12. Oktober 2020

**44. Jahrestagung der Österr. Gesellschaft für Pneumologie – „Lung on air“**

**Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht**

**Gibt es ein Post-COVID-Syndrom?**

**Es mehren sich Berichte über mögliche Langzeitfolgen nach einer überstandenen COVID-19-Erkrankung. Für kritisch kranke COVID-19-Patienten könnte das Überleben der Akutphase also eventuell nur die Bewältigung der ersten Etappe eines insgesamt langen und herausfordernden Weges sein. Das Auftreten körperlicher, kognitiver und psychologischer Folgen ist realistisch. Gerade schwere COVID-19-Verläufe mit komplizierten Intensiv-Aufenthalten und längeren Zeiten mechanischer Beatmung sind ein plausibler Risikofaktor für Folgeerscheinungen bzw. fortbestehende Symptome. Kann man also tatsächlich von einem „Post-COVID-Syndrom“ sprechen und welche Symptome würde man darunter subsumieren? Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht, Generalsekretär der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, präsentierte diesbezügliche Erkenntnisse und erläuterte seine daraus gezogenen Schlüsse im Rahmen einer Pressekonferenz anlässlich der 44. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie.**

Unter dem aus dem Griechischen kommenden Begriff **„Syndrom“** verstehen wir in der Medizin das Zusammentreffen bzw. gemeinsame Bestehen mehrerer Symptome, die durch das gleiche Krankheitsgeschehen verursacht werden. Ein ‚Post-COVID-Syndrom‘ würde also zwei Umstände bedingen: einerseits das weitere Bestehen mehrerer Symptome nach Abklingen der akuten Krankheitsphase und andererseits deren gemeinsame Ursache in der ursprünglichen SARS-CoV-2-Infektion.

Und tatsächlich wird im Zusammenhang mit COVID-19-Erkrankungen sehr häufig über das Auftreten von **Fatigue**, einem Zustand größter Erschöpfung, sowie Dyspnoe, **Atemnot**, und **neuropsychologischen Symptomen** berichtet. In Abhängigkeit der jeweiligen Studienpopulation werden solche Symptome bei 35% der ambulant behandelten COVID-Patienten[[1]](#endnote-1) und bei 87% bei Hospitalisierten[[2]](#endnote-2) gesehen.“

Dass kritisch kranke Patienten oftmals über einen längeren Zeitraum nach ihrer Krankenhausentlassung noch funktionelle Einschränkungen erleben, in vielen Fällen sogar über die Dauer von mehreren Jahren, ist nicht neu.[[3]](#endnote-3) So fiel z.B. nach der SARS-Pandemie von 2003 auf, dass immer wieder Menschen auch Monate und Jahre nach der Infektion mit dem Virus noch gesundheitliche Probleme hatten, an Fatigue litten bzw. sogar noch nach einem Reha-Programm Beschwerden hatten, die unter dem Namen chronisches Post-SARS-Syndrom zusammengefasst wurden.“

**Fatique-Syndrom – schweres Erschöpfungssyndrom als Spätfolge von COVID-19?**

Das SARS-1-Virus, Erreger des Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms (auf Englisch: *Severe acute respiratory response syndrome, SARS*) ist dem gegenwärtigen Coronavirus sehr ähnlich. In einer Untersuchung, für die SARS-Überlebende aus Hong Kong vier Jahre nach der Infektion befragt wurden, gaben 40% an, noch immer unter Fatigue zu leiden.[[4]](#endnote-4)

In einer anderen Untersuchung[[5]](#endnote-5) klagten die Betroffenen neben anhaltender Fatigue über diffuse Muskelschmerzen, Schwäche, Depressionen und nicht erholsamen Schlaf. Die Beschwerden wurden unter dem Namen chronisches Post-SARS-Syndrom zusammengefasst.[[6]](#endnote-6)

All diese Beschwerden ähneln in ihrer Kombination jenen, von denen auch Menschen mit dem chronischen Fatigue-Syndrom (CFS) berichten. Dabei handelt es sich um einen Erschöpfungszustand, der nach schweren Infekten oder im Zuge einer Krebserkrankung auftreten kann. Die bleierne Müdigkeit ist weder durch Schlaf oder lange Ruhephasen zu verbessern; Betroffene haben oft Probleme, ihren Alltag zu bewältigen. Vom chronischen Fatique-Syndrom spricht man, wenn die Beschwerden mindestens sechs Monate andauern. Da viele COVID-19-Fälle aber noch nicht so lange zurückliegen, spricht man aktuell besser von **postinfektiöser Fatigue**.

