

Kardiologie 2025 · 19:28–41
<https://doi.org/10.1007/s12181-024-00722-8>
 Angenommen: 17. Dezember 2024
 Online publiziert: 3. Februar 2025
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2025



Positionspapier zum Post-COVID-Syndrom

Aus der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK

E. Schieffer¹ · D. Hilfiker-Kleiner² · A. Schlitt³ · U. Laufs⁴ · L. Eckardt^{5,6} · B. Schieffer¹

¹ Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg, Deutschland

² Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

³ Paracelsus Harzlinik Bad Suderode, Quedlinburg, Deutschland

⁴ Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁵ Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kardiologie II – Rhythmologie, Münster, Deutschland

⁶ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland



Zusammenfassung

Das Post-COVID-Syndrom (PCS) definiert sich durch lang anhaltende (> 12 Wochen) Symptome nach einer SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)-Infektion, die durch keine andere Erkrankung erklärbar sind. Das PCS wird aktuell als ein Multiorgansyndrom unklarer Ätiologie und Relevanz verstanden. Es ist unklar, ob die berichteten Beschwerden spezifisch durch SARS-CoV-2 hervorgerufen werden oder ob andere oder zusätzliche virale oder nichtvirale Ursachen (u. a. psychosomatische Faktoren) zugrunde liegen. Kardiale Symptome können Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Palpitationen sein. Typischerweise findet sich in der kardiologischen Routineabklärung kein auffälliger Befund. Differenzialdiagnostisch muss an eine myokardiale Beteiligung im Sinne einer Perimyokarditis durch SARS-CoV-2 mit entsprechender NT-proBNP- und Troponin-Erhöhung sowie Pathologien im Kardio-MRT gedacht werden. Unspezifische Symptome sind weiterhin die zeitversetzte Abgeschlagenheit nach Belastungen, die sog. „post exertional malaise“ (PEM) oder das posturale Tachykardiesyndrom (POTS). Spezifische Biomarker zum Nachweis eines PCS existieren bislang nicht. Die Genese der häufig undulierenden Symptome ist bislang nicht ausreichend verstanden. Hinweise deuten auf eine systemische endotheliale Funktionsstörung sowie eine Fehlregulation des Immunsystems hin, die zu metabolischen, endokrinologischen und neurokognitiven Störungen beitragen. Patienten mit PCS können von körperlicher Aktivität profitieren. Spezifische pharmakologische Therapien mit Wirksamkeitsbeleg sind nicht bekannt.

Schlüsselwörter

Myokarditis · Plötzlicher Herztod · Kardiovaskuläre Prävention · POTS (posturales Tachykardiesyndrom) · ME/CFS

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Präambel

Dieses Positionspapier fasst den aktuellen wissenschaftlichen Stand der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des als Post-COVID-Syndrom (PCS) bezeichneten, postviralen Zustands nach einer SARS-CoV-2-Infektion aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zusammen.

Einleitung

Das Post-COVID-Syndrom (PCS) wird definiert als persistierende Beschwerden, die auch 3 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion vorliegen, mindestens 2 Monate anhalten und nicht durch eine andere Ursache erklärbar sind. Die WHO hat den Begriff „post-acute sequelae after SARS-

Tab. 1 Liste möglicher beteiligter Organsysteme und Symptome nach einer SARS-CoV-2 Infektion	
Organe	Symptome
Kardiovaskulär	Palpitationen
	Angina pectoris
	Orthostatische Beschwerden
Neurologisch	Kopfschmerzen
	Schlafstörungen
	Geruchs-, Geschmacksstörungen
	Kognitionsstörungen
Pulmonal	Dyspnoe
	Husten
Gastroenterologisch	Bauchschmerzen
	Diarrhö
Psychiatrisch	Depression
	Angst
Dermatologisch	Flush, Rötung

CoV-2 infection“ (PASC) eingeführt, der zunehmend in der Literatur genutzt wird [1].

Eine Vielzahl an unspezifischen Symptomen ist beschrieben worden, die in wechselnder klinischer Ausprägung auftreten können und sich unter Beteiligung der Organe einteilen lassen in kardiovaskuläre (Thoraxschmerzen, Tachykardien, Palpitationen, Schwindel), pulmonale (Dyspnoe, Husten), gastrointestinale (Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit), neuropsychiatrische (Fatigue, posttraumatische Belastungsstörung, Angststörung, Depression, Schlafstörungen, Brain Fog, Schwindel, Wortfindungsstörungen, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen, neuropathische Schmerzen), muskuloskeletale (Myalgien, Arthralgien) oder auch dermatologische Symptome (■ Tab. 1; [2]).

Die WHO schätzt die Inzidenz zwischen 10 und 20 % aller Infektionen [3], eine Zahl, die für Deutschland nicht bestätigt werden kann, da systematische Erhebungen fehlen. Die Begriffe Post COVID und Long COVID wurden in der Vergangenheit häufig synonym verwendet, inzwischen werden allerdings als Long COVID gesundheitliche Beschwerden, die 4 bis 12 Wochen nach einer akuten COVID-19-Erkrankung vorliegen, definiert.

Während nach der ersten SARS-CoV-2-Welle im Jahr 2020 insbesondere schwere klinische Verläufe mit prolongierten Beschwerden auftraten, die meist als Post-Intensive-Care-Syndrom imponierten, entwickelte sich allmählich die Erkenntnis,

dass ein postvirales Krankheitsbild nach der Infektion mit SARS-CoV-2 auch nach leichten und moderaten Verläufen existiert und auch junge, bis dahin gesunde Menschen treffen kann, die keine erkennbaren Risikofaktoren aufwiesen. Das PCS gehört damit zu den postinfektiösen Symptomenkomplexen, deren Dimension unser Gesundheitssystem sowie unseren Arbeitsmarkt vor große Herausforderungen stellt. Der Symptomenkomplex beinhaltet bisher noch unzureichend bekannte unspezifische Symptome wie die „post-exertional malaise“ (PEM) und das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS).

Ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben Männer, ältere Personen, Raucher sowie Patienten mit Vorerkrankungen und Tumoren [4–6]. Bereits zu Beginn der Pandemie zeigte sich, dass Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, arterieller Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus häufiger einen schweren Verlauf hatten [7]. Auch ein erniedrigtes Apolipoprotein A1 sowie das Vorhandensein des *APOEε4*-Gens wurden mit einem schweren Verlauf assoziiert [8]. Das PCS kann nach einem schweren Verlauf, aber auch nach leichten und asymptomatischen Infektionen [9] sowie bei jüngeren Erwachsenen und Kindern ohne erkennbare vorbestehende Risikofaktoren auftreten [10]. Zahlen zur Prävalenz des PCS variieren. So zeigten sich 8 Monate nach einer Infektion bei 15 % der Betroffenen Beschwerden wie Fatigue, Dyspnoe,

Geschmacks- und Geruchsstörungen [11]. In einer Erhebung aus Wuhan fand sich 6 Monate nach einer Infektion bei 68 % von 1650 Patienten mindestens ein persistierendes Symptom [12]. In einer retrospektiven Kohortenanalyse aus Japan weisen 3 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion 47,6 % der Infizierten typische Symptome eines PCS auf, nach einem Jahr noch 31 % [13]. Eine britische Analyse mit Daten von 1,1 Mio. Versicherten weist auf eine Inzidenz von 7,8–17 % hin, wobei alltagslimitierende Symptome bei 1,2–4,8 % vorlagen [14]. In einer schwedischen Studie aus dem Jahr 2023 zeigte sich ein PCS bei 0,4 % der Geimpften und 1,4 % der Ungeimpften, die sich zwischen Dezember 2020 und Februar 2022 mit SARS-CoV-2 infiziert hatten [15]. Das Risiko reduzierte sich mit der Anzahl der Impfungen.

Unterschiedliche SARS-CoV-2-Varianten, Reinfektionen und Therapien scheinen sich auf die Inzidenz des PCS auszuwirken [9]. In der Recover-Studie war die Inzidenz nach einer Omikron-Infektion geringer im Vergleich zu vorherigen Varianten (10 % vs. 35 %) und das Risiko durch eine Reinfektion um 20 % erhöht [16]. Eine abnehmende Inzidenz des PCS zeigte sich auch in der US-amerikanischen Veteranen-Studie (erste Virusvariante 10,4 %, Delta 9,5 %, Omikron 7,7 % bei den Ungeimpften; bei Geimpften: Delta 5,3 %, Omikron 3,5 %) [17].

Als pathophysiologische Ursachen für ein PCS werden Virus- und Virusfragmentpersistenz, prokoagulatorische Effekte, Immundysfunktion, Reaktivierung von Viren wie EBV, Mikrobiomveränderungen sowie metabolische Störungen diskutiert [18–21]. Im Dezember 2020 standen die ersten mRNA-Impfstoffe zur Verfügung. Es zeichnete sich aber ab, dass auch nach einer SARS-CoV-2-Impfung Symptome auftreten können, die einem PCS ähneln [22].

Mit dem vorliegenden Positionspapier wird auf pathophysiologische, diagnostische und therapeutische Aspekte des PCS eingegangen, wobei der Schwerpunkt auf der kardiovaskulären Beteiligung liegt.

Pathophysiologische Mechanismen

Renin-Angiotensin-System

Das SARS-CoV-2-Spike-Protein bindet an „angiotensin-converting enzyme 2“ (ACE2) und greift damit in das Renin-Angiotensin-System (RAS) ein [23]. Dieses besteht aus 2 Achsen: der proinflammatorischen ACE/AngII/AT1R („angiotensin-converting enzyme“/Angiotensin II/Angiotensin2-Typ-1-Rezeptor)- und der gegenregulatorischen ACE2-Ang(1-7)-MAS („angiotensin-converting enzyme 2“/Angiotensin [1-7]/MAS-Rezeptor)-Achse. Durch Bindung des Spike-Proteins an ACE2 und Aufnahme in die Zelle kann eine Dysregulation der beiden Achsen entstehen, indem mehr Angiotensin II an den AT1R bindet und damit die proinflammatorische ACE/AngII/AT1R-Achse aktiviert wird.

SARS-CoV-2 ist ein von einer Lipidhülle ummanteltes Einzelstrang-RNA-Virus. Die Haupteintrittspforte stellt die Bindung des Spike-Proteins an das ACE2 dar [23]. Die Spaltung des Spike-Proteins in 2 Teile (S1/S2) mittels Furin und die humane, zelleigene Protease TMPRSS2 („transmembrane protease serine 2“) ermöglichen die Einschleusung der S1-Untereinheit in die Zelle. Neben dem ACE2 ist die Aufnahme des Virus auch durch Bindung an Neupilin 1 (NRP1) möglich. NRP1 ist ein Glykoprotein, das von Endothelzellen, Immunzellen und glatten Gefäßmuskelzellen exprimiert wird [23, 24]. ACE2 befindet sich u. a. auf Endothelzellen, Alveolarzellen, Kardiomyozyten, Perizyten, den Zellen der glatten Gefäßmuskulatur [25, 26], Enterozyten des Dünndarms sowie den proximalen Tubuluszellen der Niere [27, 28]. Die Aufnahme des Spike-Proteins in die verschiedenen Zelltypen könnte eine Erklärung für die Vielfalt der unterschiedlichen Organbeteiligungen und Symptome sein [29].

