

Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:462–470
<https://doi.org/10.1007/s00103-022-03513-2>
 Eingegangen: 4. Oktober 2021
 Angenommen: 21. Februar 2022
 Online publiziert: 16. März 2022
 © Der/die Autor(en) 2022



Jan K. Hennigs^{1,2} · Tim Oqueka^{1,2} · Lars Harbaum^{1,2} · Hans Klose^{1,2}

¹ Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Organbezogene Folgeerscheinungen von COVID-19 bei Erwachsenen

Einführung

Seit Ende Dezember 2019 breiten sich Infektionen durch das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) als Coronaviruskrankheit (COVID-19) pandemisch aus. Obwohl häufig primär die Lunge betroffen ist, stellt COVID-19 eine Systemkrankheit dar [1]. Mit wachsendem Verständnis der Erkrankung zeigt sich, dass neben der Akutproblematik auch länger anhaltende Folgeerscheinungen nach COVID-19 sehr häufig auftreten [2].

Halten diese länger als 4 Wochen nach der Akutinfektion an, spricht man von „Long-COVID“. Das „Post-COVID-Syndrom“ umfasst alle Folgeerscheinungen, die länger als 12 Wochen nach der Akutinfektion noch vorliegen oder neu hinzugekommen sind [3]. Das genaue Verständnis der COVID-19-Folgeerscheinungen ist essenziell, um Ressourcen des Gesundheitssystems adäquat bereitstellen und weitere wissenschaftliche Schwerpunkte identifizieren zu können.

Die am häufigsten genannte COVID-19-Folgeerscheinung ist Fatigue, d.h. anhaltende Erschöpfungszustände, die sich oftmals nicht einer eindeutig kausalen Organdysfunktion zuordnen lassen. Häufig treten jedoch auch organbezogene Folgeerscheinungen wie Belastungseinschränkung, Dyspnoe, thorakale oder Muskelschmerzen bis hin zu Haarausfall und anhaltenden Geruchs- und Geschmackstörungen auf [2, 4]. Während die psychischen Folgeerscheinungen meist unabhängig vom Schweregrad der Akuterkrankung sind, scheinen organbe-

zogene Folgeerscheinungen häufiger bei Patient*innen mit schwerem COVID-19-Akutverlauf aufzutreten. Die Diagnostik von organbezogenen Ursachen funktioneller Beschwerden ist zudem vielfach nicht trivial und erfordert daher ein systematisches, interdisziplinäres Vorgehen. Verkomplizierend hierzu sind Patient*innen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf häufig vorerkrankt. Die Symptome der Vorerkrankung überlappen häufig mit Symptomen von COVID-19-Folgeerscheinungen, was die Abgrenzung COVID-19-spezifischer Folgen von einer Verschlechterung (Exazerbation) der Grunderkrankung erschwert. Zudem ist unklar, in welchem Ausmaß Folgeerscheinungen spezifisch für COVID-19 sind oder Ausdruck bzw. Folge eines schweren generalisierten Virusinfekts [3].

Dieser Übersichtsartikel versucht daher Häufigkeit, Dauer, Spezifität sowie Art und Umfang organspezifischer COVID-19-Folgeerscheinungen zusammenzufassen. Nicht beschrieben werden Folgeerscheinungen aufgrund von Störungen im Bereich der vegetativen Regulation oder von Biomediatoren. Abschließend bietet der vorliegende Aufsatz einen Überblick über die zum Zeitpunkt November 2021 noch sehr limitierten therapeutischen Optionen sowie ein Beispiel für strukturierte Differenzialdiagnostik bei COVID-19-Folgeerscheinungen.

Begriffsdefinition von COVID-19-Folgeerscheinungen

Bisher gab es keine einheitliche Nomenklatur hinsichtlich COVID-19-Folgeerscheinungen, die jedoch allein aufgrund der sehr dynamischen Datenlage notwendig ist. Die deutsche, interdisziplinäre S1-Leitlinie „Post-COVID/Long-COVID“ [3] bietet hier mit einer zeitlichen Einordnung der Folgeerscheinungen einen Definitionsversuch, der sich auch an internationalen Konsortien (z.B. des National Institute for Health and Care Excellence – NICE) orientiert [5]. Demzufolge fallen unter den Begriff „Long-COVID“ alle Symptome, die länger als 4 Wochen nach der Akutinfektion persistieren. Erst wenn nach über 12 Wochen persistierende oder neu aufgetretene COVID-19-assoziierte Symptome bestehen, wird von einem „Post-COVID-Syndrom“ gesprochen, da postinfektiöse Allgemeinbeschwerden bis zu 3 Monate nach Atemwegsinfekten anhalten können. **Abb. 1** gibt einen zusammenfassenden Überblick über die vorgeschlagene Nomenklatur.

Da in der Literatur verschiedene Termini zur Beschreibung ähnlicher Phänomene verwendet werden – so werden beispielsweise die Begriffe „Sequelae“, „Persistent Symptoms“, „Long Haulers“, „Post Acute COVID Syndrome“, „Long COVID“ und „Post COVID“ häufig synonym verwendet –, ist eine Harmonisierung der Begrifflichkeiten von größter Wichtigkeit. Im Alltag sollte deswegen diesbezüglich den Empfehlungen aus der S1-Leitlinie und von NICE gefolgt werden.