**Zellen im Winterschlaf**

Doch was verursacht diese oftmals geschilderte bleierne, anhaltende Müdigkeit und schwere Abgeschlagenheit? Es dürfte eine Reihe von Gründen sein: So scheinen Veränderungen des Stoffwechsels und des Hormonhaushalts und damit einhergehende Veränderungen der Hirnfunktion eine Rolle zu spielen, sowie Entzündungsbotenstoffe, die sich gegen den eigenen Körper richten. All dies kann zum Leiden von Patienten beitragen. Studien deuten etwa darauf hin, dass es den Zellen ihrer Körper schwerer fällt als denen von Gesunden, Energie aus verschiedenen Quellen zu gewinnen[[7]](#endnote-7) – ein wenig so, als würde sich der Körper im Winterschlaf befinden.

**Botenstoffe aus dem Gleichgewicht**

Die bei COVID-19 veränderte Stresshormonachse könnte zu den Erschöpfungs-Symptomen beitragen, denn der Level von Stresshormonen ist bei COVID-19 erniedrigt. Zur Erklärung: Das „Stresshormon Cortisol“ macht uns, sehr vereinfacht gesagt, als Gegenspieler des „Schlafhormons Melatonin“ munter und aktiviert uns. Ist der Cortisolspiegel niedrig, kann dies zu niedrigem Blutdruck und Kreislaufbeschwerden führen, die uns wiederum schlapp und erschöpft machen. Der bei COVID-19 niedrige Stresshormon-Level könnte dazu beitragen, dass die Entzündungsreaktionen bei COVID-19 so ungehindert und überschießend verlaufen können.

Auch Entzündungsbotenstoffe (Zytokine) spielen womöglich eine Rolle. Einer der Mechanismen, der COVID-19 so gefährlich macht, ist eine überschießende Immunreaktion („Zytokinsturm“). Bei Menschen, die nach einer Virusinfektion eine chronische Fatigue entwickeln, waren in der Akutphase etwa Interleukin-6 und -10 im Blut stärker erhöht, also exakt jene Botenstoffe, die für die überschießende Immunreaktion verantwortlich sind, die COVID-19 so gefährlich macht.[[8]](#endnote-8)

Und es zeigte sich: Bei postinfektiöser Fatigue sind die entzündlichen Botenstoffe teilweise noch erhöht, obwohl der Mensch schon gesundet ist – im Körper könnte also noch immer eine Entzündung schwelen.

**Veränderungen in der Hirntätigkeit**

Doch ist nicht davon auszugehen, dass eine schwelende Entzündung alleine eine postinfektiöse Fatigue erklärt. Vielmehr vermutet man, dass bestimmte Zytokine (Interferon Gamma, Interleukin 7) in der post-infektiösen Phase die Blut-Hirn-Schranke passieren könnten und im Gehirn autonome Dysfunktionen verursachen, die dann zu Störungen des Schlaf-/Wachrhythmus, Beeinträchtigungen des Konzentrations- und Erinnerungsvermögens sowie Müdigkeit und Antriebslosigkeit führen können.[[9]](#endnote-9)

**Organschäden, Depression und Ängstlichkeit**

Veränderung in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes wiederum, die im Rahmen von COVID-19 auftreten, können zu den gefürchteten Komplikationen Lungeninfarkt und Schlaganfall sowie Verschlüssen kleinster Gefäße führen. Selbstverständlich rufen solche Ereignisse eine Vielzahl an dauerhaften Organschäden hervor.

Selbst wenn sich Betroffene körperlich wieder erholen, so sind sie eventuell besonders gefährdet, an langanhaltenden mentalen Gesundheitsproblemen zu leiden. Bei SARS zeigten mehr als ein Drittel der Betroffenen noch ein Jahr nach körperlicher Erholung eine moderate bis schwere Depression und Ängstlichkeit.[[10]](#endnote-10)

Es ist schon lange bekannt, dass Menschen, die ein Atemnotsyndrom, auch ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) oder Lungenversagen genannt, erleiden, noch Jahre danach an mentalen Gesundheitsproblemen bzw. einer reduzierten Lebensqualität leiden können. Auch Menschen, die einen längeren Zeitraum auf einer Intensivstation verbringen mussten, haben oft noch langanhaltende kognitive, psychologische und physische Beschwerden (Post-Intensive-Care Syndrom, PICS). Da ein schwerer COVID-19-Verlauf meist sowohl ein ARDS verursacht und einen langen Intensivaufenthalt bedingt, ist verständlich, dass diese Langzeitfolgen auch COVID-19-Patienten betreffen können.