Aufgrund der unmittelbaren Beteiligung des RAS wurde bereits zu Beginn der Pandemie die Sicherheit der Einnahme von ACE-Hemmern (ACEI) und AT-1-Rezeptor-Blockern (ARB) diskutiert. Die DGK [30] empfahl damals, die Einnahme nicht zu unterbrechen. In einer Metaanalyse von 28 Artikeln zeigten sich unter Einnahme von ACEI oder ARB während

einer SARS-CoV-2-Infektion ein geringeres Mortalitätsrisiko und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt [31].

Eine Arbeitsgruppe der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft hat bereits 2021 auf die möglicherweise mit COVID-19 ausgelösten pathophysiologischen Störungen wie chronische Inflammation, Endothelfunktions- und Mikrozirkulationsstörungen sowie thrombotisch/thrombembolische Risiken hingewiesen [20], auf die im Folgenden weiter eingegangen wird.

Inflammation

Das Zytokinmuster von Patienten mit PCS weist auf eine persistierende, niedrigschwellige Inflammation hin. In einer sehr kleinen Kohorte ($N=12$) zeigten sich 7 bis 11 Monate nach einer Infektion bei Patienten mit PCS erhöhte Werte für IFN- α , TNF- α , G-CSF, IL-17A, IL-6, IL-1 β , IL-13 und ein erniedrigter IP-10-Wert im Vergleich zu einer präpandemischen Kontrollgruppe [32]. In einer weiteren Studie fanden sich erhöhte Spiegel für MCP-1 (Monozyten-Chemoattractant-Protein-1) und PDGF-BB („platelet-derived growth factor-BB“) bei Patienten mit PCS [33]. Schultheiß et al. beschreiben erhöhte IL-1beta, IL-6 und TNF- α -Spiegel bei 333 PCS-Betroffenen, die 10 Monate zuvor eine zumeist milde Infektion hatten [34]. Das PCS kann jedoch auch mit normalen Inflammationsmarkern einhergehen, sodass sich hieraus bisher kein Biomarkerpanel entwickeln ließ. Auch erhöhte Endothelin- und erniedrigte Angiotensin II- und NOx-Spiegel werden beschrieben [35, 36]. Unterschiedliche Kohorten (leicht, moderat oder schwerer COVID-Verlauf, Begleiterkrankungen etc.) oder der Zeitpunkt der Blutabnahme könnten den unterschiedlichen Ergebnissen der Inflammationsparameter zugrunde liegen. Zusammengefasst existiert trotz sehr umfangreicher Untersuchungen kein Hinweis auf einen oder mehrere spezifische Biomarker für PCS.

Viruspersistenz und Virusreaktivierung

Als eine der zugrunde liegenden Mechanismen des PCS wird eine Persistenz von replizierenden SARS-CoV-2-Viren oder nicht

replizierenden Virusfragmenten diskutiert, da diese auch Monate nach der Infektion nachgewiesen werden konnten [18, 37, 38]. Die Liste reicht vom Nachweis des Spike-Proteins im Plasma über Stuhlproben, aber auch in Gewebeproben des Darms, der Gallenblase sowie in den Tonsillen und dem Gehirn. So konnte mittels PCR in 32 von 46 Darmbiopsien SARS-CoV-2-RNA im Durchschnitt 7 Monate nach der Infektion nachgewiesen werden [39]. Patterson et al. konnten SARS-CoV-2-S1-Spike-Fragmente bis zu 15 Monate nach einer Infektion in nichtklassischen Monozyten (CD14Lo, CD16+) nachweisen [40]. Der Nachweis in Monozyten, aber auch in Granulozyten konnte auch von anderen nachgewiesen werden [41].

Virusreaktivierungen, wie sie inzwischen für humane Herpesviren beschrieben sind, sind möglicherweise auch für die Entwicklung eines PCS (mit)verantwortlich und beinhalten: Herpes-simplex-Viren, Varizella-Zoster-Viren, Epstein-Barr-Viren, Zytomegalieviren, HHV-6, HHV-7, „Kaposi's Sarcoma“-assoziiertes Herpesvirus [42–47]. Peluso et al. fanden ca. 4 Monate nach einer Infektion erhöhte EBNA-IgG-Titer, die mit der klinischen Fatigue-Symptomatik korrelierten, jedoch fanden sich keine Zeichen einer persistierenden EBV-Virämie [48]. Hinweise für eine Viruspersistenz (SARS-CoV-2, EBV, CMV, HSV2) fanden sich mit einer neuen Methode bei ca. 60% von PCS-Betroffenen [49].

Pathophysiologisch könnten die Persistenz von SARS-CoV-2-Viren oder Fragmenten sowie Virusreaktivierungen eine chronische Dysregulation des Immunsystems verursachen, die über eine Zytokin-freisetzung eine unterschwellige chronische Inflammation unterhält [32]. Aber auch direkte Wirkungen des Spike-Proteins auf Endothelzellen, RAS-Dysbalancen oder Konglomerate aus SARS-CoV-2-Fragmenten mit Doppelstrang-RNA könnten an der Entwicklung des PCS beteiligt sein [50, 51].

Zusammenfassend konnte keine dieser Hypothesen bislang bewiesen und stabil reproduziert werden. Die Hypothesen sind von akademischer Relevanz, eine Untersuchung dieser Parameter bei Patienten mit Verdacht auf PCS ist außerhalb von Studien nicht indiziert.

Immunologische Prozesse

Wie die meisten viralen Infektionen kann auch SARS-CoV-2 in Einzelfällen zu länger anhaltenden immunologischen Störungen führen, die Inflammation, Autoimmunerkrankungen und immunthrombotische Ereignisse induzieren. Yin et al. berichten über Zeichen der Inflammation und Immundysregulation mit einer Dysbalance der zellulären und humoralen Immunantwort 8 Monate nach einer Infektion, die mit erhöhten T-Zellen, erschöpften SARS-CoV-2-spezifischen CD8⁺-T-Zellen und erhöhten SARS-CoV-2-Antikörperspiegel einherging [52].

Autoimmunprozesse sind nach einer SARS-CoV-2-Infektion beschrieben worden [53, 54] und sind mit dem PCS assoziiert. Ursächlich werden eine Virus-induzierte Überstimulation des Immunsystems, eine chronische Zytokinbedingte Inflammation und molekulare Ähnlichkeiten zwischen Virusantigenen und humanen Antigenen diskutiert. Ein Zusammenhang zwischen Virusreaktivierung und Autoimmunerkrankungen wurde auch für eine EBV-Infektion und das Auftreten einer multiplen Sklerose beschrieben [55].

Autoantikörper (AAK) gegen G-Proteingekoppelte Rezeptoren (GPCR) wie ACE2, alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren, Angiotensin 1-, Endothelin- und Muskarinrezeptoren sind nach SARS-CoV-2-Infektion gefunden worden und korrelieren teilweise mit Symptomen wie POTS, autonomen Dysregulationen und Fatigue [56–59]. Da diese AAK Systeme adressieren, die an der Regulation von Gefäßen, Nerven und Muskeln beteiligt sind, wurde bereits zu Beginn der Pandemie eine pathophysiologische Relevanz dieser AAK vermutet [57]. Bisher gibt es jedoch keinen Hinweis für einen kausalen Zusammenhang. Möglicherweise sind sie nicht kausal, sondern liefern einen Hinweis für das Ausmaß der immunologischen Störung oder der zellulären Schädigung. Darüber hinaus sei bemerkt, dass AAK auch bei gesunden Probanden auftreten können [57]. Zusammenfassend mehren sich Hinweise für die Bedeutung immunologischer Faktoren, aber eindeutige wissenschaftliche Evidenz fehlt bislang.

Störungen der Endothelfunktion und der Mikrozirkulation

Da SARS-CoV-2 auch Endothelzellen infizieren kann, könnte PCS auch mit regionalen oder systemischen Endothelfunktionsstörungen, respektive Störungen der Mikrozirkulation einhergehen. AAK gegen GPCR, insbesondere Seropositivität für α 1-adrenerge AAB, AT1-AAB, MAS-AAB und β 2-adrenerge AAB wurden zu einer gestörten Mikrozirkulation, messbar in der Retina von Patienten mit PCS, assoziiert [60].

Eine durch eine akute SARS-CoV-2 ausgelöste endotheliale Dysfunktion ist möglicherweise relevant für die Gefäße des Herzens, der Lunge und des Gehirns [61]. Durch die Freisetzung inflammatorischer Zytokine und die Expression von Adhäsionsmolekülen können Entzündungszellen angelockt werden, die u. a. zu Barrierestörungen und Zellmigration führen können [62]. Die dadurch ausgelösten mikro- und makrovaskulären Störungen könnten die Funktion der betroffenen Organe beeinträchtigen und zu den vielfältigen Symptomen beim PCS beitragen [63].

Gerinnungsstörungen

Bei einigen Patienten mit PCS ist in kleineren Beobachtungsstudien eine Reihe prokoagulatorischer Effekte beschrieben worden: endotheliale Dysfunktion, Aktivierung von Thrombozyten, Komplement- und Neutrophilen sowie prothrombotisch-immunologische Prozesse [64, 65]. Pretorius et al. fanden Fibrinolyse-resistente Fibrin-Amyloid-Mikroclots bei Patienten mit akuter SARS-CoV-2-Infektion [66], als auch bei Patienten mit PCS [65]. Dysregulationen betreffen das akute Phase-Protein Serum-Amyloid-A (SAA), als auch das Plasmin-Antiplasmin-System und gehen neben Mikrothromben mit hyperaktivierten Thrombozyten bei Patienten mit PCS einher. D-Dimere und Fibrinogen, die in der Akutinfektion erhöht sind, können jedoch normal sein [65]. Darüber hinaus sind nach SARS-CoV-2-Infektion Hinweise für Störungen im Komplementsystem beschrieben worden [8]. So zeigten sich bei 166 Patienten Komplementaktivierungen mit erhöhten Werten für C1INH, C3, C5 und C9 [66], die prokoagulatorische Effekte

begünstigen könnten. Zusammengefasst liegen insgesamt keine sicher reproduzierbar nachweisbaren Gerinnungsstörungen bei Patienten mit PCS vor.

Metabolische Störungen

Die akute Infektion mit SARS-CoV-2 kann zu einer Umprogrammierung und Nutzung des Glukose-, Lipid-, und Aminosäurestoffwechsels der infizierten Zellen führen [67]. Insbesondere der Aminosäure- und Lipidstoffwechsel sind betroffen, da SARS-CoV-2 nicht nur die viruseigenen Nukleotide, sondern auch die Bestandteile der Lipidhülle, die die Nukleinsäure ummantelt, benötigt. Li et al. fanden Veränderungen im Aminosäure-, Purin-, Fettsäure- und Lipidmetabolismus 6 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion, die auf mögliche Veränderungen im Leberstoffwechsel, der Energieproduktion und inflammatorische Prozesse hinweisen [68].

