

Harald Matthes

Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie CBF und Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie CCM, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe gGmbH, Berlin, Deutschland

Diagnostik und Therapie bei Post-COVID-19 und Post-Vaccination-Syndrom

Ein Erfahrungsbericht aus dem Krankenhaus Havelhöhe Berlin

Einleitung

Post-COVID-19 (PCS) und das Post-Vaccination-Syndrom (PVS) bezeichnen komplexe und vielschichtige Krankheitsbilder, die nach einer akuten COVID-19-Infektion bzw. der Impfung gegen SARS-CoV-2 auftreten können. Die klinische Präsentation ist vielfältig: Sie umfasst Symptome wie Fatigue, kognitive Beeinträchtigungen (Brain Fog) und autonome Dysfunktionen.

» In Deutschland muss daher von 600.000 bis 1,4 Mio. Betroffenen ausgegangen werden

Zu beiden Syndromen bestehen offene medizinische Fragen und erhebliche gesellschaftliche Spannungen: Es besteht noch kein Konsens über die Krankheitsentität und die Pathogenese. Strittig ist auch die ICD-Codierung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) als lediglich ergänzende Diagnose (U09). Häufig wird das Krankheitsbild als somatoforme Störung gedeutet und somit als eine seelische/psychische Störung gewertet. Zwischenzeitlich ist einiges über einen immunologischen Pathomechanismus und die Rolle des Spikeproteins bekannt und Grundlage unserer therapeutischen Konzepte geworden.

Bei den Betroffenen besteht eine erhebliche Krankheitslast. In Deutschland muss daher von 600.000 bis 1,4 Mio. Betroffenen ausgegangen werden. In den

letzten 12 Monaten haben wir etwa 600 Patienten mit postinfektiösem Fatigue-Syndrom behandelt und insgesamt über 1800 Anfragen zu PCS und PVS erhalten. Die Betroffenen treffen jedoch weder auf eine generell ausreichende noch eine angemessen differenzierte Versorgungsstruktur. Für die Diagnostik und Therapien bedarf es einer speziellen Diagnostik, die größtenteils nicht Teil der GKV-Vergütung (Gesetzliche Krankenkasse) ist und die Therapien gelten als nicht erprobte oder „off label use“ und sind ebenfalls keine GKV-Leistung.

Es besteht also vielfältig Klärungs- und Handlungsbedarf und dem stellen wir uns: Wir haben ein strukturiertes Diagnostikkonzept entwickelt, das auf standardisierte Fragebögen, wie dem Short Form (SF)-36 Health Survey (SF-36), Bell-Score, den kanadischen Kriterien, dem Screening auf Post-Exertionelle Malaise (PEM), dem PHQ-D (Patient Health Questionnaire) etc. basiert. Die Patienten werden nach Schweregrad eingeteilt, wobei unser Fokus auf mittelschweren und schweren Fällen liegt. Die Patienten kommen nicht nur aus Berlin und Umgebung, sondern auch aus weiteren Regionen und werden häufig vorab per Videosprechstunde gesehen, um die bestmögliche Therapie zu bestimmen.

Wir behandeln auch im Rahmen einer Erprobungsregelung (Registerstudie an der Charité basierend auf dem Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) § 137e Abs. 2) und sind dadurch in der Lage, das etablierte, aber kostspielige Verfahren der Plasmapherese zulasten der GKV durchführen zu können. Zudem ergänzen wir unsere Therapien supportiv mit Arzneimitteln aus der Anthroposophischen Medizin und Phytotherapie.

Pathophysiologie

Seitens der Pathophysiologie macht es keinen wesentlichen Unterschied, ob es sich um PCS oder PVS handelt. Davon abzugrenzen ist, wenn es aufgrund von anderen Erkrankungen zu einer myalgischen Enzephalomyelitis/einem chronischen Fatigue-Syndrom (ME/CFS) gekommen ist, dort werden häufig Epstein-Barr-Virus- (EBV-) oder andere Infektionen angeschuldigt.

