

# S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID\*

## S1 Guideline Post-COVID/Long-COVID

### Autoren

Andreas Rembert Koczulla<sup>1</sup>, Tobias Ankeremann<sup>10</sup>, Uta Behrends<sup>17</sup>, Peter Berlit<sup>5</sup>, Sebastian Böing<sup>8</sup>, Folke Brinkmann<sup>10</sup>, Christian Franke<sup>8</sup>, Rainer Glöckl<sup>1</sup>, Christian Gogoll<sup>1</sup>, Thomas Hummel<sup>12</sup>, Juliane Kronsbein<sup>2</sup>, Thomas Maibaum<sup>3</sup>, Eva M. J. Peters<sup>4</sup>, Michael Pfeifer<sup>1</sup>, Thomas Platz<sup>7</sup>, Matthias Pletz<sup>11</sup>, Georg Pongratz<sup>16</sup>, Frank Powitz<sup>8</sup>, Klaus F. Rabe<sup>1</sup>, Carmen Scheibenbogen<sup>15</sup>, Andreas Stallmach<sup>9</sup>, Michael Stegbauer<sup>2</sup>, Hans Otto Wagner<sup>3</sup>, Christiane Waller<sup>14</sup>, Hubert Wirtz<sup>1</sup>, Andreas Zeiher<sup>6</sup>, Ralf Harun Zwick<sup>13</sup>

### Institute

- 1 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
- 2 Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)
- 3 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- 4 Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
- 5 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- 6 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
- 7 Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) und Redaktionskomitee S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation
- 8 Berufsverband der Pneumologen (BdP)
- 9 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- 10 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (DGPP)
- 11 Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)/Sektion Infektiologie
- 12 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
- 13 Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
- 14 Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
- 15 Charité Fatigue Centrum
- 16 Deutsche Schmerzgesellschaft, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
- 17 Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Chronisches Fatigue Centrum

online publiziert 2.9.2021

### Bibliografie

Pneumologie 2021; 75: 869–900

DOI 10.1055/a-1551-9734

ISSN 0934-8387

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. A. Rembert Koczulla, Fachzentrum für Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Malterhöh 1, 83471 Schönau am Königsee, Deutschland  
RKoczulla@schoen-klinik.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie hat die AWMF S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID initiiert. In einem breiten interdisziplinären Ansatz wurde diese S1-Leitlinie basierend auf dem aktuellen Wissensstand gestaltet.

Die klinische Empfehlung beschreibt die aktuellen Post-COVID/Long-COVID-Symptome, diagnostische Ansätze und Therapien.

Neben der allgemeinen und konsentierten Einführung wurde ein fachspezifischer Zugang gewählt, der den aktuellen Wissensstand zusammenfasst.

Die Leitlinie hat einen explizit praktischen Anspruch und wird basierend auf dem aktuellen Wissenszugewinn vom Autorenteam stetig weiterentwickelt und adaptiert.

### ABSTRACT

The German Society of Pneumology initiated the AWMF S1 guideline Post-COVID/Long-COVID. In a broad interdisciplinary approach, this S1 guideline was designed based on the current state of knowledge.

The clinical recommendation describes current post-COVID/long-COVID symptoms, diagnostic approaches, and therapies.

In addition to the general and consensus introduction, a subject-specific approach was taken to summarize the current state of knowledge.

The guideline has an explicit practical claim and will be continuously developed and adapted by the author team based on the current increase in knowledge.

\* Die fachspezifischen Kapitel sind federführend von den Fachgesellschaften erstellt worden und spiegeln zum Teil die fachspezifische Sicht auf die Datenlage wider.

▶ Inhaltsverzeichnis		
1	Einleitung	871
2	Post-/Long-COVID	872
2.1	Definition der Begrifflichkeiten	872
2.2	Prävalenz von Post-/Long-COVID Symptomen	872
3	Kernaussagen	873
4	Pathogenese	874
5	Medikamentös therapeutische Intervention und Vakzination	874
6	Versorgungsalgorithmus	874
6.1	Primärärztliche Versorgung	874
6.2	Warnhinweise	874
6.3	Funktioneller Status bei Post-/Long-COVID-Patienten	875
7	Infektiologische/immunologische Aspekte	876
7.1.1	Persistenz von Viren bzw. Virusbestandteilen	876
7.1.2	Chronische (Hyper-)Inflammation und Autoimmunität	876
7.2	Diagnostikempfehlungen	876
7.3	Therapieoptionen	876
7.4	Offene Fragen in der Infektiologie	878
8	Allgemeinmedizinische Aspekte	878
8.1	Einleitung	878
8.2	Allgemeinmedizinische Empfehlungen zum Krankheitsverlauf	878
8.3	Therapieoptionen	878
8.4	Braucht der geriatrische Patient ein spezifisches primärärztliches Vorgehen?	878
8.5	Offene Fragen	878
9	Fatigue	878
9.1	Einleitung	878
9.1.1	Pathophysiologische Überlegungen	879
9.1.2	Diagnostikempfehlungen	879
9.1.3	Therapieoptionen	879
9.1.4	Offene Fragen	879
10	Dermatologische Aspekte	880
10.1	Einleitung	880
10.1.1	Pathogenetische Konzepte dermatologischer Symptome bei Post-/Long-COVID-19	880
10.2	Diagnostikempfehlungen dermatologischer Symptome bei Post-/Long-COVID-19	880
10.3	Therapieoptionen	880
10.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen	880
10.5	Offene Fragen	880
11	HNO-spezifische Aspekte	881

11.1	Riechstörungen	881
11.1.1	Einteilung	881
11.1.2	Diagnostikempfehlungen	881
11.1.3	Endoskopische Untersuchung der Nase/Bildgebung	881
11.2	Therapieoptionen	881
11.3	Offene HNO-Fragen	881
12	Kardiologische Aspekte	881
12.1	Diagnostikempfehlungen	881
12.2	Diagnostische Maßnahmen	882
12.3	Therapieoptionen	882
12.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen	882
12.5	Offene kardiologische Fragen	883
13	Neurologische Aspekte	883
13.1	Einleitung	883
13.2	Diagnostikempfehlungen	883
13.3	Therapieoptionen	884
13.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen	884
13.5	Offene neurologische Fragen	884
14	Schmerzen	884
14.1	Empfehlungen zur Diagnostik	884
14.2	Therapieoptionen	884
14.3	Offene Fragen zum Schmerz	884
15	Pädiatrische Aspekte	884
15.1	Einleitung	884
15.2	Diagnostikempfehlungen (entsprechend vorliegender Klinik)	885
15.3	Therapieoptionen	885
15.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen	885
16	Pneumologische Aspekte	886
16.1	Einleitung	886
16.2	Diagnostikempfehlungen	886
16.2.1	Dyspnoe/thorakale Beschwerden	886
16.2.2	Schlafmedizinische Störungen (Ein-, Durchschlaf-, Konzentrationsstörung)	886
16.2.3	Husten	886
16.3	Therapieoptionen	886
16.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen	886
16.5	Offene pneumologische Fragen	887
17	Psychische Aspekte	887
17.1	Einleitung	887
17.1.1	Pathogenetische Zusammenhänge psychischer Störungen und Post-/Long-COVID-19	887
17.1.2	Prävalenz von psychischen Symptomen und Erkrankungen bei Post-/Long-COVID	887

17.2	Behandlungsoptionen	888
17.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen	888
17.4	Offene psychiatrische Fragen	889
18	Rehabilitation	889
18.1	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen I	889
18.2	Indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation	890
18.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen II	890
18.4	Beantragung einer medizinischen Rehabilitation bei von Post-/Long-COVID-Betroffenen	892
18.4.1	Wiederaufnahme des Sports	892
18.4.2	Wiederaufnahme von Alltagsaktivitäten/Beruf	893
19	Begutachtung	893
20	Schlussbemerkungen	894
21	Supplement	894
21.1	Primärärztliche Versorgung/Allgemeinmedizinischer Leitfaden	894
21.2	Empfehlungen zu häufigen Symptomen (Allgemeinmedizin)	894
21.2.1	Fatigue	894
21.2.2	Dyspnoe (Ruhe-/Belastungs-)Husten [40, 137]	894
21.2.3	Kopfschmerzen	894
21.2.4	Riech- und Schmeckstörungen	894
21.2.5	Schlafstörungen	894
21.2.6	Allgemeine Schmerzen	895
21.2.7	Psychische Beschwerden	895
21.2.8	Weitere Literatur Neurologie	895
	Literatur	895

Bei der vorliegenden S1-Leitlinie handelt es sich um einen klinisch-praktischen Leitfaden, der bei Post-/Long-COVID spezifischen Symptomen eine klinische diagnostisch-therapeutische Orientierung auf dem Boden einer sehr häufig noch begrenzten Datenlage liefern soll. In dieser Leitlinie wird insbesondere dem klinischen Versorgungsweg Rechnung getragen. Zeitnahe Aktualisierungen sollen bei Zunahme der Evidenz durchgeführt werden.

Die Verantwortlichkeiten für die einzelnen fachspezifischen Abschnitte liegen jeweils bei der entsprechenden Fachgesellschaft.

## 1 Einleitung

Das neuartige Corona-Virus Typ 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, SARS-CoV-2) ist für die Pandemie mit der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) verantwortlich, die zu globalen Krisen mit angespannten Ressourcen in Gesundheitssystemen geführt hat. COVID-19 (ICD U07.1) ist

heute als Multiorgan-Krankheit mit einem breiten Spektrum von Manifestationen anerkannt. Ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, gibt es nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion immer mehr Berichte über anhaltende Beschwerden (► **Abb. 1**), die jenseits einer Zeitspanne von 4 Wochen ab Infektion als Long-COVID oder post-akute Folgen von COVID-19 (post-acute sequelae of COVID-19) [1] und bei Persistenz von mehr als 12 Wochen als Post-COVID-Syndrom bezeichnet werden (► **Abb. 2**).

Im ICD-10 findet sich der Zustand nach COVID-19 unter den Schlüsselnummern für besondere Zwecke als U.09.9 hinterlegt. Diese Schlüsselnummer ist zu verwenden, wenn eine anderenorts klassifizierte Störung in Zusammenhang mit einer vorausgegangenen COVID-19 steht, aber COVID-19 nicht mehr vorliegt. Diese Schlüsselnummer ist nicht anzuwenden, wenn COVID-19 noch vorliegt.

Die Häufigkeit des Post-COVID-Syndroms variiert je nach untersuchter Patientenpopulation und ist über alle Patienten hinweg mit einer Häufigkeit von bis zu 15% anzunehmen [2]. Die Häufigkeit scheint unabhängig von vorbestehenden Komorbiditäten zu sein [3], allerdings können ähnliche somatische oder psychosomatische Beschwerden in der Anamnese bzw. eine hohe psychosoziale Belastung die Manifestation eines Post-COVID-Syndroms begünstigen. Darüber hinaus wird die Häufigkeit durch das Studiendesign, die Rekrutierungsstrategie, die eingesetzten Fragebögen und die Kriterien der Genesung beeinflusst [4].

Die genauen Ursachen für ein Post-COVID-Syndrom sind bislang nicht bekannt. Eine Persistenz des Virus bzw. von Virusbestandteilen über Wochen und Monate kann eine Rolle spielen [5, 6]. Weitere mögliche Pathomechanismen sind andauernde postinfektiöse strukturelle Gewebeschäden, inklusive Endothelschaden und gestörter Mikrovaskularisierung, Hyperkoagulabilität und Thrombosen, eine chronische Immundysregulation, (Hyper-)Inflammation bzw. Autoimmunität, Dysregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie potenzielle Nebenwirkungen der COVID-19-Therapie [7, 8].

Bislang fehlen für viele klinische Probleme noch pathophysiologische Erklärungen und auch Evidenzen aus klinischen Studien, insofern spiegelt diese Leitlinie den aktuellen Wissensstand bei Erstellung wider. Die S1-Leitlinie adressiert nach COVID-19 neu aufgetretene oder persistierende bzw. intensiviertere Symptome. In der Betrachtung dieser Symptome sollten in diesem Zusammenhang aber auch immer differenzialdiagnostische Überlegungen angestellt werden und ggf. Differenzialdiagnosen, die für die Symptomatik in Frage kommen, überprüft werden.

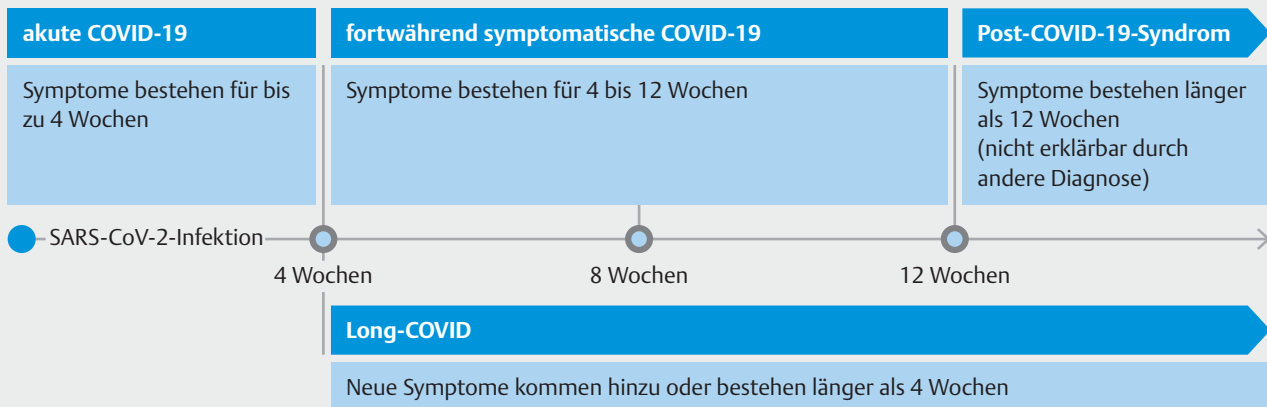
Patienten mit Post-/Long-COVID geben sehr häufig das Symptom „Fatigue“ an. Es tritt auch nach einer Vielzahl anderer Viruserkrankungen auf. Das prominenteste Beispiel ist die infektiöse Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus (EBV), aber auch andere Viren wie bspw. Humanes Herpesvirus (HHV), Influenzaviren oder Rickettsien sind Verursacher einer solchen postinfektiösen Symptomatik [9–11]. Das Vollbild eines postinfektiösen Chronischen Fatigue-Syndroms (CFS) (synonym Myalgische Enzephalomyelitis, ME) (ICD-10 G93.3) ist möglich.

Die Aufreihung der Disziplinen beginnt mit der Infektiologie und der Allgemeinmedizin.

## Häufigkeit von Long-COVID-Symptomen

Sehr häufig	Häufig	Selten
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fatigue</li> <li>Dyspnoe (Ruhe – Belastung)</li> <li>Leistungs-/Aktivitätseinschränkung</li> <li>Kopfschmerzen</li> <li>Riech- und Schmeckstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Husten</li> <li>Schlafstörungen</li> <li>depressive Verstimmung</li> <li>Angstsymptomatik</li> <li>PTBS-Symptome</li> <li>allg. Schmerzen</li> <li>verändertes Atemmuster</li> <li>kognitive Einschränkungen</li> <li>Zwangshandlungen</li> <li>Haarausfall</li> <li>Stress</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lähmungen und Sensibilitätsstörungen</li> <li>Schwindel</li> <li>Übelkeit</li> <li>Diarrhoe</li> <li>Appetitverlust</li> <li>Tinnitus</li> <li>Ohrenschmerzen</li> <li>Stimmverlust</li> <li>Palpitationen</li> <li>Tachykardie</li> </ul>

► **Abb. 1** Pragmatische Einteilung der Symptommhäufigkeit nach aktueller Literatur ohne Anspruch auf Vollständigkeit nach [3, 45, 195–198]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]



► **Abb. 2** Überblick über COVID-19 Nomenklatur (in Anlehnung an NICE 2020 [199]). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]

Das Kapitel „Fatigue“ wird aufgrund der großen Häufigkeit und der besonderen Bedeutung des Symptoms für betroffene Patienten in einem eigenen, interdisziplinär erstellten Kapitel besprochen. Die weiteren Kapitel sind in alphabetischer Reihenfolge sortiert.

## 2 Post-/Long-COVID

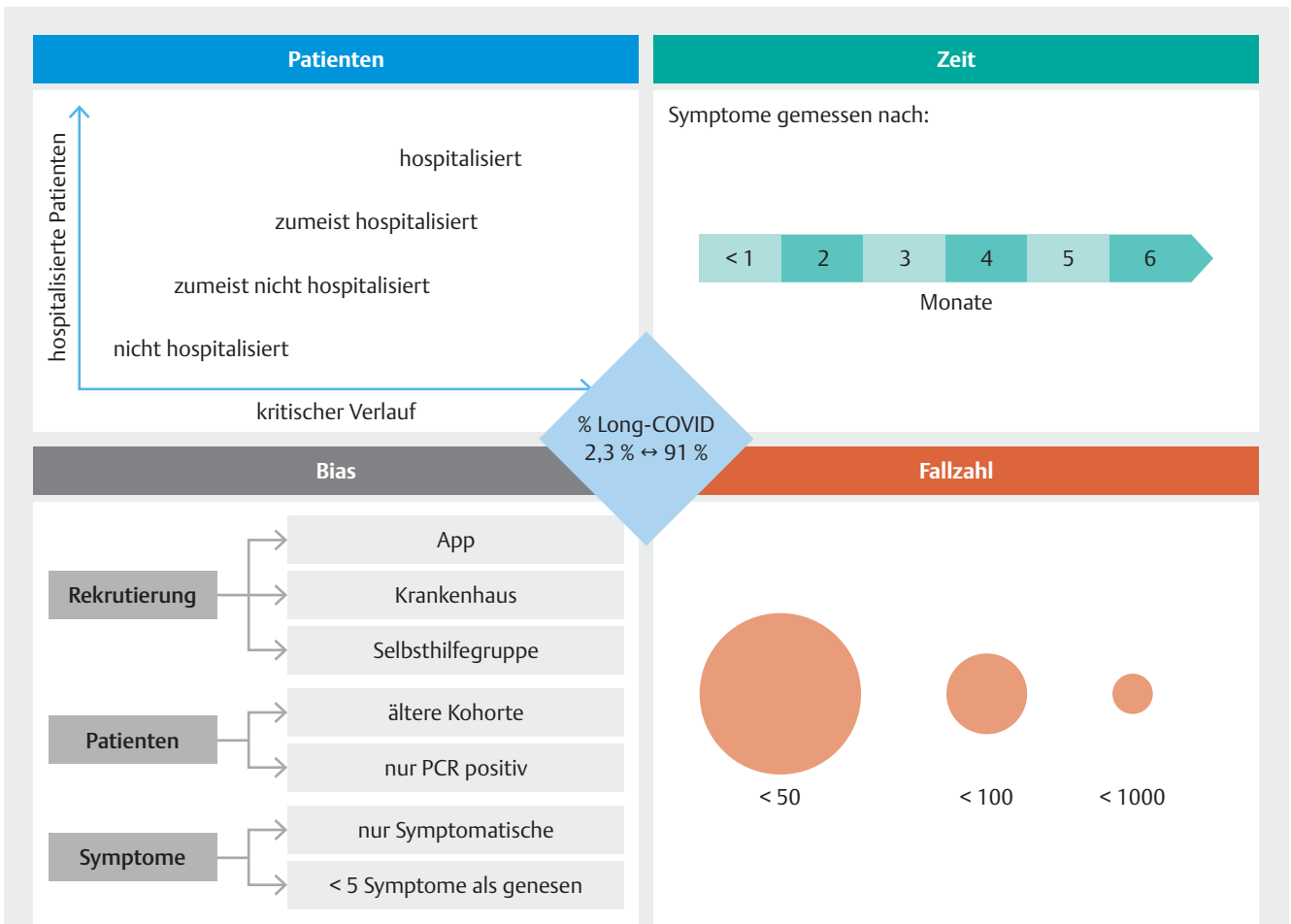
### 2.1 Definition der Begrifflichkeiten

► **Abb. 2** bietet einen Überblick über die gängigsten Begrifflichkeiten zu Long-COVID/Post-COVID-Syndromen. Zudem wurden in der Literatur weitere Begriffe wie z. B. ‚post-acute sequelae of COVID-19‘ (PASC), ‚chronic COVID syndrome‘ (CCS) oder ‚COVID-19 long-hauler‘ beschrieben. In Anlehnung an den Cochrane Rehabilitation-Review [12] kann eine der folgenden 4 Kategorien herangezogen werden, um ein Post-/Long-COVID zu diagnostizieren:

1. Symptome, die aus der akuten COVID-19-Phase oder deren Behandlung fortbestehen,
2. Symptome, die zu einer neuen gesundheitlichen Einschränkung geführt haben,
3. neue Symptome, die nach dem Ende der akuten Phase aufgetreten sind, aber als Folge der COVID-19-Erkrankung verstanden werden,
4. Verschlechterung einer vorbestehenden Grunderkrankung.

### 2.2 Prävalenz von Post-/Long-COVID-Symptomen

Die Symptome und deren Häufigkeit sind in den dazu publizierten unterschiedlichen Studien nicht unmittelbar vergleichbar. So wird diese durch die untersuchten Patientenpopulationen (Alter, Geschlecht, etc.), die Größe der Patientenpopulationen und den Selektionsprozess der Patienten (z. B. populationsbasiert vs. Symptom-getriggert) und die Erfassung der Symptome (selbstberichtet vs. ärztlich diagnostiziert) beeinflusst. Nur



Die Prävalenz in Long-COVID-Studien ist nicht vergleichbar!  
(Basierend auf 27 Studien zur Long-COVID-Prävalenz publiziert von Mai – Oktober 2020)

► **Abb. 3** Überblick über das Problem der Heterogenität unterschiedlicher Post-/Long-COVID-Studienpopulationen (übersetzte Grafik nach [200]). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]

einige Punkte, die in den bisher vorliegenden Studien sehr unterschiedlich sind, sind hier illustriert (► **Abb. 3**).

Während die Prävalenz von Long-/Post-COVID-Symptomen nach schweren Verläufen häufiger ist, zeigen sich im Niedrigprävalenzbereich in 13,3% der Test-positiven Studienteilnehmer/innen Symptome  $\geq 28$  Tage, bei 4,5%  $\geq 8$  Wochen und bei 2,3%  $\geq 12$  Wochen Dauer [13], allerdings kann dieses auch bei Patienten mit initial milder SARS-CoV-2-Infektion auftreten [14]. Dabei werden sehr häufig Fatigue, Luftnot und sowohl eingeschränkte körperliche wie auch geistige Leistungsfähigkeit beschrieben. Grundsätzlich kann Long-/Post-COVID sowohl nach leichten als auch nach schweren Verläufen auftreten. Bei einigen Patienten kommt es im Verlauf zu einer Spontanheilung oder zu einer deutlichen Abschwächung der Symptome.