Proteomanalysen nach einer SARS-CoV-2-Infektion weisen darauf hin, dass neben Veränderungen im Lipidstoffwechsel, auch die Bereiche Komplement, Koagulation, Autophagie und Lysosomenfunktion betroffen sind [8]. Während einer akuten Infektion finden sich erniedrigte Spiegel für das Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, wobei eine inverse Korrelation mit dem klinischen Schweregrad besteht [63]. Im Gegensatz dazu werden im Langzeitverlauf erhöhte Lipidwerte beschrieben. So fand sich ein Jahr nach einer SARS-CoV-2-Infektion in einer US-Veteranen-Kohorte mit ca. 52.000 Betroffenen ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Dyslipidämie mit einem erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterin, erhöhten Triglyzeriden (je ca. 25 % erhöht) und einem erniedrigten HDL-Cholesterin [69]. Aber auch in einer jüngeren Kohorte von Schweizer Armeeingehörigen zeigten sich ca. ein Jahr nach einer Corona-Infektion erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte [70]. Auch eine Glukoseintoleranz, das neue Auftreten einer Diabeteserkrankung sowie die Verschlechterung einer bestehenden diabetischen Stoffwechsellaage sind nach einer SARS-CoV-2-Infektion beschrieben worden [69, 71, 72]. Ursächlich könnte neben der durch SARS-CoV-2 ausgelösten Inflammation und den immunologischen Prozessen auch ein Befall der Beta-Zellen des Pankreas über ACE2

sein. Zusammenfassend sind die metabolischen Prozesse beim PCS nicht spezifisch und möglicherweise Folge einer chronischen Entzündungsreaktion, deren Genese Grundlage aktueller Forschung ist.

Mikrobiomdysbiose

Eine Mikrobiomdysbiose beschreibt eine Reduktion oder den Verlust der förderlichen, intestinalen Flora und das gehäufte Auftreten von pathologischen Stämmen. Auch beim PCS sind Dysbiosen beschrieben worden [73, 74], und es fanden sich Korrelationen zu klinischen Symptomen und Assoziationen zu proinflammatorischen Markern wie IL-6 und CRP [73, 75]. In einer prospektiven Untersuchung von 80 Patienten mit PCS korrelierten 6 Monate nach der Infektion neuropsychiatrische Symptome und Fatigue mit dem Vorliegen von pathogenen und opportunistischen Keimen, während Butyrat-produzierende protektive Bakterien (*Bifidobacterium pseudocatenulatum* und *Faecalibacterium Prausnitzii*) reduziert waren [74]. Neben direkten pathogenen Effekten der Dysbiose könnten Inflammation, Barrierestörungen und damit einhergehende immunologisch-inflammatorische Prozesse an der Entwicklung und Persistenz des PCS beteiligt sein [76]. Zusammenfassend ergibt sich aktuell aus diesen Beobachtungen keine diagnostische oder therapeutische Relevanz.

Klinische Symptomatik und Diagnostik

Allgemein

Ein PCS ist durch eine Vielzahl unspezifischer Symptome [77] gekennzeichnet, die mit wechselnder Intensität auftreten können. Die Vielzahl der Symptome löst häufig eine breite fachärztliche Abklärung aus, insbesondere um andere Erkrankungen auszuschließen. Davis et al. publizierten eine größere Social-Media-Umfrage unter 3762 PCS-Betroffenen, von denen 65% nach 6 Monaten noch persistierende Beschwerden wie Fatigue (80%), Post-Exertional-Malaise (73%), kognitive Einschränkungen (58%), Palpitationen (43%), Tachykardie (38%) u. a. angaben [77].

Inzwischen liegen Langzeitdaten vor, die Beschwerden und Prognose bis zu 3 Jahre nach der Infektion beschreiben. In einer Studie mit 135.161 US-Veteranen (114.864 ambulante und 20.297 stationäre COVID-19-Fälle im Jahr 2020) zeigte sich im ersten Jahr nach einer ambulant durchgemachten Infektion ein um 58% erhöhtes Mortalitätsrisiko [78], das im zweiten und dritten Jahr nicht mehr erhöht war. Unter den stationär Behandelten fanden sich ein 3fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im ersten Jahr sowie ein leicht erhöhtes Risiko bis zu 3 Jahre nach der Infektion. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die stationär Behandelten ca. 8 Jahre älter waren und mehr Komorbiditäten aufwiesen. Die Kontrollgruppe umfasste 5,2 Mio. Personen, und die Aufnahme in die Studie erfolgte 30 Tage nach der Infektion. Die Inzidenz eines PCS lag im ersten Jahr bei 212/1000, im zweiten Jahr bei 125/1000 und im dritten Jahr bei 41/1000 Personen und war für stationär behandlungspflichtige COVID-19-Fälle höher als nach mildem Verlauf. Da Letztere zahlenmäßig den größeren Anteil darstellen, stellen sie aber ca. 90% aller PCS-Patienten dar [78].

Unter den stationär Behandelten wurden auch im dritten Jahr nach der Infektion noch gehäuft kardiologische Diagnosen (Vorhofflimmern, Bradykarden, Herzinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, Perikarditis, akutes Koronarsyndrom [ACS], ventrikuläre Arrhythmien u. a.) beschrieben, während das Risiko in der Gruppe mit ambulant durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion nur im ersten Jahr für Vorhofflimmern, ACS, Perikarditis und Lungenembolie erhöht war [78]. Angina pectoris trat in beiden Gruppen während der gesamten Nachbeobachtungsphase auf, und das Risiko für einen plötzlichen Herztod war erhöht: Stationär Behandelte hatten im ersten Jahr ein 7,14fach, im zweiten Jahr ein um 2,19fach erhöhtes Risiko, während das Risiko nach ambulant behandelten COVID-19 im ersten Jahr mit $RR = 1,08$ nur diskret erhöht war. Zusammenfassend ergibt sich eine Assoziation zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und im Verlauf diagnostizierten kardiologischen Beschwerden bzw. Erkrankungen, ein kausaler Zusammenhang zwischen Virämie/Spikeprotein ist bisher nicht belegt.

Zur kardiologischen Abklärung führen insbesondere Symptome wie Dyspnoe, thorakale Beschwerden, Palpitationen und Schwindel, aber auch Fatigue. Bei einer typischen Anamnese und nach Ausschluss anderer Ursachen sollte das Vorliegen eines PCS (ICD10. U09.9!) erwogen werden.

Erhöhte Blutdruckwerte können in den ersten Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion gehäuft auftreten, insbesondere bei Patienten mit einem schwereren Verlauf der vorhergehenden Infektion [74]. Das Risiko eines arteriellen Hypertonus ist 6 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion erhöht und ist höher als nach einer Influenzainfektion [79].

Peri-/Myokarditis

In der großen US-amerikanischen Veteranen-Studie wird bei den stationär Behandelten im ersten Jahr nach einer SARS-CoV-2-Infektion ein 4fach erhöhtes Perikarditisrisiko und ein 20fach erhöhtes Risiko für eine Myokarditis beschrieben. Für die ambulant durchgemachte Infektion lag das Risiko deutlich niedriger (2fach im ersten und 2,5fach im zweiten Jahr) [78]. Im Kardio-MRT von 50 symptomatischen jungen Männern ca. 7 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion wurde bei 8% eine Myokarditis, bei einem Patienten eine Takotsubo-Kardiomyopathie und bei einem Weiteren eine biventrikuläre Funktionsstörung diagnostiziert [80]. Bei dem überwiegenden Anteil von symptomatischen PCS-Patienten fanden sich jedoch unauffällige EKG-, Echo- oder Kardio-MRT-Befunde. In einer weiteren Kardio-MRT-Studie fanden sich 6 Monate nach einer ambulant durchgemachten, milden Infektion ($n = 74$) keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe [81].

Mit der echokardiographischen Strain-Diagnostik können subklinische, myokardiale Funktionsstörungen detektiert werden. Für das PCS ist die Datenlage diesbezüglich widersprüchlich, wie in einem Review von Kersten et al. beschrieben [82]. Aktuell ergeben sich daher keine Hinweise, dass myokardiale Funktionsstörungen ein PCS verursachen bzw. ein PCS überzufällig häufig mit myokardialen Veränderungen assoziiert ist.

Ein erhöhtes Myokarditisrisiko, insbesondere in der Gruppe der 16- bis 30-

jährigen Männer ist inzwischen auch für die sehr seltenen Impfungen-assoziierten Myokarditiden (mRNA Comirnaty[®], BioNTech/Pfizer; Spikevax[®], Moderna; Protein-Impfstoff Nuvaxovid[®], Novavax; Jcovden[®], Johnson&Johnson) [83–85] beschrieben, wobei dies noch mal seltener ist als bei COVID-19-assoziierten Myokarditiden [85]. In einer israelischen Analyse [86] fand sich ebenfalls ein reduziertes Myokarditisrisiko nach einer Impfung im Vergleich zur Infektion (RR 3,24 vs. RR 18,28) und ein besseres klinisches Outcome [90]; Daten, die sich inzwischen in anderen Studien bestätigten [84, 85, 87].

Zusammengefasst zeigt die Literatur auf niedrigem Niveau eine erhöhte Rate von diagnostizierter Myokarditis nach einer SARS-CoV-2-Infektion und eine Risikoreduktion durch die Impfung.

Thrombotisch, thromboembolische Ereignisse

Das Risiko für arterielle und venöse Thromben ist bei der Subgruppe der stationär behandelten Patienten bis zu 3 Jahre nach einer SARS-CoV-2-Infektion erhöht [78, 88]. Im ersten Jahr nach der Infektion sticht das deutlich erhöhte Risiko einer Lungenembolie hervor (stationär Behandelte 12fach, ambulant 2fach) [78]. Die D-Dimere sind häufig während der akuten Infektion, wie bei anderen Erkrankungen, erhöht und weisen eine Assoziation mit einem schwereren klinischen Verlauf sowie persistierende Beschwerden auf [89]. Bei Patienten mit PCS finden sich jedoch keine Hinweise für chronisch erhöhte D-Dimere-Spiegel.

