



Type of document: Policy Brief

Experts involved: Aurélien Martinez, Nina Khanna
Gremmelmaier, Manuel Battegay on behalf of the Clinical Care
Group

Date of response: 19/11/2020

Contact person: Manuel Battegay

Langzeitfolgen nach einer Sars-Cov-2 Infektion und nach einer COVID-19 Erkrankung

Zusammenfassung

Bis anhin (Stand 22.9.2020) haben über 21 Millionen Personen weltweit und über 40'000 Personen in der Schweiz eine COVID-19 Erkrankung überlebt (John Hopkins University). Aufgrund der aktuellen Ausbreitungsdynamik ist davon auszugehen, dass diese Zahlen über die nächsten Monate weltweit und damit auch in der Schweiz noch massiv ansteigen werden. Hinzu kommt eine nicht unerhebliche Dunkelziffer an Menschen, die asymptomatisch sind. Aktuell konzentriert sich ein grosser Teil der öffentlichen Diskussion und Forschung auf die Therapie einer COVID-19 Erkrankung (Medikamente, neutralisierende Antikörper) und die Prävention (Bündel an Massnahmen, Impfung). Für Menschen mit einer COVID-19 Krankheit und für die öffentliche Gesundheit stellt sich die Frage nach der Prognose der Überlebenden und möglicher Langzeitfolgen. Langzeitdaten, die über 10 Monate hinausgehen existieren nicht, da die ersten Fälle bekanntlich im Dezember 2019 aufgetreten sind.

Daten aus vorherigen Epidemien und verwandten Erkrankungen

Studien, die im Rahmen der ebenfalls durch Coronaviren hervorgerufenen SARS-I und MERS Epidemien durchgeführt wurden, zeigen, dass überlebende Menschen mit entsprechenden Krankheiten nach einem Jahr deutliche Einschränkungen der Lungenfunktion und der Lebensqualität aufwiesen. So zeigten zwischen 11-45% der Patienten eine Einschränkung der Diffusionskapazität der Lunge nach einem Jahr. Die Lebensqualität nach einem Jahr war in bis zu 17% der Patienten (Ahmed et al., 2020) tiefer. Es ist aufgrund des bisherigen Wissensstands plausibel, dass aufgrund der verwandten Viren und ähnlicher Krankheitsprozesse bei COVID-19 prinzipiell mit Spätfolgen zu rechnen ist. Allerdings, zeigten sich im Rahmen der SARS-I und MERS Epidemien deutlich häufiger schwere und fatale Verläufe, d.h. die Mortalität war sehr viel höher. Bei SARS-I betrug die Fallsterblichkeit (case fatality rate) 9.6%, bei MERS 34.4%. Daher kann die Häufigkeit von Spätfolgen von COVID-19 Erkrankungen *nicht* direkt mit den schwerer verlaufenden SARS-I und MERS verglichen werden.

Sehr schwere COVID-19 Erkrankungen können sich mit einem akuten Atemnotsyndrom (Acute respiratory distress syndrome - ARDS), der schwersten Form der akuten Lungenschädigung, präsentieren. Diese Patienten werden, falls man sich zu einer Intensivtherapie entscheidet, in aller Regel über mehrere Tage mechanisch beatmet und erhalten weitere Intensivtherapien. Es existieren Beobachtungsstudien mit ARDS Patienten, deren ARDS *andere* Ursachen als COVID-19 hatte. In diesen Studien bei nicht-COVID-19 Patienten zeigten sich in bis zu 75% persistierende kognitive Veränderungen (u.a. Einschränkung von Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration mit Auswirkungen im Alltag) nach einem Jahr (Hopkins et al., 1999; Mikkelsen et al., 2012) –.

Ebenfalls konnten mehrere Beobachtungsstudien nach über einem Jahr bleibende funktionelle Einschränkungen der Lungenfunktion (z.B. im 6 Minuten Gehstest) dokumentieren (Cheung et al., 2006; Herridge et al., 2011). Herridge et al. zeigten, dass nach 5 Jahren ARDS Überlebende im 6 Minuten Gehstest im Schnitt deutlich schlechter abschnitten als es dem Altersdurchschnitt entsprach. Ein Jahr nach ARDS konnten erst 48% und 5 Jahre danach erst 77% Prozent der Überlebenden ihre übliche Beschäftigung (Arbeit, Studium, Hausarbeiten u.s.w.) wiederaufnehmen. Es ist jedoch nicht klar, ob ein Patient mit einem ARDS *hervorgerufen durch* eine akute COVID-19 Krankheit die gleiche Prognose aufweist wie ein Patient mit einem ARDS *anderer* Ursache. Es weist aber wie unten beschrieben darauf hin, dass hier Beobachtungsstudien essentiell sind, um verlässliche Daten zu erhalten.