**Vom „Zytokinsturm“ zur „stillen“ Entzündung**

Inzwischen ist bekannt, dass eine SARS-CoV-2-Infektion eine starke und oftmals unkontrollierte Entzündungsantwort auslösen kann, die zur Schädigung von Gewebe führt. Diese als „Zytokinsturm“ bezeichnete schwere, systemische, also den gesamten Körper betreffende, Entzündung kann übrigens bei allen Altersgruppen vorkommen, auch bei Kindern (Ähnlichkeiten zum Kawasaki-Syndrom wurden vielfach beschrieben).

Man vermutet, dass es dann nach einer COVID-Erkrankung zu einer chronischen, per se symptomlosen systemischen Entzündung kommen kann, wie dies auch im Alterungsprozess beobachtbar ist. Diese „stille“ Entzündung kann das Potenzial haben, bestehende Komorbiditäten zu verschlechtern und altersabhängige Probleme zu verstärken.[[11]](#endnote-11)

**SARS-CoV-2-Infktion hinterlässt Spuren**

Bei **ARDS** (unabhängig von der Ursache) muss bei zumindest 25% der Überlebenden mit bleibenden Folgen im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung bzw. Lungenerkrankung gerechnet werden.[[12]](#endnote-12) Inwieweit das Lungengewebe nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion geschädigt wird bzw. bleibt, hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Zu den wichtigsten zählen dabei das Alter des Patienten, vorhandene Grunderkrankungen, Raucherstatus, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Schwere der akuten Erkrankung, beispielsweise ob der Patient intensivmedizinisch versorgt werden musste, sowie die Art der verabreichten medikamentösen Therapie.[[13]](#endnote-13)

Interessanterweise können Spuren der Erkrankung, die in bildgebenden Verfahren eindeutig zu sehen sind (z.B. Verformung des Lungenparenchyms), oder gemessene Einschränkungen der Lungenfunktion für den Patienten ohne Symptome bleiben.

**Resümee**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in Summe ausreichend Hinweise bestehen, um die Folgeerscheinungen einer COVID-19-Erkrankung als „Post-COVID-Syndrom“ bezeichnen zu können. Günstig für die vollständige und rasche Genesung sowie die Linderung eines Post-COVID-Syndroms kann sich eine gezielte Rehabilitation auswirken.

Mit oder ohne erkennbarem Post-COVID-Syndrom: Es sind jedenfalls alle Anstrengungen gerechtfertigt, die eine vollständige funktionelle Wiederherstellung und eine Rückkehr in ein Leben nach Corona ermöglichen.

**Erfolgversprechende Medikamente bei COVID-19**

Alle Schutzmaßnahmen und Vorkehrungen, die weltweit im Kampf gegen COVID-19 getroffen werden, stellen in erster Linie eine Überbrückung dar, bis eine Impfung und/oder wirksame Medikamente gegen COVID-19 entwickelt werden. Und obwohl die Entwicklung von Impfstoffen gegen das neue Coronavirus rasant voranschreitet, wird es noch einige Zeit dauern, bis ein Impfstoff zugelassen und in benötigter Menge vorhanden sein wird.

Umso wichtiger ist die Behandlung der Erkrankung. Und angesichts der beispiellosen globalen Anstrengungen und erster vielversprechender Erfolge stehen die Chancen gut, vielleicht schon im ersten Quartal des kommenden Jahres einen Durchbruch in der medikamentösen Therapie von COVID-19 zu erlangen.

Das Hauptaugenmerk wird dabei auf Medikamente gerichtet, die für andere Indikationen zugelassen und gut bekannt sind und die nun „umfunktioniert“ werden können (Repurposing).

Die bisher erfolgversprechendsten Medikamenten sind folgende drei.