Posturales Tachykardiesyndrom

Ein häufig beschriebenes Symptom bei PCS sind inadäquate Sinustachykardien, die ohne Auffälligkeiten im Laborpanel oder in der Echokardiographie vorliegen können [90]. Eine besondere Form stellt das posturale Tachykardiesyndrom (POTS) dar. Es ist durch inadäquate Herzfrequenzanstiege ohne pathologischen Blutdruckabfall in Orthostase gekennzeichnet und häufig mit lageabhängigen Symptomen wie Schwindel assoziiert. Die Symptomatik kann von Symptomen wie Schwitzen sowie Präsynkopen/Synkopen begleitet sein. Es wird den Störungen der autonomen Dysfunk-

tion zugeordnet und kann bei neurologischen Erkrankungen wie multipler Sklerose oder Polyneuropathie auftreten. Ätiologisch könnte die erhöhte Herzfrequenz Folge einer sympathischen Aktivierung sein, die durch eine Volumenverschiebung beim Stehen auftritt, als Folge neurosympathischer oder neuroendokriner Fehlregulation. Letzteres wird untermauert durch die Arbeit von Spahic et al., die Hinweise auf eine reduzierte Reninaktivität im Stehtest bei Patienten mit POTS-Symptomatik beschreibt [91]. Eine neuroimmunologische Ursache wird diskutiert, da Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (α - und β -adrenerge Rezeptoren, Gangliosid-Acetylcholin-Rezeptoren, Angiotensin-II-Rezeptoren u. a.) gefunden wurden [57, 92, 93] und deren Höhe mit der PCS-Symptomatik korrelierte [58]. Auch nach einer SARS-CoV-2-Infektion oder -Impfung wird dieses oftmals unspezifische Syndrom diagnostiziert [94, 95]. In einer Metaanalyse zeigten sich nach einer SARS-CoV-2-Infektion unter den Ungeimpften Hinweise für eine erhöhte Inzidenz eines POTS gegenüber Geimpften (108 von 10.000 vs. 4 von 10.000) [95]. Ebenso traten in der US-amerikanischen Veteranen-Kohorte Dysautonomen gehäuft auf, wobei auch hier wieder die stationär Behandelten häufiger betroffen waren [78].

Ein Stehtest oder eine Kippstuhluntersuchung eignen sich zur Diagnostik und weisen einen positiven Befund auf, wenn die Herzfrequenz während der 10-minütigen Stehzeit über 30 Schläge pro Minute ansteigt. Zum Screening auf das Vorliegen einer autonomen Dysfunktion eignet sich der COMPASS-31-Fragebogen [96]. Auf die Notwendigkeit einer differenzialdiagnostischen Abklärung weisen Beobachtungen von Theodorescu et al. hin, die eine POTS-Symptomatik bei 10 Betroffenen nach einer Impfung analysierten und prädisponierende Konditionen wie eine vorherige COVID-19-Infektion, ein Ehlers-Danlos-Syndrom, Mastzellaktivierungssyndrom u. a. beobachteten [97].

Post-Exertional-Malaise

Patienten mit PCS berichten typischerweise über eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und eine inadäquate Erschöpfung (Fatigue) nach körperlichen oder men-

talen Belastungen. Diese tritt mitunter erst 24 h nach einer Belastung auf, kann über Stunden oder Tage anhalten und wird als Post-Exertional-Malaise (PEM) bezeichnet [102]. Das Vorliegen einer lang anhaltenden PEM-Symptomatik ist ein Charakteristikum für Patienten mit myalgischer Enzephalomyelitis/Chronic-Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und kann differenzialdiagnostisch anhand der kanadischen Konsensuskriterien abgeklärt werden. In der Befragung von Davis et al. [77] berichten ca. 74% der Betroffenen 6 Monate nach einer Infektion über das Vorliegen einer PEM-Symptomatik.

Aktuell liegen keine Biomarker vor, die ein PEM verifizieren. Wissenschaftliche Daten deuten darauf hin, dass möglicherweise Störungen im Muskelgewebe vorliegen, wie spiroergometrische Untersuchungen von Patienten mit einem PCS und PEM-Symptomatik im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten [98]. In dieser Studie fanden sich keine Hinweise für eine kardiale Genese der Leistungseinschränkung, sondern Störungen auf Skelettmuskelebene und im Sauerstoffaustausch. In den Muskelbiopsien zeigte sich bei den Patienten darüber hinaus ein höherer Anteil an glykolytischen Muskelfasern und Makrophagen. Die Succinatdehydrogenase-Aktivität als Zeichen der mitochondrialen Funktion fiel bei den PCS-Patienten nach 24 h im Gegensatz zu den Gesunden signifikant ab. Darüber hinaus fand sich mehr Amyloidablagerung im interstitiellen Gewebe bei den Patienten mit PEM-Symptomatik. Die Ergebnisse weisen damit auf strukturelle und metabolische Störungen hin, die der PEM zugrunde liegen könnten.

Dyspnoe

Nach schweren SARS-CoV-2-Verläufen finden sich gehäuft Lungenfunktionsstörungen und Auffälligkeiten im Lungen-CT. Im Gegensatz dazu finden sich bei PCS-Patienten nach mildem Verlauf häufig nur geringe Auffälligkeiten (DLCO-Diffusion geringfügig reduziert) und in der Regel kein morphologisches, pulmonales Korrelat für die Dyspnoe. Diskutiert werden eine Virus-induzierte autonome Dysfunktion mit gestörten Atemmustern, Endothelfunktionsstörungen und eine veränderte Sauerstoffdiffusion [99–102].

Therapiestrategien

Impfung

Bereits mit dem ersten Auftreten von PCS-Fällen stellte sich die Frage, ob das Auftreten durch eine SARS-CoV-2-Impfung verhindert oder dessen Auftreten weniger wahrscheinlich wird. Inzwischen liegen Daten vor, die die Vorteile der Impfung in Bezug auf PCS belegen. Thaweethai et al. berichten in der Recover-Studie, dass 2fach Geimpfte nach einer Infektion während der Omikron-Phase ein niedrigeres Risiko für ein PCS hatten als Ungeimpfte (9,7% vs. 17,9%) [16]. Ein geringeres Risiko für das Vorliegen eines PCS durch die Impfung konnte inzwischen in mehreren Studien belegt werden [41, 47, 103–108]. Unter der Annahme, dass eine SARS-CoV-2-Viruspersistenz dem PCS zugrunde liegen könnte, wurde das Outcome einer Impfung beim Vorliegen eines PCS untersucht. Aktuell ergibt sich jedoch kein sicherer Anhalt für eine klinische Besserung des PCS durch eine Impfung, allerdings ist eine abschließende Beurteilung aufgrund der limitierten Datenlage noch nicht möglich [47, 109].

Antikoagulation

Für die Antikoagulation bei stationär behandelten COVID-19-Patienten und für Patienten, die ein erhöhtes Thromboserisiko aufweisen und nach einem stationären Verlauf eine Antikoagulation erhielten, gibt es Daten, die in Therapieempfehlungen mündeten. So wird bei stationär behandelten COVID-19-Patienten die Gabe von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin (UFH/LMWH) und beim Vorliegen eines erhöhten Thromboserisiko die Gabe einer prophylaktischen Dosis Rivaroxaban für ausgewählte Patienten empfohlen [110]. Für die Gabe von Aspirin oder P2Y12-Inhibitoren während einer akuten Infektion ergaben sich keine klinischen Vorteile [110–112]. Zusammenfassend besteht deshalb keine Indikation für eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine Antikoagulation bei nicht-stationär behandelten COVID-19-Patienten und PCS.

Statine, Metformin, RAS-Hemmer

Statine weisen neben lipidsenkenden auch pleiotrope, vasoprotektive Effekte auf. Patienten, die bereits vor einer SARS-CoV-2-Infektion ein Statin einnahmen, weisen einen günstigeren Verlauf und eine geringere Mortalitätsrate auf [113–116]. Hinweise, dass die Gabe von Statinen auch bei PCS von Vorteil sein könnte, kommen aus kleinen Fallstudien. Patterson et al. berichteten, dass bei Patienten mit PCS unter der Therapie mit Mavaviroc und Pravastatin eine klinische Besserung eintrat [117]. Als Rationale einer solchen Therapie wird argumentiert, dass bei PCS eine Aktivierung von proinflammatorischen CD16⁺-Monozyten vorliegt, die CCR5 und CX3CR1-Rezeptoren exprimieren und durch Mavaviroc bzw. Pravastatin inhibiert werden. In einer Fallserie mit persistierenden Beschwerden, die nach einer Impfung und/oder Infektion auftraten, zeigten sich nach 6-wöchiger Gabe eines Statins in Kombination mit einem AT1-Rezeptor-Blocker eine klinische Besserung und in vitro ein geringeres inflammatorisches Potenzial [118]. Patienten, die bereits einen RAS-Hemmer (ACEI oder ARB) einnahmen und dann eine akute SARS-CoV-2-Infektion bekamen, zeigten ein besseres Outcome und ein reduziertes Mortalitätsrisiko [114, 119, 120].

Auch die bereits bestehende Einnahme von Metformin reduzierte das Risiko für einen schweren Verlauf während einer akuten Infektion [121, 122], was möglicherweise auf die pleiotropen Effekte des Metformins zurückzuführen ist [123]. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Metformin während der akuten Infektion mit einem reduzierten Risiko für das Vorliegen eines PCS nach 10 Monaten assoziiert war [124].

Die kombinierte Einnahme von Metformin und einem Statin, einem ACEI und einem Statin oder einem ACEI und Metformin im Vergleich zur Einnahme der Einzelsubstanzen wies darüber hinaus eine weitere Risikoreduktion auf, wie eine Evaluation einer großen Kohorte während einer akuten SARS-CoV-2-Infektion zeigte [119].

Ob Statine, RAS-Hemmer oder Metformin zur Therapie des PCS eingesetzt werden sollten, ist durch größere randomisierte Studien zu klären. Aus Beobachtungsstudien Empfehlungen zu generieren ist

nur sehr eingeschränkt möglich. Da ein schwerer Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion das Risiko für ein PCS erhöht, kann im Einzelfall der Einsatz von potenziell präventiven Therapieoptionen mit Statinen, RAS-Hemmern oder Metformin unter besonderer Nutzen-Risiko-Abwägung diskutiert werden. Auch wenn bereits ein PCS vorliegt und die Patienten begleitend eine Hyperlipoproteinämie, einen arteriellen Hypertonus oder eine diabetische Stoffwechsellaage aufweisen, ist die Verordnung dieser Präparate zu erwägen.

Weitere medikamentöse Therapien

Die Einnahme eines selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmers (SSRI) geht mit einem reduzierten Risiko für einen schweren Verlauf [125] und der Entwicklung eines PCS einher [126]. Pathophysiologisch wird eine Modulation proinflammatorischer Zytokine diskutiert [127]. In einer kleinen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie mit 42 Patienten, die das SSRI Fluvoxamin mit Placebo verglichen, zeigte sich eine reduzierte Fatigue-Symptomatik durch die Einnahme von Fluvoxamin während der akuten Infektion [128]. Ein reduziertes Risiko für die Entwicklung eines PCS zeigte sich nach Gabe von Fluvoxamin und ausgeprägter noch nach einer Kombinationstherapie mit dem Mukolytikum Bromhexin und dem Erste-Generation-Antihistaminikum Cyproheptadin [129]. Für die Behandlung des PCS mit SSRIs liegen bislang keine Daten vor.

Therapie der autonomen Dysfunktion

Sinustachykardien werden beim PCS häufig beschrieben und sind ein Charakteristikum eines POTS. Zur Therapie können Betablocker oder Ivabradin eingesetzt werden. Beim Vorliegen eines POTS sind häufig eine erhöhte Flüssigkeits- und Salzzufuhr hilfreich sowie das Tragen von Kompressionsstrümpfen/-strumpfhosen. Auch die Gabe von Midodrin oder Fludrocortison kann im Einzelfall eine Symptomlinderung bewirken [130, 131]. Hier handelt es sich um individuelle Heilversuche bei symptomatischer Indikation.