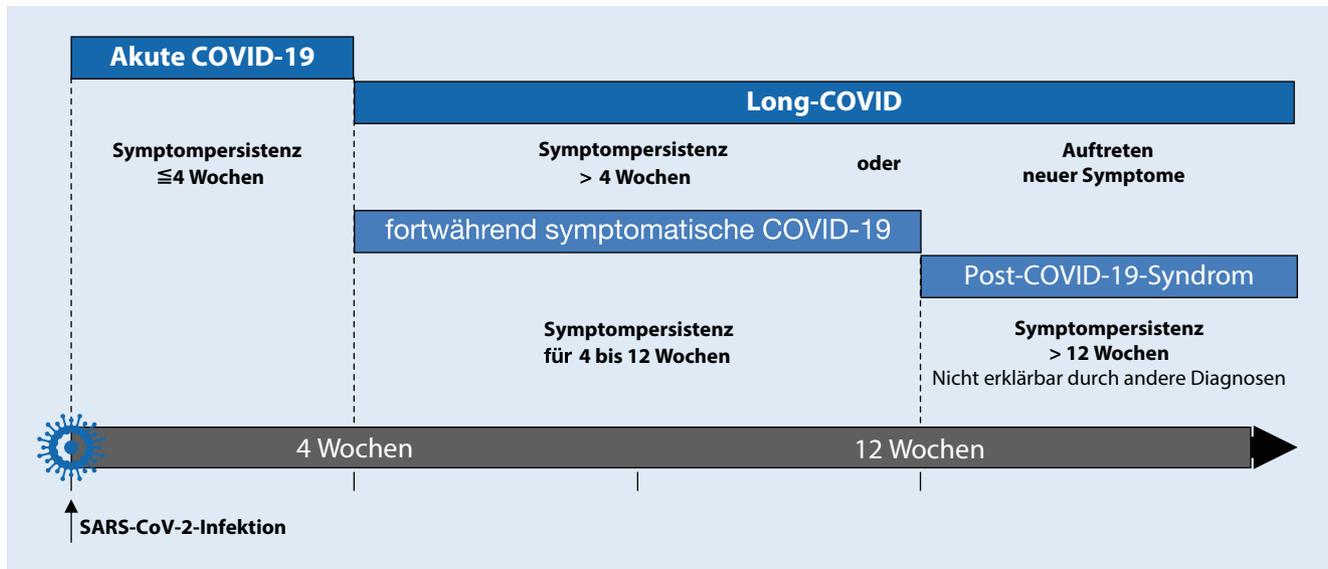


Abb. 1 ▲ Begriffsdefinition COVID-19 und Folgeerscheinungen. Zeitliche Einordnung der COVID-19-Nomenklatur (basierend auf [3] und [5]). Quelle: eigene Abbildung

Prävalenz und Dauer von COVID-19-Folgeerscheinungen

Eine genaue Abschätzung der Häufigkeit von somatischen bzw. organbezogenen COVID-19-Folgeerscheinungen ist schwierig, insbesondere deshalb, da die zum Thema veröffentlichten Arbeiten häufig nicht direkt miteinander vergleichbar sind: Zum einen erschwert eine uneinheitliche Terminologie die Vergleichbarkeit, zum anderen weisen die Studien eine immense Heterogenität hinsichtlich des Schweregrads der initialen Erkrankung, des Nachbeobachtungszeitpunkts und der Studiengröße auf. Weiterer Bias wird durch unterschiedliche Rekrutierungsmethodik der Kollektive eingeführt [6].

Dadurch schwanken je nach Studie die Angaben zur Prävalenz von persistierenden Beschwerden stark und liegen so beispielsweise binnen 8 Wochen nach COVID-19 zwischen 4,5 % [7] und 89 % [8]. Basierend auf einer aktuellen Metaanalyse wiesen von 47.910 Erwachsenen nach mildem bis schwerem COVID-19-Verlauf 80 % der Infizierten im Zeitfenster 2 Wochen bis 3 Monate später Folgeerscheinungen auf [4].

In einer prospektiven, kontrollierten Studie, in der SARS-CoV-2-positive und SARS-CoV-2-negative Teilnehmer*innen mit Infektsymptomen aus

den USA, dem Vereinigten Königreich und Schweden hinsichtlich Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index gematcht waren, gaben 13,3 % der 4182 inzidenten COVID-19-Fälle per Selbstauskunfts-App (von insgesamt 4,3 Mio. Teilnehmer*innen) über mindestens 28 Tage persistierende Symptome an, während nach 8 Wochen 4,5 % und nach 12 Wochen noch 2,3 % der COVID-19-Fälle persistierende Beschwerden berichteten [7]. Ähnliche Daten liefert das britische „Office for National Statistics“ [9]: Von 26.147 PCR-positiven COVID-19-Patient*innen aus dem britischen *Coronavirus Infection Survey* zeigten 3 % der Teilnehmenden länger als 12 Wochen und 1,3 % länger als 18 Wochen andauernde Symptome, während in der PCR-negativen Kontrollgruppe mit Atemwegsinfekt 0,5 % bzw. 0,2 % der Teilnehmenden länger als 12 bzw. 18 Wochen anhaltende Symptome berichteten [9]. Demgegenüber stehen Daten aus Deutschland von Augustin und Kollegen, die in einer prospektiven Kohorte von 442 COVID-19-Patient*innen mit initial mildem Verlauf bei 34,8 % der Patient*innen über 7 Monate anhaltende Beschwerden detektierten [10].

Die Symptombdauer nach COVID-19 liegt auf der Basis beider o. g. Kollektive zwischen 11 Tagen (IQR: 6–19 Tage) im Median [7] und 39,5 Tagen (95 % Konfi-

denzintervall (KI) 38,5–42,5 Tage, [9]) im Mittel. Beide Studien zeigen (im Gegensatz zur deutschen Kohorte) eine deutliche Abnahme der Symptommhäufigkeit über die Zeit.

Schweregradeinteilung der funktionellen Einschränkungen nach COVID-19

Zur Abschätzung von COVID-19-assoziierten oder koinzidentellen Organschädigungen im postakuten Verlauf stehen bisher nur COVID-19-unabhängige, etablierte Biomarker (z. B. Lungenfunktionsprüfung, Echokardiografie, MRT, Troponin I/T, proBNP oder Kreatininwert/glomeruläre Filtrationsrate) zur Verfügung. Spezifische Post-COVID-19-Seromarker, die mit dem Schweregrad der Folgeerscheinungen korrelieren, sind bisher nicht identifiziert. Zur besseren Erfassung allgemeinfunktioneller Einschränkungen durch organbezogene und psychische COVID-19-Folgeerscheinungen im Alltag etablierten [11] und validierten [12] Klok und Kollegen die „Post-COVID-Functional-Status“(PCFS-)Skala. Die PCFS-Skala ist ein einfach einzusetzendes Instrument, dessen Einsatz auch von der deutschen Post-COVID-Leitlinie empfohlen wird [3].