### 3 Kernaussagen

- Komplexe Krankheitsbilder wie Post-/Long-COVID erfordern bei einer zunehmenden Spezialisierung im Gesundheitswesen eine generalistische interdisziplinäre Herangehensweise
- mit Blick auf den ganzen Menschen sowie eine Kontinuität in der Versorgung.
- Wenn (neu aufgetretene) Symptome oder Beschwerden nach einer überstandenen SARS-CoV-2-Infektion den Verdacht auf ein Post-/Long-COVID-Syndrom lenken, sind immer auch andere Differenzialdiagnosen zu bedenken und ggf. auszuschließen.
- Die Diagnose eines Post-/Long-COVID-Syndroms kann weder durch eine einzelne Laboruntersuchung noch durch ein Panel an Laborwerten diagnostiziert bzw. objektiviert werden. Ebenso schließen normale Laborwerte ein Post-/Long-COVID-Syndrom nicht aus.
- Eine weiterführende spezialärztliche Abklärung kann angezeigt sein, wenn nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion Einschränkungen länger als 3 Monate persistieren.
- Patienten mit schwerer Lungenbeteiligung können (nahezu) komplett rekonvaleszieren. Bei anhaltender Symptomatik z. B. über 3 Monate hinweg sollte jedoch eine pneumologische Diagnostik initiiert werden.

- Die Effektivität einer therapeutischen Vakzinierung bei Patienten mit Post-/Long-COVID ist nicht gesichert. Diese sollte nur in Studien erfolgen.

## 4 Pathogenese

Die Pathogenese des Post-/Long-COVID-Syndroms ist nicht geklärt, sie ist multifaktoriell und nicht bei jedem Patienten gleich. Mögliche Trigger sind langdauernde Gewebeschäden, eine Persistenz von Viren oder Virusbestandteilen sowie eine chronische (Hyper-)Inflammation und/oder Autoimmunphänomene (► **Abb. 8**).

Zahlreiche Studien weisen aus, dass unter Verwendung molekulargenetischer Testverfahren in verschiedenen Organen eine Viruspersistenz für mehrere Monate bei Patienten nachgewiesen werden kann [15–17], insbesondere bei Patienten mit Immundefekten [18]. Andere Studien weisen eine Virusausscheidung im Respirationstrakt [19] oder Gastrointestinaltrakt [20] über 4 bzw. 2 Monate nach COVID-19-Infektion nach, ohne dass die Patienten unter Symptomen leiden müssen. Somit kommt es ohne Zweifel bei einer Gruppe von Patienten zu einer Viruspersistenz, die zumindest bis zu einem gewissen Ausmaß eine Immunaktivierung bedingen kann.

## 5 Medikamentös therapeutische Intervention und Vakzination

Gesicherte therapeutische Interventionen beim Post-/Long-COVID sind nicht bekannt. Die bei einem Teil der Patienten beobachtete Viruspersistenz wird auf eine unzureichende Virus-eliminierende Immunantwort zurückgeführt. Vor diesem Hintergrund war es naheliegend, den Effekt einer post-infektösen SARS-CoV-2-Vakzinierung auf den Verlauf zu untersuchen. In einer kleinen Observationsstudie wurden wegen COVID-19 initial hospitalisierte Patienten mit Post-COVID-Syndrom gegen SARS-CoV-2 geimpft und in einem 2:1-Design mit nicht-geimpften Patienten nach jeweils 8 Monaten Symptombdauer verglichen. Ein Monat nach Impfung bzw. dem entsprechenden Zeitraum bei den Kontrollpatienten wurden die Symptome erhoben. Es zeigte sich in diesem Kollektiv mit ausgeprägten Post-/Long-COVID-Symptomen bei 23,2% der Vakzinierten und 15,4% der Nicht-Vakzinierten eine Verbesserung und bei 5,6% der Vakzinierten und 14,2% der Nicht-Vakzinierten eine Verschlechterung der Symptome [21]. Auch wenn die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich sind, sind sie jedoch nur gering ausgeprägt. Größere kontrollierte, prospektive Studien sind notwendig, um die Effektivität einer Vakzinierung bei Post-/Long-COVID zu überprüfen.

### EMPFEHLUNG

Die Effektivität einer frühzeitigen therapeutischen Vakzinierung bei Patienten mit Post-/Long-COVID ist nicht gesichert. Diese sollte vorerst nur in Studien erfolgen

## 6 Versorgungsalgorithmus

Die Abbildung stellt einen pragmatischen Versorgungsalgorithmus für Patienten mit Post-/Long-COVID dar (► **Abb. 5**). Folgende Konsultationsanlässe können unterschieden werden:

### 6.1 Primärärztliche Versorgung

In der primärärztlichen Versorgung (► **Abb. 4**) ist eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich neurologischem, psychischem und funktionellem Status zu empfehlen (► **Abb. 6**). Die gezielte Befunderhebung unter besonderer Berücksichtigung neu aufgetretener oder aber durch die Erkrankung vermehrt symptomatischer Einschränkungen sowie Basisdiagnostik im Labor ist von zentraler Bedeutung. Der in (► **Abb. 7**) abgebildete Algorithmus kann eine Hilfestellung bei der Einschätzung geben.

### EMPFEHLUNG

Nach primärärztlicher Basisdiagnostik sollte bei fehlender klinischer Verschlechterung den Betroffenen zunächst ein abwartendes Vorgehen unter primärärztlicher Betreuung und Behandlung empfohlen werden.

### EMPFEHLUNG

Bei Warnhinweisen in der Basisdiagnostik sowie einer eventuellen klinischen Verschlechterung oder Unklarheiten sollte den Betroffenen eine vertiefende Diagnostik und/oder eine Überweisung an den Organspezialisten angeboten werden.

### EMPFEHLUNG

Eine erhöhte Aufmerksamkeit und Prinzipien der psychosomatischen Grundversorgung zur Verhinderung einer Chronifizierung sollten bei folgenden Symptomen angewandt werden:

- Ähnliche somatische oder psychosomatische Beschwerden in der Anamnese
- Hohe psychosoziale Belastung
- Frühere gehäufte Konsultationen mit unergiebigem somatischer Diagnostik

### 6.2 Warnhinweise

Als Warnhinweise sind ein schlechter Allgemeinzustand, eine signifikante Gewichtsabnahme, unerklärliche oder neu aufgetretene neurologische Defizite/Auffälligkeiten, neue Schmerzsymptomatik, schlechte oder sich verschlechternde somatische oder psychische Befunde sowie unerklärliche Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik zu verstehen. Diese sollten Anlass zu einer vertiefenden Diagnostik und/oder einer Überweisung z. B. in eine Post-COVID-Ambulanz geben.

## Z. n. SARS-CoV-2-Infektion + Symptomatik > 4 Wochen im primärärztlichen Setting

### Anamnese und Untersuchung

Ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung einschl. neurologischer Status, Symptome von Depression und Angst? Soziale, familiäre, berufliche Situation?

- (neue) funktionelle Einschränkungen?
- **Warnhinweise?**

### Basisdiagnostik

- Bei fehlenden Warnhinweisen „watchful waiting“ und Betreuung
- Beachtung der Komorbiditäten und Vorerkrankungen
- Psychosomatische Grundversorgung und psychosoziale Betreuung

Strukturiert, individuell und flexibel – nach Ätiologie und Situation und gemeinsamer Entscheidung Gesprächsbereitschaft, Planung von Folgeterminen, Offenheit für breites Spektrum biologischer, psychischer und sozialer Faktoren, Symptomtagebuch, symptomorientierte aktivierende Maßnahmen

### Hinweise für Risiko der Chronifizierung und Somatisierung?

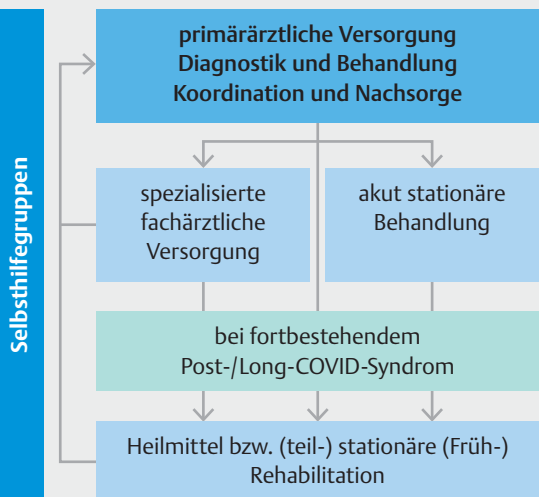
### Klinische Einschätzung Warnhinweise?

- spezialistische Diagnostik
- psychosoziale Betreuung
- Reha-Maßnahme

### Konsile/ Mitbehandlung/ Überweisung/ Einweisung

- Organschäden/Chronifizierung
- Post-Intensiv-Care-Syndrom
- postvirales Müdigkeitssyndrom
- Critical Illnes, PNP u. a.
- postinflammatorisch
- anhaltende typische COVID-Symptome?

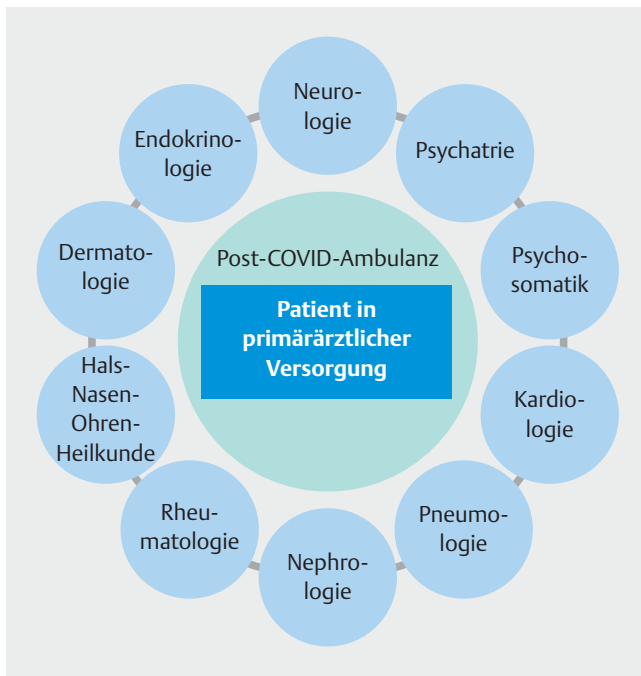
► **Abb. 4** Hausärztliche Betreuung. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]



► **Abb. 5** Vorschlag eines Modells praxisorientierter Versorgungswege. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]

## 6.3 Funktioneller Status bei Post-/Long-COVID-Patienten

Zur Einschätzung des funktionellen Status des Post-/Long-COVID-Syndroms bietet sich die von Klok et al. [22] entwickelte Skala an, die mittlerweile anhand einer großen Kohorte validiert wurde [23] (► **Abb. 7**). Patienten, die „leichte“, „mäßige“ oder „schwere“ Funktionseinschränkungen angaben, wiesen signifikant häufiger und intensiver Symptome auf, hatten eine reduzierte Lebensqualität und waren bei der Arbeit und bei üblichen Alltagsaktivitäten eingeschränkt [23]. Patienten, die „keine“ oder „vernachlässigbare“ Funktionseinschränkungen angaben, zeigten hinsichtlich der o. a. Aspekte keine signifikanten Limitationen. Diese einfach anzuwendende Funktionskala hat bei symptomatischen Post-/Long-COVID-Patienten eine hohe Aussagekraft in der Langzeit-Nachverfolgung der funktionellen Einschränkungen von Post-/Long-COVID-Patienten. Dieser Ansatz hat Schwächen. So ergeben sich z. B. Limitierungen bei jüngeren Patienten mit ambulant überwundener SARS-CoV-2-Infektion, die ihre berufliche Tätigkeit wieder aufgenommen haben, aber noch eine Überbeanspruchung bei der Bewältigung ihres Alltags bemerken. Außerdem gilt die Skala nur für Erwachsene. Bei Kindern und Jugendlichen sollte u. a. die Bewältigung der Alltagsanforderungen inklusive Schulunterricht erfragt werden.



► **Abb. 6** Die Post-/Long-COVID-Nachsorge hat häufig einen interdisziplinären Charakter. Die Anordnung und Erwähnung der Fachdisziplinen hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Wertigkeit. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]

#### EMPFEHLUNG

Um erwachsene Patienten im primärärztlichen Erstkontakt besser zu charakterisieren und auch um bspw. die vorhandene oder drohende Arbeits-, Ausbildungs oder Schulunfähigkeit abzuschätzen, kann ein validierter Fragebogen herangezogen werden (► **Abb. 6**).

## 7 Infektiologische/immunologische Aspekte

### 7.1 Persistenz von Viren bzw. Virusbestandteilen

Zahlreiche Studien weisen aus, dass unter Verwendung molekulargenetischer Testverfahren in verschiedenen Organen eine Viruspersistenz für mehrere Monate bei symptomatischen Patienten nachgewiesen werden kann [15–17], insbesondere bei Patienten mit Immundefekten [18]. Andere Studien weisen eine Virusausscheidung im Respirationstrakt [19] oder Gastrointestinaltrakt [20] bis 4 bzw. 2 Monate nach COVID-19-Infektion nach, ohne dass die Patienten unter Symptomen leiden müssen. Somit kommt es ohne Zweifel bei einer Gruppe von Patienten zu einer Viruspersistenz, die zumindest bis zu einem gewissen Ausmaß eine Immunaktivierung bedingen kann.

#### 7.1.1 Chronische (Hyper-)Inflammation und Autoimmunität

Da ähnlich wie bei Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Post-/Long-COVID eine Dominanz des weiblichen Geschlechtes zu beobachten ist, wird in Analogie eine T- und B-Zell-Dysregu-

lation (-Dysfunktion) in der Pathophysiologie des Post-/Long-COVID-Syndroms postuliert [24]. Das SARS-CoV-2-Virus könnte in Antigen-präsentierenden Zellen eine „bystander-Aktivierung“ von T-Zellen gegen Autoantigene auslösen. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass in Autopsiestudien eine hohe Dichte von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in der Lunge und anderen Organen beobachtet wurden [25]. Eine weitere Ursache für eine Hyperinflammation oder Autoimmunität können Veränderungen der Mikrobiota des Gastrointestinaltraktes sein [26]. Eine (pro-inflammatorische) Dysbiose ist typisch für COVID-19-Patienten, persistiert über den Krankenhausaufenthalt hinaus und korreliert mit dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankungen und einer verlängerten fäkalen SARS-CoV-2-Ausscheidung [27, 28].

### 7.2 Diagnostikempfehlungen

Neben einer T-Zell-vermittelten Autoimmunität gibt es Hinweise auf Auto-Antikörper bei Patienten mit COVID-19. So konnten in einer Studie bei 52% der Patienten anti-Phospholipid-Autoantikörper nachgewiesen werden [29]. Ebenfalls konnten Auto-Antikörper gegen Interferone, Neutrophile, Citrullinpeptide und Zellkerne bei 10–50% der Patienten mit COVID-19 nachgewiesen werden. Auch wenn es unklar ist, wie lange diese Antikörper persistieren (und ob sie bei Patienten mit Post-/Long-COVID länger persistieren), sind sie doch in die Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, dem Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis eingebunden [30,31]. Typisch für eine schwere COVID-19-Erkrankung ist die Lymphopenie [32]; dieser T- bzw. B-Zellmangel korreliert auch mit einem persistierenden Virusshedding (s. o.) [33, 34]. Eine für im Median über 54 Tage persistierende Lymphopenie und erhöhte CRP- bzw. D-Dimer-Werte finden sich bei 7,3%, bzw. 9,5% von Patienten mit überstandener COVID-19-Erkrankung [35, 36]. Allerdings konnten andere Arbeitsgruppen keine Veränderungen von Laborparametern nachweisen [37].

#### HINWEIS

Somit kann weder durch eine einzelne Laboruntersuchung oder ein Panel an Laborwerten ein Post-COVID-Syndrom positiv diagnostiziert oder wahrscheinlich gemacht werden.

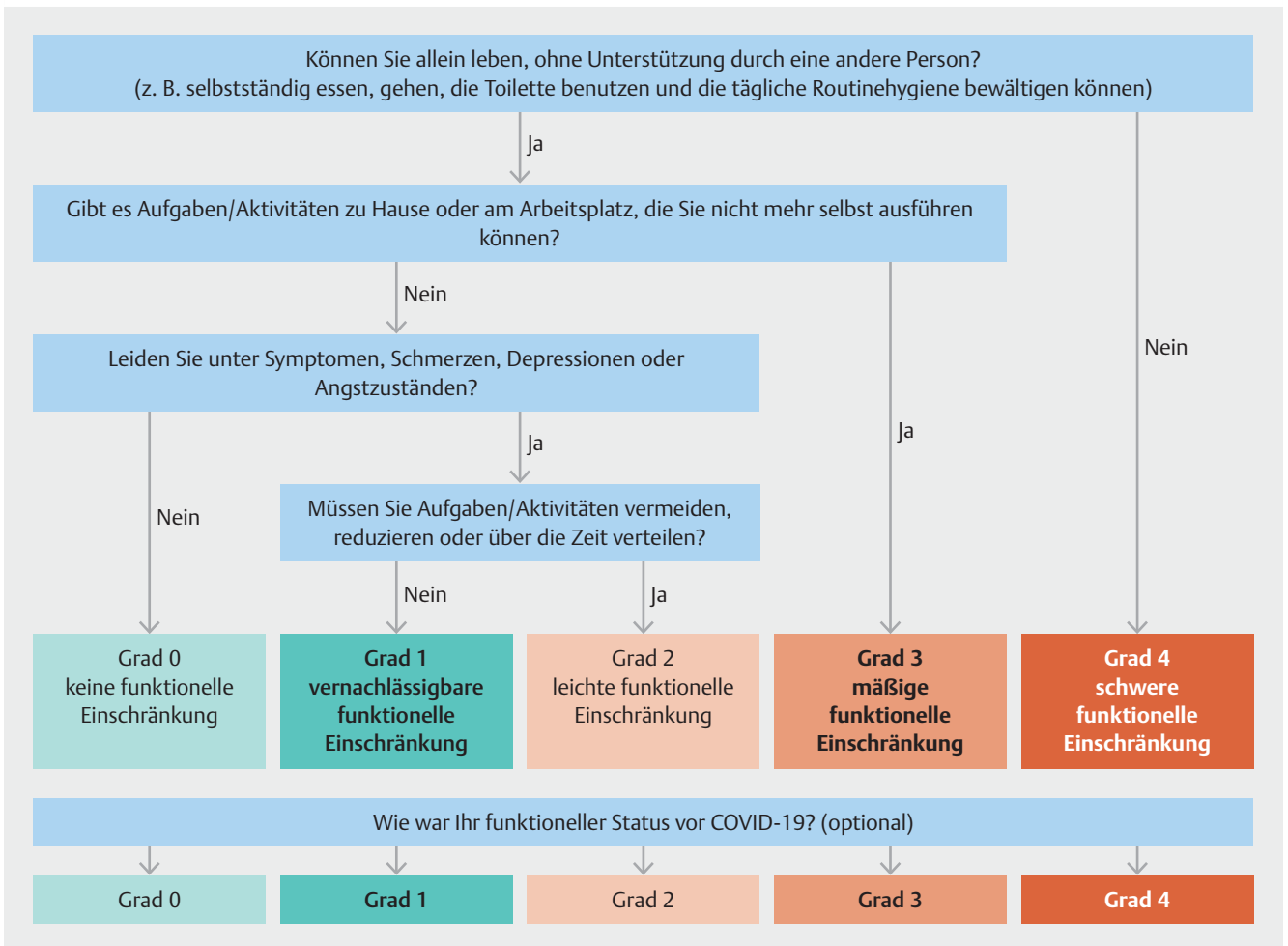
Ebenso schließen normale Laborwerte ein Post-COVID-Syndrom nicht aus. Ggf. kann eine PCR auf SARS-Cov-2 durchgeführt werden, um zu unterscheiden, ob Symptome im Rahmen einer persistierenden Infektion oder ohne Nachweis einer persistierenden Infektion zu werten sind.

### 7.3 Therapieoptionen

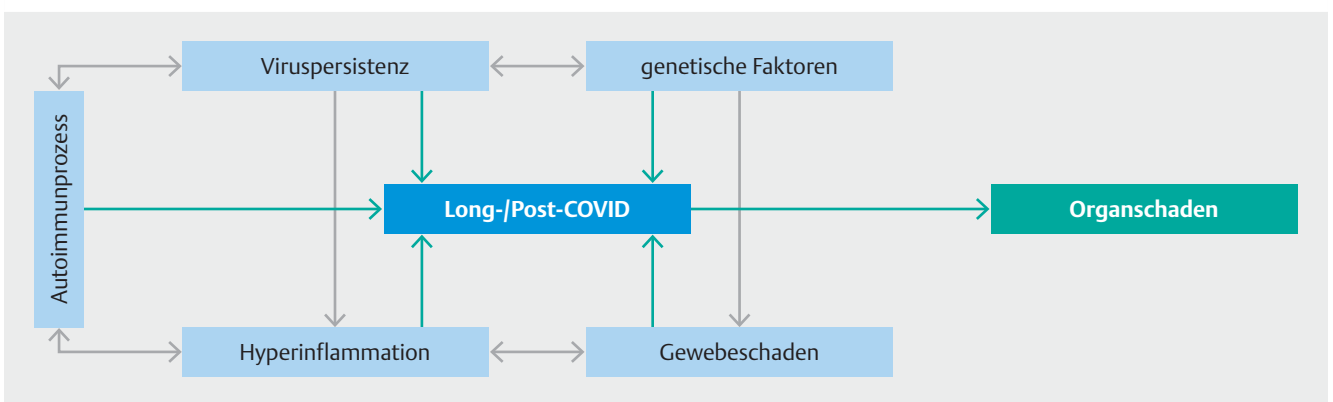
#### HINWEIS

Gesicherte therapeutische Interventionen beim Post-/Long-COVID sind nicht bekannt.





