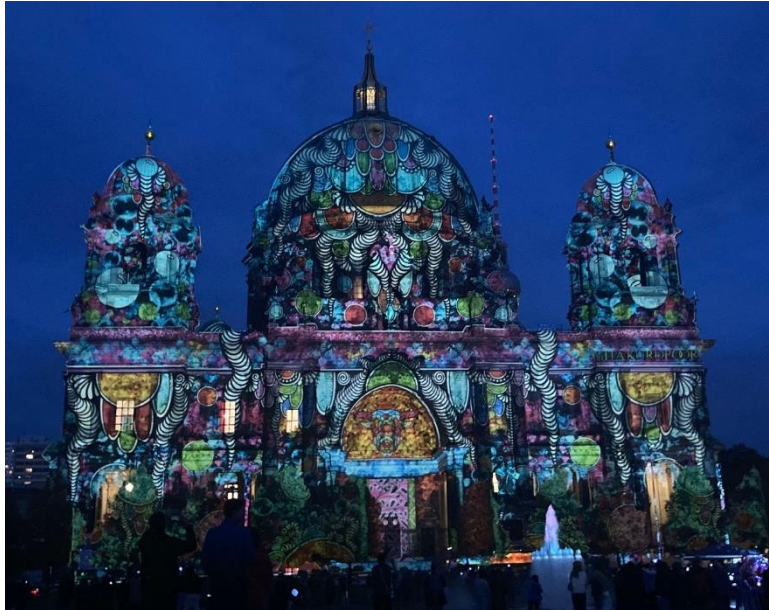


Post-Covid Syndrom und ME/ CFS: Klinik, Diagnose und Therapie



17./18. November 2023
Interdisziplinäres Schmerzzentrum

Kirsten Wittke
Medizinische Immunologie
Charité Fatigue Centrum
kirsten.wittke@charite.de

Datenschutzhinweis

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdrucks und der Vervielfältigung der PPT-Folien bzw. der daraus erzeugten PDF-Dateien oder Teilen daraus bleiben Frau Dr. med. Kirsten Wittke vorbehalten und sind nur mit schriftlicher Zustimmung durch sie zulässig. Sie dürfen die PPT-Folien bzw. PDF-Dateien nur zum Zweck der persönlichen Information verwenden und keinesfalls an Dritte weitergeben.

Long Covid/ Post Covid Syndrom (e)

Überblick Post Covid - Long Covid

akute COVID-19

Symptome bestehen für bis zu 4 Wochen

fortwährend symptomatische COVID-19

Symptome bestehen für 4 bis 12 Wochen

post-COVID-19 Syndrom

Symptome bestehen länger als 12 Wochen
(nicht erklärbar durch andere Diagnose)



SARS-CoV-2 Infektion

4 Wochen

8 Wochen

12 Wochen

long-COVID

Neue Symptome kommen hinzu oder bestehen länger als 4 Wochen



Quelle: S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID, 17.8.2021 | Grafik: BR