Risikofaktoren/Prädiktoren für das Auftreten von COVID-19-Folgeerscheinungen

Risikofaktoren bzw. Prädiktoren für das Auftreten von COVID-19-Folgeerscheinungen konnten in kürzlich veröffentlichten oder erst vorveröffentlichten, größeren Kohortenstudien identifiziert werden. Demnach sind Frauen bis zu 5-mal häufiger von Folgeerscheinungen betroffen als Männer ([7], Odds Ratio (OR)= 5,09 (1,64–15,74), [13]; OR: 1,65 (1,26–2,17), [14]; OR: 1,51 (1,46–1,55), [15]), wobei sich dieser Unterschied im Alter (> 50 Jahre [13] bzw. > 70 Jahre [7]) nivelliert. Im Vergleich zu 18- bis 30-Jährigen steigt mit jeder Lebensdekade das Risiko für länger als 2 Monate anhaltende Folgeerscheinungen an (Frauen: OR: 2,19–8,61, Männer: 4,12–18,56, [7]). Eine ausgeprägt symptomatische Akuterkrankung (definiert als Auftreten von 5 oder mehr Akutsymptomen) wurde in 2 voneinander unabhängigen Arbeiten ebenfalls als Prädiktor für länger als 4 Wochen (OR: 3,95 (3,1–5,04), [7]) bzw. 6 Monate (OR: 2,69 (2,25–3,21), [14]) persistierende COVID-19-Folgeerscheinungen identifiziert. Auch wenn Patient*innen mit mildem Verlauf einer Akutinfektion ebenfalls in relevantem Ausmaß COVID-19-Folgeerscheinungen entwickeln können [16], waren Hospitalisation (OR: 1,62 (1,21–2,25), [14]) und insbesondere die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung (OR: 4,0 (2,66–6,02), [14]) mit mechanischer Beatmung (OR: 3,67 (1,61–8,38), [13]) mit einem deutlich erhöhten Risiko für Folgeerscheinungen assoziiert. Hinsichtlich organbezogener Vorerkrankungen ist bei beiden biologischen Geschlechtern gemeinsam bisher nur Asthma bronchiale als prädiktiv für länger als 2 Monate anhaltende COVID-19-Folgeerscheinungen beschrieben worden (OR: 2,14 (1,55–2,96), [7]), während bei Frauen auch das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren (CVRF) mit einem erhöhtem Risiko von über 6 Monate anhaltenden Folgeerscheinungen assoziiert ist (OR: 1,39 (1,03–1,89), [14]). Beachtenswert ist jedoch, dass sowohl Asthma als auch CVRF unab-

Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:462–470 <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03513-2>
© Der/die Autor(en) 2022

J. K. Hennigs · T. Oqueka · L. Harbaum · H. Klose

Organbezogene Folgeerscheinungen von COVID-19 bei Erwachsenen

Zusammenfassung

Organbezogene Folgeerscheinungen nach COVID-19 sind häufig und vielgestaltig. Ab 4 Wochen nach Akutinfektion mit SARS-CoV-2 werden sie unter dem Begriff „Long-COVID“ zusammengefasst.

Nach schweren Akutverläufen treten organbezogene Folgeerscheinungen häufiger auf. Dauer und Intensität variieren jedoch interindividuell stark. Die SARS-CoV-2-Spezifität der Folgeerscheinungen ist ebenfalls weiter unklar. Während sich in der Frühphase nach schweren Verläufen zumeist pulmonale Folgeerscheinungen einstellen, müssen diese nicht auf die Lunge begrenzt bleiben, sondern können prinzipiell jedes Organ betreffen. Die adäquate Diagnostik von COVID-19-Folgeerscheinungen stellt

daher eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Auch die Therapie richtet sich nach Art, Umfang und Ursache der jeweiligen Folgeerscheinung. Allgemeinmedikamentöse oder zielgerichtete Therapieoptionen gegen Long-COVID bestehen bisher nicht.

Im vorliegenden Übersichtsartikel berichten wir über Häufigkeit, Dauer, Spezifität sowie Art und Umfang organspezifischer COVID-19-Folgeerscheinungen und geben einen Überblick über diagnostisches und therapeutisches Vorgehen (mit Datenstand November 2021).

Schlüsselwörter

Long Haulers · Folgen · Long-COVID · Post-COVID · Symptome

Organ-specific sequelae of COVID-19 in adults

Abstract

Organ-specific sequelae after COVID-19 occur frequently and are highly diverse in their features. Sequelae and symptoms persisting for more than four weeks after COVID-19 define the condition “long COVID.”

Organ-specific sequelae of COVID-19 generally occur more often after severe disease. Yet, duration and intensity of organ-specific sequelae are highly variable. While pulmonary sequelae typically persist after more severe acute disease, COVID-19 sequelae may also develop weeks after infection and can affect any organ. The degree of SARS-CoV-2 specificity of COVID-19 sequelae, however, remains unclear. Thus, diagnosis and treatment of COVID-19 sequelae represent an

interdisciplinary challenge. Diagnostic and therapeutic approaches are guided by type, extent, and cause of the specific sequelae as targeted therapy options for long COVID are lacking.

In the present work, we review current knowledge regarding the prevalence/incidence, duration, specificity, type, and extent of organ-specific COVID-19 sequelae and summarize current diagnostic and therapeutic strategies (as of November 2021).

Keywords

Long Haulers · Sequelae · Long COVID · Post-COVID syndrome · Symptoms

hängig von COVID-19 infektrigert typische Long-COVID-Symptome wie Belastungsintoleranz, Atemnot, Husten oder thorakale Schmerzen auslösen können.

Organspezifische COVID-19-Folgeerscheinungen

Die genaue Angabe der Häufigkeit und Dauer organspezifischer COVID-19-Folgeerscheinungen ist aufgrund des heterogenen Studiendesigns der verfüg-

baren Arbeiten schwierig. Neben Fatigue, als häufigste Folgeerscheinung (s. Beitrag von Haller et al. in diesem Themenheft), schildern Patient*innen insgesamt besonders häufig anhaltende Belastungsintoleranz und (Belastungs-)Dyspnoe als COVID-19-Folgeerscheinungen aus dem pulmonalen und kardialen Bereich. Dazu kommen ebenfalls sehr häufig persistierende Riech- und Geschmacksstörungen und Kopfschmerzen. Wiederholt werden zudem Reizhusten, thorakale und allgemeine Schmerzen, passagerer Haar-

Tab. 1 Häufigkeit von organbezogenen COVID-19-Folgeerscheinungen. Einteilung nach relativer Häufigkeit auf der Basis von [3, 4, 16]. Auflistung ohne Anspruch auf Vollständigkeit

Sehr häufig (> 20 %)	Häufig (20–10 %)	Weniger häufig (< 10 %)
Cor/Pulmo: <i>Belastungsintoleranz</i>	Cor/Pulmo: <i>Husten</i>	Cor/Pulmo: <i>Auswurf</i>
<i>Dyspnoe</i>	<i>Palpitationen</i>	<i>Herzrhythmusstörungen</i>
	<i>Pectanginöse Beschwerden</i>	<i>Arterielle Hypertonie</i>
Dermis/ muskuloskelettal: <i>Haarausfall</i>	<i>Tachykardien</i>	<i>Periphere Ödeme</i>
<i>Schmerzsyndrome</i>	Dermis/muskuloskelettal: <i>Gelenksbeschwerden</i>	Gastrointestinaltrakt/ Endokriniem: <i>Diarrhö</i>
HNO/Neuro: <i>Geruchsstörungen</i>	<i>Hautveränderungen</i>	<i>Flush-Symptomatik</i>
<i>Geschmacksstörungen</i>	<i>Hyperhidrosis</i>	HNO/Neuro: <i>Lähmungen</i>
	Gastrointestinaltrakt/ Endokriniem: <i>Übelkeit/Erbrechen</i>	<i>Sensibilitätsstörungen</i>
	<i>Verdauungsstörungen</i>	<i>Ohrenschmerzen</i>
	<i>Gewichtsschwankungen</i>	Inflammation: <i>Schüttelfrost</i>
	Inflammation: <i>Intermittierendes Fieber</i>	