► **Abb. 7** Flussdiagramm für den Selbstbericht von Patienten auf der Post-COVID-19-Skala des funktionellen Status. Diese Skala ist nur für erwachsene COVID-19-Patienten validiert. Eine analoge altersadaptierte Evaluation der Alltagsfunktion ist jedoch auch für Minderjährige angezeigt (nach [22]). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]



► **Abb. 8** Mögliche Endorganschäden durch mögliche multifaktorielle Ursachen des Post-/Long-COVID-Syndroms. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-027.html> [rerif]

Die bei einem Teil der Patienten beobachtete Viruspersistenz wird auf eine unzureichende Virus-eliminierende Immunantwort zurückgeführt. Vor diesem Hintergrund war es naheliegend, den Effekt einer post-infektiösen SARS-CoV-2-Vakzinie-

rung auf den Verlauf zu untersuchen. In einer Observationsstudie wurden wegen einer COVID-19-Erkrankung hospitalisierte Patienten gegen SARS-CoV-2 geimpft und in einem 2:1-Design mit nicht-geimpften Patienten verglichen. Ein Monat nach

Impfung bzw. dem entsprechenden Zeitraum bei den Kontrollpatienten wurden die Symptome erhoben. Es zeigte sich in diesem Kollektiv mit ausgeprägten Post-/Long-COVID-Symptomen bei 23,2% der Vakzinierten und 15,4% der Nicht-Vakzinierten eine Verbesserung und bei 5,6% der Vakzinierten und 14,2% der Nicht-Vakzinierten eine Verschlechterung der Symptome [21]. Auch wenn die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich sind, sind sie jedoch nur gering ausgeprägt. Kontrollierte prospektive Studien sind notwendig, um die Effektivität einer Vakzinierung bei Post-/Long-COVID zu überprüfen.

## 7.4 Offene Fragen in der Infektiologie

- Ist eine Viruspersistenz bei Patienten mit Post-/Long-COVID häufiger als bei Patienten ohne Folgesymptome bzw. ohne Post-/Long-COVID-Symptome?
- Gibt es eine genetische Disposition für ein Post-COVID-Syndrom?
- Gibt es pathophysiologisch unterscheidbare Subformen von Post-COVID-Syndromen?
- Wie sind Autoimmunphänomene ausgelöst (molecular mimicry, bystander Aktivierung?) und einzuordnen als nur temporär assoziiert mit der Infektion oder unabhängig?

## 8 Allgemeinmedizinische Aspekte

(Empfehlungen zur allgemeinmedizinischen Diagnostik und Therapie siehe Supplement)

### 8.1 Einleitung

Dem Allgemeinarzt kommt als primär versorgendem Arzt eine wichtige Rolle zu. Ein Basisleitfaden ist im Supplement hinterlegt. Die DEGAM-Leitlinien Müdigkeit [38], Schwindel [39], Husten [40] und Überversorgung [41] sowie der Expertenkonsens zu ME/CFS [42] und die zeitnah zu erwartende Neuauflage der NICE-Leitlinie zu ME/CFS [43] bieten weitere Orientierung an.

### 8.2 Allgemeinmedizinische Empfehlungen zum Krankheitsverlauf

- Bei Belastungsintoleranz sollte eine Überlastung, die zu Zunahme der Beschwerden führen kann (sog. post-exertionelle Malaise, PEM) vermieden werden.
- Es sollte eine psychosomatische Grundversorgung angeboten werden.
- Es sollte eine symptomorientierte Therapie und psychosoziale Betreuung initiiert werden.
- Die Koordination der fakultativ erforderlichen spezialisierten Behandlung mit evtl. erneuter stationärer Therapie bzw. rehabilitativen Maßnahmen sollte angeboten werden.
- Die Absprache mit nicht-ärztlichen Leistungserbringern im Gesundheitswesen (Physiotherapie, Ergotherapie, psychologischer Psychotherapie, Logopädie, Ernährungsberatung, Pflegedienst, ebenso wie Apotheken, Soziotherapie...) sollte ggf. initiiert werden.
- Es sollte eine engmaschige Zusammenarbeit mit Behörden, Ämtern, Krankenkassen und Rentenversicherungsträgern angestrebt werden.

- Eine Heilmittelversorgung sollte bei Bedarf initiiert werden.

### 8.3 Therapieoptionen

Die Therapie orientiert sich an den Symptomen. Für eine spezifische Therapie gibt es bislang noch keine wissenschaftlich belastbaren Belege.

### 8.4 Braucht der geriatrische Patient ein spezifisches primärärztliches Vorgehen?

Während bei jüngeren Patienten Symptome wie Husten, Luftnot oder Fieber im Vordergrund stehen können, besteht ein ernsthafter Verlauf bei geriatrischen Patienten eher in einer kognitiven Verschlechterung, Verwirrtheit, Fatigue und Sturzgefahr. Diese unspezifischen Symptome können Hinweise auf schwerwiegende Veränderungen wie lokale Thrombenbildung, Dehydratation oder Delir sein.

#### EMPFEHLUNG

- Es sollte eine regelmäßige Überprüfung der Vitalparameter, aber auch der kognitiven Funktionen erfolgen.
- Bei Hinweisen auf Verschlechterung sollten u. a. Sauerstoffsättigung, D-Dimere, das Blutbild (Lymphopenie), Kreatinin und die Elektrolyte kontrolliert werden.
- Sowohl die Angehörigen wie auch die Sozial- und Pflegedienste, Physio- und Ergotherapeuten und Logopäden sollten frühzeitig mit eingebunden werden [44].

### 8.5 Offene Fragen

- Kann zwischen einem (unspezifischen) Post-Intensiv-Care-Syndrom (PICS) und Post-COVID unterschieden werden?
- Wie kann der „Post-Lockdown-Zustand“ einschl. Gewalterfahrung vom Post-/Long-COVID-Syndrom abgegrenzt werden?
- Gibt es dauerhafte und spezifische Organschäden durch SARS-CoV-2?

## 9 Fatigue

Fatigue ist ein sehr häufiges Symptom im Rahmen von Post-/Long-COVID, welches i. d. R. mit anderen Beschwerden in Kombination auftritt. Aus diesem Grund wurden die damit verbundenen Fragen in einem interdisziplinären Kapitel abgehandelt.

### 9.1 Einleitung

Unabhängig von der Schwere der akuten COVID-19-Infektion berichten Patienten sehr häufig von Fatigue [37]. Fatigue ist eine subjektiv oft stark einschränkende, zu den vorausgegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige, sich durch Schlaf oder Erholung nicht ausreichend bessernde subjektive Erschöpfung auf somatischer, kognitiver und/oder psychischer Ebene. Wenn bei Patienten im Alter unter 60 Jahren schwere Fatigue mit Belastungsintoleranz, kognitiven Störungen und Schmerzen auftreten und diese für mehr als 6 Monate bestehen, sollte das Vorliegen eines Chronischen Fatigue Syndroms (ME/CFS, G93.3)

mithilfe der international akzeptierten Diagnosekriterien überprüft werden. Von 1655 COVID-Patienten gaben in einer Verlaufsstudie 6 Monate nach stationärer Behandlung einer COVID-19-Infektion 63 % Fatigue oder Muskelschwäche an [45]. An einer Befragung einer bevölkerungsbasierten Kohorte von nicht-hospitalisierten Probanden 4 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion nahmen 458 Personen teil, die zu 46 % Fatigue berichteten [46]. Weitaus niedrigere Zahlen wurden in einer App-basierten prospektiven Studie bei 4182 erhobenen Fällen ermittelt: Nach 28 Tagen berichteten 13,3 %, nach mehr als 8 Wochen 4,5 % und nach mehr als 12 Wochen 2,3 % Teilnehmer Symptome wie Fatigue, Cephalgien, Dyspnoe und Geruchsverlust [47]. Auch Kinder und Jugendliche klagen über Fatigue und ähnliche damit kombinierte Symptome wie Erwachsene, inklusive Belastungsintoleranz bzw. PEM. Die Post-COVID-Fatigue findet sich verteilt über alle Altersgruppen mit einem beobachteten leichten Überwiegen weiblicher Patienten. Die Relevanz von Fatigue und Belastungsintoleranz bzw. PEM für die Alltags- und Berufsbewältigung sind hoch [48].

Analoge post-infektiöse Syndrome mit Fatigue im Zusammenhang mit Viren-, Bakterien-, Pilz- und Protozoen-Infektionen oder Autoimmunerkrankungen [49, 50] sind seit gut 100 Jahren in der wissenschaftlichen Literatur bekannt [51, 52]. Es besteht oft eine Komorbidität mit der Fibromyalgie.

### 9.1.1 Pathophysiologische Überlegungen

Fatigue kann durch eine Vielfalt von Körper- und Organfunktionsstörungen bedingt sein. Eine (objektivierbare) körperliche oder kognitive (z. B. konzentrierte) Minderbelastbarkeit als auch emotionale Belastungen (z. B. durch Depression) können einzeln oder kombiniert zur Entstehung einer Fatigue beitragen. Aber auch der individuelle Umgang mit Fatigue (motivationale Faktoren, Coping-Verhalten, Schlafgewohnheiten) stellt einen wichtigen Faktor dar [53].

Die Pathogenese von Fatigue nach COVID-19 ist noch unklar; diese wird in aktuellen Studien zurzeit untersucht [54–56]. Akzeptiert ist, dass sowohl eine Vielfalt COVID-19-bedingter Organschädigungen (z. B. in Lunge, Herz, Hirn, peripherem Nervensystem) als auch psychische Komorbiditäten häufig und in individuell unterschiedlichen Kombinationen auftreten können und für Entstehung von Fatigue bedeutsam sind [6]. Ebenso können eine sog. Low-grade-Inflammation bzw. eine Autoimmunantwort im Rahmen der Infektion eine Rolle spielen [57].

### 9.1.2 Diagnostikempfehlungen

Zur Einschätzung von Symptomatik und Schweregrad sollten einfach zu erhebende psychometrische Selbstauskunftsinstrumente wie z. B. die Fatigue-Skala (FS), die Fatigue Severity Scale (FSS) oder die Fatigue Assessment Scale (FAS) eingesetzt werden. Die individuell berichteten Fatigue-Symptome (körperlich, kognitiv, emotional) werden eruiert und entsprechend differenzialdiagnostisch andere Organ- oder psychische Erkrankungen ausgeschlossen. Die klinische Diagnostik beinhaltet daher neben einer ausführlichen Anamnese einschließlich Screeningfragen auf Depression, Schlafstörungen und Angststörung sowie klinischer Untersuchung eine Labordiagnostik und ggf. die Einbeziehung der fachspezifischen Kompetenzen zur Objektivierung der Funktionseinschränkung auf körperlicher, kognitiver und/oder psychischer Ebene. Wegen der therapeutischen Relevanz empfohlen wird ein Orthostasetest (z. B. passiver 10-Minuten-Stehetest).

#### EMPFEHLUNG

Zur Einschätzung der Symptomatik sollten Selbstauskunftsinstrumente zum Einsatz kommen.

### 9.1.3 Therapieoptionen

Bisher ist keine kausale Therapie bekannt.

Ziel der Therapie sollte eine Symptomlinderung sowie die Vermeidung einer Chronifizierung sein. Dazu gehören die Förderung des Schlafs, Schmerztherapie, Kreislaufsupport, Maßnahmen zur Stressreduktion und Entspannung, Stärkung von persönlichen Ressourcen sowie die Unterstützung eines adäquaten Coping-Verhaltens (z. B. weder Überforderung noch Vermeidung von Aktivitäten). Je nach individueller Symptomatik (körperlich, kognitiv und/oder emotional) kommen unterschiedlich gewichtet zusätzlich eine kontrollierte Anleitung zu körperlicher Aktivität bzw. dosiertem körperlichem Training zum Einsatz, ein Training der kognitiven Leistungsfähigkeit und/oder eine psychotherapeutische bzw. psychopharmakologische Behandlung. Eine ergotherapeutische Unterstützung kann überlegt werden. Körperliche Überbeanspruchung mit nachfolgender Symptomverschlechterung (PEM) sollte durch ein individuell angemessenes Energiemanagement (Pacing) vermieden werden. Eine Heilmittelversorgung kann sinnvoll sein und belastet bei entsprechender Kodierung nicht das Praxisbudget. Sollten sich ambulante Maßnahmen als nicht ausreichend erweisen, kann über eine (teil-)stationäre Rehabilitation mit dem individuell angezeigten indikationsspezifischen Behandlungsschwerpunkt nachgedacht werden (s. auch Kapitel „Rehabilitation“).

#### EMPFEHLUNG

Bisher ist keine kausale Therapie der Fatigue bekannt. Therapieziel sollte eine Symptomlinderung sowie die Vermeidung einer Chronifizierung sein.

### 9.1.4 Offene Fragen

- Wie können die Symptome einer Fatigue optimal behandelt werden?
- Welche infektiologischen Kriterien (SARS-CoV-2-Nachweis, SARS-CoV-2-Serologie, typische COVID-Symptome) erlauben die Zuordnung der Fatigue-Symptomatik zu einer SARS-CoV-2-Infektion?
- Wie ist der natürliche Verlauf der Post-COVID-Fatigue-Erkrankung

## 10 Dermatologische Aspekte

### 10.1 Einleitung

Hautveränderungen nach COVID-19-Infekt stoßen auf großes öffentliches Interesse und werden relativ häufig berichtet, wenn auch in einem relativ geringen Prozentsatz an Patienten (bis 25%) [58–61]. Es zeigt sich ein buntes Bild von Hautläsionen, das von makulopapulösen und morbilliformen (flach bis kleinknotig-erhaben) und Livedo reticularis/racemosa-artigen (netzartig, bläulich), über urtikarielle (flüchtig, quaddelförmig) und Erythema multiforme-artige (vielgestaltig bis großblasig auf rotem Grund) bis hin zu varizelliformen (klare Bläschen auf gerötetem, oft juckendem Grund) Hautveränderungen reicht. Außerdem werden sog. COVID-Zehen, v. a. bei jüngeren und kaum symptomatischen Patienten, beschrieben, die als bläuliche, kissenartige Verdickungen über den kleinen Zehen- aber auch Fingergelenken imponieren und die einer Pernio bzw. Chilblain-Läsion sehr ähnlich sehen, häufig aber asymmetrisch und scharf begrenzt sind [62], wobei der lokale Nachweis von SARS-CoV-2 oft nicht gelingt [63].

#### 10.1.1 Pathogenetische Konzepte dermatologischer Symptome bei Post-/Long-COVID-19

Histologisch finden sich z. T. Hinweise auf thromboembolische/thrombotische Ereignisse in kleinen Hautgefäßen, denen wahrscheinlich viral-geladene Antigen-Antikörper-Immunkomplexe zugrunde liegen, z. T. perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate und z. T. ein intradermales Ödem [60, 67–70] und im weiteren Verlauf eine fibrosierende Umwandlung des dermalen Gewebes [71]. ACE2 wird von epidermalen und follikulären Keratinozyten, dermalen Fibroblasten, vaskulären Endothelzellen in der Haut exprimiert [72] und die Expression korreliert mit Entzündungsparametern (natürliche Killerzellen, zytotoxische T-Zellen, B-Zellen) [73]. In bis zu 25% der Fälle wird außerdem über vermehrten Haarausfall Wochen bis Monate nach Infektion [64] und gelegentlich wird über Hyperästhesie [65], sowie über Rhagaden und Exsikkosen der Hände im Sinne eines toxischen Handekzems [66] berichtet.

### 10.2 Diagnostikempfehlungen dermatologischer Symptome bei Post-/Long-COVID-19

Bei Verdacht auf eine COVID-19-assoziierte Hautstörung ist zunächst ein akuter bzw. ein durchgemachter Infekt nachzuweisen. Ein negatives Ergebnis schließt allerdings eine Assoziation nicht aus. Neben SARS-CoV-2 ist es sinnvoll, eine Induktion durch Medikamente auszuschließen [74, 75]. Schließlich gibt es eine verschärfende Wechselbeziehung zwischen COVID-19 und chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wie der Psoriasis und dem systemischen Lupus erythematoses, die durch pro-inflammatorische Zytokine und autoimmune Reaktionen geprägt sind [59]. Hier ist insbesondere bei Patienten mit immunsuppressiver Behandlung die fachspezifische dermatologische und ggf. auch rheumatologische Abklärung empfehlenswert [76–78].

### 10.3 Therapieoptionen

Die meisten Hautläsionen, die im Zusammenhang mit COVID-19 beschrieben wurden, heilen spontan und ohne spezifische Behandlung in wenigen Wochen ab. Bei behandlungswürdigem Befund (z. B. quälender Juckreiz, entstellende Läsionen) kann symptombezogen behandelt werden (z. B. Antihistaminika; kühlende und abdeckende Externa; deeskalierend, läsional und lokal kurzzeitig anzuwendende Kortikosteroide). Bei Exsikkosen können rückfettende und feuchtende Externa empfohlen werden. Bei nicht kontrollierbaren Symptomen und hautdestruktiver Entwicklung (z. B. fehlende Spontanheilung, Nekrosen) sollte die fachspezifische Überweisung erfolgen. Bei Hinweis auf psychische Belastung in Zusammenhang mit Hautläsionen (z. B. ausgeprägte Entstellungsbefürchtung bei Haarausfall, zwanghaftes Waschen der Hände) ist die psychosomatische Mitbetreuung angezeigt.

#### EMPFEHLUNG

Über die zu erwartende vollständige Remission der Hautveränderungen und des Haarverlusts sollte aufgeklärt werden.

### 10.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

- Frage: Wie sind Hautveränderungen nach SARS-CoV-2-Infektion zu behandeln?

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Wie oben genannt, kann eine symptombezogene Behandlung entsprechend allgemeinmedizinischer und dermatologischer Standards lokal und systemisch durchgeführt werden.

- Frage: Sollte Haarausfall nach SARS-CoV-2-Infektion behandelt werden?

Haare wachsen zyklisch und legen nach einigen Jahren eine Wachstumspause ein (Telogen, Dauer etwa 3 Monate). 10–20% der Haarfollikel befinden sich in der gesunden Kopfhaut in dieser Phase und wachsen nicht bzw. fallen beim Haarwaschen u. U. leicht aus (etwa 100 Haare pro Tag). Entzündliche Erkrankungen und Stress können dazu führen, dass Haarfollikel vorzeitig aus der Wachstumsphase (Anagen) in Telogen übergehen (etwa weitere 10–30%, Dauer des Übergangs 2–12 Wochen) [79–81]. 3–6 Monate später befinden sich diese Haare ohne Behandlung wieder in der Wachstumsphase. Bei einer Wachstumsgeschwindigkeit von etwa 1 cm/Monat ist je nach Haarlänge mit einer entsprechend zeitverzögerten vollständigen Wiederherstellung zu rechnen, die durch die Gabe von Haarwachstum-stimulierenden Medikamenten wie z. B. Minoxidil kaum beeinflusst werden kann, welches somit i. d. R. nicht verwendet werden sollte.

### 10.5 Offene Fragen

- Wie sind die Hautveränderungen bei Post-/Long-COVID pathophysiologisch zu erklären?
- Welche Post-/Long-COVID-Patienten entwickeln die dermatologischen Probleme?
- Wie groß ist der Overlap mit systemischer Manifestation von rheumatologischen Erkrankungen, z. B. SLE, PsA?

## 11 HNO-spezifische Aspekte

### 11.1 Riechstörungen

#### 11.1.1 Einteilung

Riechstörungen werden eingeteilt in quantitative und qualitative Riechstörungen: Die Normosmie bezeichnet eine normale Empfindlichkeit, die Hyposmie ein vermindertes Riechvermögen und die (funktionelle) Anosmie eine sehr deutliche Einschränkung bzw. den Verlust des Riechvermögens. Die Parosmie bezeichnet die veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle, die Phantosmie die Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle. In der Allgemeinbevölkerung kommt eine Hyposmie in etwa 15%, eine funktionelle Anosmie in weiteren ca. 4% vor [82].

#### 11.1.2 Diagnostikempfehlungen

Ein plötzlicher Riechverlust bei Patienten ohne nasale Obstruktion hat eine hohe Spezifität und Sensitivität für COVID-19 [83–85]. Damit sollte eine neu auftretende Riechstörung/Anosmie zur Testung auf SARS-CoV-2 führen sowie zu den entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Weiterverbreitung des Infektes. Eine ausschließliche Selbstauskunft hinsichtlich der Riechstörung korreliert nur eingeschränkt mit psychophysisch gemessenen Befunden [86].

Neben standardisierten Kurzfragebögen [87] wird das Riechvermögen mit psychophysischen Riechtests untersucht. Hier steht klinisch die Dufterkennung im Vordergrund. Düfte werden hier z. B. anhand von standardisierten Listen mit je 4 Begriffen identifiziert, z. B. mit den „Sniffin' Sticks“ [88] oder dem „UPSIT“ [89]. Präziser wird die Diagnostik durch Erhebung einer Riechschwelle (z. B. mit Rosenduft-Verdünnungsreihe) und der Unterscheidung von Düften.

In der Akutsituation empfehlen sich neben der schlichten Befragung der Patienten psychophysische, evtl. selbstständig durchführbare Wegwerf-Systeme, wie z. B. ein „Scratch and Sniff“-Dufterkennungstest [90]. Eine Alternative stellt u. U. die Selbsttestung in häuslicher Quarantäne dar [91].

#### 11.1.3 Endoskopische Untersuchung der Nase/Bildgebung

In einer Untergruppe der Patienten mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen findet sich eine Schleimhautschwellung mit Sekret in der Riechspalte/Olfactoriusrinne [92]. Darüber hinaus wurden vereinzelt auch Veränderungen im Bereich des Bulbus olfactorius (MRT-Bildgebung) oder des orbitofrontalen Kortex nachgewiesen [93][94].

### 11.2 Therapieoptionen

#### Sollen Riechstörungen behandelt werden?

Der Verlauf von Riech- und Schmeckstörungen bei COVID-19 wird als generell günstig angesehen: Ein Großteil der Patienten berichtet eine vollständige bzw. weitgehende Besserung binnen 1–2 Monaten. In ca. 5–20% der Fälle bleiben relevante Einschränkungen zurück [95]. Sofern eine COVID-19-assoziierte Riechstörung sich nicht binnen 4–12 Wochen wieder weitgehend zurückgebildet hat, sollte eine neurologische oder HNO-ärztliche Vorstellung erfolgen, mit Anamnese (v. a. auch mit Blick auf alternative Ursachen) und psychophysischer Testung

sowie nasaler Endoskopie (bzw. bei speziellen Indikationen auch kranialer Bildgebung) [96]. Sofern eine Riechstörung länger anhält, kann eine Therapie mit konsequentem, strukturierendem „Riechtraining“ versucht werden [82] u. a. in der Hoffnung, im Bereich der Riechschleimhaut die Regeneration olfaktorischer Rezeptorneurone anzuregen. Klassischerweise werden hier die Düfte Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke verwendet [86], wobei an jedem der 4 Düfte morgens und abends jeweils 30 Sekunden gerochen werden sollte, über den Zeitraum von Wochen und Monaten, bis sich das Riechvermögen wieder normalisiert hat. Hinsichtlich der Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden liegen widersprüchliche Berichte vor [97].