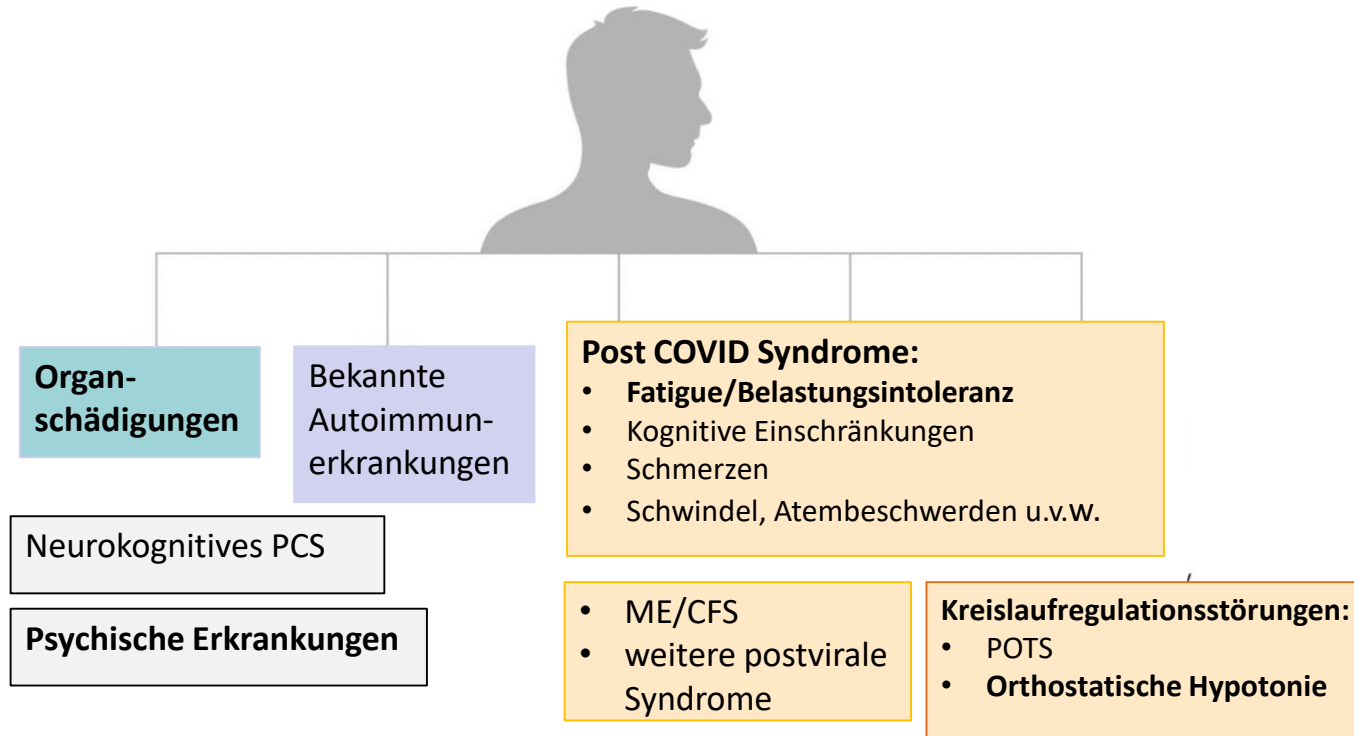
Post Covid Syndrom

Symptome länger als 3 Monate
+ Beeinträchtigung im Alltag

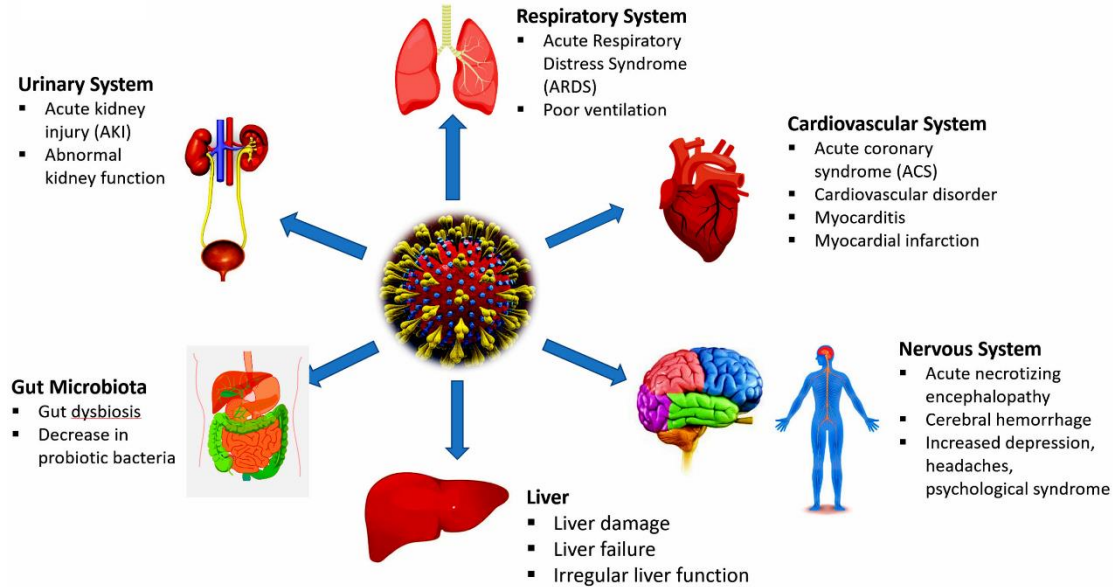
Post COVID-19 condition occurs in individuals with a **history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis.** Common symptoms include **fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction** but also others (see **Table 3** and **Annex 2**) which generally have an **impact on everyday functioning.** Symptoms may be **new onset**, following initial recovery from an acute COVID-19 episode, or **persist** from the initial illness. Symptoms may also **fluctuate** or **relapse** over time. A separate definition may be applicable for children.

Spektrum von Post COVID

Symptome >3 Monate und relevante Alltagseinschränkung

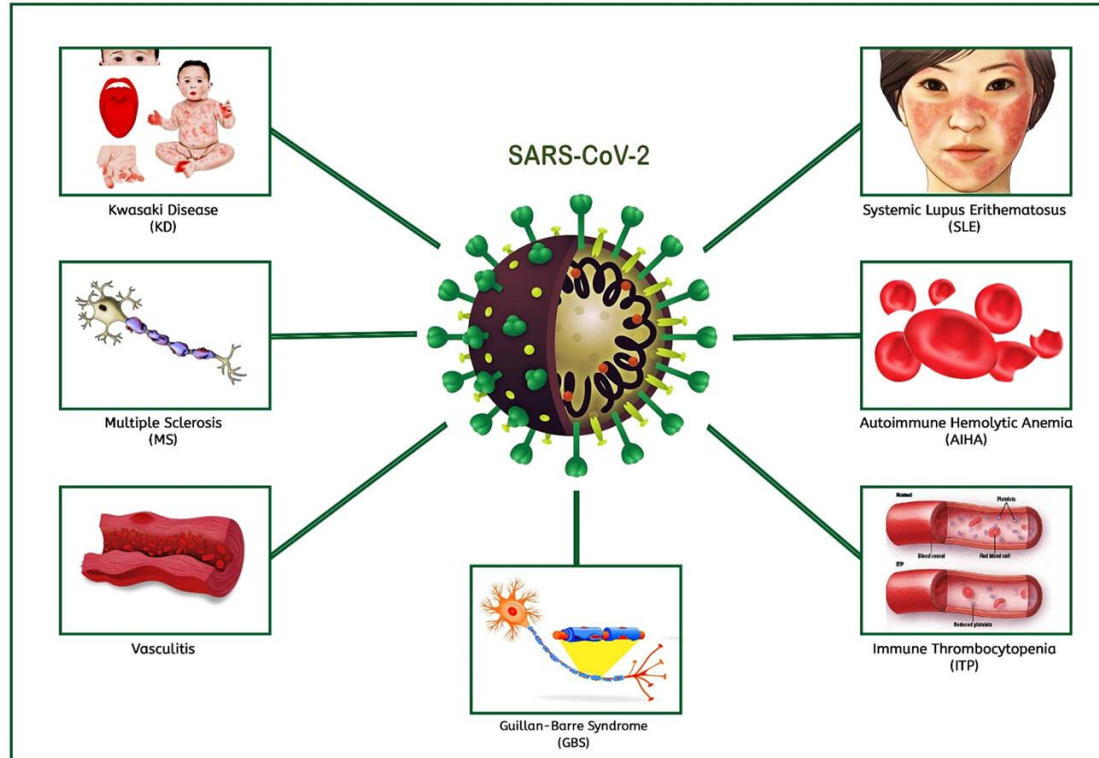


Organschäden durch Covid-19



- Besonders nach schwerem akuten Verlauf
- Bei älteren Menschen
- Häufig vorbestehende Komorbidität