HNO Hals-Nasen-Ohren-Bereich

ausfall sowie Wortfindungsstörung und andere kognitive Störungen berichtet. Weniger häufig werden persistierende gastrointestinale Folgeerscheinungen, Schwindel, Palpitationen, Tachykardie, Sensibilitätsstörungen oder motorische Störungen angegeben. Insgesamt wurden mindestens 55 unterschiedliche Folgeerscheinungen identifiziert, darunter 42 somatische Beschwerden [4]. **Tab. 1** zeigt, analog der deutschen S1-Leitlinie [3, 6], eine kategorische Einteilung der relevantesten organbezogenen COVID-19-Folgeerscheinungen nach der relativen Häufigkeit in der Literatur.

Die klinisch relevantesten organbezogenen Folgeerscheinungen werden im Folgenden, nach Organsystem sortiert, kurz erläutert. Einordnend muss jedoch erwähnt werden, dass in den meisten untersuchten Kollektiven in der Regel vorbestehende Organpathologien aufgrund fehlender Vordaten nicht ausgeschlossen werden konnten, sodass eine Überschätzung von Häufigkeit oder Schweregrad der Folgeerscheinungen möglich wäre. Generell scheint für alle organbezogenen COVID-19-Folgeerscheinungen mit Ausnahme dermatologischer Auffällig-

keiten zu gelten, dass das Risiko des Auftretens innerhalb der ersten 6 Monate nach COVID-19 mit zunehmender, initialer Krankheitsschwere ansteigt [16]. Die pathogenetischen Zusammenhänge sind weiter größtenteils unklar und deren Klärung bedarf dringend weiterer Forschung.

Pulmonale Folgeerscheinungen

Pulmonale Folgeerscheinungen von COVID-19 wurden bereits früh in vorwiegend kleineren Kollektiven als häufige Residuen berichtet (bis zu 44 % [8]). Hierbei zeigen sich in der Frühphase nach COVID-19 (0–3 Monate) hauptsächlich Einschränkungen der Lungenfunktion und Diffusionskapazität sowie radiologische Veränderungen in Form von „Milchglasinfiltraten“, Konsolidierungen und einem breiten Spektrum fibrotisch-narbigen Umbaus; deutlich seltener treten pulmonal-vaskuläre Komplikationen auf (z. B. Lungenarterienembolien; [17–21]).

In einer monozentrischen Querschnittsstudie aus Italien wiesen 4 Monate nach COVID-19 noch 51,6 % der

untersuchten Fälle (113/219) eine Einschränkung der Diffusionskapazität (DLCO) < 80 % bzw. in 15,5 % der Fälle (34/219) < 60 % des Solls auf. Eine intensivmedizinische Behandlung war stärkster Prädiktor für eine DLCO < 60 % (OR 4,60 (1,85–11,48)). Weitere Lungenfunktionseinschränkungen wurden in diesem Kollektiv nicht berichtet [22].

In der Wuhan-Querschnittsstudie gaben 24–36 % der 1739 der initial aufgrund von COVID-19 hospitalisierten Patient*innen 6 Monate später persistierende Dyspnoe an. Eine Lungenfunktionsprüfung erfolgte bei 349 Patient*innen. DLCO-Einschränkungen < 80 % zeigten hierbei, abhängig vom initialen COVID-19-Schweregrad, 22–54 % der Fälle (OR 4,60 (1,85–11,48), schwer/kritisch vs. moderat Erkrankte). 2–8 % der Fälle wiesen einen eingeschränkten Tiffeneau-Quotienten (FEV1/FVC = Einsekundenkapazität/forcierte Vitalkapazität) < 70 % als Ausdruck einer obstruktiven Ventilationsstörung auf, während die totale Lungenkapazität (TLC) als Marker einer restriktiven Ventilationsstörung bei 11–35 % abhängig vom initialen Schweregrad der Erkrankung eingeschränkt war (TLC < 80 %). Auffälligkeiten in der thorakalen Computertomografie wiesen 52–54 % der 353 untersuchten Fälle auf, wovon potenziell reversible Milchglasstrübungen mit 41–48 % das prädominante radiologische Phänomen darstellten und potenziell irreversible, narbige Veränderungen selten (0–6 %) detektiert wurden [23].

Caruso et al. berichten dagegen in einer prospektiven Beobachtungsstudie an vorwiegend persistierend symptomatischen Patient*innen (77 % des Kollektivs), dass 6 Monate nach akuter, hospitalisierungspflichtiger COVID-19-Pneumonie 85/118 Fälle (72 %) weiterhin radiografische Zeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung aufwiesen [24].

Eine weitere prospektive Analyse zeigt, dass 4 Wochen nach Entlassung bei 39 % (325/837) der Patient*innen nach SARS-CoV-2-Pneumonitis noch pulmonale Residuen bestehen. Zeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung zeigten dabei allerdings nur 35/837 Patient*innen (4,8 %; [25]). Diese Daten

decken sich mit Ergebnissen aus einer multizentrischen, prospektiven Studie von 175 wegen COVID-19 hospitalisierten Teilnehmenden, bei denen sich Symptomlast, lungenfunktionelle Veränderungen und radiografische Veränderungen im Verlauf von 100 Tagen nahezu vollständig besserten [26].

Bezüglich des längerfristigen Verlaufs zeigen auch Daten einer kleinen ($n=83$) prospektiven Kohorte ohne kardiovaskuläre oder pulmonale Risikofaktoren, dass sich radiologische Veränderungen über die Zeit deutlich besserten [27]: Während 3 Monate nach Hospitalisierung mit COVID-19 78% der Patient*innen radiografische Veränderungen aufwiesen, zeigten sich nach 9 Monaten noch in 27% der Fälle radiografische Residuen. Zudem normalisierte sich im Studienkollektiv die körperliche Belastbarkeit gemessen an der 6-Minuten-Gehstrecke über 12 Monate ebenso wie die Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO. Während 3 Monate nach COVID-19 noch 81% der Kohorte Dyspnoe angaben, war dies nach 12 Monaten nur noch bei 5% der Kohorte der Fall [27]. Ergänzend hierzu wiesen im Mittel 5 Monate nach COVID-19 persistierend symptomatische Patient*innen in 88% (59/67) der Fälle eine Schwäche der inspiratorischen Atemmuskulatur mit konsekutiv gesteigertem Atemantrieb auf, was wiederum mit belastungsabhängiger Oxygenierungsstörung, eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit und Aktivität sowie höherer gesamtfunktioneller Einschränkung (PCFS) assoziiert war [28].