» Die Pathophysiologie von PCS/PVS ist komplex und involviert verschiedene immunologische Mechanismen

Die Pathophysiologie von PCS und PVS ist komplex und involviert verschiedene immunologische Mechanismen (**Tab. 1**):

1. Bildung von GPCR-Autoantikörpern (80–90 % der Patienten)

Die größte Patientengruppe entwickelt G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Autoantikörper (GPCR-AAK), die durch immunologisches Mimikry nach Exposition mit dem Spikeprotein des Virus oder der Impfstoffe entstehen [1, 2]. Diese Autoantikörper binden nicht nur an das Spikeprotein, sondern auch an adrenerge Rezeptoren wie Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2), Angiotensin 1 (AT1) Alpha 1, Beta 1, Beta 2, Endothelin 1 (ET1) und muskarinerge-2 (M2) Rezeptoren und führen dort zu einer lang anhaltenden Stimulation (1–3 Wochen; sog. agonistische Dauerbindung). Die einzelnen Untergruppen der AAK sind verantwortlich für Symptome wie Tachykardie/posturales Tachykardiesyndrom (POTS), Myopathie und Muskelschwäche, Fatigue (ME/CFS), Brain Fog und

Tab. 1 Pathophysiologie von Post-COVID-19 (PCS) und dem Post-Vaccination-Syndrom (PVS)

Pathophysiologie	Häufigkeit ca. (%)	Referenz
Dauerstimulation von α 1-, AT1-, β 1-, β 2-, M2-, ET1- und ACE2-Rezeptoren durch GPCR-Autoantikörper	80–90	[1, 2]
Spikeproteinpersistenz im Plasma, in peripheren Monozyten oder Exosomen	8–30	[3, 4]
Mikrothrombotischer Verlauf ausgelöst durch Spikeproteinpersistenz, Endothelitis oder Komplementaktivierung	5–15	[6–10]

ACE2 Angiotensin-konvertierendes Enzym 2; AT Angiotensin; ET Endothelin; GPCR G-Protein-gekoppelter Rezeptor; M2 muskarinerge-2 Rezeptoren

Dysautonomie. Durch die agonistische Dauerstimulation der adrenergen Rezeptoren kommt es zum „Burn-out“ der dauerstimulierten Zellen (metabolische Erschöpfung) und es resultieren die o.g. Symptome und bei vermehrter Aktivität kommt es zur Post Exertional Malaise (PEM), was die Patienten oft ihren Crash nennen, und zu kognitiven Beeinträchtigungen.

2. Spikeproteinpersistenz (15 % bis 30 %)
Bei einer Subgruppe der Patienten persistiert das Spikeprotein im Körper [3, 4]. Das Spikeprotein selbst ist stark thrombogen und ist auch das Antigen für die Bildung der GPCR-AAK, da das Spikeprotein selbst an den ACE2-Rezeptor bindet [5] und dieser zur GPCR-Klasse gehört. Dies kann immunologisch zu einer anhaltenden proinflammatorischen Reaktion führen. Diese Spikepersistenz kann in Serum, Immunzellen und Exosomen nachgewiesen werden. Bei den Immunzellen handelt es sich insbesondere um die nichtklassischen Monozyten (CX3CR1-Monozyten), die durch körperliche Aktivität aktiviert werden und zu Bewegungsintoleranz, kognitiven Problemen und vaskulärer Inflammation führen können.

3. Mikrothrombotischer Verlauf (5–15 % der Patienten)
Eine weitere Subgruppe der Patienten entwickelt einen stärker mikrothrombotischen Erkrankungsverlauf, der durch eine gestörte Kapillardurchblutung infolge von Mikrothromben und Sludge-Bildung in den Kapillaren gekennzeichnet ist [6–10]. Die Ursache kann eine Spikeproteinpersistenz oder eine Endothelitis durch ET1-AAK oder eine Komplementaktivierung sein.

Diagnostik

Die Diagnostik von PCS/PVS-Syndromen erfordert spezialisierte Laborver-

fahren, um die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen zu identifizieren:

1. Bestimmung bioaktiver GPCR-AAK

Für den Nachweis der GPCR-AAK sind Bioassays notwendig, da einfache ELISA-Tests keine klinische Relevanz aufweisen und zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. Leider gibt es in Deutschland derzeit nur 3 Labore, die Bioassays für die GPCR-AAK kommerziell anbieten (E.R.D.E-Labor; Berlin Cures und Cell-Trend). Diese Bioassays, also der Nachweis bioaktiver Antikörper mit agonistischer Rezeptorbindung, helfen, die funktionelle Aktivität der GPCR-AAK zu bestimmen, und korrelieren nicht mit einfachen ELISA-Tests für die GPCR-AAK.