**Remdesivir. Wirkweise: Antiviral.** Ursprünglich gegen Ebola entwickelt, richtet sich das Medikament direkt gegen das Virus, in dem es die Virusreplikation, also die Vermehrung der Viren, weitgehend unterbindet. Remdesivir ist geeignet, die Krankheitsdauer um einige Tage zu verkürzen. Remdesivir ist von FDA (USA) und EMA (Europa) zur Therapie von COVID-19 zugelassen. Dieses Medikament wird in der Frühphase der Erkrankung kritisch kranken Patienten, die sauerstoffpflichtig sind, intravenös verabreicht. Patienten, die nicht auf der Intensivstation betreut werden, erhalten das Medikament für 5 Tage, jene, die auf der Intensivstation liegen, meist über 10 Tage.

**Dexametason. Wirkweise: Entzündungshemmend.** Dieses Kortisonpräparat kommt in der zweiten Phase der Erkrankung zum Einsatz. Ein Grund für gefährliche COVID-19-Verläufe ist eine überschießende Reaktion des Immunsystems, bei der Zytokine (Proteine, die die Abwehr von Krankheitserregern steuern, vorwiegend Interleukine) unkontrolliert freigesetzt werden. Um diesen „Zytokinsturm“ zu dämpfen, kommt Dexametason zum Einsatz. Erste Daten deuten darauf hin, dass der Einsatz dieses Medikamentes die Sterblichkeit von kritisch Kranken, die auf der Intensivstation liegen und Sauerstoff benötigen, reduzieren kann. Allerdings sind hier noch nicht alle Fragen beantwortet, zumal unlängst eine Arbeit aus Brasilien ausschließlich bei älteren Erwachsenen einen Vorteil zeigen konnte. Zurzeit werden in Österreich COVID-19-Patienten mit passender Indikation rund eine Woche mit diesem Medikament behandelt.

**APN01. „Penninger-Medikament“. Wirkweise: Antiviral.** „Wir versperren dem Virus die Tür und schützen die Organe“,erläutert der nun in Kanada tätige Österreicher Prof. Dr. Josef Penninger die zugrundliegende Idee. Bei dem im Rahmen der Forschung um die Coronaviruserkrankungen SARS und MERS entwickelten Wirkstoff handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes lösliches ACE. ACE (Angiotensin Converting Enzyme) ist ein Enzym, das vorwiegend in den Endothelzellen der Lunge gebildet wird und ein wichtiger Baustein in einem komplexen Hormonsystem ist, der unter anderem für die Blutdruckregulation sowie den Wasser- und Elektrolythaushalt mitverantwortlich ist.

APN01 soll zum einen die Viren abfangen und damit am Eintritt in die Zellen hindern. Zum anderen bleibt die ACE2-Enzymfunktion erhalten, sodass es, wie körpereigenes ACE; Angiotensin II abbauen kann. Dadurch sollen entzündliche Reaktionen in der Lunge und damit akute Lungenschäden (ALI) und ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) verhindert werden.

Erste Fallberichte zeigen vielversprechende Ergebnisse: klinische Verbesserung, rapide Verringerung der Viruslast und der Entzündungsmediatoren sowie Entwicklung spezieller Antikörper, die die Virusvermehrung hemmen.

Ob das Medikament „hält, was es verspricht“ wird zurzeit in einer Phase-II-Studie überprüft, an der als eines von 16 Krankenhäusern auch das Kepler Universitätsklinikum Linz teilnimmt. Die Studie läuft noch. Eine erste Auswertung wird aber heuer noch erwartet.

**(Re)Konvaleszenten Plasma. Wirkweise: Passive Immunisierung.** Dabei werden Antikörper von Genesenen an COVID-19-Patienten transfundiert, die selbst noch keine Antikörper gebildet haben. Dadurch können Schwere und Dauer der Erkrankung positiv beeinflusst werden.

Es werden auch noch diverse andere Medikamente hinsichtlich eines „Repurposing“ untersucht. So zum Beispiel Immunmodulatoren, die gegen Rheumatoide Arthritis oder entzündliche Darmerkankungen entwickelt wurden und die nun gegen die überschießende Entzündungsreaktion zum Einsatz kommen sollen. Anti-Interleukin 6 zum Beispiel hat zumindest in Fallberichten günstige Effekte auf Patienten auf der Intensivstation mit zunehmendem Sauerstoffbedarf und/oder künstlicher Beatmung gezeigt. Zuvor muss allerdings mittels Laboranalyse überprüft werden, ob es im Zytokinsturm Hinweise auf hochreguliertes Interleukin 6 gibt.