Rehabilitation

Die Heterogenität des PCS stellt die Rehabilitation vor besondere Herausforderungen, da die Vielfalt an Symptomen eine Zuordnung in die fachspezifische Rehabilitation erschwert und etablierte Rehabilitationskonzepte nicht ohne Weiteres auf das Krankheitsbild übertragbar sind.

Aus diesem Grund haben viele Rehabilitationseinrichtungen in Deutschland sich dieser Problematik gestellt und in den letzten Jahren spezifische multimodale Konzepte zur Behandlung des PCS etabliert. Patienten mit PCS sollten in Abhängigkeit von der führenden Symptomatik einer pneumologischen, kardiologischen, neurologischen oder psychosomatischen Rehabilitation zugewiesen werden. Die AWMF-S1-Leitlinie Long/Post-COVID, die als „Living Guideline“ konzipiert ist, verweist in diesem Kontext auf die fachspezifische Rehabilitation in Abhängigkeit von der führenden klinischen Symptomatik und auf das dann notwendige, fachübergreifende multimodale Konzept der medizinischen Rehabilitation [132]: *„Eine teilstationäre (ganztäglich ambulante) oder stationäre medizinische Rehabilitation sollte immer dann verordnet werden, wenn nach SARS-CoV-2-Infektion krankheitsbedingt nicht nur vorübergehende Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft, an der Schul- oder Arbeitswelt bestehen oder drohen, die der multimodalen ärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen und eine intensiviertere/rehabilitationsspezifische Behandlung erfolgversprechend erscheint. Dabei ist die individuelle Belastbarkeit zu beachten.“*

Bezüglich der individuellen Belastbarkeit sind insbesondere Patienten mit einer ausgeprägten PEM-Symptomatik und Patienten mit einem ME/CFS zu erwähnen, die häufig nicht von einer Rehabilitationsmaßnahme profitieren. Dies zeigt auch eine nicht repräsentative Erhebung aus Deutschland, die mithilfe von Betroffeneninitiativen durchgeführt wurde. In dieser Erhebung wurde von Betroffenen auch von einer Zustandsverschlechterung durch Rehabilitationsmaßnahmen berich-

tet, wenn eine PEM-Symptomatik vorlag und diese nicht adäquat, z. B. durch Erlernen von Pacing (Energiemanagement), berücksichtigt wurde [133].

Die Prüfung der Rehabilitationsfähigkeit und das Vorliegen einer PEM-Symptomatik sollten daher bei Antragstellung und spätestens zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme erfolgen. Für Patienten, die ein schweres ME/CFS (Bell Score < 30) aufweisen, besteht ein hohes Risiko einer klinischen Verschlechterung. Bis geeignete Therapien für diese schwer betroffene Gruppe zur Verfügung stehen, sollte diese nicht in eine Rehabilitation gedrängt werden.

Die Studienlage zum Outcome der Rehabilitation ist bei PCS heterogen [134]. Es werden beispielhaft für die pneumologische Rehabilitation positive Effekte von Kraft- und Ausdauertraining, Atemtherapien, Kognitionstraining, Erlernen von Pacing und Coping-Strategien sowie Entspannungsübungen beschrieben [134, 135].

Nach einer Rehabilitationsmaßnahme sollten Patienten Angebote der Rehabilitationsnachsorge unterbreitet werden. Aus einem großen Spektrum sind insbesondere die Angebote der Deutschen Rentenversicherung wie die intensiviertere Rehabilitationsnachsorge (IRENA) zu nennen. Die Etablierung von spezifischen Post-COVID-Rehabilitationsportgruppen ist in nur wenigen Regionen in Deutschland bis dato gelungen, jedoch sind zahlreiche Selbsthilfegruppen aktiv [136].

Kardiologische Rehabilitation

Die Indikation zur kardiologischen Rehabilitation (KardReha) bei PCS kann in Abhängigkeit von der führenden Symptomatik gestellt werden. Bestimmen z. B. Palpitationen sowie atypische Thoraxschmerzen das Krankheitsbild oder lagen bei der Erstmanifestation von COVID-19 kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine Lungenarterienembolie, eine Myokarditis oder ein ACS vor, so ist die Indikation zur KardReha gegeben. Jedoch sollte das kardiologische PCS-Rehabilitationsprogramm spezifische Angebote wie die Erfassung einer Fatigue-Symptomatik, Gedächtnistraining, COVID-19-Gesprächsgruppen u. a. beinhalten. Hierfür hat die Deutsche Rentenversicherung ein Eckpunktepapier mit Qualitätsan-

forderungen zur Rehabilitation bei PCS publiziert [137]. Die Unterstützung der Krankheitsverarbeitung muss, wie auch bei anderen Rehabilitationsmaßnahmen, zentrales Anliegen sein, wie auch die Vorbereitung der sozialen und beruflichen Wiedereingliederung [138].

Bezüglich der Anwendung einer KardReha bei PCS liegen nur wenige publizierte Studien vor, die jedoch Hinweise für deren Wirksamkeit zeigen [139, 140]. Beispielfähig konnte in einer Arbeit mit 112 Patienten eine Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit, gemessen mittels des 6-min-Gehtests, sowie der Lebensqualität und der Depressivität erzielt werden [141].

Körperliches Training

Auf die Heterogenität der Studienlage zur körperlichen Aktivität beim PCS und die häufig fehlende Berücksichtigung einer PEM-Symptomatik wird in dem Review von Gloeckl et al. eingegangen [142]. Ein körperliches Training sollte als wichtiger Bestandteil der Rehabilitation beim PCS verstanden werden. Das Vorliegen einer PEM-Symptomatik und deren klinische Ausprägung sind bei der Aufnahme und Auswahl des Trainingsprogramms zu berücksichtigen. Der Nachweis über vorteilhafte Effekte von Training konnte inzwischen in mehreren Studien gezeigt werden [143–145].

Psychische Faktoren

Psychische und psychosomatische Vorerkrankungen stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCS dar [146, 147], treten aber auch nach der Infektion gehäuft auf. Dabei stehen Angst, Depression und Fatigue im Vordergrund. So beklagten im ersten Jahr nach einer Sars-CoV-2-Infektion 18,3% eine Depression, 16,2% eine Angstsymptomatik, 13,5% berichteten über Schlafstörungen, und bei 17,5% traten kognitive Defizite auf [148]. Neu aufgetretene psychiatrische bzw. psychosomatische Beschwerden können pathophysiologische Folge der SARS-CoV-2-Erkrankungen sein. Für die differenzialdiagnostische Abklärung und deren Behandlungsoptionen verweisen wir auf die Off-label-Liste des Bundesgesundheitsministeriums und die neu verfasste AWMF-Leitlinie zu

Post-COVID [132, 149]. Das PCS sollte aber nicht als rein psychiatrisch-psychosomatische Erkrankung verstanden werden. Neben der individuellen klinischen Aufarbeitung und Beratung des Symptomenkomplexes der Betroffenen ist eine differenzierte wissenschaftliche Aufarbeitung zu fordern, die möglicherweise dazu beitragen wird, die Symptome und pathophysiologischen Vorgänge des postinfektiösen Geschehens zukünftig besser zu verstehen.

Weitere Therapieansätze

Aktuell werden zahlreiche medikamentöse Behandlungsansätze und andere therapeutische Verfahren wie Immunadsorption, Lipidapherese, hyperbare Sauerstofftherapie u. a. in klinischen Studien überprüft. Jedoch raten die Autoren der S1-Leitlinie Long/Post-COVID zu Recht von einer unkontrollierten Anwendung dringend ab, da ein potenzieller Schaden im Rahmen einer Nebenwirkungen durch diese Therapien nicht auszuschließen ist und gegenüber einem potenziellen Nutzen überwiegen könnte [132].

Niedrige Vitamin-D-Spiegel während einer akuten SARS-CoV-2-Infektion sind mit einem höheren Risiko für ein schlechteres Outcome assoziiert [150]. Die Daten zur Supplementierung mit Vitamin D sind heterogen, es ergeben sich jedoch Hinweise, dass der Verlauf eines PCS durch die Gabe von Vitamin D günstig beeinflusst werden kann [151–153].

Eine hyperbare Sauerstofftherapie hat in einer kleinen Untersuchung positive Effekte auf Kognition und Fatigue bei Patienten mit PCS gezeigt [154, 155]. In einer prospektiven, randomisierten Studie zeigte sich durch eine hyperbare Sauerstofftherapie echokardiographisch der „global longitudinal strain“ (GLS) als Parameter für eine myokardiale Funktionsstörung gebessert [156]. Jedoch hat der Medizinische Dienst Bund (MD Bund) dessen Wirkung bei PCS als unklar bewertet und von einer generellen Behandlung mit dieser Therapie abgeraten [157].

Eine autoimmunologische Genese des PCS wird antizipiert, nicht zuletzt, da sich Autoantikörper gegen GPCR detektieren lassen. In einer ersten Pilotstudie erhielten Patienten mit PCS-ME/CFS, die Autoantikörper gegen β 2-adrenerge

Rezeptoren aufwiesen, eine Immunadsorption und zeigten nach 4 Wochen eine klinische Besserung [158]. Aktuell erfolgen hierzu randomisierte klinische Studien (NCT05710770, NCT05954325, NCT05841498). Auch die Gabe von Immunglobulinen, die in ersten Fallstudien eine klinische Besserung des PCS zeigten [159, 160], wird in aktuellen Studien untersucht. Durch Aphereseverfahren hat sich keine Verbesserung der Symptome von Patienten mit PCS in einem Cochrane-Review gezeigt [161]. Weiterhin konnten die Autoren keine experimentellen Belege für den postulierten Wirkmechanismus des Verfahrens bei PCS finden [161].

Unter der Annahme einer Viruspersistenz beim PCS erfolgte eine 15-tägige Gabe von Nirmatrelvir-Ritonavir bei 155 PCS-Patienten in der STOP-PASC-Studie. Es fand sich jedoch in dieser randomisierten, kontrollierten Studie kein besseres Outcome der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [162]. Auch für die Therapie mit Nirmatrelvir und Ritonavir während der akuten Infektion ergibt sich kein Anhalt für eine geringere Inzidenz eines PCS [163].

Ob weitere Medikamente wie Doxazosin [164] oder Probenecid [165], die den Verlauf einer akuten SARS-CoV-2-Infektion günstig beeinflussen konnten, sich auch auf die Entwicklung des PCS auswirken, ist bisher nicht bekannt.

Das PCS geht nicht selten mit gastrointestinalen Beschwerden einher, für die es keine erkennbare Ursache gibt. Mikrobiomdysbiosen und metabolische Störungen werden als Ursache diskutiert [166]. Neu aufgetretene Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Sensibilitäten können auftreten. Einige Patienten profitieren von einer Histamin-reduzierten Ernährungsweise, die ggf. von einer Ernährungsfachkraft begleitet werden sollte. Die Gabe von Prä- und Probiotika wird aktuell untersucht [167]. So wiesen Patienten mit PCS in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie nach einer 6-monatigen Gabe eines Synbiotikums (Prä- plus Probiotikum) signifikant weniger Fatigue, Konzentrationsstörungen oder gastrointestinale Beschwerden auf als die Kontrollgruppe [168]. Zur Einnahme von Postbiotics wie kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs) liegen bisher keine Da-

ten beim PCS vor [169]. Zusammengefasst ist die Studienlage zu medikamentösen Strategien bei PCS fehlend oder neutral. Es ist daher bedeutsam, die Patienten über den fehlenden Wirksamkeitsbeleg der zahlreichen z. B. im Internet angepriesenen und z. T. teuren Produkte zu informieren.