2. Spikeproteinpersistenz/Spikopathie

Die Persistenz des Spikeproteins im Körper wird mittels spezialisierter Labortests (z.B. MMD-Labor in Magdeburg) nachgewiesen. Untersucht werden Spikeproteine im Plasma, in Immunzellen (PBMC, „peripheral blood mononuclear cells“) und in Exosomen. Diese Differenzierung ist wichtig, da für die verschiedenen Spikeprotein-nachweise dann unterschiedliche Therapien anzuwenden sind.

3. Diagnostik des mikrothrombotischen Verlaufs

Die Nagelfalzkapillarmikroskopie ist die Methode der Wahl, um mikrothrombotische Veränderungen in den Kapillaren nachzuweisen [11]. Typische Befunde umfassen Kaliberschwankungen, ektatische Kapillaren, Megakapillaren, Torquierungen, Elongationen sowie Sludge- und Thrombenbildung.

Therapie und Behandlungsmöglichkeiten

Die Therapie des PCS und PVS richtet sich nach der klinischen Schwere und den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen. Einige Mechanismen sind noch nicht abschließend er-

forscht, auch die langfristige Wirksamkeit muss noch geklärt werden.

Folgende Ansätze werden aktuell erprobt:

1. Therapie der Spikeproteinpersistenz im Serum

Die Beseitigung des Spikeproteins im Serum, wobei sich dann meist auch Spikeprotein in den peripheren Blutmonozyten (PBMC) und ggf. Exosomen findet, ist entscheidend bei mikrothrombotischen Krankheitsverläufen und bei Vorhandensein von GPCR-AAK, Voraussetzung für die Therapie, da das Spikeprotein das Antigen für die GPCR-AAK-Bildung darstellt. Eine Immunadsorptionsapherese-Therapie zur Beseitigung der GPCR-AAK ist langfristig nur erfolgreich, wenn keine Spikopathie besteht.

Das derzeit effektivste Therapieschema zur Spikeproteinelimination bei Nachweis von Spikeprotein im Serum/Plasma, meist auch verknüpft mit geringen Konzentrationen in den PBMC, ist eine 4-fach-Therapie bestehend aus:

- Ivermectin (0,2 mg/kg Körpergewicht) über 4 Wochen. Bei geringen Spikeprotein-Konzentrationen (< 40 pg/ml) reicht meist auch die Ivermectingabe in Woche 1 und 4 aus. (Kostengünstig kann das Ivermectin als Magistralpräparation verordnet werden, die aufgrund von „off label use“ und vom Pat. selbst zu tragen ist.);
- Nattokinase (2 × 2000 FU) für 4 Wochen;
- Bromelain (2 × 4 Kapseln pro Tag) für 4 Wochen;
- Acetylcysteïn (600 mg) für 4 Wochen.

2. Therapie der Spikeproteinpersistenz in PBMC

Bei Nachweis des Spikeproteins ausschließlich in peripheren Monozyten (PBMC) handelt es sich fast ausschließlich um sog. CX1-CR3-periphere Monozyten, welche mit Maraviroc,

ein CCR5-Inhibitor aus der HIV-Behandlung, behandelt werden können [12]. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Konzentration des Spikeproteins in den PBMC und wird über mindestens 2–4 Wochen verabreicht.

3. Therapie des exosomalen Spikeproteins
Spikeprotein wird teilweise von den Zellen in Membranen als Exosomen verkapselt aus den Zellen ausgeschieden. Damit sind diese in Membranen befindlichen Spikeproteine einer medikamentösen Therapie kaum zugänglich und nur durch eine Kombinationstherapie aus der o. g. 4-fach-Therapie und einer Ganzkörperhyperthermie mit Zieltemperatur von 39,5°C erreichbar, da Letztere die Exosomen destabilisiert und die Freisetzung des Spikeproteins fördert.

