

Post-COVID: Aktueller Stand

PD Dr. med. Julia Roider

Klinische Infektiologie am LMU Klinikum (KLIK)

Medizinische Klinik IV

Pettenkoferstraße 8a

80336 München

Interessenskonflikte

- Forschungsunterstützung: DZIF, LGL, EKFS, Gilead
 - Vortragstätigkeit: Gilead, ViiV, Biontech, Pfizer, FOMF, MAÄF, BAGNÄ, andMoreGmbH
-

Post-COVID-Syndrom: Was ist unverändert?

- PCS Definition S1 Leitlinie:
Symptome >12 Wochen nach COVID-19 (nach Ausschluss DD)
 - Algorithmus primärärztliche Versorgung
 - Keine etablierten Biomarker/spezifische diagnostische Testverfahren
 - Keine etablierte spezifische medikamentöse Therapie
 - Pathogenese nicht geklärt
-

Post-COVID-Syndrom: Was gibt es Neues?

- Aktualisierung deutsche S1 Leitlinie (V4.1, gültig bis 29.5.2025)
 - Allerdings wenig Neues
 - **Therapiekompass (BMG) veröffentlicht (19.9.2024)**
 - Verschiebung der Epidemie
 - Wissenschaftliche Erkenntnisse mögliche Pathomechanismen
 - Klinische Studien
-

Post-COVID-Syndrom: BMG/Bfarm

Expertengruppe Long COVID Off Label-use:

- 12/2023: 1. Sitzung
 -
 - 07/2024: Start Evidenzrecherche durch externes Institut
 - 07/2024: 6. Sitzung
 - 09/2024: Vorstellung Therapiekompas = In-Label Use
-
- Off-label Liste *work in progress*

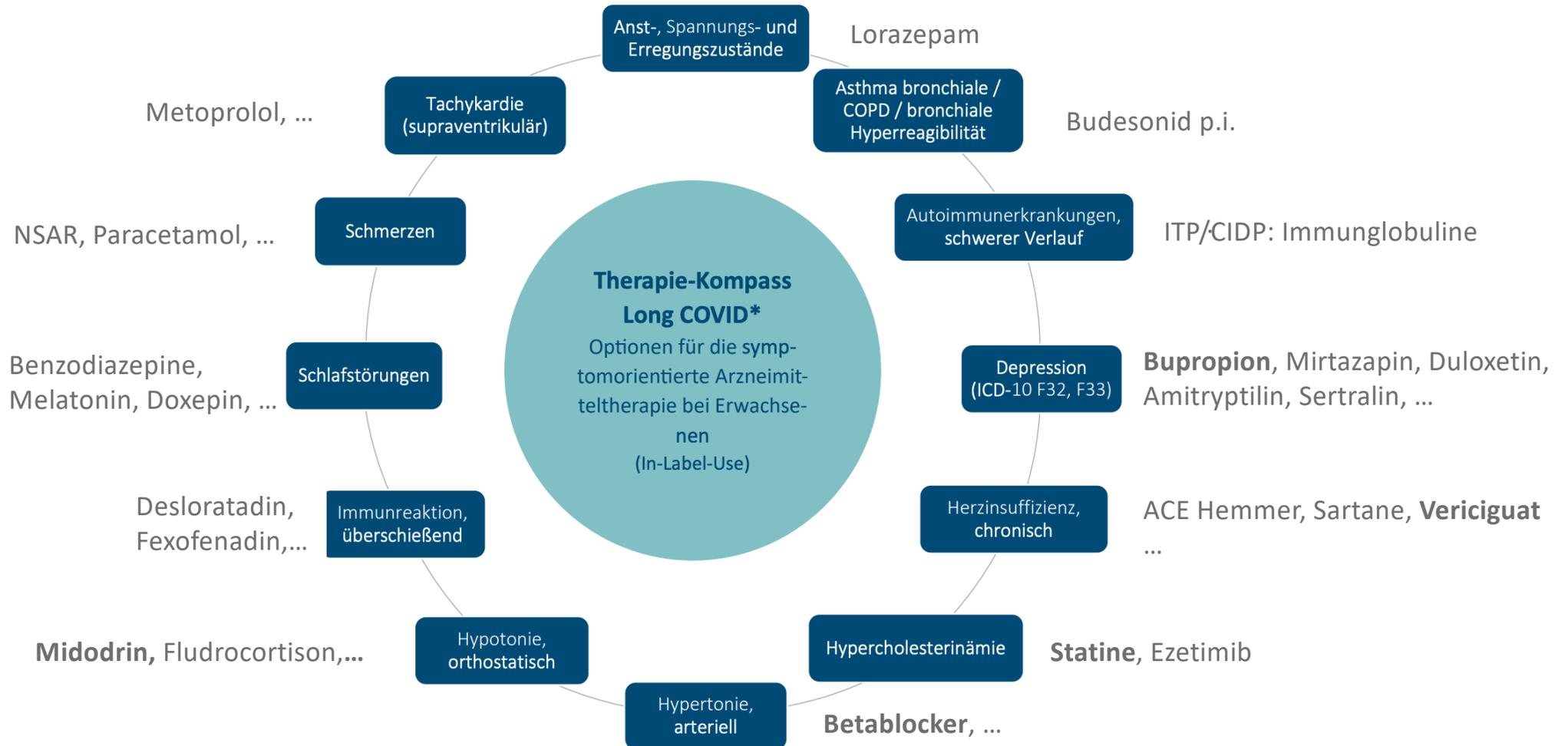
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/therapie-kompass.pdf?__blob=publicationFile