Versorgungsstrukturen für postinfektiöse Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Ökonomische Folgen

Zunehmend rücken auch die durch das PCS verursachten ökonomischen Folgen in den Fokus. In einer im Juli 2024 publizierten Metaanalyse wurde die Arbeitsfähigkeit nach einer SARS-CoV-2-Infektion untersucht [170]. Daten von ca. 21.000 Betroffenen aus 14 Ländern zeigten, dass 12 Wochen nach der Infektion ca. 61 % die Arbeit wieder aufgenommen hatten, teilweise aber mit einer Anpassung der Arbeitszeit oder der Arbeitsbedingungen. Die Arbeitsfähigkeit hängt möglicherweise davon ab, mit welcher Variante sich jemand infiziert hat. Aben et al. berichten über eine längere Arbeitsunfähigkeit nach einer Infektion mit der Alpha-Variante im Vergleich zu einer Infektion mit den Delta- und Omikron-Varianten [171].

Für Deutschland hat die Frankfurt School of Finance and Management die durch das PCS bedingten finanziellen Belastungen für Deutschland kalkuliert und schätzt den Produktionsverlust für das Jahr 2020 auf 3,4 Mrd. € und den Verlust der Bruttowertschöpfung auf 5,7 Mrd. € [172]. Die finanzielle Belastung des Gesundheits- und Rentensystems wird mit ca. 1,7 Mrd. € und die Anzahl der Beschäftigten, die mittelfristig durch ein PCS ganz oder teilweise aus dem Erwerbsleben ausscheiden, mit 0,4 % angegeben, bezogen auf die Anzahl der Erwerbstätigen. Da das Durchschnittsalter der Betroffenen um 49 Jahre liegt, ist neben dem finanziellen auch der Verlust der fachlichen Expertise vor dem Hintergrund des bereits bestehenden Fachkräftemangels in Deutschland ein Faktor, der sich auf den Arbeitsmarkt auswirken könnte. Besonders betroffen sind Gesundheitseinrichtungen, da Angestellte aus den Sozial-

und Gesundheitsberufen häufig betroffen sind.

Das Wissenschaftliche Institut der AOK berichtete im Februar 2024 über weiterhin erhöhte, aber inzwischen rückläufige Krankschreibungen aufgrund von PCS oder ME/CFS (Abruf 18.07.2024). Deren Zahl lag mit 110 von 100.000 erwerbstätigen AOK-Versicherten im Dezember 2023 niedriger als noch im Januar 2023 (202/100.000) oder im März 2022 (416/100.000). Die durchschnittliche Krankheitsdauer sei jedoch mit bis zu 64,6 Tagen sehr lang im Vergleich zu anderen Erkrankungen. Es wird jedoch auf einen Mangel an repräsentativen Daten aus ganz Deutschland hingewiesen [173].

Zusammenfassung und Prognose

Das kardiovaskuläre System kann durch eine SARS-CoV-2-Infektion in vielfältiger Weise betroffen sein. Eine SARS-CoV-2-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bis zu 3 Jahren nach einer Infektion assoziiert, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht belegt ist. Das beobachtete erhöhte postinfektiöse kardiovaskuläre Risiko sollte Anlass geben, konsequent auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu screenen und ggf. zu therapieren. Das PCS stellt mit seiner Vielzahl an Symptomen und der bisher unklaren Pathophysiologie nicht nur eine Belastung für die Betroffenen und deren Familien dar, sondern auch für das Gesundheitswesen und den Arbeitsmarkt. Der zunehmende Erkenntnisgewinn zum PCS lässt hoffen, dass dieses postinfektiöse Geschehen zukünftig besser verstanden wird und sich möglicherweise neue Therapien ableiten.

Fazit für die Praxis

Kardiovaskulär tätige Mediziner sollten nicht nur über das erhöhte kardiovaskuläre Risiko nach einer SARS-CoV-2-Infektion informiert sein, sondern auch über das PCS, dessen Abklärung und therapeutische Optionen, die im Rahmen von klinischen Studien untersucht werden.

Korrespondenzadresse



Dr. E. Schieffer

Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Baldingerstr., 35043 Marburg, Deutschland
elisabeth.schieffer@uni-marburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. WHO (2024) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>; Zugegriffen: 15. Nov. 2024
2. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM et al (2023) Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 21:133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
3. WHO Post COVID-19 condition (Long COVID). <https://covid19.who.int/https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>. Zugegriffen: 15. Nov. 2024
4. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R et al (2023) Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 183:566. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>
5. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M et al (2022) Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun* 13:1957. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29521-z>
6. Espin E, Yang C, Shannon CP et al (2023) Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine* 91:104552. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104552>
7. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F et al (2021) Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. *JAMA* 325:19259. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019259>
8. Captur G, Moon JC, Topriceanu C-C et al (2022) Plasma proteomic signature predicts who will get persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection. *EBioMedicine* 85:104293. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104293>
9. Boufidou F, Medić S, Lampropoulou V et al (2023) SARS-CoV-2 Reinfections and Long COVID in the Post-Omicron Phase of the Pandemic. *Int J Mol Sci* 24:12962. <https://doi.org/10.3390/ijms241612962>
10. van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ et al (2022) Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract* 39:159–167. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab076>
11. Havervall S, Rosell A, Phillipson M et al (2021) Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA* 325:2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>
12. Huang C, Huang L, Wang Y et al (2023) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 401:e21–e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00810-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00810-3)
13. Sugiyama A, Takafuta T, Sato T et al (2024) Natural course of post-COVID symptoms in adults and children. *Sci Rep* 14:3884. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54397-y>
14. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ et al (2022) Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 13:3528. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30836-0>
15. Lundberg-Morris L, Leach S, Xu Y et al (2023) Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076990>
16. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW et al (2023) Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 329:1934. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>
17. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z (2024) Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Delta, Delta, and Omicron Eras. *N Engl J Med* 391:515–525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403211>
18. Chen B, Julg B, Mohandas S et al (2023) Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *Elife* 12:e86015. <https://doi.org/10.7554/eLife.86015>
19. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L et al (2023) Liquid biomarkers of macrophage dysregulation and circulating spike protein illustrate the biological heterogeneity in patients with post-acute sequelae of COVID-19. *J Med Virol* 95:e28364. <https://doi.org/10.1002/jmv.28364>
20. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R et al (2021) Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res* 117:2705–2729. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab298>
21. Peluso MJ, Lu S, Tang AF et al (2021) Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis* 224:1839–1848. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab490>
22. Scholkmann F, May C-A (2023) COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS,

- “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences. *Pathol Res Pract* 246:154497. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154497>
23. Jackson CB, Farzan M, Chen B et al (2022) Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23:3–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
 24. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B (2021) The Role of Neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 Infection: Review. *J Clin Med* 10:2772. <https://doi.org/10.3390/jcm10132772>
 25. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR et al (2021) COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res* 128:1214–1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>
 26. Lui KO, Ma Z, Dimmeler S (2024) SARS-CoV-2 induced vascular endothelial dysfunction: direct or indirect effects? *Cardiovasc Res* 120:34–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad191>
 27. Vanslambrouck JM, Neil JA, Rudraraju R et al (2024) Kidney organoids reveal redundancy in viral entry pathways during ACE2-dependent SARS-CoV-2 infection. *J Virol* 98:e1802–e1823. <https://doi.org/10.1128/jvi.01802-23>
 28. Wang Y, Wang Y, Luo W et al (2020) A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci* 17:1522–1531. <https://doi.org/10.7150/ijms.46695>
 29. Jiao T, Huang Y, Sun H et al (2024) Research progress of post-acute sequelae after SARS-CoV-2 infection. *Cell Death Dis* 15:257. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06642-5>
 30. DGK COVID-19 und Behandlung mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems. <https://dkg.org/daten/sars-cov-2-pm.pdf>, Zugriffen: 15. Aug. 2024
 31. Huang NX, Yuan Q, Fang F et al (2023) Systematic review and meta-analysis of the clinical outcomes of ACEI/ARB in East-Asian patients with COVID-19. *PLoS ONE* 18:e280280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280280>
 32. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M et al (2022) Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *J Infect Dis* 225:2155–2162. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac017>
 33. Ong SWX, Fong S-W, Young BE et al (2021) Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients. *Open Forum Infect Dis* 8:ofab156. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab156>
 34. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L et al (2022) The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Med* 3:100663. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663>
 35. Haffke M, Freitag H, Rudolf G et al (2022) Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 20:138. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>
 36. Domingo JC, Battistini F, Cordobilla B et al (2024) Association of circulating biomarkers with illness severity measures differentiates myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and post-COVID-19 condition: a prospective pilot cohort study. *J Transl Med* 22:343. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05148-0>
 37. Proal AD, VanElzakker MB, Aleman S et al (2023) SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nat Immunol* 24:1616–1627. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01601-2>
 38. Omololu A, Ojelade B, Ajayi O et al (2021) “Long COVID”: A case report of persistent symptoms in a patient with prolonged SARS-CoV-2 shedding for over 110 days. *SAGE Open Med Case Rep* 9:2050313X2110154. <https://doi.org/10.1177/2050313X211015494>
 39. Zollner A, Koch R, Jukic A et al (2022) Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 163:495–506.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.037>
 40. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R et al (2022) Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol* 12:746021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746021>
 41. Nayyerabadi M, Fourcade L, Joshi SA et al (2023) Vaccination after developing long COVID: Impact on clinical presentation, viral persistence, and immune responses. *Int J Infect Dis* 136:136–145. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.09.006>
 42. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O et al (2022) Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int* 42:1523–1530. <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9>
 43. Su Y, Yuan D, Chen DG et al (2022) Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 185:881–895.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
 44. Gold JE, Okyay RA, Licht WE et al (2021) Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens* 10:763. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>
 45. Shafiee A, Teymoury Athar MM, Amini MJ et al (2023) Reactivation of herpesviruses during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 33:e2437. <https://doi.org/10.1002/rmv.2437>
 46. Chen J, Song J, Dai L et al (2022) SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: A potential threat in the postpandemic era? *J Med Virol* 94:5103–5111. <https://doi.org/10.1002/jmv.27994>
 47. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y (2022) Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 28:1461–1467. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0>
 48. Peluso MJ, Deveau T-M, Munter SE et al (2023) Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest* 133:e163669. <https://doi.org/10.1172/JCI163669>
 49. Haddad NS, Morrison-Porter A, Quehl H et al (2024) MENSA, a Media Enriched with Newly Synthesized Antibodies, to Identify SARS-CoV-2 Persistence and Latent Viral Reactivation in Long-COVID.
 50. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR et al (2021) SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE2. *Circ Res* 128:1323–1326. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>
 51. Zhang Y, Bharathi V, Dokoshi T et al (2024) Viral afterlife: SARS-CoV-2 as a reservoir of immunomimetic peptides that reassemble into proinflammatory supramolecular complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 121:e2300644120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2300644120>
 52. Yin K, Peluso MJ, Luo X et al (2024) Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01724-6>
 53. Dotan A, Muller S, Kanduc D et al (2021) The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 20:102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
 54. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y et al (2022) Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med* 20:129. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03328-4>
 55. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC et al (2022) Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375:296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
 56. Gunning WT, Kvale H, Kramer PM et al (2019) Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Is Associated With Elevated G-Protein Coupled Receptor Autoantibodies. *JAMA* 38:e13602. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013602>
 57. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K et al (2021) Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 4:100100. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>
 58. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C et al (2022) Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol* 13:981532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.981532>
 59. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S et al (2023) The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7>
 60. Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M et al (2022) Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. *Int J Mol Sci* 23:7209. <https://doi.org/10.3390/ijms23137209>
 61. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF et al (2022) Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* 43:1157–1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
 62. Bhargavan B, Kanmogne GD (2023) SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell–Cell Communication Induce P-Selectin and Markers of Endothelial Injury, NETosis, and Inflammation in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy. *Int J Mol Sci* 24:12585. <https://doi.org/10.3390/ijms241612585>
 63. Chidambaram V, Kumar A, Sadaf MI et al (2024) COVID-19 in the Initiation and Progression of Atherosclerosis. *JACC Adv* 3:101107. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101107>
 64. Turner S, Khan MA, Putrino D et al (2023) Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab* 34:321–344. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.002>
 65. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ et al (2022) Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol* 21:148. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01579-5>
 66. Baillie K, Davies HE, Keat SBK et al (2024) Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID. *Med* 5:239–253.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.011>
 67. Gopi P, Anju TR, Pillai VS et al (2022) SARS-Coronavirus 2, A Metabolic Reprogrammer:

- A Review in the Context of the Possible Therapeutic Strategies. *CDT* 23:770–781. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210917113842>
68. Li F, Fu L, Liu X et al (2022) Serum metabolomic abnormalities in survivors of non-severe COVID-19. *Heliyon* 8:e10473. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10473>
 69. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z (2023) Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11:120–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00355-2)
 70. Deuel JW, Lauria E, Lovey T et al (2022) Persistence, prevalence, and polymorphism of sequelae after COVID-19 in unvaccinated, young adults of the Swiss Armed Forces: a longitudinal, cohort study (LoCoMo). *Lancet Infect Dis* 22:1694–1702. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00449-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00449-2)
 71. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W et al (2022) Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complicat* 36:108336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108336>
 72. Wrona M, Skrypnik D (2022) New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection—Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 19:13280. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013280>
 73. Zhang D, Zhou Y, Ma Y et al (2023) Gut Microbiota Dysbiosis Correlates With Long COVID-19 at One-Year After Discharge. *J Korean Med Sci* 38:e120. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e120>
 74. Liu Q, Mak JWY, Su Q et al (2022) Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut* 71:544–552. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>
 75. Carneiro VL, Littlefield KM, Watson R et al (2024) Inflammation-associated gut microbiome in postacute sequelae of SARS-CoV-2 points towards new therapeutic targets. *Gut* 73:376–378. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328757>
 76. Proal AD, Lindseth IA, Marshall TG (2017) Microbe-microbe and host-microbe interactions drive microbiome dysbiosis and inflammatory processes. *Discov Med* 23:51–60
 77. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al (2021) Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
 78. Cai M, Xie Y, Topol EJ et al (2024) Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med* 30:1564–1573. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02987-8>
 79. Zhang V, Fisher M, Hou W et al (2023) Incidence of New-Onset Hypertension Post-COVID-19: Comparison With Influenza. *Hypertension* 80:2135–2148. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21174>
 80. Clark DE, Dendy JM, Li DL et al (2021) Cardiovascular magnetic resonance evaluation of soldiers after recovery from symptomatic SARS-CoV-2 infection: a case–control study of cardiovascular post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (CV PASC). *J Cardiovasc Magn Reson* 23:106. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00798-1>
 81. Joy G, Artico J, Kurdi H et al (2021) Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *JACC Cardiovasc Imaging* 14:2155–2166. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.04.011>
 82. Kersten J, Schellenberg J, Jerg A et al (2023) Strain Echocardiography in Acute COVID-19 and Post-COVID Syndrome: More than Just a Snapshot. *Biomedicine* 11:1236. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11041236>
 83. Durand J, Dogné J, Cohet C et al (2023) Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines: Perspective from the European Medicines Agency. *Clin Pharmacol Ther* 113:1223–1234. <https://doi.org/10.1002/cpt.2828>
 84. Buoninfante A, Andeweg A, Genov G et al (2024) Myocarditis associated with COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines* 9:122. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00893-1>
 85. Lai FTT, Chan EWW, Huang L et al (2022) Prognosis of Myocarditis Developing After mRNA COVID-19 Vaccination Compared With Viral Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 80:2255–2265. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.049>
 86. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y et al (2021) Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 385:1078–1090. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
 87. van den Ouweland F, Charpentier N, Türeci Ö et al (2024) Safety and reactogenicity of the BNT162b2 COVID-19 vaccine: Development, post-marketing surveillance, and real-world data. *Hum Vaccines Immunother* 20:2315659. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2315659>
 88. Knight R, Walker V, Ip S et al (2022) Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation* 146:892–906. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785>
 89. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ (2023) D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clin Chem Lab Med* 61:841–850. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0633>
 90. Aranyó J, Bazan V, Lladós G et al (2022) Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep* 12:298. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03831-6>
 91. Spahic JM, Mattisson IY, Hamrefors V et al (2023) Evidence for Impaired Renin Activity in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Clin Med* 12:4660. <https://doi.org/10.3390/jcm12144660>
 92. Watairi M, Nakane S, Mukaino A et al (2018) Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 5:486–492. <https://doi.org/10.1002/actn.524>
 93. Fedorowski A, Li H, Yu X et al (2017) Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace* 19:1211–1219. <https://doi.org/10.1093/europace/euw154>
 94. El-Rhemoul F-Z, Fedorowski A, Eardley P et al (2023) Autoimmunity in Long Covid and POTS. *Oxf Open Immunol* 4:iqad2. <https://doi.org/10.1093/oxfimm/iqad002>
 95. Yong SJ, Halim A, Liu S et al (2023) Pooled rates and demographics of POTS following SARS-CoV-2 infection versus COVID-19 vaccination: Systematic review and meta-analysis. *Auton Neurosci* 250:103132. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2023.103132>
 96. Hilz M-J, Wang R, Singer W (2022) Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 in the German language. *Neurosci* 43:365–371. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05764-4>
 97. Teodorescu DL, Kote A, Reaso JN et al (2024) Postural orthostatic tachycardia syndrome after COVID-19 vaccination. *Heart Rhythm* 21:74–81. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.09.012>
 98. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP et al (2024) Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nat Commun* 15:17. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44432-3>
 99. Long Q, Li J, Hu X et al (2021) Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* 8:702635. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.702635>
 100. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ et al (2023) Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife* 12:e86002. <https://doi.org/10.7554/eLife.86002>
 101. Samaranayake CB, Warren C, Rhamie S et al (2023) Chaotic breathing in post-COVID-19 breathlessness: a key feature of dysfunctional breathing can be characterised objectively by approximate entropy. *ERJ Open Res* 9:117–2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00117-2023>
 102. Frésard I, Genecand L, Altarelli M et al (2022) Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in ‘long COVID’ patients with persistent dyspnoea. *BMJ Open Res* 9:e1126. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001126>
 103. Brannock MD, Chew RF, Preiss AJ et al (2023) Long COVID risk and pre-COVID vaccination in an EHR-based cohort study from the RECOVER program. *Nat Commun* 14:2914. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38388-7>
 104. Zisis SN, Durieux JC, Mouchati C et al (2022) The Protective Effect of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination on Postacute Sequelae of COVID-19: A Multicenter Study From a Large National Health Research Network. *Open Forum Infect Dis* 9:ofac228. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac228>
 105. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H et al (2022) Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020–21, Israel. *NPJ Vaccines* 7:101. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00526-5>
 106. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB et al (2022) Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676>
 107. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J et al (2023) Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 41:1783–1790. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.008>
 108. Mercadé-Besora N, Li X, Kolde R et al (2024) The role of COVID-19 vaccines in preventing post-COVID-19 thromboembolic and cardiovascular complications. *Heart*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323483>
 109. Wynberg E, Han AX, Boyd A et al (2022) The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study. *Vaccine* 40:4424–4431. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.090>
 110. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC et al (2022) ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost* 20:2214–2225. <https://doi.org/10.1111/jth.15808>
 111. Abani O, Abbas A, Abbas F et al (2022) Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 399:143–151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0)
 112. Zhang H, Lao Q, Zhang J et al (2022) Coagulopathy in COVID-19 and anticoagulation clinical trials. *Best Pract Res Clin Haematol* 35:101377. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101377>
 113. Pal R, Banerjee M, Yadav U et al (2022) Statin use and clinical outcomes in patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 98:354–359. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139172>

114. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J et al (2020) Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 3:e2029058. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>
115. Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X et al (2020) In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab* 32:176–187.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>
116. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ et al (2021) Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun* 12:1325. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21553-1>
117. Patterson BK, Yogendra R, Guevara-Coto J et al (2023) Case series: Maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/ Post-acute sequelae of COVID (PASC). *Front Med* 10:1122529. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1122529>
118. Grote K, Schaefer A-C, Soufi M et al (2024) Targeting the High-Density Lipoprotein Proteome for the Treatment of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2. *IJMS* 25:4522. <https://doi.org/10.3390/ijms25084522>
119. Hunt CM, Efrid JT, Redding TS et al (2022) Medications Associated with Lower Mortality in a SARS-CoV-2 Positive Cohort of 26,508 Veterans. *J Gen Intern Med* 37:4144–4152. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07701-3>
120. Baral R, Tsampasian V, Debski M et al (2021) Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4:e213594. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3594>
121. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F et al (2021) Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:293–303. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)
122. Crouse AB, Grimes T, Li P et al (2021) Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol* 11:600439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439>
123. Ibrahim S, Lowe JR, Bramante CT et al (2021) Metformin and Covid-19: Focused Review of Mechanisms and Current Literature Suggesting Benefit. *Front Endocrinol* 12:587801. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.587801>
124. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM et al (2023) Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 23:1119–1129. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00299-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00299-2)
125. Prasanth MI, Wannigama DL, Reiersen AM et al (2024) A systematic review and meta-analysis, investigating dose and time of flvoxamine treatment efficacy for COVID-19 clinical deterioration, death, and Long-COVID complications. *Sci Rep* 14:13462. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64260-9>
126. Sidky H, Hansen KA, Girvin AT et al (2024) Assessing the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in the prevention of post-acute sequelae of COVID-19. *Comput Struct Biotechnol J* 24:115–125. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.12.045>
127. Hashimoto K (2023) Overview of the potential use of flvoxamine for COVID-19 and long COVID. *Discov Ment Health* 3:9. <https://doi.org/10.1007/s44192-023-00036-3>
128. Farahani RH, Ajam A, Naeini AR (2023) Effect of flvoxamine on preventing neuropsychiatric symptoms of post COVID syndrome in mild to moderate patients, a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis* 23:197. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08172-5>
129. Wannigama DL, Hurst C, Phattharapornjaroen P et al (2024) Early treatment with flvoxamine, bromhexine, cyproheptadine, and niclosamide to prevent clinical deterioration in patients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 70:102517. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102517>
130. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P et al (2021) Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med* 21:e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
131. Narasimhan B, Calambur A, Moras E et al (2023) Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in COVID-19: A Contemporary Review of Mechanisms, Clinical Course and Management. *VHRM* 19:303–316. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S380270>
132. AWMF S1-Leitlinie Post/Long-Covid—Living Guideline. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>; Zugriffen: 15. Nov. 2024
133. Hammer S, Schmidt J, Conrad A et al (2024) „Der Reha-Gedanke muss bei dieser Erkrankung völlig neu gedacht werden“ – Qualitative Ergebnisse einer Online-Befragung zu Erfahrungen Betroffener mit stationärer Rehabilitation bei Long/Post-COVID. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2024.05.007>
134. Pollini E, Lazzarini SG, Cordani C et al (2024) Effectiveness of Rehabilitation Interventions on Adults With COVID-19 and Post-COVID-19 Condition. A Systematic Review With Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 105:138–149. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.08.023>
135. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O et al (2022) Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 19:5185. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095185>
136. Selbsthilfegruppen (2024) Long Covid Deutschland. <https://longcoviddeutschland.org/selbsthilfegruppen/>; Zugriffen: 15. Nov. 2024
137. Deutsche Rentenversicherung Eckpunktmappe für die medizinische Rehabilitation bei Post-COVID-Syndrom. https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_reha_einrichtungen/eckpunkte_reha_post-covid-syndrom-10-2023.html; Zugriffen: 15. Nov. 2024
138. AWMF S2k-LL COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation – Langversion – 3. https://register.awmf.org/assets/guidelines/080-008_S2k_COVID-19-und-Frueh-Rehabilitation_2024-01.pdf; Zugriffen: 15. Nov. 2024
139. Ghram A, Latiri I, Methnani J et al (2023) Effects of cardiorespiratory rehabilitation program on submaximal exercise in patients with long-COVID-19 conditions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for future studies. *Expert Rev Respir Med* 17:1095–1124. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2293226>
140. Szarvas Z, Fekete M, Szollosi GJ et al (2024) Optimizing cardiopulmonary rehabilitation duration for long COVID patients: an exercise physiology monitoring approach. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01179-z>
141. Krebs H, Crutcher K, Su Y et al (2024) Cardiac Rehabilitation Phase II Outcomes Prior to and During COVID. *Heart Lung* 63:13–17. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.08.011>
142. Gloeckl R, Zwick RH, Furlinger U et al (2024) Practical Recommendations for Exercise Training in Patients with Long COVID with or without Post-exertional Malaise: A Best Practice Proposal. *Sports Med Open* 10:47. <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00695-8>
143. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á et al (2022) Rehabilitation for POST-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scandinavian Med Sci Sports* 32:1791–1801. <https://doi.org/10.1111/sms.14240>
144. Kogel A, Machatschek M, Scharshmidt R et al (2023) Physical exercise as a treatment for persisting symptoms post-COVID infection: review of ongoing studies and prospective randomized controlled training study. *Clin Res Cardiol* 112:1699–1709. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02300-6>
145. Elyazed TIA, Alsharawy LA, Salem SE et al (2024) Effect of home-based pulmonary rehabilitation on exercise capacity in post COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *J NeuroEngineering Rehabil* 21:40. <https://doi.org/10.1186/s12984-024-01340-x>
146. Hirschtick JL, Titus AR, Slocum E et al (2021) Population-Based Estimates of Post-acute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (PASC) Prevalence and Characteristics. *Clin Infect Dis* 73:2055–2064. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab408>
147. Wang S, Quan L, Chavarro JE et al (2022) Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry* 79:1081. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640>
148. Engelmann P, Reinke M, Stein C et al (2024) Psychological factors associated with Long COVID: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 74:102756. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102756>
149. BFARM (2024) Therapie-Kompass: Empfehlungen zur symptomorientierten Arzneimitteltherapie (In-Label-Use). https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppe-Long-COVID-Off-Label-Use/_node.html#therapiekompass. Zugriffen: 15. Nov. 2024
150. Wu J-Y, Liu M-Y, Hsu W-H et al (2024) Association between vitamin D deficiency and post-acute outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Nutr* 63:613–622. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03298-3>
151. Goma AA, Abdel-Wadood YA, Thabet RH et al (2023) Pharmacological evaluation of vitamin D in COVID-19 and long COVID-19: recent studies confirm clinical validation and highlight metformin to improve VDR sensitivity and efficacy. *Inflammopharmacol*. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01383-x>
152. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK et al (2022) Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 45:53–68. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>

153. Sartini M, Del Puente F, Oliva M et al (2024) Preventive Vitamin D Supplementation and Risk for COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 16:679. <https://doi.org/10.3390/nu16050679>
154. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E et al (2022) Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep* 12:11252. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15565-0>
155. Robbins T, Gonevski M, Clark C et al (2021) Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clin Med* 21:e629–e632. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0462>
156. Leitman M, Fuchs S, Tyomkin V et al (2023) The effect of hyperbaric oxygen therapy on myocardial function in post-COVID-19 syndrome patients: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 13:9473. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36570-x>
157. *Ärztblatt Post COVID: Kein belegbarer Nutzen von Apherese und Sauerstofftherapie.* <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/142782/Post-COVID-Kein-belegbarer-Nutzen-von-Apherese-und-Sauerstofftherapie;> Zugriffen: 15. Nov. 2024
158. Stein E, Heindrich C, Wittke K et al (2023) Observational Study of Repeat Immunoabsorption (RIA) in Post-COVID ME/CFS Patients with Elevated β 2-Adrenergic Receptor Autoantibodies—An Interim Report. *J Clin Med* 12:6428. <https://doi.org/10.3390/jcm12196428>
159. Thompson JS, Thornton AC, Ainger T et al (2023) Long-term high-dose immunoglobulin successfully treats Long COVID patients with pulmonary, neurologic, and cardiologic symptoms. *Front Immunol* 13:1033651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033651>
160. Hogeweg M, Doevelaar A, Rieckmann S et al (2023) Intravenous immunoglobulins in the treatment of post-COVID: A case-control study. *J Intern Med* 293:656–658. <https://doi.org/10.1111/joim.13592>
161. Fox T, Hunt BJ, Ariens RA et al (2023) Plasmapheresis to remove amyloid fibrin(ogen) particles for treating the post-COVID-19 condition. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015775>
162. Geng LN, Bonilla H, Hedlin H et al (2024) Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2007>
163. Preiss A, Bhatia A, Aragon LV et al (2024) Effect of Paxlovid Treatment During Acute COVID-19 on Long COVID Onset: An EHR-Based Target Trial Emulation from the N3C and RECOVER Consortia.
164. Rose L, Graham L, Koenecke A et al (2021) The Association Between Alpha-1 Adrenergic Receptor Antagonists and In-Hospital Mortality From COVID-19. *Front Med* 8:637647. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.637647>
165. Martin DE, Pandey N, Chavda P et al (2023) Oral Probenecid for Nonhospitalized Adults with Symptomatic Mild-to-Moderate COVID-19. *Viruses* 15:1508. <https://doi.org/10.3390/v15071508>
166. Lau J, Rousseau J, Kwon D et al (2020) A Systematic Review of Molecular Imaging Agents Targeting Bradykinin B1 and B2 Receptors. *Pharmaceuticals* 13:E199. <https://doi.org/10.3390/ph13080199>
167. Jurek JM, Castro-Marrero J (2024) A Narrative Review on Gut Microbiome Disturbances and Microbial Preparations in Myalgic Encephalomye-

Position paper on post-COVID syndrome. From the Committee for Clinical Cardiovascular Medicine of the German Cardiac Society

The post-COVID syndrome (PCS) is defined as persisting symptoms (>12 weeks) following an infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2), which cannot be explained by any other disease. The PCS is a multiorgan syndrome of unknown etiology. Whether these symptoms are directly attributable to the SARS-CoV-2 infection or due to secondary factors, i.e., additional viral or nonviral mechanisms including psychosomatic disorders, remains to be elucidated. Cardiac symptoms include dyspnea, chest pain and palpitations. Typically, there are no conspicuous findings in the routine cardiological assessment. Perimyocarditis in particular should be considered if elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and troponin are detected, including pathologies in cardiac magnetic resonance imaging (MRI). Symptoms such as delayed fatigue after exertion, the so-called post-exertional malaise (PEM) or the postural tachycardia syndrome (POTS) also occur but are relatively unspecific. So far, no specific biomarkers are available for the detection of the PCS. The multifactorial underlying pathomechanisms as well as the variation in symptoms over time complicate a precise diagnosis: however, clinical findings point to a systemic endothelial dysfunction and a dysregulation of the immune system that may contribute to metabolic, endocrinological and neurocognitive disorders. Patients with PCS can benefit from controlled physical activity. A specific pharmacological treatment for patients with PCS is lacking.

Keywords

Myocarditis · Sudden cardiac death · Cardiovascular prevention · Postural tachycardia syndrome · Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome

- litis/Chronic Fatigue Syndrome: Implications for Long COVID. *Nutrients* 16:1545. <https://doi.org/10.3390/nu16111545>
168. Lau RL, Su Q, Lau ISF et al (2024) A synbiotic preparation (SIM01) for post-acute COVID-19 syndrome in Hong Kong (RECOVERY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 24:256–265. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00685-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00685-0)
169. Liang B, Xing D (2023) The Current and Future Perspectives of Postbiotics. *Probiotics Antimicrob Proteins* 15:1626–1643. <https://doi.org/10.1007/s12602-023-10045-x>
170. Ottiger M, Poppele I, Sperling N et al (2024) Work ability and return-to-work of patients with post-COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 24:1811. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19328-6>
171. Aben B, Kok RN, de Wind A (2023) Return-to-work rates and predictors of absence duration after COVID-19 over the course of the pandemic. *Scand J Work Environ Health* 49:182–192. <https://doi.org/10.5271/sjweh.4077>
172. Gandjour A (2023) Long COVID: Costs for the German economy and health care and pension system. *BMC Health Serv Res* 23:641. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09601-6>
173. Wissenschaftliches Institut der AOK Post-Covid und Long-Covid: Sinkende Zahl von Krankschreibungen, aber weiterhin lange berufliche Fehlzeiten der Betroffenen. [https://www.wido.de/news-presse/pressemittelungen/2024/post-covid-und-long-covid-sinkende-zahl-von-krankschreibungen/;](https://www.wido.de/news-presse/pressemittelungen/2024/post-covid-und-long-covid-sinkende-zahl-von-krankschreibungen/) Zugriffen: 15. Nov. 2024

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.