Das Risiko für eine zwischen 1–6 Monaten nach COVID-19 auftretende Oxygenierungsstörung ist in der ca. 5 Mio. US-amerikanische Militärveternan umfassenden Veterans-Health-Administration (VHA-)Kohorte (darunter 73.435 Veteranen nach COVID-19) in Abhängigkeit des initialen Schweregrads 1,5-fach (ambulanter COVID-19-Verlauf) bis ca. 12-fach (intensivmedizinische Betreuung) erhöht [16].

Die Datenlage hinsichtlich Lungenarterienembolien als COVID-19-Folgeerscheinung ist unklarer. Patel et al. berichten von 1 Fall (0,6%, $n=163$) binnen 30 Tagen nach COVID-19, wenn nach Entlassung aus dem Krankenhaus keine

weitere Thromboseprophylaxe durchgeführt wird [29]. In einer weiteren, kleineren, prospektiven Kohorte ($n=33$) von nichtinvasiv beatmeten COVID-19-Erkrankten zeigten sich keine thromboembolischen Ereignisse [30]. Auch in unserer eigenen Kohorte zeigte sich bisher kein Fall einer Post-COVID-Lungenarterienembolie (Daten nicht gezeigt). Demgegenüber stehen Daten aus der VHA-Kohorte, die ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für postakute Lungenarterienembolien nach COVID-19 zeigen (Hazard Ratio, HR: 3,05 (2,36–3,96)), das bei Intensivpatienten sogar auf bis zu 30-fach ansteigt [16].

Hyperinflammationssyndrome, die sich im Anschluss an die akute COVID-19 auch in Form von Alveolitiden fortsetzen können, sind vereinzelt auch bei Erwachsenen in Form des MIS-A (Multi-Inflammatory Syndrome in Adults) beschrieben [31, 32]. Daten zur Prävalenz oder Inzidenz sind hier bisher nicht verfügbar.

Kardiovaskuläre Folgeerscheinungen

Differenzialdiagnostisch müssen bei Folgeerscheinungen wie Dyspnoe und thorakalen Beschwerden insbesondere kardiovaskuläre Ursachen in Betracht gezogen werden. Auch intermittierende Tachykardie und Palpitationen sind häufig berichtete Symptome nach COVID-19 [4]. Kontrollierte, prospektive Daten zur Prävalenz spezifischer kardiovaskulärer Folgeerscheinungen sind allerdings kaum verfügbar. Diese sind aber umso wichtiger, da initial in unkontrollierten Querschnittsstudien in der Frühphase nach COVID-19 anhaltende Zeichen myokardialer Inflammation in bis zu 78% der Fälle im kardialen MRT beschrieben wurden [33].

Eine neuere, hinsichtlich Alter, Geschlecht sowie pulmonaler und kardiovaskulärer Vorerkrankungen/Risikofaktoren kontrollierte Querschnittsstudie aus Cambridge zeigte, dass zum vergleichbaren Zeitpunkt wie in der Puntmann-Studie [33] nur etwa 26% der Untersuchten Zeichen myokardialer Entzündung im MRT aufweisen [34]. Dennoch zeigte das Cambridge-Kollek-

tiv in der Spiroergometrie Zeichen der kardiorespiratorischen Leistungsminde- rung. COVID-19-Patient*innen wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung (VO_{2max} ; 80,5% vs. 112,7%), eine reduzierte anaerobe Schwelle (40,7% vs. 46,8%) und einen erhöhten VE/VCO_2 Slope¹ als mögliches Zeichen einer Herzinsuffizienz oder pulmonal-vaskulären Belastung auf (33,4 vs. 28,2; [34]).

Ähnliches wurde auch in einem Kollektiv junger Schweizer Armeeerekrut*innen (mittleres Alter 21 Jahre) gezeigt. Eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion kann auch bei ansonsten gesunden, jungen Erwachsenen die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit (gemessen an der VO_{2max}) einschränken, während nichtinfizierte Rekrut*innen und asymptomatisch Infizierte diese Einschränkungen nicht aufwiesen [35]. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass VO_{2max} auch von der Ventilation und dem alveolären Gasaustausch abhängt, welche in der Frühphase der COVID-19-Rekonvaleszenz häufig eingeschränkt sind [18, 19, 21]. Eine multizentrische Analyse transthorakaler Echokardiografien 100 Tage nach nichtbeatmungspflichtiger COVID-19 zeigte keine Häufung relevanter Auffälligkeiten [26].

Das Risiko für kardiovaskuläre Akutereignisse nach COVID-19 ist in der VHA-Kohorte gegenüber nichtinfizierten Kontrollpersonen gering erhöht [16]: Dies gilt für Rhythmusstörungen (HR: 1,71 (1,55–1,88)), Myokarditis und Kardiomyopathien (HR: 1,41 (1,19–1,73)) und (nicht näher bezeichnete) Herzinsuffizienz (HR: 1,54 (1,36–1,75)), aber beispielsweise nicht für Myokardinfarkte (HR: 1,04 (0,81–1,35)) oder Asystolie/Kammerflimmern (HR: 1,54 (0,78–3,04); [16]). Keine dieser kardialen Folgeerscheinungen tritt in der VHA-Kohorte im postinfektiösen Intervall zudem häufiger auf, als dies nach saisonaler Influenza der Fall wäre (s. unten, [16]).

¹ Atemeffizienz als Anstiegssteilheit der Regressionsgeraden zwischen Ventilation und Kohlendioxidabgabe.

Das Risiko für thrombotische oder embolische Ereignisse ist in der VHA-Kohorte gering erhöht (HR: 1,26 (1,02–1,54); [16]). Insgesamt ist die Inzidenz der venösen Thrombembolie nach COVID-19 auf etwa 2,5% der Fälle zu schätzen [23, 29, 36].

Zerebrovaskuläre, muskuläre und sensorische Folgeerscheinungen

Das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse ist nach COVID-19 ebenfalls gering erhöht (HR: 1,41 (1,18–1,69); [16]). Neurologisch sind darüber hinaus parainfektiose Syndrome wie das Guillain-Barré-Syndrom sowie Hirnnervenausfälle, Myositiden, Plexopathien sowie Enzephalomyelitiden als COVID-19-Folgeerscheinungen berichtet worden [3]. Myopathien sind als COVID-19-Folge deutlich häufiger als nach saisonaler Influenza (HR: 4,70 (3,05–7,24); [16]). Im Übergang zu Folgeerscheinungen aus dem HNO-Bereich werden persistierende Dysgeusie und Dysosmie in bis zu 24% der Fälle nach akuter COVID-19-assoziiertes Riech- und Geschmacksstörung angegeben [3, 4].