Post-COVID-Syndrom: Bfarm/ Therapiekompass



- „Expertenempfehlung zur symptomorientierten Therapie“
 - Weiterhin hoher Bedarf an Evidenz aus klinischen Studien
 - Long/ Post COVID:
Chronischer Verlauf mit fluktuierender Symptomatik
 - Für Versorgung besonders relevant:
 - Post-exertionelle Malaise (PEM, Belastungsintoleranz)
 - Myalgische Enzephalomyelitis/ Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS)
 - Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS)
 - U09.9! (Long COVID)
-

Post-COVID-Syndrom: Therapiekompass *in-label*



Post-COVID-Syndrom: Bfarm/ off-label Liste

Zu bewertenden Präparate Long COVID Off Label-use:

- Naltrexon low-dose (*O'Kelly B et al, Brain Behav Immun Health 2022*)
 - Aripiprazol low-dose (*Crosby LD, J Transl Med 2021*)
 - Antidepressiva:
Bupropion, Amitryptilin, Sertralin, Mirtazapin, Doxepin, Duloxetin, Vortioxetin
 - Betablocker:
cave evtl Verstärkung Fatigue, depressive Symptomatik, Müdigkeit
 - Glukokortikoide
 - Ivabradin
 - Metformin
 - Midodrin
 - Nirmatrelvir/ Ritonavir
 - Pyridostigmin
 - Statine
-

Post-COVID-Syndrom: Symptomatik

Symptome sind vielfältig und heterogen

> 200 Symptome

mit Auswirkungen auf **mehrere Organsysteme** wurden beobachtet¹⁻³

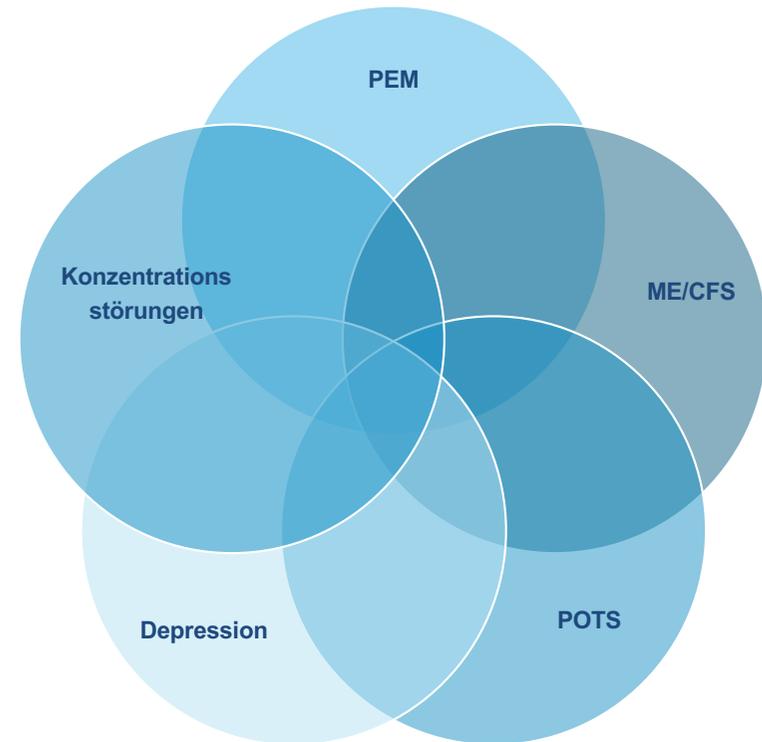
Symptome haben in der Regel **Auswirkungen auf das tägliche Leben.**^{1,3}