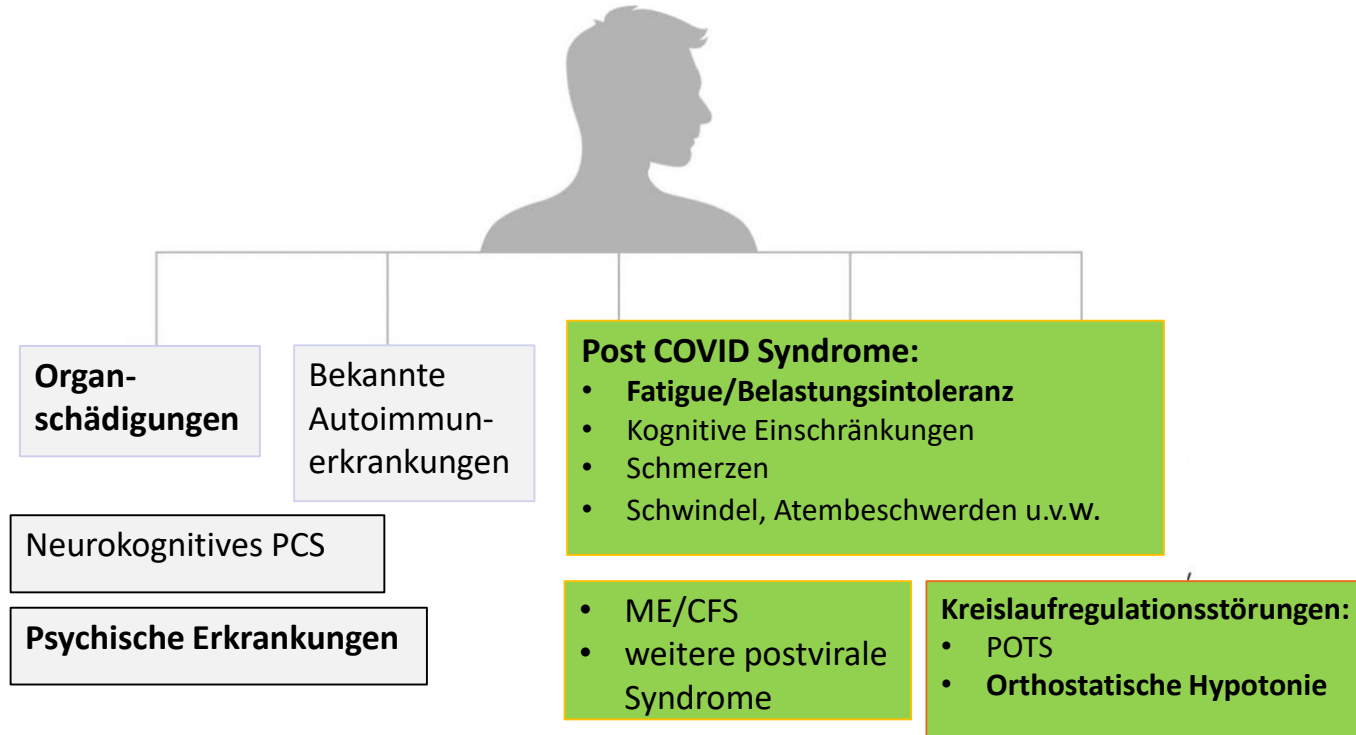
Autoimmunität nach Covid-19



Zebardast A, Hasanzadeh A, Ebrahimian Shiadeh SA, Tourani M, Yahyapour Y. COVID-19: A trigger of autoimmune diseases. Cell Biol Int. 2023 May;47(5):848-858. doi: 10.1002/cbin.11997. Epub 2023 Feb 5. PMID: 36740221.

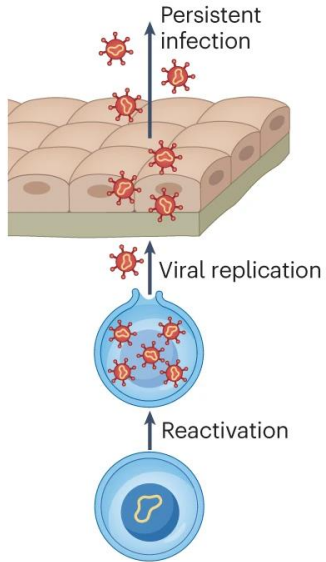
Spektrum von Post COVID

Symptome >3 Monate und relevante Alltagseinschränkung



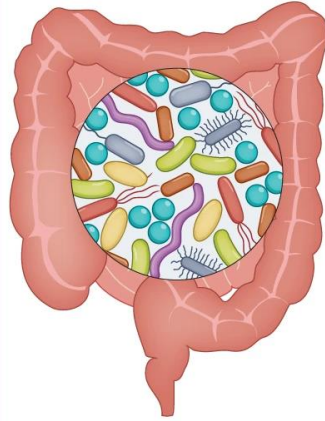
Postinfektiöses Syndrom

Immune dysregulation



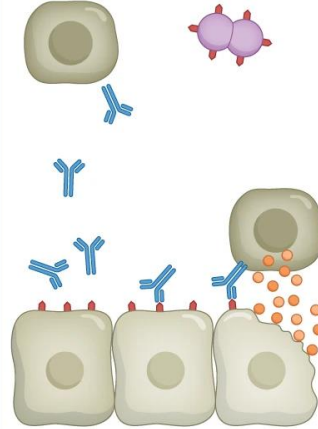
Immune dysregulation, with or without reactivation of underlying pathogens, including herpesviruses such as EBV and HHV-6

Microbiota dysbiosis



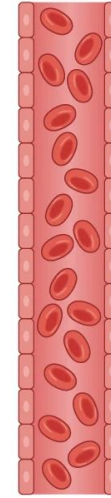
Impacts of SARS-CoV-2 on the microbiota and virome (including SARS-CoV-2 persistence)

Autoimmunity and immune priming



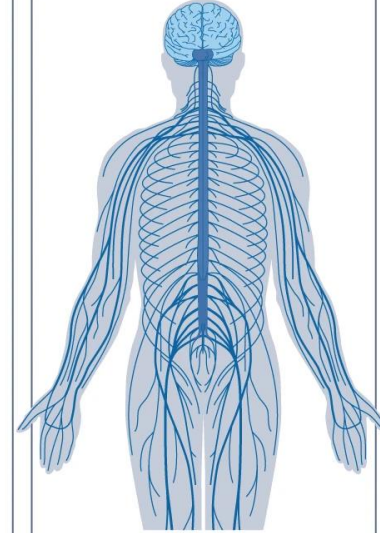
Autoimmunity and primed immune cells from molecular mimicry

Blood clotting and endothelial abnormalities



Microvascular blood clotting with endothelial dysfunction

Dysfunctional neurological signalling



Dysfunctional signalling in the brainstem and/or vagus nerve



Mental Health

Sleep Disorder	(12; 242000)	29%	95% CI (15-45)	I ² = 99.71%
Depression	(6; 4377)	23%	95% CI (21-26)	I ² = 66.33%
Anxiety	(7; 240756)	23%	95% CI (13-33)	I ² = 99.34%



Cardiovascular System

Palpitations	(7; 4735)	14%	95% CI (9-21)	I ² = 96.93%
Effort Intolerance	(5; 850)	45%	95% CI (25-67)	I ² = 97.37%
Chest Pain	(10; 4318)	12%	95% CI (8-18)	I ² = 95.47%