Nephrologische Folgeerscheinungen

Als weitere relevante Folgeerscheinung wiesen in der Wuhan-Kohorte 6 Monate nach Akutinfektion 35% der Fälle (487/1393) eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate auf [23], wobei 13% der Fälle diese Einschränkung erst im poststationären Verlauf entwickelten [23]. Dies deckt sich mit den VHA-Daten, wonach, abhängig von der initialen Krankheitsschwere von COVID-19, das Risiko für ein akutes Nierenversagen bis zu 5-fach und für ein chronisches Nierenversagen bis zu 2-fach erhöht ist [16]. Hierbei scheint es sich um ein SARS-CoV-2-spezifisches Phänomen zu handeln, da das Risiko eines postinfektiösen Nierenversagens nach COVID-19 bei bekanntem renalem Tropismus [37] etwa 1,5-mal höher ist als nach saisonaler Influenza [16]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist allerdings unklar [38].

Gastrointestinale Folgeerscheinungen

Das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Folgeerscheinungen wie Diarrhöen, Obstipation oder Refluxerkrankung in Abhängigkeit von der Schwere der Akuterkrankung ist in den ersten 6 Monaten nach COVID-19 bis etwa 5-fach erhöht [16]. Eine asymptomatische, teilweise monatelange Viruspersistenz im Gastrointestinaltrakt und die daraus resultierende Ausscheidung von Viruspartikeln wurden beschrieben [39]. Zusätzlich wurde in einzelnen Fällen eine Cholangiopathie nach schwerem COVID-19-Verlauf berichtet, die sich histologisch von der sekundär sklerosierenden Cholangitis, wie sie als Folge einer intensivmedizinischen Behandlung bekannt ist, unterscheidet [40].

Metabolische und endokrinologische Folgeerscheinungen

Auch metabolische und endokrinologische Folgeerscheinungen sind bekannt. Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms (Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) werden in den ersten 6 Monaten nach COVID-19 bis zu 5-mal häufiger diagnostiziert, wobei unklar ist, inwiefern diese Risikofaktoren eines schweren Akutverlaufs z.B. durch Dokumentationslücken die Statistik verzerren [16].

In der VHA-Kohorte ist das Risiko für hypophysäre Störungen als COVID-19-Folge leicht erhöht (HR: 1,73 (1,10–2,75); [16]), das Risiko für Thyreopathien dagegen nicht [16], was sich mit einer aktuellen Metaanalyse deckt [41].

Dermatologische Folgeerscheinungen

Dermatologisch stellt sich (passagerer) Haarausfall bei bis zu 25% der Patient*innen ein [4]. Das Risiko hierfür ist auch in der VHA-Kohorte etwa 1,5- bis 3-fach erhöht [16]. Ebenso treten mit einem ca. 1,5-fach erhöhten Risiko Hautveränderungen verschiedenster Natur und Ausprägung nach COVID-19 auf [3, 16].

Inflammation und autoimmunologische Dysregulation

Chronische Hyperinflammation und autoimmunologische Dysregulation könnten COVID-19-Folgeerscheinungen unterhalten [32], insbesondere da in der Akutinfektion bei COVID-19 eine klonale Expansion proinflammatorischer T_H17-Zellen in der Lunge beschrieben wird, welche mit autoimmunologischen Inflammationssyndromen assoziiert sind [42, 43]. Darüber hinaus können bis zu 5 Monate nach COVID-19 verschiedenste Autoantikörper serologisch nachgewiesen werden [44, 45], deren pathophysiologische, klinische und therapeutische Bedeutung aber noch nicht ausreichend verstanden ist.

Fatigue als Folgeerscheinung aus somatischer Sicht

Die Ursachen von Fatigue sind multifaktoriell, weswegen auch über das Post-COVID-19-Fatiguesyndrom ausführlich an anderer Stelle in dieser Ausgabe berichtet wird (s. Beitrag von Haller et al.). Aus somatisch-internistischer Sicht sollte eine körperliche Ursache der Beschwerden jedoch immer ausgeschlossen werden (s. unten).

Spezifität von COVID-19-Folgeerscheinungen

Limitierend in der Interpretation der Spezifität somatischer COVID-19-Folgeerscheinungen ist die heterogene Datenlage. Eine Vielzahl der verfügbaren Studien hat kleine Kollektive untersucht, meist im Design von Querschnittsstudien. Kontrollgruppen fehlen häufig. Sollten Kontrollgruppen mituntersucht sein, dann meist nicht in Form von Infektionskontrollen (z.B. saisonale Influenza als Referenzerkrankung). In Kombination mit fehlenden individuellen Vorbefunden bzgl. der untersuchten funktionellen Parameter könnte so ein Bias eingeführt werden. Ob es sich bei COVID-19-Folgeerscheinungen um Paraphänomene in der Folge eines (schweren) generalisierten Virusinfekts handelt, ist daher weiter Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte.