### 11.3 Offene HNO-Fragen

- Wie können Fehlgerüche und Riechphantome erklärt werden?

Parosmien können evtl. durch gestörte Aktivierungsmuster erklärt werden, die im Rahmen der Regeneration von der Riechschleimhaut zum Bulbus olfactorius übertragen werden. Andere Hypothesen beziehen sich auf Neurinome im Bereich der Riechschleimhaut, auf Störungen in der Verarbeitung der Aktivierung auf Ebene des Bulbus olfactorius oder von übergeordneten Verarbeitungszentren. Ähnliche Erklärungen werden auch für Phantosmien bemüht, allerdings finden sich Phantosmien häufig bei kompletten Anosmien, sodass ihnen evtl. Deafferenzierungen zugrunde liegen. Parosmien und Phantosmien treten nicht selten gemeinsam auf und sind anamnestisch schwer zu trennen [98].

- Was bedeuten Riechstörungen für den Alltag?

Riechstörungen wirken sich hinsichtlich (1) der Gefahrerkennung im Alltag aus und führen z. B. zu mehr Lebensmittelvergiftungen, sie haben wesentliche Konsequenzen (2) für den Genuss von Nahrungsmitteln aufgrund der fehlenden Aromawahrnehmung, sodass das Essen fade schmeckt und das Belohnende, die Freude beim Essen fehlt, was zu Fehlernährung und Gewichtsverlust führen kann, und (3) die Kommunikation über Düfte geht verloren, was z. B. zu verminderter emotionaler Bindung zu Familienmitgliedern oder veränderter Sexualität führen kann. In etwa einem Drittel der Patienten mit Riechstörungen finden sich depressive Verstimmungen [99].

- Wie ist die Prognose von COVID-19-assoziierten Riechstörungen?

Bei 80–95% der Betroffenen mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen kommt es zur weitgehenden Wiederherstellung des Riechvermögens innerhalb von 1–2 Monaten [100].

- Gibt es pathophysiologisch unterscheidbare Subformen?

## 12 Kardiologische Aspekte

### 12.1 Diagnostikempfehlungen

Kardiovaskuläre Komplikationen sind in den ersten 6 Monaten nach COVID-19 signifikant erhöht. Hierzu gehören insbesondere venöse Thrombosen, ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte, Lungenembolien und auch das Auftreten einer Herzinsuffizienz (Post-acute COVID-19 syndrome) [1]. Auch im Vergleich zu Patienten mit durchgemachter Influenza-Pneumonie zeigen COVID-19-Patienten ein um ca. 30–50% erhöhtes Risiko

für Myokardinfarkte und Schlaganfälle in der post-akuten Phase [101]. Die Inzidenz neu auftretender kardiovaskulärer Komplikationen in den ersten 6 Monaten nach COVID-19 ist direkt assoziiert mit dem Schweregrad der Akuterkrankung. Während der Akutphase hospitalisierte Patienten haben eine annähernde Verdoppelung der in der Folgezeit auftretenden kardiovaskulären Komplikation im Vergleich zu Patienten, die während der akuten COVID-19-Phase ambulant behandelt wurden [102].

Die häufig genannten kardiologischen Post-COVID-19-Symptome sind Dyspnoe, insbesondere unter Belastung evtl. Thoraxschmerzen, seltener Palpitationen und Tachykardien (► **Abb. 1**).

Pathophysiologisch werden mehrere Mechanismen angeschuldigt, zu den kardialen Symptomen in der Post-COVID-19-Phase beizutragen. Hierzu gehören neben der direkten Virusinfektion des Herzens mit potenzieller Viruspersistenz insbesondere Folgen der generalisierten Inflammation sowie immunologische Mechanismen, die über eine Schädigung der Kardiomyozyten und einen fibrös-fettigen Umbau des Herzens zu einer reduzierten Pumpfunktion, zum Auftreten von Arrhythmien sowie auch zur autonomen Dysfunktion mit resultierenden Tachykardien unter vermehrter adrenerger Stimulation beitragen können. Eine echokardiografisch messbare Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion findet sich in ca. 10% der Patienten 4–6 Monate nach COVID-19, eine NT-pro-BNP-Erhöhung als Ausdruck der kardialen Belastung in ca. 9% der Patienten.

## 12.2 Diagnostische Maßnahmen

Alle Patienten, die im Rahmen der COVID-19-Akutphase kardiovaskuläre Komplikationen erlitten hatten, sollten nach ca. 6–12 Wochen klinisch und mittels EKG und Echokardiografie einschließlich laborchemischer Bestimmung von NT-pro-BNP und hochsensitivem Troponin nachuntersucht werden. Patienten mit persistierenden Symptomen wie z. B. Atemnot unter Belastung, Thoraxschmerzen, Abgeschlagenheit und belastungsinduzierten Tachykardien sollten sich neben der pneumologischen Abklärung zusätzlich zur Echokardiografie einem Belastungs-EKG unterziehen. Weitere bildgebende Diagnostikverfahren sollten im Einzelfall in Betracht gezogen werden. Derzeit kann keine generelle Empfehlung für die Durchführung eines kardialen MRT in der Post-COVID-19-Phase ausgesprochen werden. Dies ist jedoch zweifelsohne bei Nachweis eines pathologischen Befundes im Echokardiogramm (reduzierte linksventrikuläre Funktion, diastolische Funktionsstörung) indiziert. Hochleistungssportler mit kardiovaskulären Komplikationen während der COVID-19-Akutphase sollten vor Wiederaufnahme kompetitiver sportlicher Aktivitäten auf jeden Fall eine kardiale MRT-Untersuchung mit dem Nachweis der kompletten Auflösung inflammatorischer Prozesse im Myokard vorweisen.

## 12.3 Therapieoptionen

Grundsätzlich wird eine symptomorientierte Therapie empfohlen, die sich an den aktuellen Leitlinien zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen orientiert. Hierzu gehören die Einleitung einer Leitlinien-gerechten pharmakologischen Therapie bei Nachweis einer reduzierten Pumpfunktion sowie die Leit-

linien-gerechte Antikoagulationstherapie bei während der Akutphase durchgemachten thromboembolischen Komplikationen. Eine generelle Empfehlung zu einer venösen Thromboembolieprophylaxe bei unkompliziertem Akutverlauf kann derzeit für die Post-COVID-19-Phase nicht gegeben werden. Allerdings sollte die Indikation hierzu bei Hochrisikopatienten im Einzelfall großzügig gestellt werden. Eine Einschätzung hinsichtlich therapeutischer bzw. prophylaktischer Dosierung sollte mit dem Patienten unter Abwägung von Risiko und Nutzen bis zum Vorliegen konkreterer Daten besprochen werden. Bei Patienten mit orthostatischer Tachykardie oder inadäquater Sinustachykardie unter körperlicher Belastung ist eine Therapie mit einem niedrig dosierten Beta-Blocker oder Ivabradin zu erwägen. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von Amiodaron zur chronischen Behandlung des Vorhofflimmerns bei Patienten, die im Rahmen der akuten COVID-19-Phase fibrotische Lungenveränderungen entwickelt haben. Für Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion und normalen NT-pro-BNP-Werten mit inadäquater Belastbarkeit und Tachykardie unter körperlicher Belastung ist ein sich langsam steigerndes kardiales Ausdauertraining zu empfehlen.

## 12.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

- Frage: Sollte jeder Post-COVID-19-Patient ein kardiales MRT erhalten?

Mehrere Studien zur Wertigkeit des kardialen MRT in der Post-COVID-19-Phase berichten über pathologische Befunde in bis zu 70% aller untersuchten Patienten, allerdings unter Einschluss bereits vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen [103, 104]. Die häufigsten pathologischen MRT-Befunde beziehen sich auf den Nachweis inflammatorischer Veränderungen im Myokard, während in lediglich ca. 10% eine messbare Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion nachweisbar ist. Derzeit ist unklar, inwieweit die gemessenen MRT-Parameter der myokardialen Entzündung sich im Langzeitverlauf in strukturelle Veränderungen des Herzens umwandeln. Dazu werden derzeit mehrere Studien durchgeführt mit dem Ziel, den Übergang einer chronischen Entzündungsreaktion im Myokard in einen fibrotischen Umbau potenziell zu erfassen. Hierfür gibt es derzeit jedoch keine Evidenz.

### EMPFEHLUNG

Aus oben genannten Gründen kann derzeit keine Empfehlung für die routinemäßige Durchführung eines kardialen MRT in der Post-COVID-19-Phase gegeben werden. Dies sollte Patienten mit in der Akut-COVID-19-Phase durchgemachten kardiovaskulären Komplikationen vorbehalten bleiben sowie bei Patienten mit pathologischen Befunden in der Echokardiografie bei entsprechender klinischer Symptomatik durchgeführt werden.

Bei Patienten mit thorakalen Schmerzen und/oder Abgeschlagenheit oder Dyspnoe unter Belastung und pathologischen Befunden im Belastungs-EKG ist im Einzelfall eine Entscheidung für die Durchführung einer CT-Angiografie (pulmonal und koronar) im Sinne eines „Double-Rule-Out“ zu stellen.

- Frage: Ist eine Therapie der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Tachykardie oder inadäquater Sinustachykardie unter Belastung möglich?

Erfahrungsgemäß nehmen sowohl orthostatische Tachykardien als auch inadäquate Sinustachykardien unter Belastung mit zunehmender Zeit nach der Akut-COVID-19-Phase ab. Bei Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung mittels Echokardiografie sowie normalen NT-pro-BNP-Werten als Ausdruck einer adäquaten Alltagsbelastbarkeit des Herzens ist in erster Linie ein langsam aufsteigendes körperliches Ausdauertraining zu empfehlen, soweit dies ohne Symptomverschlechterung toleriert wird. Dies kann unterstützt werden durch eine niedrig dosierte Beta-Blocker-Therapie, um die Sympathikus-Aktivierung zu reduzieren, oder auch durch die transiente Einnahme von Ivabradin (off label) zur Reduktion des Pulsfrequenzanstiegs. Die Auswirkungen des körperlichen Ausdauertrainings sollten spätestens nach 4–6 Wochen mittels neuerlicher Belastungstests überprüft werden.

- Frage: Gibt es einen Nutzen für die Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse in der Post-COVID-19-Phase? Während sich bei mittel- bis schwergradigen Akut-Verläufen ohne Notwendigkeit für Intensivbehandlung eine prophylaktische Antikoagulation als wirksam zur Vermeidung schwerwiegender Ereignisse einschließlich Mortalität erwiesen hat, gibt es für die Langzeit-Prophylaxe in der Post-COVID-19-Phase keine gesicherte Evidenz. Alle Patienten, die im Rahmen der Akut-Phase ein thromboembolisches Ereignis erlitten haben, müssen leitliniengerecht antikoaguliert werden. Bei unkomplizierten Akut-Verläufen ist die Indikation zur Thromboseprophylaxe in der Post-COVID-19-Phase bei Hochrisikopatienten (Adipositas, bekannte Thrombophilie, Immobilisation etc.) großzügig zu stellen und für ca. 3 Monate zu erwägen. Letztendlich handelt es sich um eine individuelle Entscheidung.

#### EMPFEHLUNG

Bei Post-COVID-19-Patienten, die kein kardiovaskuläres Ereignis während der Akutphase der Erkrankung hatten und die nicht immobil sind, ist keine Thrombose-Prophylaxe zu empfehlen.

- Frage: Kommt es in der Post-COVID-Phase vermehrt zur Ausbildung einer arteriellen Hypertonie??

Die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie nach durchgemachter akuter COVID-19 [105] tritt geringfügig häufiger auf als nach durchgemachter Influenza-Pneumonie. Die Therapie sollte leitliniengerecht erfolgen und die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit Antihypertensiva nach Wiederaufnahme der körperlichen Aktivität überprüft werden. I. d. R. normalisieren sich die Blutdruckwerte nach Wiederaufnahme eines regelmäßigen körperlichen Ausdauer-Trainingsprogrammes bei Patienten, die vor COVID-19 keine arterielle Hypertonie hatten.

## 12.5 Offene kardiologische Fragen

1. Muss eine Myokarditis-Therapie erfolgen?
2. Gibt es kardiale Langzeitfolgeschäden nach SARS-CoV-2-Infektion im Sinne eines fibrotischen Umbaus des Myokards und Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion?
3. Wie kann man durch die Infektion selbst ausgelöste entzündliche Veränderungen an Myokard oder Gefäßen von Autoimmunprozessen unterscheiden?

## 13 Neurologische Aspekte

### 13.1 Einleitung

Die häufigsten neurologischen Beschwerden nach durchgemachter COVID-19-Infektion sind Fatigue, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Kopf- und Muskelschmerzen sowie anhaltende Geruchs- und Geschmacksstörungen. Auch autonome Dysregulationen werden beschrieben.

In einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie in Innsbruck [106] wurden 135 Patienten (23% Intensivstation, 53% Normalstation, 24% ambulant) 3 Monate nach akuter COVID-19-Erkrankung untersucht. Es zeigten sich neurologische Syndrome: eine Hyposmie oder Anosmie, eine Polyneuropathie sowie kognitive Defizite.

Nach COVID-19 können Schlaganfälle, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Hirnnervenausfälle, Myositiden und Plexopathien auftreten. Auch eine autoimmune Enzephalomyelitis wurde 3 Monate nach COVID-19 beobachtet [107].

Kognitive Defizite, die sowohl im subakuten Stadium als auch im weiteren Verlauf nach COVID-19 häufiger gefunden werden, betreffen planarisches Denken, Konzentration, Gedächtnis- und/oder Sprachleistungen; das trifft in etwa in  $\frac{3}{4}$  der Fälle zu, die Rehabilitation in Anspruch nehmen, und zwar sowohl bei initial leichten als auch schweren COVID-19-Verläufen, subakut und später (Post-COVID) [108, 109].

### 13.2 Diagnostikempfehlungen

Eine Hyposmie oder Anosmie sollte über eine Testung (z. B. mit dem SS-16-Item Sniffin-Sticks-Test) objektiviert werden. Ergänzend kann der Bulbus olfactorius MR-tomografisch untersucht werden [110].

Bei kognitiven Defiziten sollte eine neuropsychologische Untersuchung inklusive des Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Testes erfolgen. Klinisch sollten insbesondere Beschwerden bez. der Konzentrationsfähigkeit, des Gedächtnisses, Sprache/Wortfindung und des planarischen Denkens beachtet werden. Bei Auffälligkeiten im Screening erfolgt eine detaillierte neuropsychologische Diagnostik und Behandlung.

Bei Hinweisen auf eine Enzephalopathie ist eine cMRT erforderlich. Gezielt kann die 18FDG-PET eingesetzt werden [111].

Die Untersuchung von Serum und ggf. auch Liquor auf ZNS-Autoantikörper gegen intrazelluläre und Oberflächenantigene ist bei persistierenden objektivierbaren neurologischen Symptomen nach COVID-19-Infektion sinnvoll. Laborchemisch sollten Entzündungsmarker, die Gerinnung (Thrombozyten!) und (Inflammations-)Zytokine untersucht werden. Die Ergebnisse müssen im klinischen Zusammenhang beurteilt werden.

Periphere neurologische Manifestationen machen die entsprechende neurophysiologische Diagnostik erforderlich.

### 13.3 Therapieoptionen

- Physio- und ergotherapeutische, neuropsychologische sowie sozialpädagogische Unterstützung (ambulante Heilmittel) sind erforderlich. Ggf. sollte eine ambulante oder stationäre Neurorehabilitation (auch bei kognitiven Störungen) initiiert werden.
- Bei entsprechender Risikofaktorenkonstellation sollte eine Thromboseprophylaxe erfolgen.
- Bei Hinweisen auf eine autoimmune neurologische Manifestation mit Autoantikörpernachweis sollte eine Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Kortikoiden oder Plasmapherese erfolgen.

### 13.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

- Frage: Bei welchen neurokognitiven Symptomen ist eine Testung zweckmäßig?
  - Bei Störungen der Exekutivfunktionen, die planmäßiges Handeln und Affektkontrolle betreffen.
  - Bei Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, die mit Berufstätigkeit oder Alltag interferieren.

### 13.5 Offene neurologische Fragen

- Wie erklären sich die neurologischen Ausfälle?
- Gibt es einen Patientenphänotyp, der bei Post-COVID bzw. bei Long-COVID ein neurologisches Cluster entwickelt?

## 14 Schmerzen

Neu aufgetretene, primär chronische Schmerzen sind ein häufiges Symptom im Rahmen von Post-/Long-COVID, welches i. d. R. mit anderen Beschwerden in Kombination, v. a. Fatigue, auftritt. Aus diesem Grund wurden die damit verbundenen Fragen in einem interdisziplinären Kapitel abgehandelt. Eine Meta-Analyse von Kohorten-Studien berichtete eine Häufigkeit von 44% anhaltenden Kopfschmerzen und 19% Gliederschmerzen nach akuter COVID-19-Infektion [112]. Aufgrund der Datenlage zu Schmerzen in der Akutphase von COVID-19-Infektionen und den ersten Erfahrungen mit Patienten mit Long-COVID sind in der Krankenversorgung künftig unterschiedliche Formen neu aufgetretener chronischer Schmerzen zu erwarten [113–115]:

#### Kopfschmerzen

- Primär vom Phänotyp der Migräne und/oder vom Spannungskopfschmerz, New daily persistent headache
- Sekundär nach COVID-19-assoziierten zerebrovaskulären Erkrankungen

#### Muskel- und Gelenkschmerzen

- Nicht-entzündlich und multilokulär (fibromyalgieform). Eine Überlappung mit dem CFS ist möglich.
- Polyarthritiden, ähnlich rheumatoide Arthritis
- Polyarthralgien, ähnlich wie bei Kollagenosen
- Critical Illness-Myopathie

#### Nervenschmerzen

- Primäre Nervenschmerzen
- Nervenschmerzen nach COVID-19-assoziierten neurologischen Komplikationen

### 14.1 Empfehlungen zur Diagnostik

Zur Einschätzung von Symptomatik einschließlich des Schweregrads von chronischen Schmerzen sollten einfach zu erhebende psychometrische Selbstausskunftsinstrumente wie die deutsche Version des Brief Pain Inventory verwendet werden. In Abhängigkeit von der Schmerzlokalisierung und vom Schmerztyp können spezifische Fragebögen eingesetzt werden, z. B. bei multilokulären Muskel- und Gelenkschmerzen der Fibromyalgiesymptomfragebogen, bei Kopfschmerzen der Kieler Kopfschmerzfragebogen oder bei neuropathischen Schmerzen der DN2.

Die klinische Diagnostik beinhaltet eine ausführliche Anamnese einschließlich Screeningfragen auf Depression, Schlafstörungen und Angststörung, schmerzbezogenes Katastrophieren und eine eingehende klinische Untersuchung. Eine Labordiagnostik sollte in Abhängigkeit von den Leitsymptomen erfolgen. Bei Verdacht auf eine entzündlich rheumatische Erkrankung sollte eine rheumatologische Abklärung und bei Verdacht auf einen neuropathischen Schmerz eine neurologische Abklärung erfolgen. Bei Unsicherheiten bzgl. des Vorliegens eines FMS, einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung, einer Small fiber-Neuropathie oder der Einordnung der Kopfschmerzsymptomatik sollte eine schmerzmedizinische bzw. rheumatologische bzw. neurologische Abklärung erfolgen.

### 14.2 Therapieoptionen

Bisher ist keine Prävention und kausale Therapie Long-COVID assoziierter Schmerzen bekannt. Komorbiditäten sollten im Therapiekonzept mitberücksichtigt werden.

Eine symptomatische Therapie abhängig von der Art der Schmerzen wird in Anlehnung an die jeweiligen AWMF-Leitlinien empfohlen.

Weitere Literaturlinks im Supplement

### 14.3 Offene Fragen zum Schmerz

- Was sind Prädiktoren und die pathophysiologischen Mechanismen der verschiedenen Schmerzsyndrome nach COVID-19?
- Gibt es andere Behandlungsoptionen, die über die in den obigen Leitlinien dargestellten Therapieoptionen hinausgehen?

## 15 Pädiatrische Aspekte

### 15.1 Einleitung

Zur Zeit liegen nur wenige systematische Daten zum „Post-/Long-COVID“ entsprechend der National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-Definition für Kinder und Jugendliche (Menschen <18. Lebensjahr) vor („Zeichen und Symptome, die sich während oder nach einer COVID-19-Erkrankung zeigen und für mehr als 12 Wochen bestehen und nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden“) [116–118]. Bekannt ist



bisher, dass der Großteil SARS-CoV-2-infizierter Kinder wenig bis asymptomatisch ist. Ein kleiner Teil der akut infizierten Kinder hat jedoch schwere Verläufe oder entwickelt ein entzündliches Multisystem-Syndrom, eine postvirale Entzündungsreaktion auf COVID-19 (MIS-C, PIMS-TS, Kawasaki-like-Syndrom). Ein Teil der Berichte beruht mehr auf Erhebung von durch Eltern berichteten Symptomen, denn auf systematischen klinischen Untersuchungen [119]. Insbesondere bei Kindern sind daher sorgfältige Untersuchungen notwendig, um die Symptome des Kindes differenziert zu beschreiben und daraus Therapie- und Betreuungsoptionen zu entwickeln, die Kindern und Eltern gerecht werden. Schwierig bleibt bei Kindern auch die Abgrenzung zu nicht kausal durch SARS-CoV-2-Infektion verursachten seltenen schweren Erkrankungen und Störungen, die sich im gleichen Alter mit ähnlichen Symptomen manifestieren können (z. B. Zöliakie). Bei Schilderung von Symptomen und Zeichen (s. o.), die auf ein Post-/Long-COVID hinweisen können, sollte bei Kindern zunächst eine klinische Untersuchung und Basisdiagnostik durchgeführt werden (Labordiagnostik, Spirometrie mit Laufbelastung). Eine weiterführende Diagnostik sollte erst bei Persistenz der Symptome (>4 Wochen) oder Hinweisen in der Basisdiagnostik durchgeführt werden.