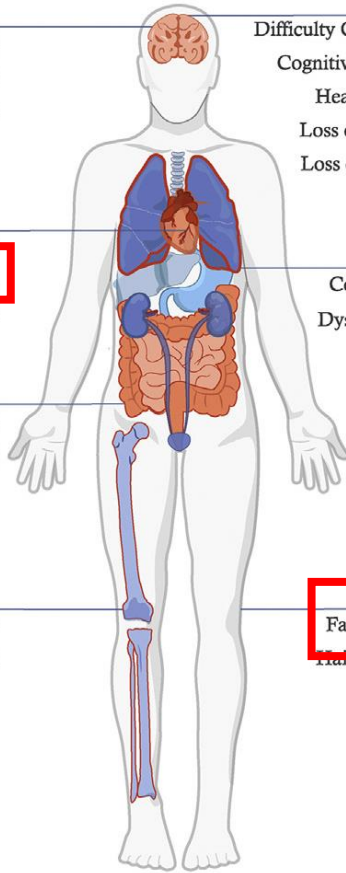
Gastrointestinal System

Diarrhea	(8; 3318)	5%	95% CI (2-11)	I ² = 96.39%
Nausea	(8; 3419)	4%	95% CI (1-8)	I ² = 95.18%



Musculoskeletal System

Joint Pain	(8; 5288)	23%	95% CI (15-31)	I ² = 97.78%
Myalgia	(9; 3490)	19%	95% CI (7-35)	I ² = 99.05%



Nervous System



Difficulty Concentrating	(4; 854)	22%	95% CI (8-40)	I ² = 96.89%
Cognitive Disorder	(5; 1987)	15%	95% CI (6-27)	I ² = 97.56%
Headache	(13; 7170)	14%	95% CI (7-23)	I ² = 98.97%
Loss of Smell	(17; 6596)	15%	95% CI (10-22)	I ² = 97.58%
Loss of Taste	(16; 6505)	13%	95% CI (8-18)	I ² = 96.89%

Respiratory System



Cough	(21; 8737)	12%	95% CI (6-20)	I ² = 98.01%
Dyspnea	(13; 4384)	25%	95% CI (20-30)	I ² = 96.78%

Other

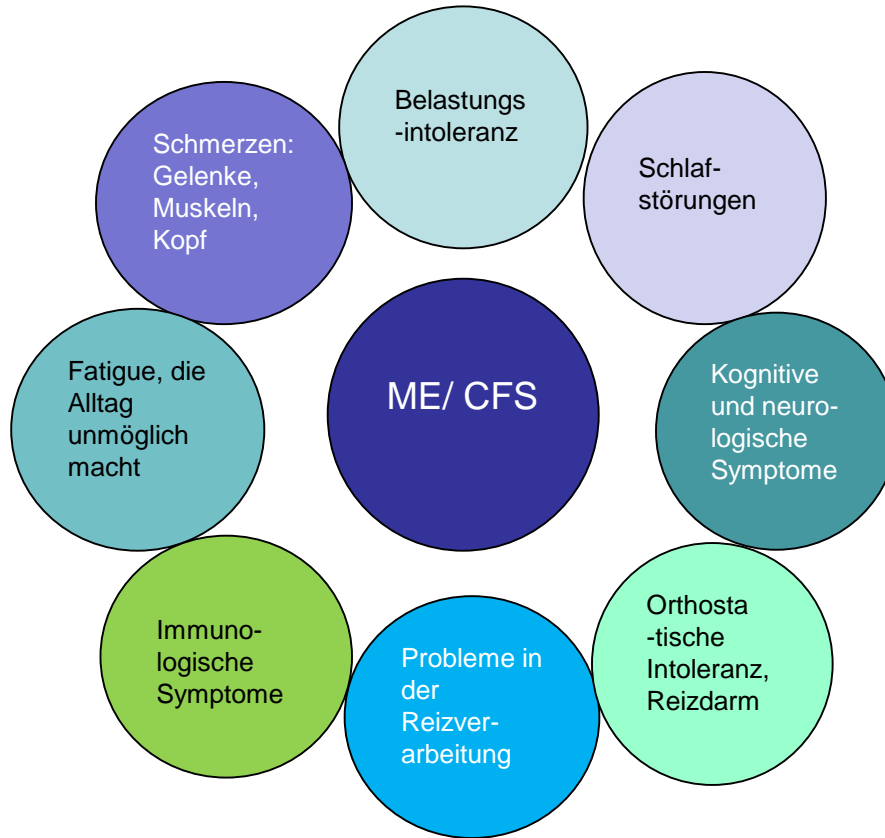


Fatigue	(19; 8191)	36%	95% CI (27-46)	I ² = 98.79%
Hair Loss	(5; 4278)	18%	95% CI (2-22)	I ² = 99.15%

Panel B

6 bis 9 Monate nach akuter Erkrankung

**Chronisches Fatigue Syndrom/ Myalgische Enzephalomyelitis
ME/ CFS**



Kanadische klinische Kriterien

Diagnose ME/ CFS: CCC – IOM /SEID – Kriterien



Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness (2015)

DETAILS

JCL Paper | 8 x 5 | PAPERBACK
ISBN 978-0-309-34889-1 | DOI: 10.1126/nyas.1126191

CONTRIBUTORS

Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Panel on the Health of Servicemembers, Institute of Medicine

SUGGESTED CITATION

Institute of Medicine. 2015. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.1126/nyas.1126191>

BUY THIS BOOK

FIND RELATED TITLES

Tab. 1: Die Kanadischen Diagnosekriterien für ME/CFS (vereinfacht, nach [8])

1. Fatigue
2. Zustandsverschlechterung nach Belastung
3. Schlafstörungen
4. Schmerzen
5. Neurologische/kognitive Dysfunktion
6. Autonome Dysfunktion
7. Neuroendokrine Dysfunktion
8. Immundysregulation

Gefordert werden fünf Haupt- (Nr. 1–5) und zwei Nebenkriterien (Nr. 6–8) über sechs (Erwachsene) bzw. drei (Kinder + Jugendliche) Monate.