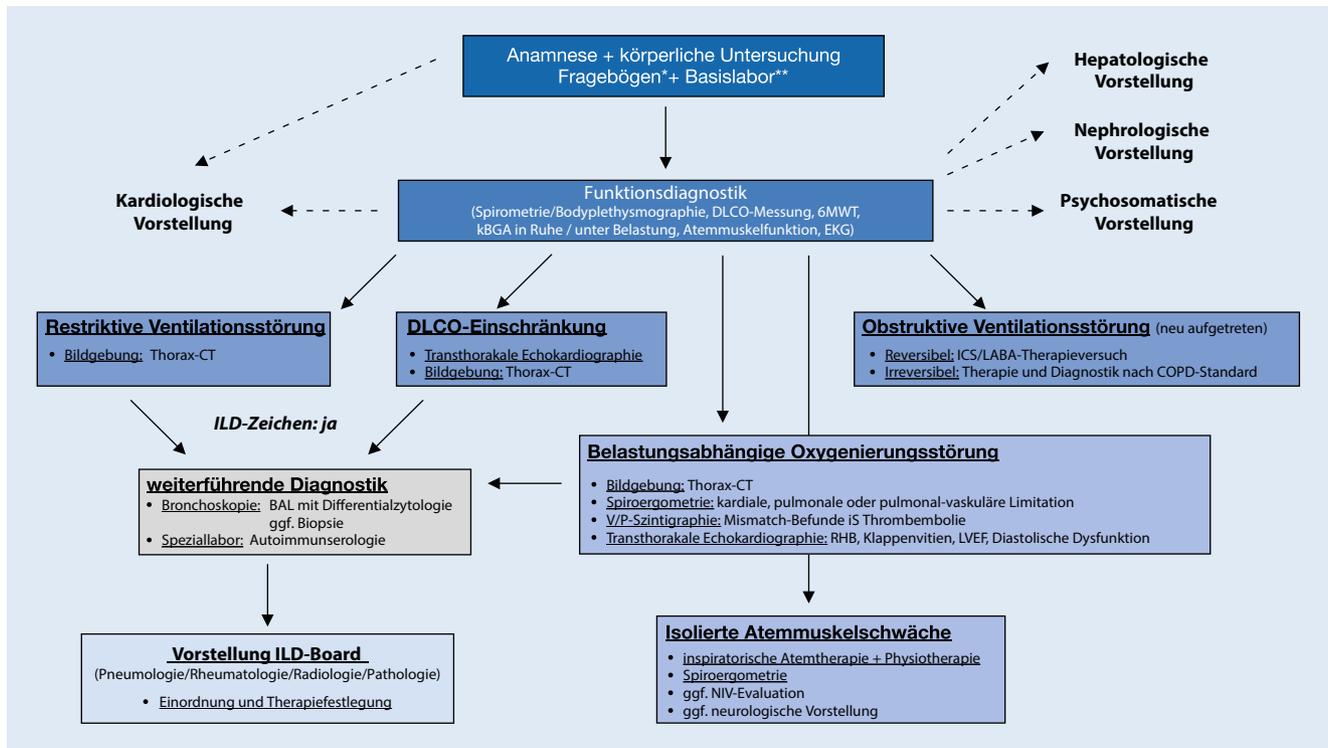


Abb. 2 ▲ Exemplarischer Diagnosealgorithmus bei Dyspnoe nach COVID-19. Dargestellt ist der exemplarische Diagnosealgorithmus „persistierende Dyspnoe nach COVID-19“ der Pneumologischen Hochschulambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung sollte durch standardisierte Fragenbögen (*Sternchen*) zu Krankheitsverlauf, funktionellen Einschränkungen (z. B. PCFS-Skala) und Fatigue sowie ggf. Fragebögen aus der Psychosozialmedizin ergänzt werden. Das Basislabor (*2 Sternchen*) sollte zur internistischen Differenzialdiagnostik der Dyspnoe und aufgrund der meist damit einhergehenden Belastungsintoleranz mindestens ein Differenzialblutbild enthalten sowie Analysen von Blutsenkungsgeschwindigkeit, Serumkreatinin, glomerulärer Filtrationsrate, Blutglucose/Zuckerstoffwechsel, C-reaktivem Protein, Aspartat- und Alanin-Aminotransferasen, γ -Glutamyltransferase, Lactatdehydrogenase, Gesamt-Kreatinkinase, Pro-Brain Natriuretic Peptiden, Elektrolyten, Thyreoidea-stimulierendem Hormon sowie Quick-Wert/INR und D-Dimere. Abkürzungen: *6MWT* 6-Minuten-Gehtest, *BAL* bronchoalveoläre Lavage, *CT* Computertomografie, *COPD* chronisch obstruktive Lungenerkrankung, *DLCO* Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid, *EKG* Elektrokardiogramm, *ICS/LABA* inhalatives Corticosteroid/Long-Actin Beta-Agonist, *ILD* interstitielle Lungenerkrankung, *kBGA* kapilläre Blutgasanalyse, *LVEF* linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *NIV* nichtinvasive Beatmung, *RHB* Rechtssherzbelastungszeichen, *V/P* Ventilation/Perfusion (Quelle: eigene Abbildung)

Die verfügbaren Daten zeigen allerdings, dass der akute Verlauf von COVID-19 bei Hospitalisierung deutlich schwerer verläuft als die saisonale Influenza [46]. Auch hinsichtlich organbezogener Folgeerscheinungen ist in der VHA-Kohorte das Risiko von Myopathien und thrombembolischen Ereignissen, inkl. Lungenarterienembolie, nach COVID-19 höher als nach saisonaler Influenza. Das Risiko für z. B. Myokarditis, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen nach Hospitalisierung unterschied sich dagegen nach COVID-19 nicht von der saisonalen Influenza. [16]. Insgesamt zeigt sich aber nach COVID-19 ein erhöhtes adjustiertes Risiko für Folgen der intensiv-

medizinischen Behandlungspflichtigkeit im Vergleich zur Influenza [16]. Die VHA-Daten deuten aber darauf hin, dass die meisten Folgeerscheinungen eher Ausdruck einer schweren akuten Viruserkrankung sein könnten, wobei gerade die Identifikation COVID-19-spezifischer Folgeerscheinungen weiter von hohem wissenschaftlichen Interesse ist.

Diagnostikempfehlungen

Die Diagnostik von organbezogenen COVID-19-Folgeerscheinungen sollte basierend auf den Leitsymptomen erfolgen. Die Komplexität in der Diagnostik entsteht jedoch durch die häufig unспе-

zifische Symptomatik der Patient*innen. Daher bietet sich zunächst eine Basisdiagnostik an, welche dann modular erweitert werden kann [3]. Exemplarisch ist solch ein modularer Diagnosealgorithmus aus unserer pneumologischen COVID-19-Nachsorge in **Abb. 2** dargestellt.

Therapieoptionen

Derzeit kann keine generelle, medikamentöse Therapie bei COVID-19-Folgen empfohlen werden. Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen richten sich nach Art und Ausmaß der spezifischen COVID-19-Folgeerscheinung [47]. Während beispielsweise ein

COVID-19-assoziiertes Haarverlust keiner Therapie bedarf [3], sollte bei Post-COVID-19-Alveolitis nach entsprechender pneumologischer Diagnostik eine Steroidstoßtherapie erwogen werden [25]. Auf COVID-19-Folgen zugeschnittene Rehabilitationsmaßnahmen in spezialisierten Zentren können nicht nur lungenfunktionelle Marker, sondern auch allgemeine Muskelkraft, kognitive und weitere psychische Parameter verbessern [47, 48]. Darüber hinaus scheint für bestimmte Patient*innen inspiratorisches Atemmuskeltraining empfehlenswert [28, 49]. SARS-CoV-2-Vakzine können das Risiko für das Auftreten von COVID-19-Folgeerscheinungen nach Durchbruchinfektionen [50] und die Symptomlast bei bestehenden Folgeerscheinungen in etwa einem Viertel der Fälle (23,9%) reduzieren [51].