## 15.2 Diagnostikempfehlungen (entsprechend vorliegender Klinik)

### Basisdiagnostik:

- Blutbild und Differenzialblutbild, CRP, BSG, Ferritin
- Spirometrie mit Laufbelastung ab 5. Lebensjahr inklusive Pulsoxymetrie (pSaO<sub>2</sub>)

### Labordiagnostik bei entsprechender Befundlage:

- venöse BGA inkl. Laktat, Glukose
- Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Magnesium,
- CK, Trop I/T, NT-proBNP, D- Dimere
- GOT, GPT, GGT, Kreatinin, Harnstoff, Gesamteiweiß
- IgG, IgA, IgM, IgE
- TSH, ft4
- ANA, dsDNA-AK
- SARS-CoV-2-IgG
- EBV-VCA-IgM, -IgG, EBNA-IgG

### Erweiterte Labordiagnostik nach entsprechender Befundlage:

- Serum:
  - ACTH, Cortisol basal
  - Vitamine B12, B6, B1, Folsäure, Zink, Vitamin D3
  - Transglutaminase oder Endomysium IgA-AK (vorherige Bestimmung von Gesamt IgA erforderlich)
- C3/C4
- Urinanalyse: pH, Glucose, Protein, Hb, Nitrat, spez. Gewicht
- Stuhl: Calprotectin

### Erweiterte Funktionsdiagnostik nach entsprechender Befundlage:

- **Lungenfunktionsuntersuchung:** Bodyplethysmografie, CO-Diffusion und Laufbelastung (zur Abklärung einer obstruktiven/restriktiven Lungenerkrankung oder einer

pulmonalen Schädigung infolge der Infektion als Ursache für die Belastungsintoleranz)

- **Kinderkardiologische Untersuchung:** EKG, Echokardiografie, Spiroergometrie, Orthostase-Test zum Ausschluss einer kardiologischen Grunderkrankung oder Rhythmusstörung bei Belastungsintoleranz und Screening auf autonome Dysregulation
- **Ophthalmologisches Konsil:** Visusprüfung, Ausschluss entzündlicher Fokus
- **HNO-Arzt:** Ausschluss entzündlicher Fokus, Abklärung Schwindel, Anosmetestung
- **Psychologisches Konsil:** Ausschluss: Depression, Angststörung etc.
- **Neuropädiatrisches Konsil:** Untersuchung, EEG, Ausschluss Neuropathie (z. B. quantitativ sensorische Testung [QST])

### Bildgebende Diagnostik nach entsprechender Befundlage:

- Echokardiografie
- Sonografie des Abdomens (zur Abklärung RF oder entzündlicher Fokus)
- Röntgen-Thorax, ggf. Low-dose-CT-Thorax ohne KM (pulmonale Infiltrate)
- MRT des Kopfes (ohne Kontrastmittel, mit Angiosequenz)

## 15.3 Therapieoptionen

Für Kinder und Jugendliche liegen zurzeit keine evaluierten Therapieempfehlungen für ein Post-/Long-COVID vor. Die Therapie sollte beschwerdeorientiert eingeleitet und deren Wirksamkeit kurzfristig evaluiert werden.

Das PIMS als Folge der COVID-19-Erkrankung wird nach entsprechender Konsensempfehlung behandelt [120].

## 15.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

- Frage: Welche Risikofaktoren und Inzidenz von „Post-COVID“ findet sich bei Kindern und Jugendlichen (Epidemiologie)?

Inzidenz und Prävalenz einer Post-COVID-Symptomatik sind im Kindes- und Jugendalter unklar. Prospektiv erhobene populationsbasierte Daten fehlen weitgehend. In einer amerikanischen Kohortenstudie wurde bei Kindern und Jugendlichen nach ambulant oder stationär behandelter SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu einer gematchten Kohorte in einem Follow-up von bis zu 120 Tagen keine Häufung von Neudiagnosen festgestellt [121]. Daten aus Italien zeigen bis zu 40% persistierende Beschwerden bis zu 3 Monate nach Infektion.

Darüber hinaus zeigen zwei Arbeiten aus Großbritannien eine Prävalenz von 4–5% symptomatischer Kinder 28 Tage nach SARS-CoV-2-Infektion [122, 123], 1,8% waren nach mehr als 56 Tagen noch symptomatisch [122].

Die Schwere der primären COVID-19-Erkrankung scheint nicht zwangsläufig ausschlaggebend für das Post-COVID-Risiko. Auch eine Geschlechterwendigkeit oder eine spezifische Altersgruppe wird nicht angegeben [117]. Die Schwere der primären COVID-19-Erkrankung ist nicht ausschlaggebend für das Post-COVID-Risiko.

- Frage: Welche klinischen Manifestationen finden sich bei Kindern und Jugendlichen (im Vergleich zu Erwachsenen)? Die Manifestationsformen bei Kindern und Erwachsenen sind ähnlich, eine Befragung vom 510 pädiatrischen Patienten ergab [124]:

Schwäche, Müdigkeit (88%), Fatigue (80%), Kopfschmerzen (80%), Bauchschmerzen (76%), Muskelschmerzen (68%), verringerte Belastbarkeit (57%), Hautausschlag (52%). Eine systematische Erhebung fehlt hier. Die Symptomwichtung ist in verschiedenen Studien unterschiedlich.

Daten bez. einer persistierenden Lungenfunktionseinschränkung nach milder und moderater SARS-CoV-2-Infektion liegen bei Kindern und Jugendlichen nicht vor, wenige schwere Verläufe mit längerer Rekonvaleszenz bei pulmonal vorerkrankten Patienten sind beschrieben [125, 126].

- Frage: Therapieoptionen im Kindes- und Jugendalter? Ähnlich wie im Erwachsenenalter sollte sich die Therapie nach Abklärung wichtiger Differenzialdiagnosen an den individuellen Beschwerden der Patienten orientieren. Daten zu einer kausalen Therapie liegen noch nicht vor.

## 16 Pneumologische Aspekte

### 16.1 Einleitung

Die klinischen Manifestationen von COVID-19 reichen von asymptomatischen/milden Symptomen bis hin zu schweren Erkrankungen mit Hospitalisierung und Todesfällen [127]. Die meisten Patienten erholen sich nach der Erkrankung unabhängig vom Schweregrad, 10–15% der Patienten bleibt nach akuter Erkrankungsphase symptomatisch [128].

### 16.2 Diagnostikempfehlungen

Basierend auf den Daten zu milden und schweren COVID-19-Verläufen sind die Symptomkonstellationen u.U. different. Pulmonale Beschwerden wie Husten oder Luftnot sind multifaktoriell und nicht zwingend assoziiert mit abnormaler Bildgebung oder Lungenfunktion [129, 130].

#### 16.2.1 Dyspnoe/thorakale Beschwerden

**Dyspnoe** und unspezifische thorakale Beschwerden sind häufig aufgeführte Symptome 3–6 Monate nach Erkrankung und bedürfen der Abklärung mittels Funktionstests in **Ruhe** (insbesondere Diffusionskapazität, Blutgasanalyse) und unter **Belastung** (6-Minuten-Gehtest, Ergospirometrie) sowie ggf. einer weiteren z.B. kardialen Diagnostik (s. Kapitel „Kardiologie“). Unter Berücksichtigung möglicher Vorerkrankungen und in Abhängigkeit der Befunde schließt sich die entsprechende Bildgebung und ggf. auch Pleurasonografie an.

#### 16.2.2 Schlafmedizinische Störungen (Ein-, Durchschlaf-, Konzentrationsstörung)

Bei schweren COVID-19-Verläufen treten nicht erholsamer Schlaf mit Müdigkeit sowie Ängstlichkeit und depressive Beschwerden bei einem relevanten Anteil der Patienten auf [45]. Die Produktion von Zytokinen im zentralen Nervensystem („glymphatisches System“) [131] kann postvirale Symptome verursachen, da pro-inflammatorische Zytokine zu einer auto-

nomen Beeinträchtigung führen, die u. a. zu hohem Fieber führt. Langfristige Folgen sind dysregulierter Schlaf-Wach-Zyklus, kognitive Beeinträchtigung, Anhedonie, Distress und Anergie [132]. In den bislang vorliegenden schlafmedizinischen Untersuchungen zeigen sich insbesondere Insomnien [133]. Des Weiteren gibt es Hinweise auf REM-Phasen-assoziierte Schlafstörungen [134] als Ausdruck der zerebralen infekassozierten Pathologie [135], jedoch liegen noch keine systematischen Untersuchungen vor. Insomnien treten auch als Kollateralschaden der Pandemie in der nicht an COVID-19 erkrankten Bevölkerung gehäuft auf. Ursachen sind u. a. Reizüberflutung, Bildschirmarbeit, Unsicherheit und Angst [136].

Zur schlafmedizinischen Diagnostik ist je nach Ausprägung eine Screening-Polygrafie (PG) zu erwägen, und ggf. sollte eine (Video-)Polysomnografie angeschlossen werden.

#### 16.2.3 Husten

Husten findet sich post-akut häufig. Bei persistierendem Husten ist eine weiterführende Abklärung in der aktuellen deutschen Hustenleitlinie aufgeführt [137]. Die Lungenfunktion mit Bronchospasmyse und ggf. ein unspezifischer Provokationstest sind wichtige diagnostische Untersuchungen in der Abklärung.

### 16.3 Therapieoptionen

Es wird eine symptomorientierte, sofern möglich leitlinien-adaptierte Therapie empfohlen, die sich an aktuellen Evidenzen orientiert. Die unterstützende Atem- und Physiotherapie kann hilfreich sein.

### 16.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

- Frage: Welche Bildgebung benötigen wir für Post-/Long-COVID-Patienten?

SARS-CoV-2 kann eine Vielzahl verschiedener Lungenpathologien verursachen (u. a. z. B. diffuse alveolar damage (DAD), akute fibrinöse organisierende Pneumonie (AFOP), lymphozytische Pneumonitis und vielleicht auch andere Muster). Das häufigste bildgebende Korrelat sind Milchglastrübungen, während Retikulationen, Konsolidierungen sowie Traktionsbronchiektasen in der chronischen Phase selten zu sehen sind [36, 45, 138, 139].

Für einen Großteil der stationär versorgten Patienten, die schwer an COVID-19 litten und **keine** mechanische Beatmung benötigen, ist es unwahrscheinlich, dass pulmonale, kardiale bzw. thromboembolische Komplikationen nach Entlassung aus dem Krankenhaus fortbestehen [140]. Ob und inwiefern eine interstitielle Lungenerkrankung bei den initial schwer an COVID-19 Erkrankten entsteht, ist Gegenstand der Forschung.

Algorithmen empfehlen, dass sich Patienten mit pulmonalen Beschwerden und funktionellen Einschränkungen zunächst einer konventionellen Röntgenuntersuchung des Thorax unterziehen [141]. Werden dort bzw. in der Funktionsdiagnostik abnorme Befunde erhoben, sollten eine (Angio-)CT bzw. wenn verfügbar eine Dual Energy CT (DECT) durchgeführt werden [142]. Hierdurch ist ein großer Anteil denkbarer Veränderungen gut dargestellt. Sollten sich Hinweise auf eine periphere Thromboembolie bzw. unklare Befunde finden, sollte eine Ventilations-

Perfusions-Szintigrafie ergänzt werden [143]. Selten findet sich eine postinfektiöse obliterative Bronchiolitis, hier wird eine CT in Expiration (airtrapping) benötigt.

Bei Befunden, die für einen progressiven interstitiellen Prozess sprechen, sollte zur weiteren Abklärung eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und ggf. Biopsie diskutiert werden, entsprechend den Empfehlungen zur Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen [144, 145].

- Ist eine systemische Steroidtherapie notwendig bei radiologischen Lungenresiduen im Rahmen des Post-/Long-COVID-Syndroms?

Es konnte gezeigt werden, dass nach 60 bzw. 100 Tagen Follow-up bei Patienten nach COVID-19 die pathologischen Veränderungen abnehmen [146]. Das gilt vor allen Dingen für die Milchglasveränderung und die Retikulation, aber auch die bronchiale Dilatation. Das trifft für Patienten mit mildem bis kritischem Akutverlauf zu [146]. Ob und wie oft es zu einer progressiven Fibrosierung der Lunge kommt, ist unklar. Bisher liegen nur wenige kasuistische Daten vor, sodass über eine immunsuppressive Therapie im Einzelfall entschieden werden sollte, wenn nach entsprechender Abklärung ein progredienter interstitieller Lungenprozess vorliegt. Für eine antifibrotische Therapie gibt es aktuell keine Evidenz.

- Frage: Gibt es einen Nutzen von Bronchodilatoren und/oder Steroiden als Inhalationsmedikation bei post-viralem Husten?

Anhaltender Husten ist ein häufiges Symptom bei COVID-19 in den ersten 6–12 Wochen nach der akuten Erkrankung, das sich im weiteren zeitlichen Verlauf verbessern kann. Bei stärkerer Symptomatik oder persistierenden Beschwerden kann in Analogie zu den Empfehlungen bei postinfektiösen Husten [137] ein Therapieversuch mit einem inhalativen Kortikosteroid und/oder Beta-2-Sympathikomimetikum durchgeführt werden, insbesondere, wenn Hinweise für eine bronchiale Hyperreagibilität bestehen. Ggf. sind auch muskarinerge Substanzen bei postinfektiösem Husten wirksam [137, 147].

## 16.5 Offene pneumologische Fragen

- Haben Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ein Risiko für eine Aktivierung ihrer Grunderkrankung durch SARS-CoV-2?
- Gibt es eine Prädisposition oder Faktoren, die einen fibrotischen Verlauf begünstigen?
- Kann eine frühzeitige systemische oder inhalative Kortikosteroidtherapie (ICS-Therapie) den Husten nachhaltig günstig beeinflussen?

## 17 Psychische Aspekte

### 17.1 Einleitung

#### 17.1.1 Pathogenetische Zusammenhänge psychischer Störungen und Post-/Long-COVID-19

Psychische Symptome werden aktuell überwiegend als Folge der Infektion mit COVID-19 und der damit assoziierten Belastungen und persistierenden Einschränkungen diskutiert. Es ist hinreichend belegt, dass psychische und psychosomatische

Vorerkrankungen Vulnerabilitätsfaktoren für das Auftreten von psychischen Post-COVID-Symptomen darstellen. Zudem legen psychoneuroimmunologische Konzepte nahe, dass insbesondere Stress zur Verschlechterung und Chronifizierung von inflammatorischen Erkrankungen beitragen kann [148]. Hinsichtlich Depression wird zudem ein Beitrag von Zytokinsturm, Mikrogliaaktivierung und Makrophagenüberaktivierung zur Depressionsentstehung diskutiert [149, 150]. Zur Verhinderung einer wechselseitigen Chronifizierung ist daher zu empfehlen, frühzeitig diagnostisch und therapeutisch aktiv vorzugehen, da präventive Effekte einer psychosomatischen oder psychiatrischen Behandlung zu erwarten sind, auch wenn die Evidenz für dieses Vorgehen aktuell noch fehlt.

#### 17.1.2 Prävalenz von psychischen Symptomen und Erkrankungen bei Post-/Long-COVID

Bereits nach einer SARS-CoV-Infektionswelle in Singapur 2003 konnten erhöhte Stressindikatoren einschließlich einer veränderten endokrinen Stressreaktion und gehäuftem Auftreten von psychischen Erkrankungen festgestellt werden. Dabei zeigten Überlebende einer SARS-CoV-Infektion 3 Monate bis 4 Jahre nach der Erkrankung in zwischen 15 und 60% der Fälle Hypocortisolämie, erhöhte Angst- und Depressionswerte, Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), einer somatoformen Schmerzstörung oder einer Zwangsstörung, meist gemessen mit validierten Fragenbögen bzw. Patient Reported Outcomes (PROMs) [151–156]. Zahlreiche Studien zu COVID-19, meist an Patienten nach stationärer Behandlung, aber auch Studien an positiv-getesteten Erkrankten, bestätigen nun diesen Zusammenhang auch für die Erkrankung mit SARS-CoV-2 [157, 158], darunter eine Meta-Analyse von 82 Studien über psychosomatische und psychiatrische Komorbiditäten bei SARS-CoV-Infektionen und COVID-19, die Symptome von Depression, Angststörungen und Stress in je 23%, Schlafstörung in 26% und PTBS in 24% bei Überlebenden einer Infektion ermittelten [159] sowie eine Meta-Analyse an 28 Studien mit Patientendaten 3 Monate nach stationärer Aufnahme oder 2 Monate nach Entlassung, die PTBS in 39%, Depression in 33% und Angststörungen in 30% der Fälle errechnete [160].

Im vertiefenden Detail fand sich eine auf 6% erhöhte Inzidenz von psychosomatischen und psychiatrischen ICD-10-Erstdiagnosen in einer retrospektiven Studie an über 44 000 Überlebenden einer SARS-Cov-2-Infektion im Zeitraum 14–90 Tage nach Infektion, darunter Angsterkrankungen, Depression, Schlafstörungen und Demenz, während in einer Kontrollkohorte nur 2,5–3,4% detektiert werden konnten [161, 162]. In einer Studie an 402 Überlebenden einer SARS-CoV-2-Infektion wurde bei 56% wenigstens eine psychische Erkrankung einen Monat nach Erkrankung ermittelt [163]. Der Einsatz von Instrumenten wie dem Patient Health Questionnaire (PHQ), dem State and Trait Anxiety Index (STAI) oder der PTBS-Checkliste für Zivilpersonen (PCL-C) zeigte auf verschiedenen Kontinenten (Amerika, Europa, Asien) zwischen 3 Wochen und 3 Monaten nach Erkrankung substantielle Prozentsätze an Überlebenden mit den folgenden Symptomen bis zu: 60% Fatigue [164], 40% Schlafstörung [163], 42% Depressionen [163, 165], 42% Angststörungen [163, 165], 34% PTBS [163, 165–168], 20% Stresssymptomen [164], 20%

► **Tab. 1** Screeningfragen zu psychosomatischen und psychiatrischen Erkrankungen. Auswahl Kernscreeningfragen in Anlehnung an Leitlinienempfehlungen, operationalisierte psychodynamische Diagnostik (OPD) [170] und Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID) [171].

Frage	Verdachtsdiagnose
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?</li> <li>Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?</li> </ul>	Depression
<ul style="list-style-type: none"> <li>Haben Sie schon einmal einen Angstanfall gehabt, bei dem Sie plötzlich von Angst, Bekommenheit und Unruhe überfallen wurden?</li> <li>Haben Sie manchmal unbegründet Angst z. B. in öffentlichen Verkehrsmitteln, auf öffentlichen Plätzen, vor besonderen Situationen, Gegenständen oder Tieren?</li> <li>Haben Sie sich im letzten Monat oder länger ängstlich, angespannt oder voller ängstlicher Besorgnis gefühlt?</li> </ul>	Angststörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>Haben Sie ein ungewöhnlich schreckliches oder lebensbedrohliches Ereignis erlebt, unter dessen Nachwirkungen Sie heute noch leiden?</li> </ul>	PTBS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leiden Sie unter Angst, wenn Sie bestimmte Dinge nicht tun können, wie z. B. die Hände waschen, und müssen Sie diese Handlungen extrem häufig durchführen?</li> <li>Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?</li> </ul>	Zwangsstörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leiden Sie unter häufigen und wechselnden Beschwerden (z. B. Kopf-, Brust-, Gelenk-, Muskel- oder Bauchschmerzen, Darmbeschwerden, Hautjucken, Herzrasen oder Luftnot), für die die Ärzte keine hinreichend erklärende Ursache finden?</li> </ul>	Somatisierungsstörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fühlen Sie sich mit der Bewältigung eines einschneidenden Ereignisses in Ihrem Leben so stark belastet, dass dadurch Ihr Befinden spürbar beeinträchtigt ist?</li> </ul>	Anpassungsstörung

Zwangsstörungen [163]. Virusinfektionen werden zudem in Zusammenhang mit der Entwicklung von Psychosen gebracht [169].

Bei klinischem Verdacht auf psychische Symptome im Sinne einer Fatigue (siehe hierzu Kapitel 5), Depression, Angststörung, PTBS, Zwangsstörung, Somatisierungsstörung, Anpassungsstörung, Psychose oder Suizidalität nach COVID-19 ist ein Screening auf das Vorliegen einer entsprechenden Diagnose mittels geeigneter Screeningfragen (► **Tab. 1**) oder eines geeigneten validierten Screeninginstruments anzustreben (z. B. FSS, PHQ, GAD, HADS, GAF, WHODAS 2.0, SCL90, SOMS, IES, ICDL). Die Datenlage zu Laboruntersuchungen, insbesondere zur Erhärtung einer Stress-assoziierten Diagnose, ist derzeit noch zu uneinheitlich für eine Empfehlung. Die Diagnostik sollte entsprechend den Richtlinien für die jeweilige Verdachtsdiagnose erfolgen (<https://www.awmf.org/leitlinien/>).

## 17.2 Behandlungsoptionen

Psychische Symptome und Erkrankungen sind in der Planung und Durchführung einer Post-/Long-COVID-19-Behandlung und Rehabilitation zu berücksichtigen, inklusive der Behandlung von Fatigue (siehe hierzu Abschnitt 5) und Stresssymptomen. Die häufig berichteten Bedürfnisse nach Ruhe und Stressreduktion sowie Symptome von Reizüberflutung und Überforderung sollten ernst genommen und ausreichend Zeit zur Regeneration gewährt werden. Psychotherapeutische Behandlung ist angezeigt, wenn eine klinisch relevante Diagnose gesichert ist oder die subjektive Belastung so groß ist, dass Lebensqualität und Alltagsbelastung deutlich eingeschränkt sind. Aktuell laufen Studien zur Effizienz von verhaltenstherapeutischen Konzepten bei Patienten mit Psychopathologie nach COVID-19 [172]. Bei schweren Formen von Depressionen und Angststörungen sollte

auch leitliniengerecht eine psychopharmakologische Mitbehandlung erwogen werden. Bei Persistenz oder Exazerbation der Symptomatik im ambulanten Setting ist die stationäre Akut-Behandlung bzw. Rehabilitation angezeigt. Zentral ist die multimodale Behandlung der Patienten [148]. Dies schließt auch die Einbindung von Selbsthilfe-Gruppen (z. B. Long-COVID Deutschland) und von sozialen Interventionen ein.

### EMPFEHLUNG

Psychische Beeinträchtigungen sollten angehört, ernst genommen und diagnostisch abgeklärt werden. Bei Verdacht auf Einschränkungen der psychischen Gesundheit (anhaltende Erschöpfung, anhaltende Niedergeschlagenheit, unbegründete Ängste, Einschränkung der Lebensqualität usw.) sollte eine entsprechende Diagnostik und Therapie eingeleitet werden, um frühzeitig eine adäquate Behandlung in die Wege leiten zu können und Chronifizierung zu verhindern.