Symptome können nach einer anfänglichen Genesung **neu auftreten**, nach der Ersterkrankung **fortbestehen** oder **lebenslang anhalten.**^{1,2}

Symptome können sich im Laufe der Zeit **verändern** oder **zurückgehen.**¹

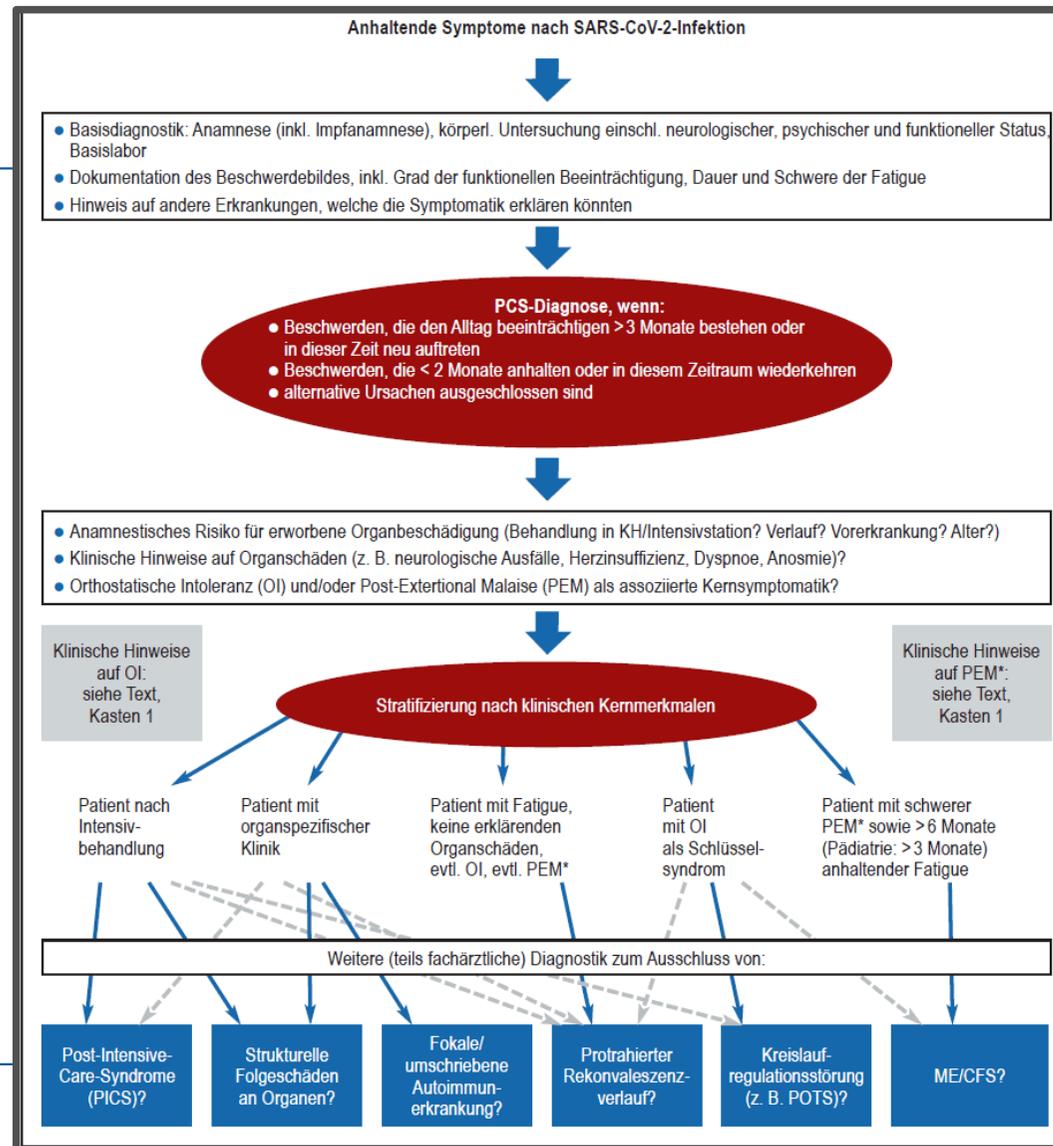
1. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>; 2. Davis HE, et al. Nat Rev Microbiol. 2023; 3. The Lancet. Lancet. 2023;401(10379):795