Abschließend kann gesagt werden: Im Moment gibt es noch kein verlässlich wirksames, zugelassenes Präparat, das allen Betroffen helfen kann. Aber – dank des Repurposing bekannter Medikamente und internationaler sowie interdisziplinärer Forschungsanstrengungen können wir schon sehr viel mehr auch bei schweren COVID-19-Verläufen bewirken als am Anfang der Pandemie vor rund einem halben Jahr. Und wir lernen ständig dazu und verstehen immer besser, welcher Patient von welchem Präparat bzw. welcher Kombination am besten profitiert. Je besser uns dies gelingt, desto mehr wird die Erkrankung ihren Schrecken verlieren.

*\* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf eine gendergerechte Schreibweise verzichtet. Sofern nicht anders vermerkt, gelten alle Bezeichnungen sowohl für Frauen als auch für Männer.*

Weitere Pressetexte zu Themen des Kongresses finden Sie laufend aktualisiert unter: www.ogp.at/category/presse/medienaussendungen

**Kontakt**

**Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht**Generalsekretär der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie  
Vorstand der Klinik für Lungenheilkunde  
Kepler Universitätsklinikum, Med Campus III.  
Krankenhausstraße 9  
4021 Linz / Austria  
Stv. Dekan für Lehre und Studierende, Medizinische Fakultät, Johannes Kepler Universität  
T [+43 (0)5 7680 83 – 0](tel:+4357680830)

**Rückfragen Presse**

**Urban & Schenk medical media consulting**

Barbara Urban: +43 664/41 69 4 59, [barbara.urban](mailto:barbara.urban)@medical-media-consulting.at

Mag. Harald Schenk: +43 664/160 75 99, [harald.schenk@medical-media-consulting.at](mailto:harald.schenk@medical-media-consulting.at)

[www.medical-media-consulting.at](http://www.medical-media-consulting.at)

1. Tenforde MW. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69. [↑](#endnote-ref-1)
2. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603–5. [↑](#endnote-ref-2)
3. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1626–35. [↑](#endnote-ref-3)
4. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. Arch Intern Med. 2009;169(22):2142-2147. doi:10.1001/archinternmed.2009.384 [↑](#endnote-ref-4)
5. Diese Symptome wurden vom Schlaf- und Schmerzforscher Harvey Moldofsky im Gespräch mit SARS-Überlebenden, die selbst nach einem Reha-Programm nicht wieder arbeiten konnten, identifiziert. [↑](#endnote-ref-5)
6. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. BMC Neurol. 2011;11:37. Published 2011 Mar 24. doi:10.1186/1471-2377-11-37 [↑](#endnote-ref-6)
7. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome [published correction appears in Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 May 2;114(18):E3749]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(37):E5472-E5480. doi:10.1073/pnas.1607571113 [↑](#endnote-ref-7)
8. Russell A, Hepgul N, Nikkheslat N, et al. Persistent fatigue induced by interferon-alpha: a novel, inflammation-based, proxy model of chronic fatigue syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2019;100:276-285. [↑](#endnote-ref-8)
9. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. Med Hypotheses. 2020;144:110055. doi:10.1016/j.mehy.2020.110055 [↑](#endnote-ref-9)
10. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, et al. Stress and Psychological Distress among SARS Survivors 1 Year after the Outbreak. Can J Psychiatry. 2007;52:233-40. [↑](#endnote-ref-10)
11. Bektas A, Schurman SH, Franceschi C, Ferrucci L. A public health perspective of aging: do hyper-inflammatory syndromes such as COVID-19, SARS, ARDS, cytokine storm syndrome, and post-ICU syndrome accelerate short- and long-term inflammaging?. Immun Ageing. 2020;17:23. Published 2020 Aug 24. doi:10.1186/s12979-020-00196-8 [↑](#endnote-ref-11)
12. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R 3rd, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. Crit Care Med. 2013;41(2):445-456. doi:10.1097/CCM.0b013e31826a5062 [↑](#endnote-ref-12)
13. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H, Chen W. Follow-up Study on Pulmonary Function and Lung Radiographic Changes in Rehabilitating Severe Acute Respiratory Syndrome Patients After Discharge. Chest. 2005; 127:2119-2124 [↑](#endnote-ref-13)