## 17.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

1. Welche psychosomatisch/psychiatrischen Angebote können in der Allgemeinarztpraxis gemacht werden?  
Angebote im Sinne der psychosomatischen Grundversorgung. Eingangs offene Fragen stellen: nach allgemeinem und seelischem Befinden, nach einem verständigen und unterstützenden Umfeld, nach logistischen und finanziellen Sorgen. Patienten mit Ergebnis-offener und Wertungs-freier Haltung ihre Situation in eigenen Worten darstellen lassen. Bei spezifischen Sorgen und Themen: Aufklärung über Stand

des Wissens zu Häufigkeiten der Entwicklung entsprechender psychischer Störungen nach einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung (s. o.), gemeinsame Erarbeitung positiver Entwicklungsschritte und Einflussfaktoren im Sinne einer Ressourcen aktivierenden Gesprächsführung. Eine antidepressive Medikation kann entsprechend der AWMF-Leitlinie Depression bei leichter bis mittelgradig depressiver Symptomatik, wie sie meist im allgemeinärztlichen Kontext gesehen wird, **nicht** empfohlen werden.

2. Wie kann eine psychische Belastung oder Erkrankung, die eine spezialisierte Behandlung erforderlich macht, effizient ermittelt werden?

Im Verdachtsfall die oben gelisteten Screening-Fragen (► **Tab. 1**) stellen, bei Bejahung einer Frage entsprechende Verdachtsdiagnose benennen und wenn möglich zunächst im Sinne der psychosomatischen Grundversorgung Gespräch anbieten. Ggf. oben genannte Screening-Fragebögen ausfüllen lassen. Zur weiterführenden Diagnostik und Einleitung einer geeigneten Therapie fachspezifische Überweisung in die Psychosomatik oder Psychiatrie anbieten.

3. Wo kann fachspezifische Betreuung gefunden werden?

Spezialisierte Psychosomatik- oder Psychiatrie-Sprechstunden werden z. B. im Rahmen von Institutsambulanzen (PsIA und PIA) an den meisten Universitäts- und größeren Regionalkrankenhäusern angeboten bzw. über COVID-19-Sprechstunden vermittelt. Die ärztliche (Facharzt für Psychosomatik, Facharzt für Psychiatrie) und psychologische Psychotherapeutensuche kann über die Suchseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen erfolgen.

## 17.4 Offene psychiatrische Fragen

- Gibt es einen Phänotyp für psychiatrische Symptome?

## 18 Rehabilitation

Es gibt erste Hinweise, dass Rehabilitation für eine unterstützende Genesung bei Post-/Long-COVID sorgen kann [173, 174].

### 18.1 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen I

- Frage: Welcher Kostenträger ist zuständig und wie kann eine Rehabilitationsmaßnahme eingeleitet werden?

Rehabilitative Behandlung umfasst ein weites Spektrum von rehabilitativen Therapieoptionen für COVID-19-Betroffene. Sie umfasst ambulante Heilmittel einerseits und reicht bei initial schwerem Verlauf von der sehr frühen Rehabilitation noch auf einer Intensivstation über die Frührehabilitation im Akutkrankenhaus, die Anschluss-Rehabilitation bzw. die rehabilitativen Heilverfahren in speziellen Rehabilitationseinrichtungen bis hin zur Rehabilitations-Nachsorge und Langzeit-Rehabilitation (siehe [175]).

Die Zuweisung zur und Aufnahme in der Frührehabilitation und Rehabilitation sind dabei unterschiedlich geregelt, wie auch je nach individuell spezifischer Konstellation verschiedene Leistungsträger zuständig sein können: die gesetzlichen Kranken- oder Rentenversicherung bzw. auch die gesetzlichen Unfallversicherungen (Berufsgenossenschaften), aber auch andere Leistungsträger wie die private Krankenversicherung und die

Beihilfe. Ggf. besteht auch eine subsidiäre Zuständigkeit der Sozialhilfe und bzw. nach dem Asylbewerberleistungsgesetz (AsylbLG).

Während für die Frührehabilitation in einem anderen spezialisierten Krankenhaus die Direktverlegung (i. d. R. ohne Vorabewilligung der Krankenversicherung) erfolgt, bedarf es für die medizinische Rehabilitation eines Antrages beim zuständigen Kostenträger. Die Deutsche Rentenversicherung (DRV) ist als Rehabilitationsleistungsträger zuständig für Erwerbstätige, Bezieher einer Rente wegen Erwerbsminderung oder Arbeitssuchende. Hier zählt auch bei Post-/Long-COVID der Grundsatz: „Reha vor Rente“. Die DRV erbringt mit der Finanzierung von Reha-Maßnahmen Leistungen zur medizinischen Rehabilitation sowie mit der Finanzierung von Weiterbildungen und Umschulungen bspw. Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben sowie unterhaltssichernde Leistungen (Übergangsgeld). Die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) hat die Aufgabe, Behinderung oder Pflegebedürftigkeit bei Post-/Long-COVID abzuwenden, zu mindern, zu beseitigen oder auszugleichen. Dabei ist sie v. a. für nicht berufstätige Erwachsene und Rentner der zuständige Kostenträger. Auch die GKV erbringt Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, einschließlich unterhaltssichernde Leistungen (Krankengeld) und andere ergänzende Leistungen (u. a. Rehabilitationssport). Hier zählt der Grundsatz: „Reha vor Pflege“. Für Kinder und Jugendliche sind DRV und GKV gleichermaßen zuständig. Für Leistungen aufgrund einer vorliegenden Berufskrankheit ist die Gesetzliche Unfallversicherung zuständig.

Im stationären Bereich werden der ärztliche Dienst und Betroffene in diesen Fragestellungen durch den Sozialdienst unterstützt. Im ambulanten Bereich ist oftmals der behandelnde Arzt der primäre Ansprechpartner. Auch die gemeinsamen Servicestellen der Rehabilitationsträger sind im ambulanten Bereich für Beratung und Unterstützung Ansprechpartner und sollen dazu beitragen, dass Fragen der Zuständigkeit und des Rehabilitationsbedarfs rasch geklärt und Entscheidungen beschleunigt werden. Die gemeinsamen Servicestellen unterstützen Betroffene von der Antragstellung bis zum Abschluss des Verfahrens (Infos u. a. unter <http://www.reha-servicestellen.de/>).

- Frage: Wann sollen ambulante Heilmittel bzw. teilstationäre oder stationäre medizinische Rehabilitation verordnet werden?

Bei erst später im Verlauf festgestellten Post-/Long-COVID-Symptomen sollen nach der ärztlich diagnostischen Abklärung primär ambulante Heilmittel verordnet werden, um die eingeschränkten Körperfunktionen, Aktivitäten und Teilhabe wiederherzustellen, reichen diese nicht aus, bedarf es der multimodalen (teil-)stationären Rehabilitation [175].

Im Zusammenhang dieser Leitlinie soll daher auf die Möglichkeiten der Anschluss-Heilbehandlung (AHB) und Anschluss-Rehabilitation (AR) bzw. der Medizinischen Rehabilitation auf Antrag (MRA) (auch als Heilverfahren [HV] bezeichnet) näher eingegangen werden, die auch ohne primäre Krankenhausbehandlung indiziert sein können.

**EMPFEHLUNG**

Zur Behandlung von Post-/Long-COVID-bedingten Einschränkungen sollen nach der ärztlich diagnostischen Abklärung primär Heilmittel verordnet werden, um im Rahmen der ambulanten Versorgung die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen und Aktivitätslimitierungen und resultierende Partizipationsrestriktion entgegen zu wirken. Hierzu zählen insbesondere die ambulante Physiotherapie, Ergotherapie, Neuropsychologie, Psychotherapie und/oder Logopädie.

Eine teilstationäre (ganztäglich ambulante) oder stationäre medizinische Rehabilitation sollte immer dann verordnet werden, wenn nach COVID-19 krankheitsbedingt nicht nur vorübergehende Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft bestehen oder drohen, die der multimodalen ärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen.

- Frage: Welche Nachsorgeempfehlungen gibt es nach einer teilstationären oder stationären medizinischen Rehabilitation bei Post-/Long-COVID?

Eine (teil-)stationäre Rehabilitation ist immer eine Phase der (intensiveren) rehabilitativen Behandlung, die häufig der ambulanten Fortsetzung bedarf. Bei Personen mit Post-/Long-COVID ist zumindest mittelfristig der rehabilitative Bedarf inkl. Maßnahmen zur Förderung der Teilhabe am sozialen und Arbeitsleben über eine längere Zeit regelmäßig zu evaluieren, darauf macht die diesbezügliche Leitlinie aufmerksam [175]. Dazu gehört auch die sog. stufenweise Wiedereingliederung nach Krankheit (auch „Hamburger Modell“). An eine Wiedereingliederung wird dann gedacht, wenn arbeitsunfähige Mitarbeiter\*innen ihre bisherige Tätigkeit nach ärztlicher Feststellung teilweise wieder ausüben können. Diese eingeschränkte Arbeitsfähigkeit soll genutzt werden, um stufenweise Belastbarkeit zu steigern und wieder in den Arbeitsprozess einzugliedern.

**EMPFEHLUNG**

Nach Entlassung der Patienten aus der Frührehabilitation/Rehabilitation sollte symptomorientiert ambulant die funktionsorientierte Therapie fortgesetzt werden. Kontrollen des Rehabilitationsfortschrittes und des weiteren Rehabilitations-, Therapie- oder psychosozialen Unterstützungsbedarfs sollten zunächst im ersten Jahr nach der Akuterkrankung mindestens einmal im Quartal erfolgen.

## 18.2 Indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation

Im Weiteren werden indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation für von Post-/Long-COVID-Betroffene thematisiert. Sind z. B. die pulmonalen, neurologischen oder

kardiologischen Schädigungen („Impairment“) für die Rehabilitationsbedürftigkeit führend, soll entsprechend eine indikationsspezifische pneumologische, neurologische oder kardiologische Rehabilitation erfolgen [175]. Je nach individueller Symptomatik sind dabei begleitend oder grundständig psychosomatische, psychiatrische und/oder psychologisch-psychotherapeutische Behandlungsangebote indiziert, wobei auch die physische Stabilisierung im Rahmen der medizinischen Rehabilitation wesentlich zur Reduktion der emotionalen Belastung beitragen kann [176]. Eine individuelle Betrachtung mit Fokus auf die Belastbarkeit ist auch für das multidimensionale Chronische Fatigue-Syndrom (G93.3) entsprechend Abschnitt 5 erforderlich.

## 18.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen II

- Frage: Wann ist (teil-)stationäre **pneumologische** Rehabilitation indiziert?

Über längere Zeit persistierende Krankheitsfolgen im Sinne eines Post-/Long-COVID mit der Symptomkonstellation Dyspnoe und körperlicher Minderbelastbarkeit/Fatigue können sowohl bei Patienten nach einem kritischem, aber auch nach einem milden Akutverlauf bestehen.

Aktuell liegen erste Studien vor, welche die Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität einer (Früh-)Rehabilitation bei COVID-19-Patienten nach einem schweren Akutverlauf mit Krankenhauseinweisung zeigen [173, 176, 177]. Pneumologische Rehabilitation konnte dazu beitragen, die körperliche Funktionsfähigkeit sowie lungenfunktionelle Einschränkungen zu verbessern.

In kürzlich veröffentlichten deutschen Studien wurden die Effekte nicht nur von Patienten nach schwerer COVID-19, sondern auch nach ambulant behandelter COVID-19 untersucht [177, 178]. Trotz eines milden bis moderaten Krankheitsverlaufs wiesen diese Patienten persistierende Krankheitsfolgen (wie z. B. vermehrte Dyspnoe und Fatigue) auch noch Monate nach ihrer SARS-CoV-2-Infektion auf und wurden in eine pneumologische Rehabilitation überwiesen. Nach einer i. d. R. 3-wöchigen Rehabilitationsmaßnahme verbesserten sich sowohl körperliche Leistungsfähigkeit klinisch relevant (6-Minuten Gehstest: mittelschwer Betroffene +48 m [95%-Konfidenzintervall, KI 35–113 m], schwer Betroffene +124 m [75–145 m], [177]; um im Mittel ca. 100 m, [178]) sowie auch psychische Parameter bezogen auf Angst, Traumatisierung und Depression [178].

**EMPFEHLUNG**

Besteht nach COVID-19 eine alltags- und/oder berufsrelevante Beeinträchtigung durch Dyspnoe und körperliche Minderbelastbarkeit/Fatigue, soll sowohl bei Krankenhauseinweisung als auch bei Post-/Long-COVID zu einem späteren Zeitpunkt bei Nichtausreichen ambulanter Heilmittel die Verordnung einer (teil-)stationären pneumologischen Rehabilitation erfolgen.

- Frage: Wann ist (teil-)stationäre **neurologische** Rehabilitation indiziert?

Zu unterscheiden sind 2 Subgruppen von Post-/Long-COVID-Patienten, die wegen alltags- und/oder berufsrelevanter Körperfunktionsstörungen der neurologischen rehabilitativen Behandlung bedürfen:

**Gruppe A.** Patienten mit neurologischen Körperfunktionsstörungen, die – häufiger nach schweren bis kritischen Verläufen – seit der Akutphase bestehen und

**Gruppe B.** Patienten, die nach primär milden und moderaten Verläufen ggf. auch erst zu einem späteren Zeitpunkt unter neurologischen Körperfunktionsstörungen leiden, die die Teilhabe am gesellschaftlichen und Arbeitsleben relevant einschränken.

### Gruppe A

Das „Post-Intensive-Care“-Syndrom (PICS) stellt eine häufige und ernste Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung dar und kann später zu deutlichen Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe führen [179, 180]. Das Syndrom zeichnet sich durch Lähmungen, kognitive und emotionale Störungen aus. Diese Komponenten können entweder einzeln oder kombiniert auftreten. Periphere Lähmungen beim PICS sind meist durch eine motorisch und axonal betonte CIP („critical illness polyneuropathy“) und eine CIM („critical illness myopathy“) bedingt, die häufig als Mischbild vorliegen [181]. Kognitive Störungen beim PICS und so auch für COVID-19-Betroffene gezeigt [182] betreffen gehäuft Aufmerksamkeits- und Gedächtnis- sowie Exekutivfunktionen, emotionale Störungen sowohl Angststörungen als auch depressive Störungen. Bei schweren und kritischen Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion bestehen individuell unterschiedliche Kombinationen aus Lähmungen, kognitiven und emotionalen Störungen teilweise über lange Zeit fort und bedürfen der medizinischen Rehabilitation, sowohl post-akut [183, 184] als auch ggf. (erneut) im weiteren Verlauf.

Zudem können in Zusammenhang mit COVID-19 verschiedene weitere spezifische Erkrankungen wie Schlaganfälle, Enzephalomyelitiden, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), ein Miller Fisher-Syndrom, Hirnnerven-Neuritiden, Myositiden, eine Myasthenia gravis und Plexopathien auftreten (siehe neurologischer Abschnitt der Leitlinie), die alle mit spezifischem Rehabilitationsbedarf einhergehen (können).

### Gruppe B

In prospektiven Beobachtungsstudien fanden sich 3 bzw. 6 Monate nach Infektion gehäuft als neurologische Funktionsstörungen neben einer Hyposmie oder Anosmie eine geminderte psychophysische Belastbarkeit, periphere Lähmungen (CIP/CIM), kognitive Defizite und/oder Kopfschmerzen bzw. Muskelschmerzen [106, 185]. Auch in einem Post-COVID-Rehabilitationskollektiv wurden häufig neurologische Beeinträchtigungen, u. a. Koordinationsstörungen, Konzentrationsstörungen, Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit berichtet [178]. Nicht selten schränken die neurologischen Symptome die Teilhabe am gesellschaftlichen und Arbeitsleben relevant ein.

### EMPFEHLUNG

Alle (Post-)COVID-19-Betroffenen mit sensorischen, sensomotorischen und/oder kognitiven Veränderungen sollen einer neurologischen Evaluation und neurorehabilitativen Versorgung zugeführt werden.

Besteht nach COVID-19 eine alltags- und/oder berufsrelevante Beeinträchtigung durch sensomotorische und/oder kognitive Funktionsstörungen, soll sowohl bei Krankenhausentlassung als auch bei Post-/Long-COVID zu einem späteren Zeitpunkt bei Nichtausreichen ambulanter Heilmittel die Verordnung einer (teil-)stationären neurologischen Rehabilitation erfolgen.

Schwerstbetroffene bedürfen zunächst der neurologischen Frührehabilitation.

- Frage: Wann ist (teil-)stationäre **kardiologische** Rehabilitation indiziert?

Bei COVID-19 dominieren zwar respiratorische Symptome das klinische Erscheinungsbild, aber SARS-CoV-2-Infektionen können auch mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen wie einer Lungenarterienthrombose, Myokarditis oder einem akuten Koronarsyndrom (ACS) einhergehen [186].

In diesen Fällen bedarf es in Abhängigkeit von den individuellen Befundkonstellationen sowie der psychosozialen Situation der (teil-)stationären kardiologischen Rehabilitation. Die Inhalte der kardiologischen Rehabilitation richten sich nach den Hauptindikationen wie ACS, Myokarditis oder LAE [187], sollten aber durch erkrankungsspezifische Angebote wie die Erfassung einer potenziell vorliegenden Fatigue-Symptomatik mittels Fragebogen, COVID-19-Gesprächsgruppen, u. ä. erweitert werden. Die Unterstützung der Krankheitsverarbeitung ist ebenso wichtig wie die Vorbereitung der beruflichen Wiedereingliederung.

### EMPFEHLUNG

Bei persistierenden Krankheitsfolgen im Rahmen einer COVID-19-assoziierten schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung wie einer Lungenarterienembolie (LAE), Myokarditis oder einem akuten Koronarsyndrom (ACS) soll die Verordnung einer kardiologischen Rehabilitation erfolgen.

- Frage: Wann ist (teil-)stationäre Rehabilitation zur Behandlung **psychischer** Erkrankungen bei Post-/Long-COVID-19 indiziert?

Psychotherapeutische Behandlung ist angezeigt bei klinisch relevanten psychischen Störungen im Rahmen der Post-/Long-COVID-Erkrankung wie einer Anpassungsstörung, Depression, Angststörung, Somatisierungsstörung, Zwangsstörung, Psychose oder PTSD (siehe hierzu Abschnitt 12 der Leitlinie). Wenn ambulante Behandlungsmaßnahmen nicht ausreichen, ist (teil-)stationäre Behandlung indiziert, die auch indikations-spezifische (teil-)stationäre Rehabilitation umfassen kann.

**EMPFEHLUNG**

Bei persistierenden psychischen Krankheitsfolgen einer COVID-19 kann bei anhaltenden oder exazerbierenden Symptomen unter ambulanter Behandlung neben der akutstationären Behandlung die Verordnung einer psychosomatischen (teil-)stationären Rehabilitation erwogen werden.

## 18.4 Beantragung einer medizinischen Rehabilitation bei von Post-/Long-COVID-Betroffenen

Persistierende Krankheitsfolgen mit Gefährdung der Erwerbsfähig- oder Selbstversorgungsfähigkeit bzw. Einschränkungen der Teilhabe sind entscheidende Kriterien für einen Rehabilitationsbedarf, sodass die Kostenträger Reha-Maßnahmen bewilligen können, wenngleich „Post-/Long-COVID“ in den offiziellen Indikationskatalogen für die medizinische Rehabilitation nicht explizit aufgeführt ist. Eine Post-/Long-COVID-Rehabilitation ist inzwischen häufig umgesetzte klinische Praxis, wenn sie medizinisch indiziert ist.

Rehabilitationsleistungen sind Aufgabe der Sozialversicherungsträger, d. h. v. a. der gesetzlichen Kranken-, Renten- und Unfallversicherung.

Droht eine Verminderung der Erwerbsfähigkeit, fällt die Maßnahme in die Zuständigkeit der gesetzlichen Rentenversicherung, sollte COVID-19 als anerkannte Berufskrankheit vorliegen, in die Zuständigkeit der gesetzlichen Unfallversicherung, ansonsten ist die gesetzliche Krankenversicherung bei gesetzlich Versicherten zuständig.

Folgende Sachverhalte sind bei Indikationsstellung einer medizinischen Rehabilitation zur Behandlung von PACS zu dokumentieren:

- **Rehabilitationsbegründende und weitere Diagnosen:** Hier geben Ärzte alle relevanten Diagnosen verschlüsselt nach ICD-10-GM an. Sinnvoll ist es hier neben PACS (U09.-! Post-COVID-19-Zustand) und ggf. weiteren spezifischen Organdiagnosen ICD-basiert bereits die Krankheitsfolgen (Schädigungen/„Impairment“) aufzuführen, die den Rehabilitationsbedarf mitbegründen. Beispiele sind
  - G93.3 Chronisches Müdigkeitssyndrom (Chronisches Fatigue Syndrom),
  - R06.0 Dyspnoe
  - F06.7 Kognitive Störung
  - F32 Depressive Störung, F41. Angststörung, F43 Anpassungsstörung
  - R43 Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes
  - R51 Kopfschmerz
  - G62.80 Critical-illness-Polyneuropathie
  - R26 Störungen des Ganges und der Mobilität
  - R42 Schwindel
  - R00.2 Palpitationen
  - U50 Motorische Funktionseinschränkung
  - U51 Kognitive Funktionseinschränkung
- **Rehabilitationsbedürftigkeit und Verlauf der Krankheitsbehandlung:** Hier schildern Ärzte kurz die Krankenge-

schichte und listen Schädigungen (Körperfunktionsstörungen) und Befunde auf, die für die Rehabilitation relevant sind. Rehabilitationsbegründende Körperfunktionsstörungen, die bei Post-/Long-COVID häufiger festgestellt werden, sind: Minderbelastbarkeit/Fatigue, Belastungsdyspnoe, Husten, thorakales Druck-/Engegefühl, Lähmungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Schwindel, Sensibilitätsstörungen, kognitive Störungen (in den Bereichen Aufmerksamkeit/konzentrierte Belastbarkeit, Gedächtnis/Wortfindung, planerisches Denken), Kopfschmerzen, Depressivität, Angstsymptome. Zudem können negativ und/oder positiv wirkende Faktoren notiert werden (z. B. in einer Familie lebend oder soziale Isolation). Auch Risikofaktoren und Gefährdungen können angegeben werden (z. B. Übergewicht).