Aktuelle Forschungsergebnisse COVID-19 Infektion

Hier fassen wir die aktuell wichtigsten Studienergebnisse der COVID-19 Krankheit und möglicher Langzeitfolgen zusammen. Bereits jetzt ist ein Gradient möglicher Langzeitfolgen in Abhängigkeit der Schwere der Krankheit ersichtlich. Im Folgenden diskutieren wir potentielle Langzeitfolgen nach einer schweren oder nach einer milden Krankheit, respektive auch nach asymptomatischen Verläufen.

Verwendete Suchstrategie

Gesucht wurden Arbeiten, die eigene Daten zum Follow-up nach Genesung von COVID-19 Patienten berichten. In der Suchmaschine "pubmed" wurde nach «COVID 19 long term outcome» gesucht. Dies ergab 268 Treffer. 13 Artikel wurden aufgrund des Titels genauer angeschaut, es blieben 3 Arbeiten übrig, die Originaldaten präsentieren. Zusätzlich wurden die Referenzen dieser 3 Artikel als auch der ausgeschlossenen Review Artikel gescreent. Dadurch konnten 5 zusätzliche Arbeiten identifiziert werden. Es folgt eine Aufstellung der entsprechenden 8 Arbeiten.

Main text

A. Langzeitfolgen nach schwerer COVID-19 Krankheit (in der Regel hospitalisierte Patienten)

Studie, Land	Anzahl Patienten, Schweregrad	Typ Patienten	Gemessenes Outcome	Key findings	Speziell zu erwähnende Limitationen
(Mo et al., 2020) China	110 (24 Mild, 67 Pneumonie, 19 severe)	Hospitalisierte	Spirometrie 14-41 Tage nach Diagnose	Reduzierte Diffusionskapazität: 30.4% bei milden, 42.4 bei Pneumonie und 84.2% bei severe	Kurzes Follow-up
(Pellaud et al., 2020) Schweiz	196 (147 ohne ICU Aufenthalt, 49 mit ICU Aufenthalt)	Hospitalisierte	Aufenthaltsort nach 30 Tagen	Non-ICU: 79% der Überlebenden nach 30 Tagen zu Hause, davon 39% beschwerdefrei, ICU: 45% nach 30 Tagen zu Hause, davon 24% beschwerdefrei	Kurzes Follow-up

(Liu et al., 2020) China	149 (142 mit Pneumonie, 7 severe)	Hospitalisierte	CT Thorax bei Austritt, sowie nach 1, 2 und 3 Wochen	Kumulativer Prozentsatz normalisierter CT Befunde: 8.1%, 41.6%, 50.3% und 53.0% 0, 1, 2 und 3 Wochen nach Spitalaustritt	kurzes Follow-up, keine Korrelation mit Funktion
(Weerahandi et al., 2020) USA	152	Hospitalisierte die irgendwann mindestens 6l O2/Minute benötigten	Fragebogen 30-43 Tage nach Spitalaustritt (=38-95 Tage nach Spitaleintritt)	74.3% geben Dyspnoe an (bei 30,9% vorbestehend), 13.5% sind beim Follow-up Heimsauerstoffpflichtig Schlechtere Scores für allgemeine Gesundheit und psychische Gesundheit	Pre-print Viele Patienten die nicht mitmachen oder ausgeschlossen wurden, eher kurzes Follow-up
(You et al., 2020) China	18 (12 non-severe, 6 severe)	Hospitalisierte	Lungenfunktion 18-51 Tage nach Entlassung	41.7% der non-severe und 33.3% der severe mit abnormaler Lungenfunktion (restriktive Veränderungen)	Unklare Patientenauswahl, kleine Zahl, keine Diffusionskapazität gemessen
(Huang et al., 2020) China	57 (40 non-severe, 17 severe)	Hospitalisierte	30 Tage nach Entlassung: Lungenfunktion, CT, 6 Minuten Gehstest	52% mit Diffusionskapazität (DLCO) <80% erwartet, in Summe 94% der erwarteten Strecke im 6 Minuten Gehstest erreicht, 54.4% persistierende Veränderungen im CT	Viele Patienten ausgeschlossen/nicht eingeschlossen Kurzes Follow-up
(Puntmann et al., 2020) Deutschland	100 (davon 67 ambulant)	67 ambulant betreut, 33 hospitalisiert, davon	Kardiales MRI im Median 71 Tage nach Diagnosestellung	78% kardiale Mitbeteiligung – am häufigsten im Sinne entzündlicher Veränderungen. 36% neue Dyspnoe	Status vor COVID-19 nicht bekannt, keine Aufschlüsselung in Abhängigkeit des Schweregrads
(Tenforde et al., 2020) USA	316 (davon 248 ambulant)	248 ambulante Patienten, 68 stationäre Patienten	Fragebogen 14-25 oder 28-35 Tage nach Diagnosestellung	61% der stationär behandelten Patienten zum Follow-up Zeitpunkt noch nicht gleich fit wie vor Erkrankung	Kurzes Follow-up