BOX 7-1 Proposed Diagnostic Criteria for ME/CFS

Diagnosis requires that the patient have the following three symptoms:

1. A substantial reduction or impairment in the ability to engage in pre-illness levels of occupational, educational, social, or personal activities that persists for more than 6 months and is accompanied by fatigue, which is often profound, is of new or definite onset (not lifelong), is not the result of ongoing excessive exertion, and is not substantially alleviated by rest,
2. Post-exertional malaise,* and
3. Unrefreshing sleep*

At least one of the two following manifestations is also required:

1. Cognitive impairment* or
2. Orthostatic intolerance

* Frequency and severity of symptoms should be assessed. The diagnosis of ME/CFS should be questioned if patients do not have these symptoms **at least half of the time with moderate, substantial, or severe intensity.**

CFS- Epidemiologie

- Hohe Dunkelziffer
- Ca: 300 000 Erkrankte vor der Pandemie
- 2/3 Frauen
- Erkrankungsgipfel 15 - 40 Jahre
- chronisch, nur 10–30% Besserung
- die meisten Erkrankten nicht mehr arbeitsfähig

- ICD G93.3 (CFS oder Myalgische Enzephalitis)
- CFS ist eine Ausschlussdiagnose

Post virales Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS)

- **EBV – Infektiöse Mononukleose: 7% nach 1 Jahr** ❖ *Katz BZ 2013*
- **Denguefieber: 8,5% nach 6 Monaten#** ❖ *Stanaway JD 2016*
- **Grippe: Risiko 2-fach erhöht** ❖ *Magnus P 2015*
- **SARS CoV-1: 27% nach 41 Monaten*** ❖ *Lam MH 2009*
- **SARS-CoV-2: 1%?**

* Mittelwert

#postinfektiöse chronische Fatigue

Post COVID Syndrom und ME/CFS

Charité PA-COVID-Fatigue Studie*

EK: mildes/moderates COVID, anhaltende schwere Fatigue und Belastungsintoleranz > 6 Monate, kein Nachweis von Organerkrankung

- ME/CFS bei ca 50% dieser Patienten
- 22 – 57 Jahre
- Frauen : Männer 2:1
- ca 50% nicht mehr arbeitsfähig an Monat 6
- meistens auch muskuläre Fatigue: verminderte Handkraft

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-32607-6>

A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity

Received: 31 May 2021

C. Kedor^{1,3,4}, H. Freitag^{1,3}, L. Meyer-Arndt^{2,3,4}, K. Wittke¹, L. G. Hanitsch¹,

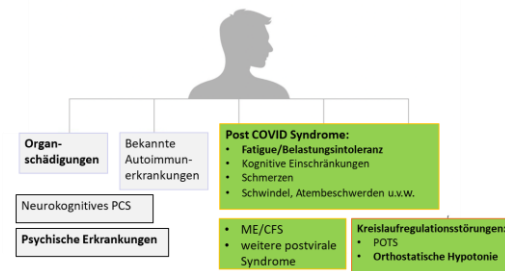
Accepted: 3 August 2022

T. Zoller⁵, F. Steinbeis⁶, M. Hoffke⁶, G. Rudolf⁶, B. Heidecker⁶, T. Bobbert⁶,

Published online: 30 August 2022

J. Spranger⁶, H. D. Volk⁶, C. Siskat⁶, F. Konietzke⁶, F. Paul^{2,3,4},

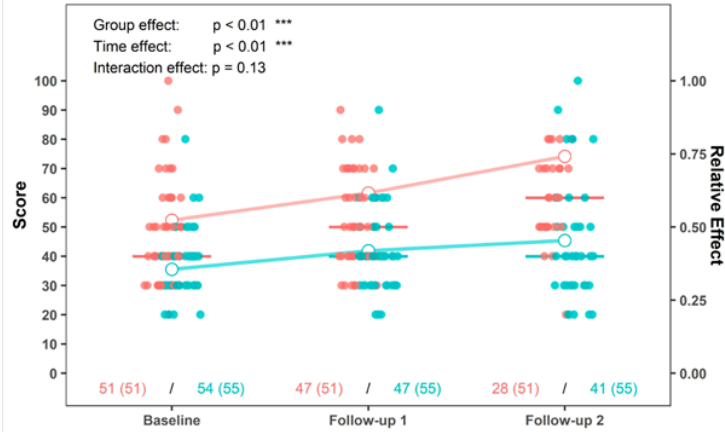
U. Behrend^{6,11,12}, J. Belmann-Strobl^{6,12,13} & C. Scheibenbogen^{1,3}



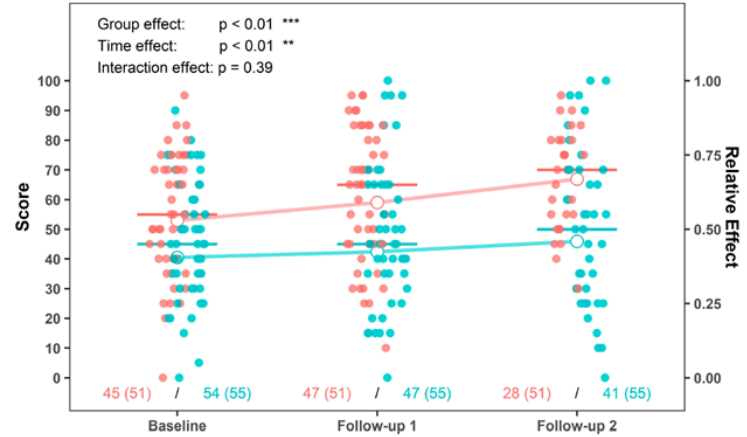
Quelle: Jaekel B, J. Transl Med. 2021

Kedor et al, Nature com 2022

A Bell Total Score



C SF-36 Physical functioning



nature communications



Article <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32021-6>

A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity

Received: 31 May 2021
 Accepted: 3 August 2022
 Published online: 30 August 2022

© Sadov¹, H. Brähler^{1,2}, L. Meyer-Dang^{1,3,4}, K. Wittler¹, L. D. Harber^{1,5}, T. Zoller⁶, F. Steinhilber⁶, M. Hoffler⁶, G. Rudolf⁶, B. Heiderich⁶, T. Böttcher⁶, J. Spranger⁶, M. D. Volk^{6,7}, C. Blum⁸, J. Koenigscheit⁶, F. Paul^{1,4,9}, U. Bahner^{10,11}, J. Salminen-Droth^{11,12} & G. Schönberg^{10,11}

Versorgungssituation ME/CFS

	ME/CFS	Multiple Sklerose
Erkrankte in D	ca. 300.000 (2020) ca 600.000 (2023)??	250.000
Frauen : Männer	2:1	2:1
Altersgipfel	16 - 40	20 - 40
Lebensqualität (EQ-5D-3L)*	0,47	0,67
Zugelassene Medikamente	0	16
Zentren in D	2	217“
Forschungsprojekte	gesamt 10 (2022)	102 (nur DFG)

*Falk Hvidberg M, et al. The Health-Related Quality of Life for Patients with ME/CFS. PLoS One. 2015
 "Das BMBF fördert seit 2009 das krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose mit insgesamt 21,9 Mio. Euro (<https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/ueber-uns/transparenz>)."