Post-COVID-Syndrom: Verschiebung der Epidemie?



Quelle: S1 Leitlinie

PEM: Post-exertionelle Malaise; ME/CFS: Myalgische Enzephalomyelitis; POTS: Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom



- **Kardiovaskuläres Risiko** < 12 Monate nach Covid-Infektion **erhöht** (30-50% für Schlaganfall und Myokardinfarkt) (*Xie, J. et al: Nat Med 2022*)
- Orthostatische Intoleranz (OI)/ Hypotonie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS):
 - 10 Minuten Stehtest, Kipptisch
 - Bei POTS oder OI:
 - Ausreichend Flüssigkeitszufuhr, 8-10 g Salz/ Tag (Ausnahme: art. Hypertonie)
 - Ggflls Off-label: Niedrigdosiert β -Blocker; Ivabradin; Mestinon; Flucortison
- Rehabilitation (cave: PEM!)

Post-COVID-Syndrom: Fatigue/ PEM/ ME/CFS

Fatigue häufiges Symptom Hausarztpraxis, => DD!

- S3 Leitlinie Müdigkeit
- Diagnosealgorithmus Post exertional malaise (PEM)
(*Cotler, J., et al., Diagnostics (Basel), 2018*)
- Diagnosealgorithmus ME/CFS
(*Holtzman, C.S., et al. Diagnostics (Basel), 2019*)
- Patient reported outcomes (PROMS)
- Charite Fatigue Centrum: <https://cfc.charite.de/>

Post-COVID-Syndrom: ME/CFS

Diagnosestellung Myalgische Enzephalomyelitis/ Chronic Fatigue (ME/CFS) komplex:

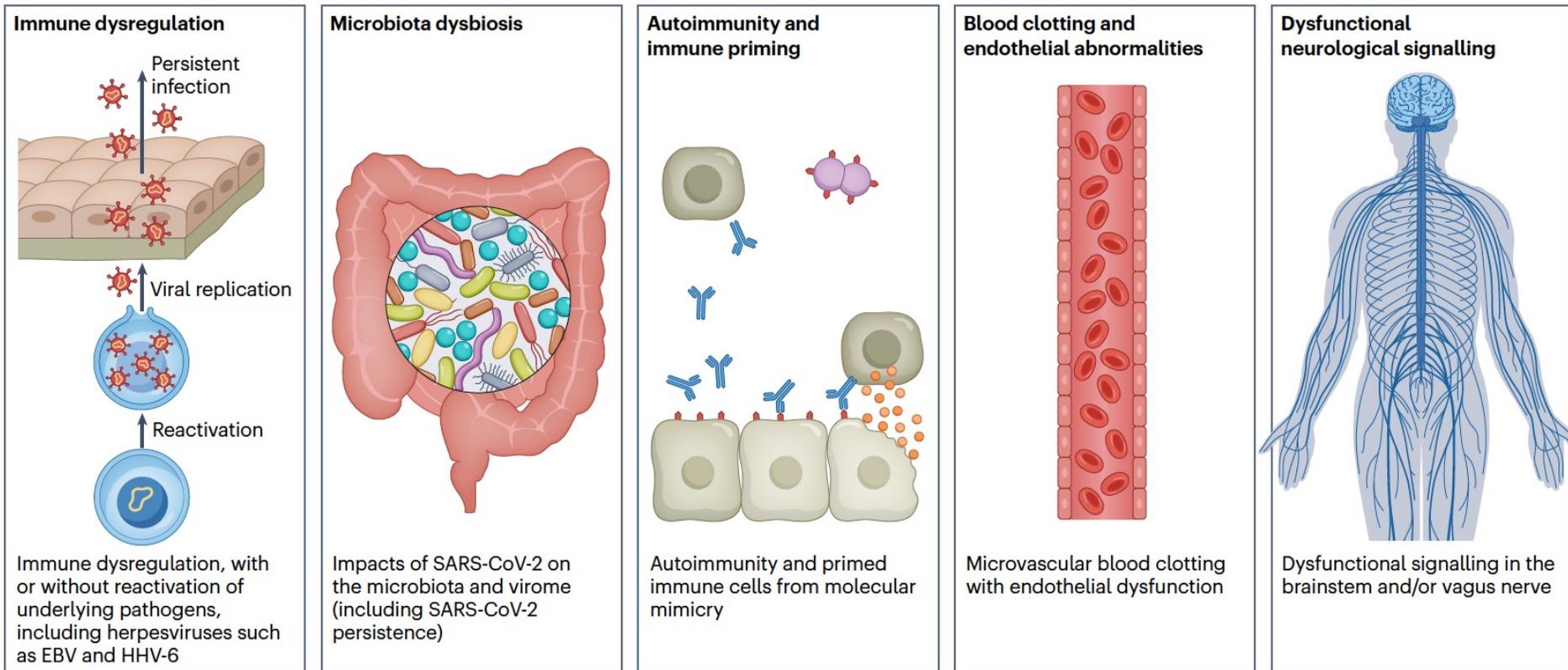
1. Trigger: Infektion, Impfung, Trauma, OP
2. Quantifizierung der Einschränkung: z.B. Bells Disability Scale
3. Symptome:

Symptoms are of at least moderate severity
and present at least 50% of the time !