B. Langzeitfolgen nach milder oder asymptomatischer COVID-19 Krankheit (in der Regel ambulante Patienten)

Studie	Anzahl Patienten	Typ Patienten	Gemessenes Outcome	Key findings	Speziell zu erwähnende Limitationen
(Puntmann et al., 2020) Deutschland	100 (davon 67 ambulant)	67 ambulant betreut, 33 hospitalisiert, davon	Kardiales MRI im Median 71 Tage nach Diagnosestellung	78% kardiale Mitbeteiligung – am häufigsten im Sinne entzündlicher Veränderungen. 36% neue Dyspnoe	Status vor COVID-19 nicht bekannt, Status vor COVID-19 nicht bekannt, keine Aufschlüsselung in Abhängigkeit des Schweregrads

(Tenforde et al., 2020) USA	316 (davon 248 ambulant)	248 ambulante Patienten,	Fragebogen 14-25 oder 28-35 Tage nach Diagnosestellung	36% zum Follow-up Zeitpunkt noch nicht gleich fit wie vor Erkrankung	Kurzes Follow-up
--------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	---	------------------

Zusammenfassend zeigt sich, dass es bisher wenig systematische Daten zu den mittelfristigen Folgen von COVID-19 vorhanden sind. Es liegen häufig keine Gradierung zum Schweregrad vor. Zudem gilt, dass der Zeitpunkt der Follow-up Untersuchungen in den bisherigen Arbeiten ca. 30 - 60 Tage, also relativ kurz nach Spitalaustritt war.

Bis zu 61 Prozent der hospitalisierten Patienten weisen nach einem Monate nach Spitalaustritt relevante Einschränkungen in der Lebensqualität auf. Dazu gehören Atemnot und einen bisher nicht normalisierten Gesundheitszustand. Ein Anteil, ca. 50% Prozent der hospitalisierten Patienten, weist in der gemessenen Lungenfunktion Einschränkungen auf und es sind Veränderungen in der Computertomografie nachzuweisen. Ob dies Zeichen einer beginnenden irreversiblen Lungenfibrose sind, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar (George et al., 2020).

Bis zu 43.4 % der Patienten geben 1-2 Monate nach Spitalaustritt noch subjektiv an unter einer Atemnot zu leiden. Es entspricht medizinischer Praxis, dass Patienten aus einem Spital entlassen werden, sobald sie gesund genug sind, um in ihrem häuslichen Umfeld bestehen zu können. Dies ist keineswegs mit einem abgeschlossenen Genesungsprozess gleichzusetzen. Dass Patienten bei Austritt aus dem Spital oder auch relativ kurz nach dem Austritt noch messbare Defizite aufweisen, entspricht daher bei den meisten nicht Covid-19 Erkrankungen den Erwartungen und ist nicht gleichbedeutend mit Langzeitfolgen. Ebenso handelt es sich bei den auffälligen Werten jeweils um einen Vergleich mit einer Normalpopulation. Da hauptsächlich hospitalisierte Patienten untersucht wurden - also Patienten mit schwererem Verlauf - stellt sich die komplexe Frage, ob diese Patienten nicht aufgrund bereits vorbestehender (nicht diagnostizierter) Lungenschädigungen a) einen schwereren Verlauf der Erkrankung erlitten und b) ob Einschränkungen nach der Erkrankung nicht bereits vorbestehend waren und nicht per se Langzeitfolgen sind. Dies dürfte aber insbesondere bei Patienten, die subjektiv einen signifikanten Unterschied nach ihrer Covid-19 Krankheit verspüren, weniger der Fall sein. Verlässliche Daten bestehen jedoch hier zu nicht.