Therapieansätze

versus Realität...

„Pacing“ =
Belastungsgrenzen
nicht überschreiten,
Vermeiden von
PEM
(post-exertionelle
Malaise)
Aktivitätstagebuch

Energiemanagement

„Immunkontrolle“

- Antibiotika
- Valaciclovir
- Antihistaminika
- Leukotrien-
/COX-Hemmung

Stresskontrolle
„Coping“
CBT, mind-body,
Ggfs. AD
Begleitende
Psychotherapie

Kontrolle

Symptomatisch

- Schlaf
- Schmerzen
- Reizdarm
- Fatigue,
- Konzentration
u.a.

Symptome

Supplemente

- Vitamin D, Eisen, Ribose
- B12, Folsäure
- Magnesium
- Vitamin B1, B6, Carnitin
Coenzym Q10, Liponsäure
- Arginin
- Omega3, Linolensäure

Supplemente

Pacing bei ME/CFS

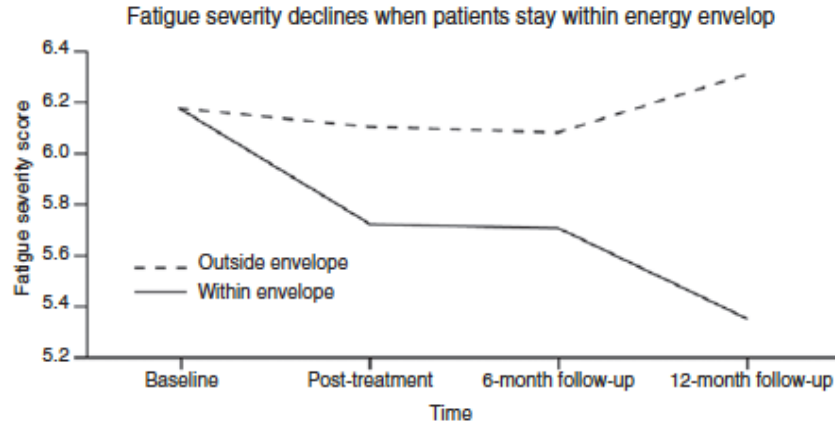


Figure 5: Diagram used with permission (133).

Jason LA, Benton M. The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue and severity among patients with ME/CFS. *Patient Education Couns.* 2009;77(2):237–241. doi:10.1016/j.pec.2009.02.015.

Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health.* 2015;30(4):223-49. doi: 10.1515/reveh-2015-0026. PMID: 26613325.



Pacing als Strategie zum Krankheitsmanagement bei ME/CFS

“ Im Rahmen von ME/CFS bezeichnet der Begriff ‚Pacing‘ die Einhaltung der durch die Erkrankung vorgegebenen individuellen Belastungsgrenzen durch Aktivitäts- und Energiemanagement. ”

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS

“ Energiemanagement [= Pacing] hilft Menschen mit ME/CFS zu lernen, die ihnen zur Verfügung stehende Energiemenge zu nutzen und gleichzeitig das Risiko von Post-Exertional Malaise oder einer Verschlimmerung der Symptome durch Überschreitung ihrer Grenzen zu verringern. ”

Britische Gesundheitsbehörde NICE ME/CFS-Leitlinie



Wie funktioniert Pacing?



Pacing mit Herzfrequenzmessung

$[220 - \text{Lebensalter}] \times 0,6 = \text{max. Herzfrequenz}$

Post-COVID und ME/CFS: Symptomorientierte Therapie

<https://cfc.charite.de>

Leitlinien



Leitlinien-Detailansicht

Long/ Post-COVID

Registernummer 020 - 027

Klassifikation **S1**

Stand: 17.08.2022 (in Überarbeitung), gültig bis 31.08.2023

Basisdaten | Anwender- & Patientenzielgruppe | Herausgeber & Autoren | Inhalte

Verfügbare Dokumente

Langfassung der Leitlinie "Long/ Post-COVID"

Patientenleitlinie "Long/ Post-COVID"

Clinical management of COVID-19

LIVING GUIDELINE

15 SEPTEMBER 2022



Schwerpunkt: Long-COVID

Innere Medizin
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01369-x>
Angenommen: 14. Juni 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion
Susanne Herold, Gießen
Bernd Salzberger, Regensburg



Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom

Herbert Renz-Polster¹ · Carmen Scheibenbogen²

¹Vogt, Deutschland

²Charité Fatigue Centrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland

Die Innere Medizin
vormals Der Internist

Herbert Renz-Polster, Carmen Scheibenbogen

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag


www.thieme.de

Wenn COVID nicht aufhört:
Post-COVID-Verläufe mit
Fatigue und
Belastungsintoleranz

Dtsch Med Wochenschr 2022; 147:
1320–1330

SPIEGEL Gesundheit Abonnement Anmelden

Menü | Startseite > Gesundheit > Coronavirus > Long-Covid-Heilversuch mit Medikament BC 007: Ein Quantum Hoffnung?



Long-Covid-Heilversuch mit Medikament BC 007

Ein Quantum Hoffnung

Vier Long-Covid-Patienten geht es besser, nachdem sie an der Uniklinik Erlangen mit einem noch nicht zugelassenen Medikament behandelt wurden. Ist BC 007 ein Mittel mit Potenzial – oder nur ein Medientype?

Wie eine Blutreinigung gegen Long Covid helfen kann

Die Corona-Infektion schlägt einigen Patienten langfristig aufs Herz und verursacht auch andere Organschäden. Der Grund könnte eine durch die Entzündung reduzierte Mikrozirkulation sein. Mit einem Verfahren zur Blutwäsche wollen Ärzte den Betroffenen helfen.