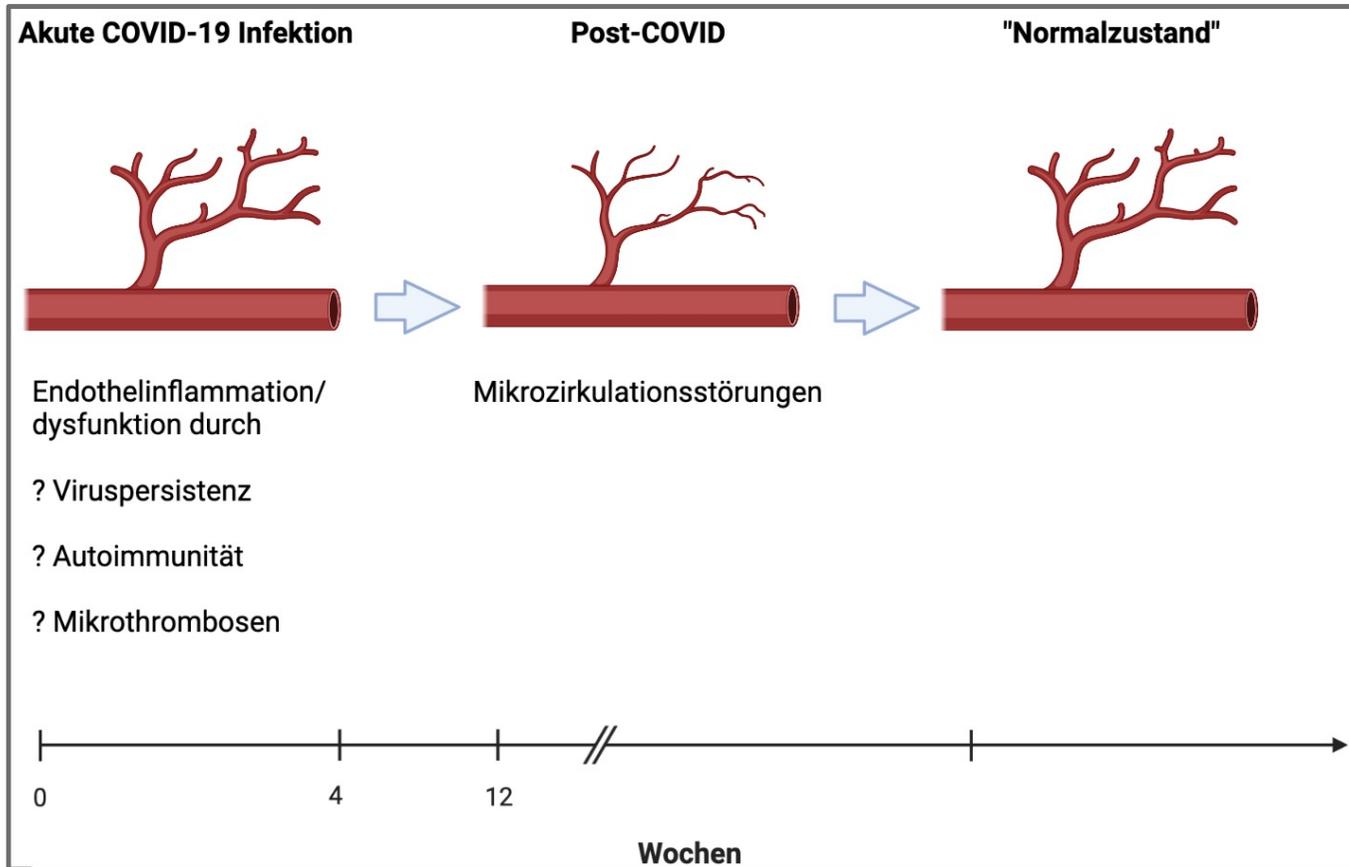
PEM is a mandatory diagnostic criterion !

1. **Fatigue** for ≥ 6 (3) months which is of new onset, not explained by ongoing or unusual excessive exertion, not relieved by rest, and preventing pre-illness level of activity
2. **Post-exertional malaise (PEM)**, a worsening of symptoms after physical or mental activities that were well-tolerated before, often 12 to 48 hours after activity and lasting for days or even weeks (“crash”, “collapse”)
3. **Sleep disturbance**, “unrefreshing” sleep, problems falling/staying asleep, day-night rhythm impaired
4. **Neurocognitive impairment** (“brain fog”), slow thinking, memory and attention deficits
hypersensitivity to light, noise, or touch
5. **Orthostatic intolerance**
6. **Pain**, including headaches, muscle/joint pain without swelling or redness
7. **Weight loss, temperature dysregulation**
8. **Flu-like symptoms**, new allergies