Hinsichtlich oligosymptomatischer, und asymptomatischer Patienten, die ambulant betreut wurden, ist die Datenlage sehr beschränkt, respektive es bestehen keine wissenschaftlich belastbaren Daten. Puntman et al. zeigten, dass ambulant behandelte Patienten mit mildem Verlauf eine kardiale Beteiligung zeigten. Die funktionellen Konsequenzen und die Relevanz dieses Befundes für die langfristige Prognose sind jedoch unklar. Tenforde et al. zeigen, dass zumindest der subjektive Genesungsprozess bei gut einem Drittel der Patienten nach einem Monat noch nicht abgeschlossen ist.

Zusammenfassend gibt es aktuell Hinweise darauf, dass eine COVID-19 Erkrankung Auswirkungen auf das respiratorische und kardiovaskuläre System hat, die länger andauern als die akute Erkrankung. Ebenfalls sind Auswirkungen auf das Gehirn anzunehmen. Viele Patienten, der Prozentsatz ist derzeit unklar, berichten z.B. über eine übermäßige Erschöpfbarkeit oder auch Arthralgien. Diesbezüglich besteht aktuell aber keine publizierte Evidenz, die über eine Assoziation hinausgeht. Unklar ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt, ob vorhandene Veränderungen über längere Zeit ausheilen, oder ob es sich dabei um bleibende Veränderungen handelt. Die Untersuchungen die im Rahmen der SARS- I und der MERS Epidemien durchgeführt wurden geben aber einen Hinweis darauf, dass zumindest ein Teil der Veränderung – gerade bei sehr schwerem Verlauf - irreversibel sein wird. Daten aus ARDS Studien weisen ebenfalls daraufhin, dass Überlebende mit schweren Verläufen über Jahre mit körperlichen, kognitiven und psychiatrischen Einschränkungen zu rechnen haben. Langzeitfolgen bei Patienten nach Aufenthalt auf der Intensivstation aus unterschiedlichsten Gründen sind in der Literatur ebenfalls gut dokumentiert und auch bei Patienten die wegen Covid-19 auf einer Intensivstation behandelt wurden zu erwarten.

Weniger gut dokumentiert sind Langzeitfolgen für Patienten, die keiner Hospitalisation bedurften und naturgemäß am schlechtesten dokumentiert sind sie für asymptomatische Patienten und Patienten die aufgrund nur leichter Symptome nicht getestet wurden.

Offene Fragen und aus der Klinik ausgehende Forschungsfragen

Viele Fragen sind derzeit offen, die erst im Verlauf der nächsten Monate und Jahre geklärt werden können. Beispiele:

1. Sind beschriebene Veränderungen von Herz- und Lunge und die Funktionseinbußen permanent und in welchem Prozentsatz treten sie auf?
2. Wie häufig sind Langzeitfolgen und wie gut sind sie mit dem akut klinischen Bild assoziiert (d.h. korrelieren Langzeitfolgen eng mit dem Schweregrad der Krankheit oder gibt es spezifische Kofaktoren)?
3. Gibt es psychische Langzeitfolgen, insbesondere ist das Risiko von Depressionen erhöht?
4. Welche weiteren psychosozialen Faktoren spielen eine Rolle?
5. Haben Therapien der Akuterkrankung einen schützenden oder negativen Einfluss auf die Entwicklung von Langzeitfolgen?
6. Wie wirken sich Krankheitsverläufe auf die Ökonomie, z.B. Arbeitsfähigkeit aus?
7. Können diagnostische Instrumente helfen Langzeitfolgen objektiv besser einzuschätzen?
8. Wie sieht ein Screening nach insbesondere schweren Verläufen einer COVID-19 Krankheit aus?
9. Welche Therapieoptionen ergeben sich bei Langzeitfolgen?

Notwendige Forschung und Erstellung von Richtlinien zur weiteren Klärung

Eine systematische Nachkontrolle von COVID-19 Patienten – inklusive nicht schwer erkrankter ambulant behandelter Patienten – über einen längeren Zeitraum (≥ 1 Jahr) könnte einen Teil der Fragen beantworten. Dies könnte z.B. in Form von prospektiven Beobachtungsstudien oder eines Registers erfolgen. Um auch subklinische Veränderungen zu erfassen, müssten in diesem Rahmen zusätzlich zu einer systematischen Befragung und klinischen Untersuchung funktionelle und apparative Untersuchungen (z.B. Lungenfunktion) durchgeführt werden.