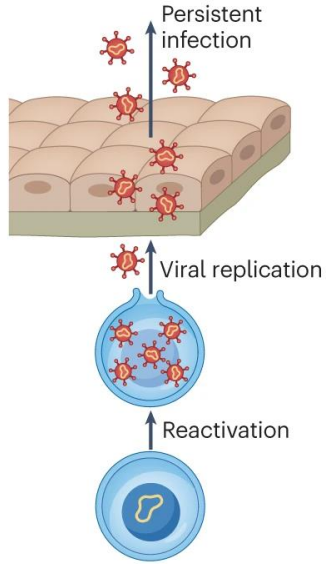
Nicola von Lutterotti
30.06.2021, 05:30 Uhr

Hören Merken Drucken Teilen



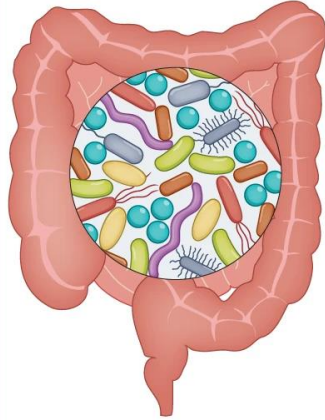
Postinfektiöses Syndrom

Immune dysregulation



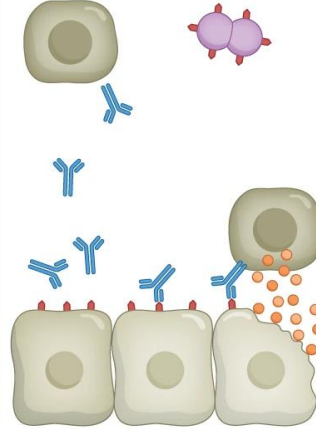
Immune dysregulation, with or without reactivation of underlying pathogens, including herpesviruses such as EBV and HHV-6

Microbiota dysbiosis



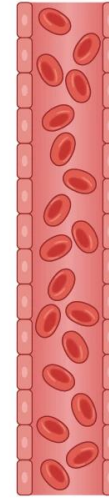
Impacts of SARS-CoV-2 on the microbiota and virome (including SARS-CoV-2 persistence)

Autoimmunity and immune priming



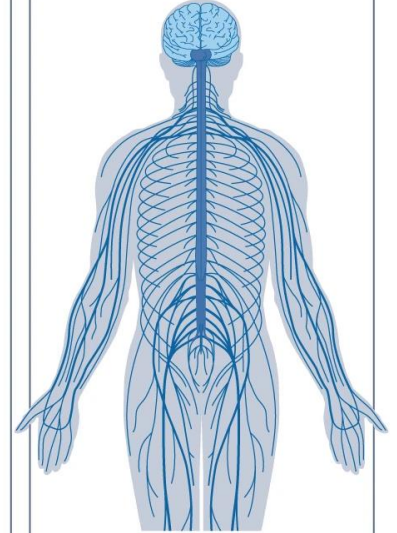
Autoimmunity and primed immune cells from molecular mimicry

Blood clotting and endothelial abnormalities



Microvascular blood clotting with endothelial dysfunction

Dysfunctional neurological signalling



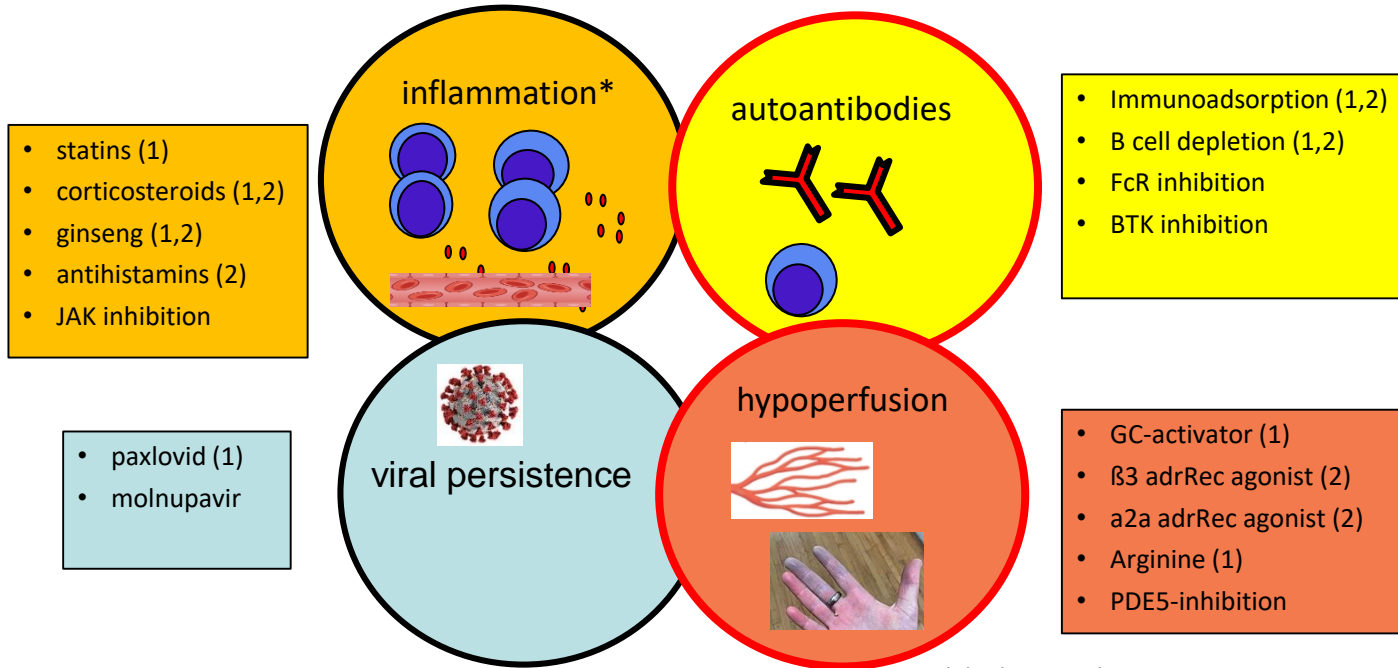
Dysfunctional signalling in the brainstem and/or vagus nerve