Fazit

COVID-19-Folgeerscheinungen sind häufig und vielgestaltig. COVID-19-Folgeerscheinungen, die länger als 4 Wochen anhalten oder später neu auftreten, werden als „Long-COVID“ bezeichnet. Organbezogene COVID-19-Folgeerscheinungen treten häufiger nach schweren Akutverläufen auf. Ersten Daten zufolge bessern sich die meisten organbezogenen COVID-19-Folgeerscheinungen über die Zeit in klinisch relevantem Ausmaß. Die SARS-CoV-2-Spezifität der Folgeerscheinungen ist nicht abschließend geklärt. Therapie und Rehabilitationsmaßnahmen richten sich nach Art, Umfang und Ursache der jeweiligen Folgeerscheinung. Allgemeinmedikamentöse oder spezifische Therapieoptionen bestehen für Long-COVID bisher nicht. Aufgrund der Mannigfaltigkeit der Symptome und Beschwerden stellen die adäquate Diagnostik und Versorgung von COVID-19-Folgeerscheinungen eine interdisziplinäre Herausforderung dar und bedürfen idealerweise einer zentralisierten Gatekeeper-Struktur, mit raschem Zugriff auf Spezialressourcen, soweit bzw. sobald diese erforderlich werden.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jan K. Hennigs

Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
j.hennigs@uke.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.K. Hennigs, T. Oqueka, L. Harbaum und H. Klöse geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Zhou F, Yu T, Du R et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395:1054–1062
2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27:601–615
3. Kocuzulla AR, Ankermann T, Behrends U et al (2021) S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. AWMF online. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf:1-76. Zugriffen: 10. Nov. 2021
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11:16144

5. Nice (2020) COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. Zugriffen: 10. Nov. 2021
6. Nihl (2021) Living with COVID19. Second Review. https://doi.org/10.3310/themedreview_45225. Zugriffen: 10. Nov. 2021
7. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al (2021) Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27:626–631
8. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F et al (2021) Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* <https://doi.org/10.1183/23120541.00655-2020>
9. Ayoubkhani D, Pawelek P, Gaughan C (2021) Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. Office for National Statistics, Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacuteinfectionamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>. Zugriffen: 10. Nov. 2021
10. Augustin M, Schommers P, Stecher M et al (2021) Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 6:100122
11. Klok FA, Boon G, Barco S et al (2020) The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 56:2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
12. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM et al (2021) Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes* 19:40
13. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E et al (2021) Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: a prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO clinical Characterisation protocol. *Lancet Reg Health Eur* 8:100186
14. Gebhard CE, Sütsch C, Bengs S et al (2021) Sex- and gender-specific risk factors of post-COVID-19 syndrome: a population-based cohort study in Switzerland. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.06.30.21259757>
15. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M et al (2021) Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>
16. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B (2021) High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 594:259–264
17. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouveleki A (2021) Long COVID-19 pulmonary sequelae and management considerations. *J Pers Med* 11:838. <https://doi.org/10.3390/jpm11090838>
18. Mo X, Jian W, Su Z et al (2020) Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 55:2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
19. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M et al (2020) Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J* 56:2001754. <https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020>
20. Lerum TV, Aalokken TM, Bronstad E et al (2021) Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months

- after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J* 57:2003448. <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>
21. Qin W, Chen S, Zhang Y et al (2021) Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J* 58:2003677. <https://doi.org/10.1183/13993003.03677-2020>
 22. Bellan M, Soddu D, Balbo PE et al (2021) Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open* 4:e2036142
 23. Huang C, Huang L, Wang Y et al (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397:220–232
 24. Caruso D, Guido G, Zerunian M et al (2021) Postacute sequelae of COVID-19 pneumonia: 6-month chest CT follow-up. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210834.210834>
 25. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM et al (2021) Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc* 18:799–806
 26. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A et al (2021) Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 57:2003481. <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020>
 27. Wu X, Liu X, Zhou Y et al (2021) 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med* 9:747–754
 28. Hennigs JK, Huwe M, Hennigs A et al (2021) Respiratory muscle dysfunction in COVID-19 patients with persistent symptoms. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-904738/v1>
 29. Patell R, Bogue T, Koshy A et al (2020) Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 136:1342–1346
 30. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C et al (2020) Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med* 174:106197
 31. Davogusto GE, Clark DE, Hardison E et al (2021) Characteristics associated with multisystem inflammatory syndrome among adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open* 4:e2110323
 32. Siddiqi HK, Mehra MR (2020) COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 39:405–407
 33. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al (2020) Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 5:1265–1273
 34. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM et al (2021) Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 31:100683
 35. Cramer GAG, Bielecki M, Zust R, Buehrer TW, Stanga Z, Deuel JW (2020) Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. *Euro Surveill* 25:2001542. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542>
 36. Salisbury R, lotchkova V, Jaafar S et al (2020) Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv* 4:6230–6239
 37. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT et al (2020) Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 383:590–592
 38. Yende S, Parikh CR (2021) Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00487-3>
 39. Park SK, Lee CW, Park DI et al (2021) Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 19:1387–1394.e2
 40. Roth NC, Kim A, Vitkovski T et al (2021) Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol* 116:1077–1082
 41. Trimboli P, Camponovo C, Scappaticcio L, Bellastella G, Piccardo A, Rotondi M (2021) Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord* 22:485–491
 42. Zhao Y, Kilian C, Turner JE et al (2021) Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lungs of severe COVID-19 patients. *Sci Immunol* 6:eabf6692. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf6692>
 43. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M (2020) The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol* 5:eabe8063. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe8063>
 44. Richter AG, Shields AM, Karim A et al (2021) Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol* 205:99–105
 45. 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
 46. Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z (2020) Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ* 371:m4677
 47. Gutenbrunner C, Nugraha B, Martin LT (2021) Phase-adapted rehabilitation for acute Coronavirus disease-19 patients and patient with long-term sequelae of Coronavirus disease-19. *Am J Phys Med Rehabil* 100:533–538
 48. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I et al (2021) Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. <https://doi.org/10.1183/23120541.00108-2021>
 49. Abodonya AM, Abdelbasset WK, Awad EA, Elalfy IE, Salem HA, Elsayed SH (2021) Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after weaning from mechanical ventilation: a pilot control clinical study. *Medicine* 100:e25339
 50. Antonelli M, Penfold RS, Merino J et al (2021) Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00460-6)
 51. Arnold DT, Milne A, Samms E, Staddon L, Maskell NA, Hamilton FW (2021) Symptoms after COVID-19 vaccination in patients with persistent symptoms after acute infection: a case series. *Ann Intern Med* 174:1334–1336