- **Rehabilitationsfähigkeit:** Hier geben Ärzte an, ob ihr Patient in der Verfassung ist, eine Reha zu absolvieren (z. B. Krankenhausbehandlungsbedürftigkeit liegt nicht vor; Patient ist bei den basalen Verrichtungen des täglichen Lebens selbständig).
- **Rehabilitationsziele:** Hier ist anzugeben, welche Ziele mit der Rehabilitationsleistung erreicht werden sollen (z. B. Verbesserung der körperlichen und psychophysischen Belastbarkeit, Verbesserung kognitiver Leistungen, psychische Stabilisierung).
- **Rehabilitationsprognose:** Hier geben Ärzte an, ob die formulierten Ziele durch die empfohlene Leistung und im vorgesehenen Zeitraum voll oder gegebenenfalls nur eingeschränkt erreicht werden können.
- **Zuweisungsempfehlungen:** Hier geht es bspw. darum, ob und welche Anforderungen die Reha-Einrichtung erfüllen soll (z. B. Indikation Pneumologie [Dyspnoe, körperliche Minderbelastbarkeit], Neurologie [kognitive Störungen, Lähmungen, Koordinationsstörungen], Kardiologie [Herzmuskelaaffektion], Rheumatologie [muskuloskeletale Affektion, Autoimmunprozesse]).
- **Sonstige Angaben:** Hier geht es um Angaben bspw. zur Reisefähigkeit oder zum Bestehen einer Schwangerschaft. Für Patienten mit Post-COVID-CFS sind besonders flexible, der individuellen Belastbarkeit angepasste Konzepte erforderlich. Zudem müssen altersadaptierte Programme (z. B. für Kinder und Jugendliche sowie ggf. ihre Familien) gewählt werden.

### 18.4.1 Wiederaufnahme des Sports

Die Wiederaufnahme des Sports wurde bei Athleten untersucht, hier gibt es Leitlinien aus dem Jahr 2019 der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft, die nach Infektion

- 12 Kanal-EKG
- Echokardiografie
- Bestimmung des Blutbildes, CRP, Troponin und NT-proBNP [188]

empfehlen. Wenn diese negativ sind, dann ist das Risiko eines kardiovaskulären Events in der Zukunft sehr gering. In speziellen Fällen (Myokarditissymptome, Auffälligkeiten im Echo) sollte ein MRT des Herzens angeschlossen werden [189, 190]. Von pneumologischer Seite wäre eine symptomorientierte Unter-



suchung (siehe Abschnitt 11.2) ausreichend, wobei hier die Evidenz bei Long-COVID fehlt.

#### 18.4.2 Wiederaufnahme von Alltagsaktivitäten/Beruf

Die Beratung hinsichtlich eines Selbstmanagements und die Planung des „Weges zurück“ in Alltag, Sport und Arbeit erstreckt sich auf folgende zentrale Aspekte:

Festlegung realistischer Ziele

- Klare Vereinbarungen über Belastungsgrenzen/vorzeitige Kontrollen,
- Strukturierte hausärztliche Betreuung und Behandlungsplanung gemeinsam mit der Patient\*in und/oder deren Angehörigen bzw. Betreuungspersonen.
- Es bedarf Ruhe und Zeit, ein überhastetes „Zuviel wollen“ bringt keinen Benefit.
- Alle Patient\*innen nach COVID-19 mit initial mildem und moderatem Verlauf sollten darüber aufgeklärt sein, dass persistierende Symptome auch nach mildem und moderatem Verlauf möglich sind, dass diese sich aber in den allermeisten Fällen im Verlauf von einigen Wochen, längstens Monaten, vollständig zurückbilden und meist keine bleibenden Schäden hinterlassen.
- Einschränkungen der Leistungsfähigkeit sollten besprochen bzw. je nach Ausmaß abgeklärt werden. Dies liegt in der Verantwortung der Primärversorgung.
- Die Kernpunkte (nach Ausschluss relevanter struktureller Folgeschäden) sind:
  - Ist die Bewältigung der täglichen Aktivitäten und einer Gehstrecke von 500m in der Ebene symptomfrei möglich?
  - Gemeinsame Abschätzung der Alltagsbelastung (Ausmaß der körperlich erforderlichen Fitness? Störungen der Kognition relevant für Freizeitbeschäftigungen/Bedienen von Maschinen oder Transportmitteln?)

Als Technik zur Wiedererlangung von Alltagsfähigkeiten ist das „Pacing“ beschrieben:

- Belastungsbeginn (s. Wiederaufnahme des Sports): Spazieren (langsame Steigerung von Spazierdauer und Tempo etc.), langsame Steigerung der alltäglichen Belastung (vom Kochen zum Einkaufen, vom Zusammenräumen zum Putzen).
- Bei Verschlechterung der Symptome: Pause und Rückkehr zum absolvierbaren Niveau nach Abklingen der akuten Beschwerdesymptomatik.
- Evaluation einer Rehabilitationsmöglichkeit bzw. -Notwendigkeit
  - ambulante Rehabilitation? Physiotherapie?
  - Ergo-, Psychotherapie

Die 4-P-Regel kann hilfreich sein (Pacing, Planen, Priorisieren, Positionieren).

Für körperlich stark beanspruchende Tätigkeiten gelten sinngemäß die Empfehlungen wie für die Wiederaufnahme des Sports. Nicht zu vergessen: Auch für die Modalität des Arbeitsweges (Gehen, Fahrrad fahren u. ä.) gelten die gleichen Kriterien wie für den Beginn der sportlichen Belastung.

Belastungsgrenzen und Berufseignung bei anhaltenden starken Einschränkungen sollten während einer Rehabilitation erhoben werden und je nach Situation vor Arbeitsantritt mit den zuständigen Präventivkräften im Betrieb (Sicherheitsfachkraft, Betriebsärzt\*in) und den zuständigen Institutionen (Arbeitsinspektion) besprochen werden.

In vielen Fällen können (vorübergehende) Anpassung von Arbeitsplatz und Arbeitsbedingungen den Wiedereintritt ins Berufsleben erleichtern bzw. vorverlegen. Auch hier sind die Präventivkräfte gefragt, idealerweise in Kooperation mit den Primärversorgern.

Eine Krankschreibung erfolgt nach den bekannten Grundsätzen, das Kriterium ist die tatsächliche, anforderungsbezogene Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Die Diagnose sollte sich auf das jeweilige dominierende Symptom beziehen, da „Post-/Long-COVIDd“ derzeit noch als Komplex äußerst unterschiedlicher Symptome zu sehen ist und als klare Diagnose nicht ausreichend definiert ist.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen sollte die Beschulung bzw. Ausbildung an Symptomspektrum und Belastbarkeit individuell angepasst bzw. durch Nachteilsausgleich und Sonderregeln optimal unterstützt werden.

**Anmerkung:** Eine Schwierigkeit, die sich aufgrund der derzeitigen Beanspruchung der Rehabilitationsstrukturen ergibt, ist eine mögliche Überbrückung der Zeitspanne bis zum Antritt der Rehabilitation. Eine Arbeitsaufnahme in dieser Zeit wird für körperlich arbeitende Personen meist nicht immer problemfrei möglich sein, woraus sich Schwierigkeiten ergeben können. Die Begutachtung durch und gemeinsame Entscheidung mit Fachärzten je nach Gegebenheiten ist dringend empfohlen. Auch die Kontaktaufnahme mit Arbeitnehmerschutzeinrichtungen (Gewerkschaft) sollten den Betroffenen angeraten werden. Case Manager der Krankenkassen können bei der Organisation der Wiedereingliederung unterstützen, soweit solche verfügbar sind.

Spekulative Annahmen über eine tatsächliche Arbeitsrückkehr sollten gegenüber den Arbeitgebenden aufgrund der unklaren Krankheitsdauer bei Long-COVID vermieden werden (daher max. „voraussichtliche Rückkehr“), es sollte eher möglichst konstruktiv über eine gestufte Rückkehr in den Arbeitsprozess mit dem Arbeitgebenden gesprochen werden.

## 19 Begutachtung

Die Folgen der Post-/Long-COVID-Erkrankung werfen versicherungsrechtliche Fragen auf. Zum einen geht es bei anhaltender Einschränkung der Leistungsfähigkeit um die Frage der Erwerbsminderung. Zum anderen spielen bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege die Frage der Anerkennung als Berufskrankheit (BK Nr. 3101) bzw. in anderen Branchen/Arbeitsbereichen die Anerkennung als Arbeitsunfall einschl. der jeweiligen Krankheitsfolgen und der Einstufung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) eine wichtige Rolle.

Hierzu sind Begutachtungen notwendig.

Diese sollten bei den Betroffenen bei entsprechenden Organmanifestationen in den jeweiligen Fachgebieten durchgeführt

werden, d. h. bei pulmonaler oder kardialer Manifestation vom Internisten mit entsprechender Qualifikation, bei zerebraler Manifestation vom Neurologen.

Bei den häufig komplexen Spätfolgen sollte die Begutachtung möglicherweise interdisziplinär erfolgen (► **Abb. 6**). Insbesondere bei beklagten Beschwerden ohne nachweisbares organisches Korrelat wie Fatigue und/oder CFS und/oder neurokognitiven Defiziten und/oder Schmerzen und/oder affektiven Störungen ist eine dem jeweiligen Beschwerdebild angepasste Begutachtung auf neurologisch-neuropsychologischem, psychiatrischem bzw. psychosomatischem Gebiet nach den Standards der Diagnostik, Funktionsbeurteilung und Beschwerdevalidierung notwendig, wie sie in den entsprechenden AWMF-Leitlinien zur Begutachtung beschrieben sind.

## 20 Schlussbemerkungen

Bei Fertigstellung der S1-Leitlinie zu Post-/Long-COVID überblicken wir den Zeitraum von Anfang 2020 bis zum jetzigen Erscheinungszeitpunkt der Leitlinie.

Die Krankheitslast durch Post-COVID-Syndrome, ebenso wie die Kosten, die hier durch direkte Diagnostik, aber auch Berufsunfähigkeit entstanden sind und entstehen werden, lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt nur annähernd bemessen. Bisherige Zahlen legen den Schluss nahe, dass die bisherigen finanziellen Belastungen nach aktuellen Hochrechnungen (Handelsblatt März 2021) 1,32 Billionen Euro betragen. Das Problem der Arbeits- und Ausbildungsunfähigkeit stellt eine weitere große Herausforderung dar, nicht nur im Bereich der Gesundheitspflege und Krankenversorgung. Das in mehreren Abschnitten genannte Fehlen von therapeutischen evidenzbasierten Ansätzen wird möglicherweise teils durch laufende Studien beantwortet werden. Die Autoren wollen in den geplanten Leitlinienaktualisierungen die zunehmende Evidenz einarbeiten.

## 21 Supplement

### 21.1 Primärärztliche Versorgung/ Allgemeinmedizinischer Leitfadentext

#### EMPFEHLUNGEN FÜR DIE BASISDIAGNOSTIK (UNTER BERÜCKSICHTIGUNG BEKANNTER KOMORBIDITÄTEN)

- Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung
- Labor: BB, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, TSH, Urin-Stix (fakultativ: CK, Troponin, Ferritin, D-Dimere, NT-proBNP, ggf. Autoantikörper – s. auch spezifische Kapitel)
- Screening-Fragen zu Fatigue, anhaltender körperlicher Erschöpfung, Belastungsintoleranz/PEM (einem der häufigsten Symptome in den meisten Post-/Long-COVID-Studien), Schmerzen, kognitiven Störungen, depressiven Verstimmungen und Angststörung (siehe Abschnitt Fatigue und Psychosomatik) [38].

## 21.2 Empfehlungen zu häufigen Symptomen (Allgemeinmedizin)

### 21.2.1 Fatigue

Es sollte erfasst werden, ob körperliche Aktivität die Fatigue bessert oder (im Sinne von PEM) zu einer Zunahme dieser und weiterer Beschwerden führt. Bei Besserung kann eine vorsichtige körperliche Aktivierung empfohlen werden. In der klinischen Untersuchung ist besonders auf auffällige Lymphknoten, abdominellen Tastbefund und Veränderungen in Muskelkraft, -trophik, -tonus und Eigenreflexe sowie kognitive Leistungsminderung bzw. psychische Symptome (Depressivität, Ängste) zu achten (siehe Kapitel 9). Es sollte gefragt werden, ob die Fatigue zu relevanten Einschränkungen im Alltag und Berufsleben führt und ob weitere Symptome wie Schlafstörung, Depression, Angst, Belastungsintoleranz, kognitive Störungen, orthostatische Intoleranz und Schmerzen vorliegen. Bei V. a. CFS sollte eine Überweisung zum Neurologen erfolgen.

### 21.2.2 Dyspnoe, (Ruhe-/Belastungs-)Husten [40, 137]

Bei den Patienten stark beeinträchtigenden Symptomen (insb. nach einem schweren Verlauf) sollte unter Zuhilfenahme der Vorbefunde die Basisdiagnostik erweitert werden mit Labor, Lungenfunktionsanalyse, SpO<sub>2</sub>, D-Dimeren, EKG, evtl. Röntgen-thorax. Wenn es hier keine Warnhinweise gibt und alles unauffällig ist, dann abwartendes Offenhalten und Wiedervorstellung. Bei akuter Verschlechterung der Symptomatik, niedriger O<sub>2</sub>-Sättigung, pathologischem Auskultationsbefund oder Hinweisen für thromboembolische Ereignisse sollte weiterführende Diagnostik erwogen werden (siehe Kapitel 16).

### 21.2.3 Kopfschmerzen

Hohe Spontanheilungsrate nach COVID-19. Klinisch-neurologische Verlaufskontrollen. Bei fehlenden Warnhinweisen sollte eine Reevaluation nach spätestens 4 Wochen vorgenommen werden. Bei sehr starken Symptomen oder neurologischen Auffälligkeiten sollte spezialisierte Diagnostik vorgenommen werden (siehe Kapitel 13).

### 21.2.4 Riech- und Schmeckstörungen

Geruchs- und Geschmacksstörungen sind häufige Phänomene bei COVID-19. So leiden mehr als 40% aller Erkrankten an Geruchs- oder Geschmacksveränderungen oder -verlust. Die mittlere Dauer dieser Störung in Post-COVID-Einrichtungen beträgt 2,5 Monate [191]. Nach 6 Monaten sind über 90% von dieser Störung geheilt [192]. Sollten die Symptome länger als 4 Wochen andauern und sich zusätzlich noch neurologische oder andere spezifische Begleitsymptome einstellen, ist eine spezialisierte Diagnostik in Erwägung zu ziehen (siehe Kapitel 13).

### 21.2.5 Schlafstörungen

Empfehlenswert ist ein Schlaftagebuch [38] zur Erfassung der spezifischen Problematik. Es sollten die Regeln der Schlafhygiene und Stimuluskontrolle mit den Betroffenen besprochen werden, siehe Anwenderversion für den hausärztlichen Bereich der Leitlinie „Insomnie“ [193] (siehe Kapitel 16.2.2).

### 21.2.6 Allgemeine Schmerzen

Schmerzen (insbesondere im Thoraxbereich, aber auch allgemein Muskelschmerzen) sind ein häufiges Syndrom nach COVID-19. Die meisten dieser Symptome verringern sich innerhalb von 2–6 Monaten. Eine primärärztliche multimodale und symptomorientierte Diagnostik unter Berücksichtigung abwendbar gefährlicher Verläufe sollte erfolgen. Bei der medikamentösen Therapie sollte darauf geachtet werden, das WHO-Stufenschema einzuhalten, wobei die Leitlinie zu Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen beachtet werden sollte [194] und potenziell abhängig machende Substanzen vermieden werden sollten. Neben der medikamentösen Therapie sollten aber auch die physikalische Medizin und die psychosomatische Behandlung der Schmerzen im Vordergrund stehen [44].

### 21.2.7 Psychische Beschwerden

Die Abgrenzung psychischer von somatischen Ursachen bei Post-COVID kann diagnostisch herausfordern, da zahlreiche Symptome nicht eindeutig sind und mitunter nur graduell der einen oder anderen Kategorie zugeordnet werden können. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit der wechselseitigen Verstärkung somatischer Symptome und psychosozialer Faktoren.

Patienten können sich zudem im Spannungsfeld der somatischen und psychischen Diagnosen aber auch der Unter-, Über- und Fehlversorgung wiederfinden.

Therapeutische Gespräche gemäß den üblichen Kriterien der haus- bzw. kinder- und jugend-ärztlichen Behandlung sind regelhaft anzubieten, und es ist auf eine gemeinsame Entscheidungsfindung bei diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen zu achten.

Bei ausgeprägter Symptomatik, ausbleibender Besserung über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder erheblichen ungünstigen psychosozialen Einflussfaktoren sollte eine spezialisierte psychosomatische oder psychiatrische Mitbehandlung und/oder Maßnahmen wie Ergo- oder Entspannungstherapie angeboten werden oder auch eine psychosomatische Rehabilitation, entsprechend den Ausführungen im Kapitel „Psychosomatik“ (Kapitel 17).

### 21.2.8 Weitere Literatur Neurologie

Migräne:

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-057l\\_S1\\_Migraene-Therapie\\_2020-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057l_S1_Migraene-Therapie_2020-12.pdf)

[https://www.dmgk.de/files/dmgk.de/Empfehlungen/Leitlinie\\_Entspannungsverfahren%20und%20verhaltenstherapeutische\\_Intervention.pdf](https://www.dmgk.de/files/dmgk.de/Empfehlungen/Leitlinie_Entspannungsverfahren%20und%20verhaltenstherapeutische_Intervention.pdf)

Spannungskopfschmerz:

<https://dgn.org/leitlinien/ll-56-ll-therapie-des-episodischen-und-chronischen-kopfschmerzes-vom-spannungstyp/>

Rheumatoide Arthritis:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html>

Fibromyalgiesyndrom:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-004.html>

Neuropathischer Schmerz:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-114.html>

### Interessenkonflikt

Eine Übersicht der Interessenkonflikte findet sich im Internet unter <http://awmf.org>; AWMF-Registriernummer 020-027.

### Literatur

- [1] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
- [2] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626–631
- [3] Wong AW, Shah AS, Johnston JC et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 56: 2003276
- [4] Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med* 2021; 2: 501–504
- [5] Marx V. Scientists set out to connect the dots on long COVID. *Nature Methods* 2021; 18: 449–453
- [6] Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC et al. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.11.03.367391
- [7] Hopkinson NS, Jenkins G, Hart N. COVID-19 and what comes after? *Thorax* 2021; 76: 324–325
- [8] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 1017–1032
- [9] Salit IE. Post-infectious fatigue. *Can Fam Physician* 1987; 33: 1217–1219
- [10] Kuratsune H, Kondo K, Ikuta K et al. [Chronic fatigue syndrome (CFS)]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2001; 90: 2431–2437
- [11] Hickie I, Davenport T, Wakefield D et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj* 2006; 333: 575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
- [12] Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A et al. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56: 642–651. doi:10.23736/J1973-9087.20.06501-6
- [13] Lund LC, Hallas J, Nielsen H et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2021. doi:10.1016/S1473-3099(21)00211-5
- [14] Reuken PA, Scherag A, Stallmach A. Postcoronavirus Disease Chronic Fatigue Is Frequent and Not Only Restricted to Hospitalized Patients. *Crit Care Med* 2021. doi:10.1097/ccm.0000000000005122
- [15] Carmo A, Pereira-Vaz J, Mota V et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92: 2227–2231. doi:10.1002/jmv.26103
- [16] Kandetu TB, Dziuban EJ, Sikuvi K et al. Persistence of Positive RT-PCR Results for Over 70 Days in Two Travelers with COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep* 2020: 1–2. doi:10.1017/dmp.2020.450
- [17] Wang X, Huang K, Jiang H et al. Long-Term Existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 Patients: Host Immunity, Viral Virulence, and Transmissibility. *Virology* 2020; 35: 793–802. doi:10.1007/s12250-020-00308-0
- [18] Reuken PA, Stallmach A, Pletz MW et al. Severe clinical relapse in an immunocompromised host with persistent SARS-CoV-2 infection. *Leukemia* 2021; 35: 920–923. doi:10.1038/s41375-021-01175-8
- [19] Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, Film-Array Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother* 2021; 27: 406–409. doi:10.1016/j.jiac.2020.10.026

- [20] Park SK, Lee CW, Park DI et al. Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples From Patients With Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.cgh.2020.06.005
- [21] Arnold DT, Milne A, Staddon L et al. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. medRxiv 2021. doi:10.1101/2021.03.11.21253225
- [22] Klok FA, Boon GJ, Barco S et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001494
- [23] Machado FVC, Meys R, Delbressine JM et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes* 2021; 19: 40. doi:10.1186/s12955-021-01691-2
- [24] Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5: eabe8063. doi:10.1126/sciimmunol.abe8063
- [25] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597
- [26] Kazemian N, Kao D, Pakpour S. Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3004. doi:10.3390/ijms22063004
- [27] Zuo T, Zhan H, Zhang F et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology* 2020; 159: 1302–1310 e1305. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.048
- [28] Zuo T, Zhang F, Lui GCY et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159: 944–955 e948. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048
- [29] Zuo Y, Estes SK, Ali RA et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 2020; 12: eabd3876. doi:10.1126/scitranslmed.abd3876
- [30] Elkon K, Casali P. Nature and functions of autoantibodies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 491–498. doi:10.1038/nclrheum0895
- [31] Guo Q, Wang Y, Xu D et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* 2018; 6: 15. doi:10.1038/s41413-018-0016-9
- [32] Liu R, Wang Y, Li J et al. Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19. *Clin Chim Acta* 2020; 508: 110–114. doi:10.1016/j.cca.2020.05.019
- [33] Hu F, Chen F, Ou Z et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 1119–1125. doi:10.1038/s41423-020-00550-2
- [34] Liu B, Han J, Cheng X et al. Reduced numbers of T cells and B cells correlates with persistent SARS-CoV-2 presence in non-severe COVID-19 patients. *Sci Rep* 2020; 10: 17718. doi:10.1038/s41598-020-73955-8
- [35] Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2020. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- [36] Zhao YM, Shang YM, Song WB et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine* 2020; 25: 100463. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100463
- [37] Townsend L, Dyer AH, Jones K et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020; 15: e0240784. doi:10.1371/journal.pone.0240784
- [38] DEGAM. Leitlinie Müdigkeit. 2020. [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-002\\_Leitlinie%20Muedigkeit/Zusatzmodule%20Beratung%2028Aerzte%29\\_2011/Schlafprotokoll\\_180125.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-002_Leitlinie%20Muedigkeit/Zusatzmodule%20Beratung%2028Aerzte%29_2011/Schlafprotokoll_180125.pdf)
- [39] DEGAM. Leitlinie Schwindel. [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-018\\_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis/053-018L\\_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis\\_redakt%20ueberarbeitet\\_20-4-2018.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-018_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis/053-018L_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis_redakt%20ueberarbeitet_20-4-2018.pdf)
- [40] DEGAM. Leitlinie Husten. 2014. [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-013\\_Husten/Kurzversion\\_Akuter%20Husten\\_20140320.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-013_Husten/Kurzversion_Akuter%20Husten_20140320.pdf)
- [41] DEGAM. Leitlinie Schutz vor Über- und Unterversorgung – gemeinsam entscheiden. 2021. [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-045%20Schutz%20vor%20Ueber-und%20Unterversorgung/Publikationsdokumente/053-045L\\_S2e%20Schutz%20vor%20UeberUnterversorgung%20\\_2021.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-045%20Schutz%20vor%20Ueber-und%20Unterversorgung/Publikationsdokumente/053-045L_S2e%20Schutz%20vor%20UeberUnterversorgung%20_2021.pdf)
- [42] Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina* 2021; 57: 510
- [43] Centre NG. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10091>
- [44] Mitchell L. COVID in the older adult. 2020. <https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2020-06-02/COVID19intheolderadultposterFINAL.pdf>
- [45] Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- [46] Stavem K, Ghanima W, Olsen MK et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 2030. doi:10.3390/ijerph18042030
- [47] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626–631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y
- [48] Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 510. doi:10.3390/medicina57050510
- [49] Basta F, Margiotta DPE, Vadacca M et al. Is fatigue a cause of work disability in systemic lupus erythematosus? Results from a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 4589–4597. doi:10.26355/eurrev\_201807\_15516
- [50] Arnaud L, Gavand PE, Voll R et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 987–996. doi:10.1093/rheumatology/key398
- [51] Unger ER, Lin JS, Brimmer DJ et al. CDC Grand Rounds: Chronic Fatigue Syndrome - Advancing Research and Clinical Education. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1434–1438. doi:10.15585/mmwr.mm6505051a4
- [52] Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 606824. doi:10.3389/fmed.2020.606824
- [53] Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 662–675. doi:10.1038/nrneurol.2017.117