Mögliche Pathomechanismen

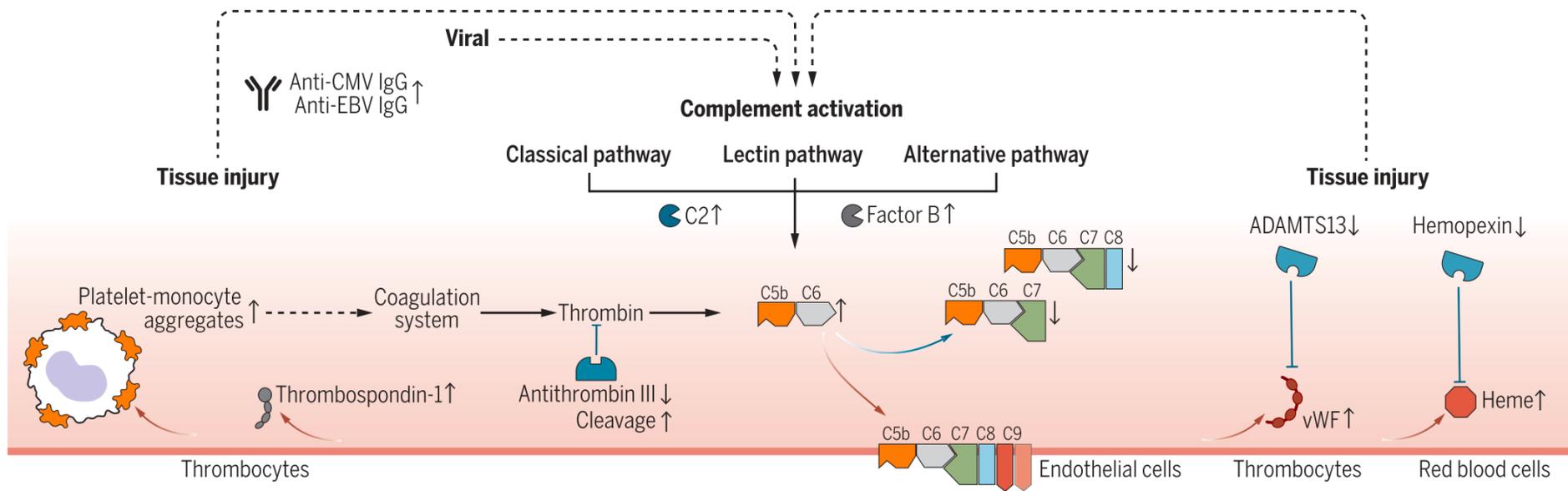


Mögliche Pathomechanismen



Mögliche Pathomechanismen

Komplementdysregulation mit Thromboinflammation



Mögliche Pathomechanismen

Unterschiedliche Pathomechanismen für unterschiedliche Symptomkomplexe

 Unterschiedliche Therapieansätze?

Post-COVID-Syndrom: Klinische Studien (Auswahl)



- Clinicaltrials.gov (Sept 2024): 449 registrierte Studien/ 280 mit Intervention
 - Interventionen variabel: Thai Chi => autologe Stammzellen
 - Meiste Studien und Auswertung noch nicht abgeschlossen
 - Publierte Daten ohne Effekt auf PCS:
 - Coenzym Q10
(*Hansen et al, The Lancet Regional Health-Europe 2023;24:100539*)
 - Nirmatrelvir-Ritonavir
(*Geng LN et al, JAMA Intern Med. 07, 2024*)
 - Nicht publizierte Daten ohne Effekt auf PCS:
 - Rintatolimod (TLR3 Agonist), RCT Phase 2
-

Post-COVID-Syndrom: Klinische Studien (Auswahl)

Ausstehende Ergebnisse zu:

- Plasmapherese/ Immunadsorption
 - Vagusnervstimulation
 - Vericiguat
 - Lithium
 - Statin
 - Bupropion
 - Midodrin
 - Glukokortikoid
 - Ivabradin
 -
-

Post-COVID-Syndrom: Klinische Studien LMU

LMU Klinikum/ Post-COVID Ambulanz:

1. RAPID-REVIVE: ab sofort Rekrutierung

Intervention: Vidofludimus, *small molecule*
(Inhibitor Dihydroorotate Dehydrogenase, Pyrimidin Synthese)

Indikation: Post-COVID

2. RAPID-ELAPSE: voraussichtlich Ende 2025

Intervention: Bupropion

Indikation: Post-COVID mit Fatigue

Post-COVID-Syndrom: Empfehlungen

S1 Leitlinie

Aufgrund (bislang) fehlender Evidenz:

- Impfung gegen Sars-CoV2 entsprechend STIKO Empfehlungen
- Keine generelle Empfehlung Symbiotika/ Nahrungsergänzungsmittel
- Medikamentöse Therapien/ Interventionen nur im Rahmen klinischer Studien

Expertengruppe Long COVID (im Auftrag des BMG)

- **NEU:** Therapiekompas
 - Off-Label Liste in Arbeit
-

Take home messages

- Post acute infection syndroms (incl. Post-COVID) sind häufig und (noch) wenig verstanden
- Post-COVID hat insgesamt eine gute Prognose
- Oft komplex, interdisziplinäre Anbindung notwendig
- Viele offene Fragen bezüglich Diagnose, Pathomechanismus, Therapie

⇒ Wir werden noch viel lernen in den nächsten Jahren!

Vielen Dank!