4. Therapie des schweren PCS/PVS bei GPCR-AAK-Nachweis
Die effizienteste Therapie zur Elimination von GPCR-AAK ist derzeit die Immunadsorptionsapherese (IA; [13, 14]). Dabei werden 5 Sitzungen innerhalb von 14–16 Tage durchgeführt, sowohl um eine maximale primäre Reduktion der Autoantikörper zu erreichen als auch der Nachdiffusion von neu gelösten AAK ins Plasma sukzessive Rechnung zu tragen. Eine begleitende Ganzkörperhyperthermie kann die Effizienz der IA steigern, da die Freisetzung der gebundenen GPCR-AAK aus den Geweben gefördert wird und diese dann vermehrt aus dem Plasma mittels IA eliminiert werden können.

Ob eine gleichzeitige Therapie gegen B-Zellen mittels Ocrelizumab (Anti-CD20-AK; [15, 16]) oder Inebilizumab (Anti-CD-19-AK; [17, 18]), Medikamente, die bei multipler Sklerose die Autoantikörperbildung inhibieren, eine längerfristige GPCR-AAK-Freiheit erbringt, ist Gegenstand aktueller Forschung.

5. Therapie des mikrothrombotischen PCS/PVS

Bei Patienten mit mikrothrombotischem Verlauf ohne nachweisbare Spikeproteine erfolgt eine symptomatische Therapie, die auf Antikoagulation basiert. Hierbei werden Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel und in schweren Fällen neue orale Antikoagulanzen (NOAK) oder direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) eingesetzt.

6. Komplementäre und integrative Medizin

Zusätzlich zu den oben genannten Therapien kommen auch komplementäre Ansätze aus der Anthroposophischen Medizin zum Einsatz. Diese beinhalten Phytotherapeutika, die regulierend auf verschiedene Organfunktionen wirken, wie z. B. Helleborus oder Arnika planta tota zur Behandlung von Brain Fog (s. auch [19])

Implikationen für die zukünftige Forschung

Die Behandlung von PCS/PVS bleibt eine Herausforderung, insbesondere angesichts der vielfältigen Pathomechanismen und der unzureichend validierten Labordiagnostik. Zukünftige Forschung muss klären, wie die Persistenz des Spikeproteins verhindert und wie Exosomen effektiv abgebaut werden können. Zudem sind weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit der Immunadsorptionstherapie langfristig zu beurteilen. Auch der weitere Einsatz des Aptamers (BC007; Rovunaptabin), mit Abbindung der GPCR-AAK, muss nach der durchgeführten Phase-II-Studie weiterverfolgt und ggf. durch eine Zulassungsstudie zur Markteinführung gebracht werden.

Empfehlungen für Patienten

Betroffen sind eher junge Frauen ohne Risikoprofil, die sehr sportlich sind, da diese Personen sich auf Adrenalin gut aktivieren können und somit einen höheren Besatz an adrenergen Rezeptoren auf ihren Körperzellen und Muskulatur aufweisen. Das bedeutet aber auch, dass wir es hier mit einem Klientel zu tun haben, das leistungsorientiert ist und unbedingt aus der Krise heraus will und eine hohe intrinsische Motivation aufweist. Das führt dazu, dass sich viele, sobald sie sich besser fühlen, sogleich wieder überfordern. Für Patienten mit PCS/PVS ist es entscheidend, ein angepasstes Training durchzuführen, welches eine Überlastung vermeidet (Pacing). Es wird empfohlen, vor einem Rehabilitationsprogramm zunächst mit einem einfachen Übungsprogramm bereits zu Hause zu beginnen, um eine Überanstrengung (PEM) in der Rehaklinik und damit eine Verschlechterung der Symptome zu vermeiden. Das heißt, wir brauchen ein Trainingsprogramm, z. B. beginnend mit einfachen isometrischen

Muskelkontraktionen, die man zu Hause sehr gut machen kann. Angepasste Übungen mit Pacing sind hierbei von zentraler Bedeutung.

» Auch beim Brain Fog sollte man angepasstes Kognitionstraining machen

Auch beim Brain Fog sollte man angepasstes Kognitionstraining machen – dafür gibt es mittlerweile auch verschreibbare Apps (DiGA – digitale Gesundheitsanwendungen; z.B. NeuroNation Med PZN 18787822). Die Vermeidung von ungeeigneten Nahrungsergänzungsmitteln sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden, so kann z. B. die Dauereinnahme von Nattokinase zu einer Erhöhung des thrombogenen Risikos führen oder die Nahrungsergänzungsmittel interagieren mit anderen Medikamenten, sodass häufig die Eigenmedikation und Nahrungsergänzungsmittel bei den Betroffenen reduziert werden müssen.