Gerade bei entsprechenden Langzeitstudien muss sorgfältig geplant werden, welche Patientenpopulationen (auf freiwilliger Basis) ausgewählt werden, damit Verzerrungen der Resultate minimiert werden. Essentiell wird es auch sein in der ambulanten Medizin praktizierende Ärzte (Kinder- und Hausärzte) in die Planung der Langzeitbetreuung und von Langzeitstudien miteinzubeziehen.

References

- Ahmed, H., Patel, K., Greenwood, D. C., Halpin, S., Lewthwaite, P., Salawu, A., Eyre, L., Breen, A., O'Connor, R., Jones, A., & Sivan, M. (2020). 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. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 52(5), jrm00063. <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
- Cheung, A. M., Tansey, C. M., Tomlinson, G., Diaz-Granados, N., Matté, A., Barr, A., Mehta, S., Mazer, C. D., Guest, C. B., Stewart, T. E., Al-Saidi, F., Cooper, A. B., Cook, D., Slutsky, A. S., Herridge, M. S., & Group, for the C. C. C. T. (2006). Two-Year Outcomes, Health Care Use, and Costs of Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(5), 538–544. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-693OC>
- George, P. M., Wells, A. U., & Jenkins, R. G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
- Herridge, M. S., Tansey, C. M., Matté, A., Tomlinson, G., Diaz-Granados, N., Cooper, A., Guest, C. B., Mazer, C. D., Mehta, S., Stewart, T. E., Kudlow, P., Cook, D., Slutsky, A. S., & Cheung, A. M. (2011). Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 364(14), 1293–1304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011802>

- Hopkins, R. O., Weaver, L. K., Pope, D., Orme, J. F., Bigler, E. D., & Larson-LOHR, V. (1999). Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *160*(1), 50–56. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9708059>
- Huang, Y., Tan, C., Wu, J., Chen, M., Wang, Z., Luo, L., Zhou, X., Liu, X., Huang, X., Yuan, S., Chen, C., Gao, F., Huang, J., Shan, H., & Liu, J. (2020). Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory Research*, *21*(1), 163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
- Liu, D., Zhang, W., Pan, F., Li, L., Yang, L., Zheng, D., Wang, J., & Liang, B. (2020). The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respiratory Research*, *21*(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01385-1>
- Mikkelsen, M. E., Christie, J. D., Lanken, P. N., Biester, R. C., Thompson, B. T., Bellamy, S. L., Localio, A. R., Demissie, E., Hopkins, R. O., & Angus, D. C. (2012). The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *185*(12), 1307–1315. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2025OC>
- Mo, X., Jian, W., Su, Z., Chen, M., Peng, H., Peng, P., Lei, C., Chen, R., Zhong, N., & Li, S. (2020). Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*, *55*(6), 2–5. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
- Pellaud, C., Grandmaison, G., Pham Huu Thien, H. P., Baumberger, M., Carrel, G., Ksouri, H., Erard, V., Chuard, C., Hayoz, D., & Sridharan, G. (2020). Characteristics, comorbidities, 30-day outcome and in-hospital mortality of patients hospitalised with COVID-19 in a Swiss area - a retrospective cohort study. *Swiss Medical Weekly*, *150*(July), w20314. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20314>
- Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Tenforde, M. W., Rose, E. B., Lindsell, C. J., Shapiro, N. I., & Files, D. C. (2020). Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 —. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(26), 841–846.
- Weerahandi, H., Hochman, K. A., Simon, E. E., Blaum, C., Chodosh, J., Duan, E., Garry, K., Kahan, T., Karmen-Tuohy, S., Karpel, H., Mendoza, F., Prete, A. M., Quintana, L., Rutishauser, J., Santos Martinez, L., Shah, K., Sharma, S., Simon, E. E., Stirniman, A., & Horwitz, L. (2020). Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19. *MedRxiv : The Preprint Server for Health Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.20172742>
- You, J., Zhang, L., Ni-Jia-Ti, M.-Y.-L., Zhang, J., Hu, F., Chen, L., Dong, Y., Yang, K., Zhang, B., & Zhang, S. (2020). Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *The Journal of Infection*, *81*(January), e150–e152. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.003>