- [54] Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM et al. 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* 2021; 31: 100683. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100683
- [55] Stussman B, Williams A, Snow J et al. Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurol* 2020; 11: 1025. doi:10.3389/fneur.2020.01025
- [56] Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology* 2020; 95: 559–560. doi:10.1212/WNL.0000000000010640
- [57] Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR et al. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci* 2020; 10: 1012. doi:10.3390/brainsci10121012
- [58] Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC et al. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms *Inflamm Res* 2020; 69: 745–756. doi:10.1007/s00011-020-01370-w
- [59] Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses* 2021; 13: 700. doi:10.3390/v13040700
- [60] Peiris S, Mesa H, Aysola A et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2021; 16: e0250708. doi:10.1371/journal.pone.0250708
- [61] Esen-Salman K, Akin-Cakici O, Kardes S et al. Public interest in dermatologic symptoms, conditions, treatments, and procedures during the COVID-19 pandemic: Insights from Google Trends. *Dermatol Ther* 2021; 34: e14895. doi:10.1111/dth.14895
- [62] Kashetsky N, Mukovozov IM, Bergman J. Chilblain-Like Lesions (CLL) Associated With COVID-19 (“COVID Toes”): A Systematic Review. *J Cutan Med Surg* 2021. doi:10.1177/12034754211004575
- [63] Baeck M, Herman A. COVID toes: where do we stand with the current evidence? *Int J Infect Dis* 2021; 102: 53–55. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.021
- [64] Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Sq* 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-266574/v1
- [65] Krajewski PK, Maj J, Szepietowski JC. Cutaneous Hyperaesthesia in SARS-CoV-2 Infection: Rare but not Unique Clinical Manifestation. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00366. doi:10.2340/00015555-3729
- [66] Kendziora B, Guertler A, Stander L et al. Evaluation of hand hygiene and onset of hand eczema after the outbreak of SARS-CoV-2 in Munich. *Eur J Dermatol* 2020; 30: 668–673. doi:10.1684/ejd.2020.3923
- [67] Yilmaz MM, Szabolcs MJ, Geskin LJ et al. An Autopsy Review: “COVID Toes”. *Am J Dermatopathol* 2021; 43: 554–555. doi:10.1097/DAD.0000000000001827
- [68] Zaladonis A, Huang S, Hsu S. COVID toes or pernio? *Clin Dermatol* 2020; 38: 764–767. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.06.002
- [69] Garg S, Garg M, Prabhakar N et al. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems. *Dermatol Ther* 2020. doi:10.1111/dth.13859
- [70] Cazzato G, Foti C, Colagrande A et al. Skin Manifestation of SARS-CoV-2: The Italian Experience. *J Clin Med* 2021; 10: 1566. doi:10.3390/jcm10081566
- [71] Birlutiu V, Feiereisz AI, Oprinca G et al. Cutaneous manifestations associated with anosmia, ageusia and enteritis in SARS-CoV-2 infection – a possible pattern? Observational study and review of the literature *Int J Infect Dis* 2021. doi:10.1016/j.ijid.2021.04.058
- [72] Kaplan N, Gonzalez E, Peng H et al. Emerging importance of ACE2 in external stratified epithelial tissues. *Mol Cell Endocrinol* 2021. doi:10.1016/j.mce.2021.111260
- [73] Li MY, Li L, Zhang Y et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9: 45. doi:10.1186/s40249-020-00662-x
- [74] Gisondi P, Piaserico S, Bordin C et al. The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol*; 2021. PMID: 33635229
- [75] Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T et al. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1738–1748. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.006
- [76] Zahedi Niaki O, Anadkat MJ, Chen ST et al. Navigating immunosuppression in a pandemic: A guide for the dermatologist from the COVID Task Force of the Medical Dermatology Society and Society of Dermatology Hospitalists. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1150–1159. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.051
- [77] Landeck L, Sabat R, Ghoreschi K et al. Immunotherapy in psoriasis. *Immunotherapy* 2021; 13: 605–619. doi:10.2217/imt-2020-0292
- [78] Thanou A, Sawalha AH. SARS-CoV-2 and Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2021; 23: 8. doi:10.1007/s11926-020-00973-w
- [79] Peters EMJ, Muller Y, Snaga W et al. Hair and stress: A pilot study of hair and cytokine balance alteration in healthy young women under major exam stress. *PLoS One* 2017; 12: e0175904. doi:10.1371/journal.pone.0175904
- [80] Peyravian N, Deo S, Daunert S et al. The Inflammatory Aspect of Male and Female Pattern Hair Loss. *J Inflamm Res* 2020; 13: 879–881. doi:10.2147/JIR.S275785
- [81] Trüeb RM, Dutra Rezende H, Gavazzoni Dias MFR. What can the hair tell us about COVID-19? *Experimental Dermatology* 2021; 30: 288–290
- [82] Damm M, Schmitl L, Müller CA et al. Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO* 2019; 67: 274–281
- [83] Haehner A, Draf J, Dräger S et al. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2020; 82: 175–180. doi:10.1159/000509143
- [84] La Torre G, Massetti AP, Antonelli G et al. Anosmia and Ageusia as Predictive Signs of COVID-19 in Healthcare Workers in Italy: A Prospective Case-Control Study. *J Clin Med* 2020; 9: 2870. doi:10.3390/jcm9092870
- [85] Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG et al. More than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses* 2020; 45: 609–622. doi:10.1093/chemse/bjaa041
- [86] Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145: 846–853. doi:10.1001/jamaoto.2019.1728
- [87] Zou LQ, Linden L, Cuevas M et al. Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): A simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2020; 130: E786–E790
- [88] Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al. ‘Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22: 39–52
- [89] Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32: 489–502
- [90] Dietz A, Haxel B, Müller A et al. Handlungsempfehlungen DGHNO-KHC und BVHNO für die HNO-Elektiv-/nicht notfallmäßige Behandlung zu Corona-Zeiten. *Laryngorhinootologie* 2020; 99: 365–369

- [91] Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M et al. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine. *Head Neck* 2020; 42: 1570–1576. doi:10.1002/hed.26228
- [92] Spoldi C, Castellani L, Pipolo C et al. Isolated olfactory cleft involvement in SARS-CoV-2 infection: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 557–560. doi:10.1007/s00405-020-06165-7
- [93] Chetrit A, Lechien JR, Ammar A et al. Magnetic resonance imaging of COVID-19 anosmic patients reveals abnormalities of the olfactory bulb: Preliminary prospective study. *J Infect* 2020; 81: 816–846. doi:10.1016/j.jinf.2020.07.028
- [94] Le Guennec L, Devianne J, Jalin L et al. Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. *Epilepsia* 2020; 61: e90–e94. doi:10.1111/epi.16612
- [95] Isenmann S, Haehner A, Hummel T. Störungen der Chemosensorik bei Covid-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2021; 89: 281–288. doi:10.1055/a-1375-0761
- [96] Damm M, Hüttenbrink KB, Hummel T et al. AWMF Leitlinien "Riech- und Schmeckstörungen". 2017. Verfügbar unter (Stand: 15.06.2021): [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050L\\_S2k\\_Riech-und-Schmeckstoerungen\\_2017-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050L_S2k_Riech-und-Schmeckstoerungen_2017-03.pdf)
- [97] Huat C, Philpott CM, Altundag A et al. Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11: 1041–1046. doi:10.1002/alr.22788
- [98] Hong SC, Holbrook EH, Leopold DA et al. Distorted olfactory perception: a systematic review. *Acta Otolaryngol* 2012; 132 (Suppl. 01): S27–S31. doi:10.3109/00016489.2012.659759
- [99] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses* 2014; 39: 185–194. doi:10.1093/chemse/bjt072
- [100] Isenmann S, Haehner A, Hummel T. Störungen der Chemosensorik bei Covid-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2021; 89: 281–288
- [101] Tazare J, Walker AJ, Tomlinson L et al. Rates of serious clinical outcomes in survivors of hospitalisation with COVID-19: a descriptive cohort study within the OpenSAFELY platform. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.01.22.21250304
- [102] Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; 594: 259–264. doi:10.1038/s41586-021-03553-9
- [103] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265–1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
- [104] Kotecha T, Knight DS, Razvi Y et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2021; 42: 1866–1878. doi:10.1093/eurheartj/ehab075
- [105] Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V et al. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 425–441
- [106] Rass V, Beer R, Schieffeler AJ et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol* 2021. doi:10.1111/ene.14803
- [107] Kim J-W, Abdullayev N, Neuneier J et al. Post-COVID-19 encephalomyelitis. *Neurol Res Pract* 2021; 3: 18
- [108] Alemanno F, Houdayer E, Parma A et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *Plos one* 2021; 16: e0246590
- [109] Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E et al. Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting. *Front Neurol* 2021; 12: 643646. doi:10.3389/fneur.2021.643646
- [110] Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol* 2021; 28: 28–35
- [111] Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021; 144: 1263–1276
- [112] Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.01.27.21250617
- [113] Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP et al. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain* 2020; 161: 1694–1697. doi:10.1097/j.pain.0000000000001950
- [114] Derksen V, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis* 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2021-219859
- [115] Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic—a survey study. *J Headache Pain* 2020; 21: 121. doi:10.1186/s10194-020-01188-1
- [116] COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Excellence NIfHaC; Im Internet (Stand: 04.04.2021): <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- [117] Buonsenso D, Munblit D, De Rose C et al. Preliminary Evidence on Long COVID in children. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.01.23.21250375
- [118] Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr (Oslo, Norway: 1992)* 2021; 110: 914–921. doi:10.1111/apa.15673
- [119] Peny V, Valind A. Re: Case reports and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr (Oslo, Norway: 1992)* 2021; 110: 1372. doi:10.1111/apa.15764
- [120] Harwood R, Allin B, Jones CE et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2021; 5: 133–141. doi:10.1016/S2352-4642(20)30304-7
- [121] Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM et al. Late conditions diagnosed 1-4 months following an initial COVID-19 encounter: a matched cohort study using inpatient and outpatient administrative data – United States, March 1–June 30, 2020. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (Suppl 1): S5–S16. doi:10.1093/cid/ciab338
- [122] Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. Illness duration and symptom profile in a large cohort of symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.05.05.21256649
- [123] Miller F, Nguyen V, Navaratnam AM et al. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: evidence from a household cohort study in England and Wales. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.05.28.21257602
- [124] Buonsenso D, Espuny Pujol F, Munblit D et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with Long COVID: a survey of 510 children. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.01.23.21250375. Now published in *Acta Paediatrica*: doi:10.1111/apa.15870
- [125] Moeller A, Thanikell L, Duijts L et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00409-2020
- [126] Sobelman CS, Valentine SL, Kremer T. Management of COVID-19 in an adolescent demonstrates lasting effects of extreme prematurity on pulmonary function. *Respir Med Case Rep* 2021; 33: 101394

- [127] Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720
- [128] Statistics O.f.N. Statistical Bulletin. 2021. Verfügbar unter (Stand 9.6.2021): <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionint-heuk/4june2021>
- [129] Townsend L, Dowds J, O'Brien K et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 997–1003
- [130] Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014; 43: 1750–1762
- [131] Hives L, Bradley A, Richards J et al. Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study. *BMJ open* 2017; 7: e017521
- [132] Mardani M. Post COVID syndrome. *Arch Clin Infect Dis* 2020; 15: e108819
- [133] Yi Y, Lagniton PN, Ye S et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1753–1766
- [134] Heidbreder A, Sonnweber T, Stefani A et al. Video-polysomnographic findings after acute COVID-19: REM sleep without atonia as sign of CNS pathology? *Sleep Med* 2021; 80: 92–95
- [135] Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci* 2021; 12: 573–580
- [136] Vitti-Ruela BV, Dokkedal-Silva V, Rosa DS et al. Possible sequelae in post-SARS-CoV-2 patients: effects on sleep and general health condition. *Sleep Breath* 2021; 25: 963–964
- [137] Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH et al. [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. *Pneumologie* 2019; 73: 143–180. doi:10.1055/a-0808-7409
- [138] Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1124–1126
- [139] Han X, Fan Y, Alwalid O et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021; 299: E177–E186
- [140] Daher A, Balfanz P, Cornelissen C et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med* 2020; 174: 106197
- [141] Remy-Jardin M, Duthoit L, Perez T et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine* 2021; 34: 100778
- [142] Engelen MM, Vandenbrielle C, Balthazar T et al. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost* 2021; 47: 362–371
- [143] Dhawan RT, Gopalan D, Howard L et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30407-0
- [144] Behr J, Günther A, Bonella F et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2020; 74: 263–293
- [145] Fink L, Jonigk D. Die aktualisierte S2k-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Der Pathologe* 2021; 1–8
- [146] Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19 – an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J* 2021; 57: 2003481. doi:10.1183/13993003.03481-2020
- [147] Dicipinigaitis PV, Spinner L, Santhyadka G et al. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. *Lung* 2008; 186: 369–374
- [148] Peters EMJ, Schedlowski M, Watzl C et al. [Can Stress Interact with SARS-CoV-2? A Narrative Review with a Focus on Stress-Reducing Interventions that may Improve Defence against COVID-19] *Psychother Psychosom Med Psychol* 2021; 71: 61–71. doi:10.1055/a-1322-3205
- [149] Alpert O, Begun L, Garren P et al. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines – two case reports. *Brain Behav Immun Health* 2020; 9: 100173. doi:10.1016/j.bbih.2020.100173
- [150] Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M et al. Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 592214. doi:10.3389/fncel.2020.592214
- [151] Chrousos GP, Kaltsas G. Post-SARS sickness syndrome manifestations and endocrinopathy: how, why, and so what? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 363–365. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02361.x
- [152] Kwek SK, Chew WM, Ong KC et al. Quality of life and psychological status in survivors of severe acute respiratory syndrome at 3 months postdischarge. *J Psychosom Res* 2006; 60: 513–519. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.08.020
- [153] Lam MH, Wing YK, Yu MW et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2142–2147. doi:10.1001/archinternmed.2009.384
- [154] Leow MK, Kwek DS, Ng AW et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 197–202. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
- [155] Mak IW, Chu CM, Pan PC et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 318–326. doi:10.1016/j.genhosppsych.2009.03.001
- [156] Yuan K, Gong YM, Liu L et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Mol Psychiatry* 2021. doi:10.1038/s41380-021-01036-x
- [157] Weerahandi H, Hochman KA, Simon E et al. Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 738–745. doi:10.1007/s11606-020-06338-4
- [158] Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 567–569. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0109
- [159] Zhao YJ, Jin Y, Rao WW et al. The prevalence of psychiatric comorbidities during the SARS and COVID-19 epidemics: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2021; 287: 145–157. doi:10.1016/j.jad.2021.03.016
- [160] Ahmed H, Patel K, Greenwood DC et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2020; 52: jrm00063. doi:10.2340/16501977-2694
- [161] Taquet M, Luciano S, Geddes JR et al. Disentangling the complex bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder – Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 179. doi:10.1016/S2215-0366(21)00028-6
- [162] Taquet M, Luciano S, Geddes JR et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 130–140. doi:10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- [163] Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 594–600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037
- [164] Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-

- sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013–1022. doi:10.1002/jmv.26368
- [165] Wang PR, Oyem PC, Viguera AC. Prevalence of psychiatric morbidity following discharge after COVID-19 hospitalization. *Gen Hosp Psychiatry* 2021; 69: 131–132. doi:10.1016/j.genhosp-psych.2020.12.013
- [166] De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One* 2020; 15: e0239570. doi:10.1371/journal.pone.0239570
- [167] Rovere Querini P, De Lorenzo R, Conte C et al. Post-COVID-19 follow-up clinic: depicting chronicity of a new disease. *Acta Biomed* 2020; 91: 22–28. doi:10.23750/abm.v91i9-S.10146
- [168] Zhou M, Cai J, Sun W et al. Do Post-COVID-19 symptoms exist? A longitudinal study of COVID-19 sequelae in Wenzhou, China. *Ann Med Psychol (Paris)* 2021. doi:10.1016/j.amp.2021.03.003
- [169] Watson CJ, Thomas RH, Solomon T et al. COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern? *Neurosci Lett* 2021; 741: 135491. doi:10.1016/j.neulet.2020.135491
- [170] Sammet I, Himmighoffen H, Brucker J et al. [OPD in the hospital: an algorithm for structuring the diagnostic process with the Operationalized Psychodynamic Diagnostics OPD-2]. *Z Psychosom Med Psychother* 2012; 58: 282–298. doi:10.13109/zptm.2012.58.3.282
- [171] Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S et al. SKID I. Strukturier-tes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I. Göttingen: Hogrefe; 1997
- [172] Zheng Y, Wang L, Zhu Y et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy on mood and quality of life for patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25512. doi:10.1097/MD.00000000000025512
- [173] Spielmanns M, Pekacka-Egli AM, Schoendorf S et al. Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 2695. doi:10.3390/ijerph18052695
- [174] Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00108-2021. doi:10.1183/23120541.00108-2021
- [175] Schlitt A, Schultz K, Platz T. AWMF-Leitlinie: Rehabilitation nach einer COVID-19-Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 2021; 118: A774
- [176] Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol* 2021; 287: 103639. doi:10.1016/j.resp.2021.103639
- [177] Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00108-2021. doi:10.1183/23120541.00108-2021
- [178] Frommhold J. Spezifische pneumologische Post-Corona-Rehabilitation. *Arzteblatt Mecklenburg Vorpommern* 2021; 01: 5–10
- [179] Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med* 2011; 39: 371–379
- [180] Needham DM, Davidson J, Cohen H et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40: 502–509
- [181] Saccheri C, Morawiec E, Delemazure J et al. ICU-acquired weakness, diaphragm dysfunction and long-term outcomes of critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 1
- [182] Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E et al. Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting. *Front Neurol* 2021; 12: 643646. doi:10.3389/fneur.2021.643646
- [183] Piquet V, Luczak C, Seiler F et al. Do Patients With COVID-19 Benefit from Rehabilitation? Functional Outcomes of the First 100 Patients in a COVID-19 Rehabilitation Unit. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; 102: 1067–1074. doi:10.1016/j.apmr.2021.01.069
- [184] Pincherle A, Jöhr J, Pancini L et al. Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19? *Front Neurol* 2020; 11: 880. doi:10.3389/fneur.2020.00880
- [185] Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L et al. Chronic COVID-19/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. 2021. [https://assets.researchsquare.com/files/rs-384347/v1\\_covered.pdf?c=1621543572](https://assets.researchsquare.com/files/rs-384347/v1_covered.pdf?c=1621543572)
- [186] Boukhris M, Hillani A, Moroni F et al. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. *Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36: 1068–1080
- [187] Völler H, Schwaab B. Kardiologische Rehabilitation. *Der Kardiologe* 2020; 14: 106–112
- [188] AWMF. S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-). 2020. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/080-008l\\_S2k\\_SARS-CoV-2\\_COVID-19\\_und\\_\\_Fr%C3%BCh-\\_Rehabilitation\\_2020-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/080-008l_S2k_SARS-CoV-2_COVID-19_und__Fr%C3%BCh-_Rehabilitation_2020-11.pdf)
- [189] Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019; 40: 19–33. doi:10.1093/eurheartj/ehy730
- [190] Schellhorn P, Klingel K, Burgstahler C. Return to sports after COVID-19 infection. *Eur Heart J* 2020; 41: 4382–4384
- [191] Hopkins C, Surda P, Vaira LA et al. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2021; 59: 26–31. doi:10.4193/Rhin20.544
- [192] Otte MS, Bork ML, Zimmermann PH et al. Persisting olfactory dysfunction improves in patients 6 months after COVID-19 disease. *Acta Otolaryngol* 2021; 141: 626–629. doi:10.1080/00016489.2021.1905178
- [193] DEGAM. Leitlinie Insomnie. 2017. [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinare%20Leitlinien/063-003\\_Insomnie/063-003\\_DEGAM%20Anwenderversion\\_17-06-2017.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinare%20Leitlinien/063-003_Insomnie/063-003_DEGAM%20Anwenderversion_17-06-2017.pdf)
- [194] Häuser W, Bock F, Hüppe M et al. Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS. *Der Schmerz* 2020; 34: 204–244
- [195] Carfi A, Bernabei R, Landi F et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
- [196] Goërtz YM, Van Herck M, Delbressine JM et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020; 06: 00542-2020. doi:10.1183/23120541.00542-2020
- [197] Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol* 2021; 93: 1242–1243. doi:10.1002/jmv.26587
- [198] Cares-Marambio K, Montenegro-Jimenez Y, Torres-Castro R et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2021; 18. doi:10.1177/14799731211002240
- [199] Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. *BMJ* 2020; 371: m4938. doi:10.1136/bmj.m4938
- [200] Research NIoH. Living with COVID-19 – Second review – a dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 (often called Long Covid). 2021. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19-second-review/>