Literatur

1. Akbari A, Hadizadeh A, Islampanah M, Nik ES, Atkin SL, Sahebkar A (2023) COVID-19, G protein-coupled receptor, and renin-angiotensin system autoantibodies: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 103402.
2. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ et al (2023) 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines* 11(8):2287.
3. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Beaty C et al (2022) SARS-CoV-2 S1 protein persistence in SARS-CoV-2 negative post-vaccination individuals with long COVID/PASC-like symptoms
4. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H et al (2022) Persistence of SARS-CoV-2 S1 protein in CD16+ monocytes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection. *Front Immunol* 12(5526).
5. Yang Y, Du L (2021) SARS-CoV-2 spike protein: a key target for eliciting persistent neutralizing antibodies. *Signal Transduct Target Ther* 6(1):95.
6. Østergaard L (2021) SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep* 9(3):e14726.
7. Calabretta E, Moraleda JM, Iacobelli M, Jara R, Vlodavsky I, O'Gorman P et al (2021) COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and

- possible therapeutic strategies.* Br J Haematol 193(1):43–51
8. Hendaus MA, Jomha FA (2022) From COVID-19 to clot: the involvement of the complement system. J Biomol Struct Dyn 40(4):1909–1914
 9. Greinacher A, Selleng K, Mayerle J, Palankar R, Wesche J, Reiche S et al (2021) Anti-SARS-CoV-2 spike protein and anti-platelet factor 4 antibody responses induced by COVID-19 disease and ChAdOx1 nCov-19 vaccination
 10. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrie PA, Eichinger S (2021) Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med 384(22):2092–2101
 11. Hasseli R, Sander O, Sunderkötter C, Triantafyllias K, Klein-Weigel P, Hermann W (2023) Kapillarmikroskopie der Nagelfalzkapillaren: Hohe Aussagekraft bei Autoimmunerkrankungen. Dtsch Ärztebl 120(6):20–23
 12. Patterson BK, Yogendra R, Guevara-Coto J, Mora-Rodriguez RA, Osgood E, Bream J et al (2023) Case series: Maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/Post-acute sequelae of COVID (PASC). Front Med 10:165
 13. Scheibenbogen CML, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, Doehner W, Scherbakov N, Heidecke H, Reinke P, Volk H-D, Grabowski P (2018) Immunoabsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. PLoS ONE 13(3):1–15
 14. Stein E, Heindrich C, Wittke K, Kedor C, Kim L, Freitag H et al (2023) Observational Study of Repeat Immunoabsorption (RIA) in Post-COVID ME/CFS Patients with Elevated Beta-2-Adrenergic Receptor Autoantibodies. MedRxiv
 15. Hughes R, Whitley L, Fitovski K, Schneble H-M, Muros E, Sauter A et al (2021) COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 49:102725
 16. Lamb YN (2022) Ocrelizumab: a review in multiple sclerosis. Drugs 82(3):323–334
 17. Nie T, Blair HA (2022) Inebilizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. CNS Drugs 36(10):1133–1141
 18. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, Torre DE, Okazaki K, Tanaka Y et al (2024) Inebilizumab for Treatment of IgG 4-Related Disease. N Engl J Med
 19. Anthromedics Anthroposophic Medicine. Development. Research. <https://www.anthromedics.org/PRA-0993-DE>

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Harald Matthes
Medizinische Klinik
für Gastroenterologie,
Infektiologie und
Rheumatologie CBF und
Institut für Sozialmedizin,
Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie CCM
Charité –
Universitätsmedizin Berlin,
Gemeinschaftskrankenhaus
Havelhöhe gGmbH
Kladower Damm 221,
14089 Berlin, Deutschland
Harald.matthes@charite.de

Prof. Dr. med. Harald Matthes Ärztlicher Leiter, Geschäftsführer, Leitung Zentrum für Immuntherapien/Apheresezentrum/Tagesklinik Innere Medizin, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe; Klinik für Anthroposophische Medizin und Stiftungslehrstuhl Integrative und Anthroposophische Medizin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

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

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Matthes gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

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

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