Kausale Therapieansätze

PCS

early

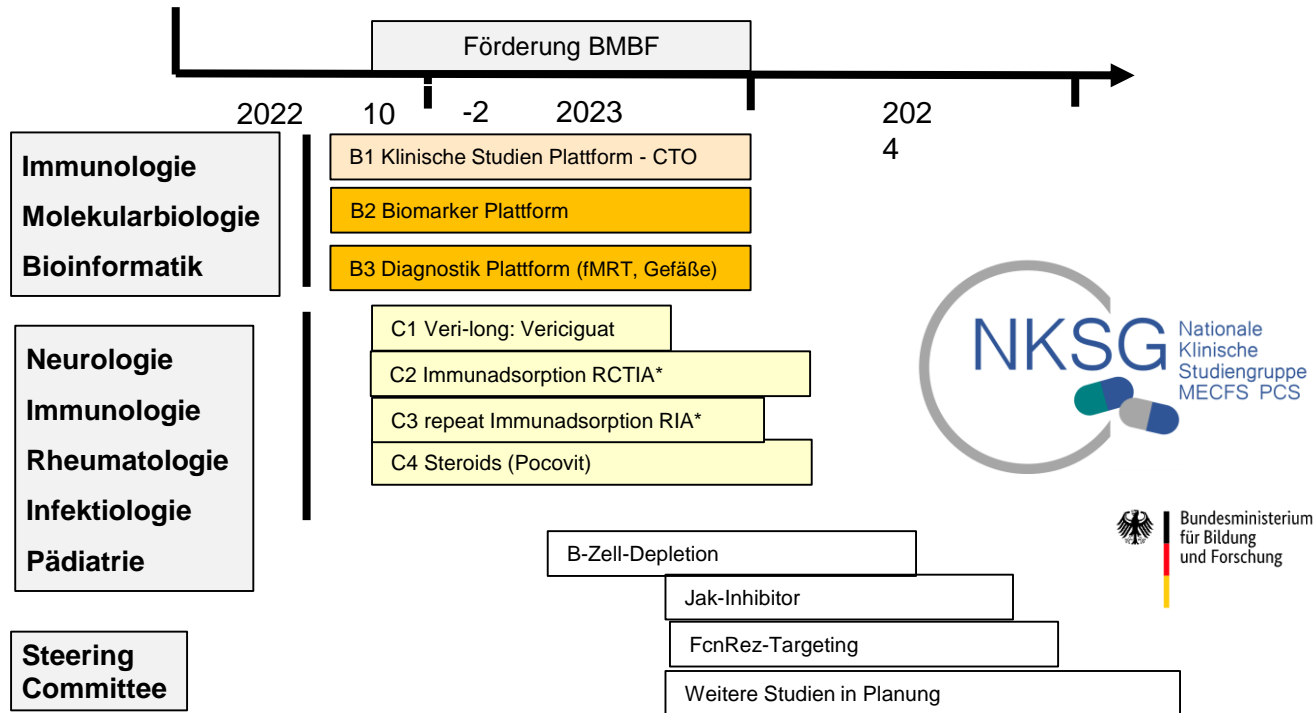
ME/CFS



(1) (ongoing) RCT trials

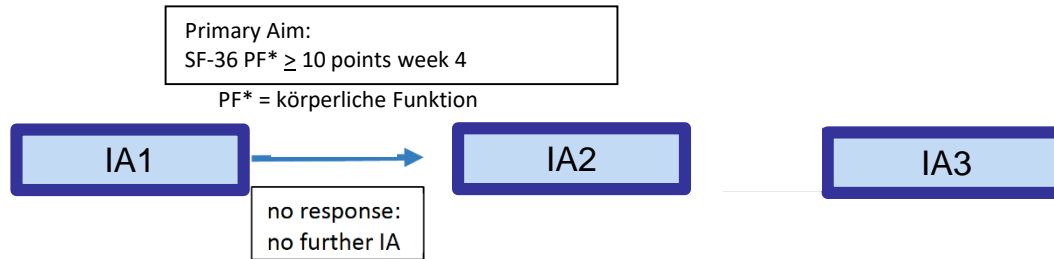
(2) PCS: small non RCT trials

ME/CFS und Post Covid Syndrom: Nationale klinische Studien Gruppe (NKSG)



Studie: Immunadsorption

Beobachtungsstudie zur wiederholten Immunadsorption bei Post-COVID-ME/CFS-Patienten mit erhöhten β 2-Adrenorezeptor-Autoantikörpern

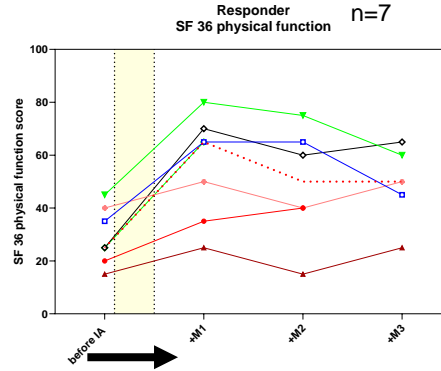
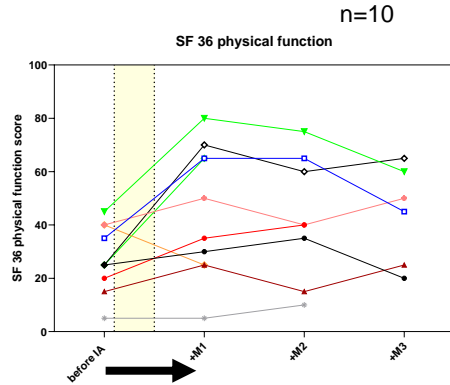


Einschlusskriterien:

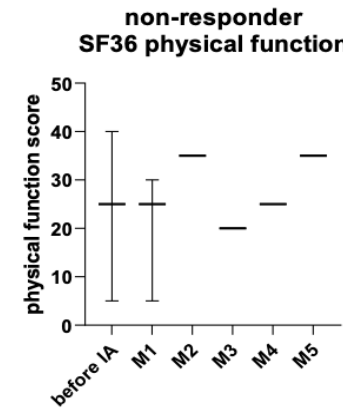
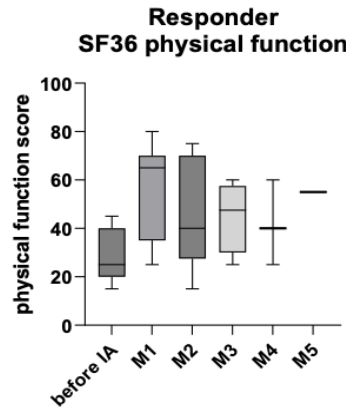
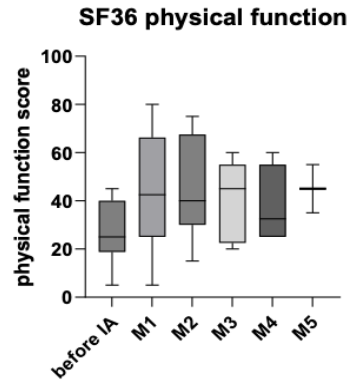
- 18-65 Jahre
- Post COVID ME/CFS Canadian Consensus Criteria (CCC)
- erhöhte β 2 Adrenalin Rezeptor Antikörper
- Immunoadsorption mit TheraSorb® für 5 Tage



Beobachtungsstudie zur wiederholten Immunadsorption bei Post-COVID-ME/CFSS-Patienten mit erhöhten β 2-Adrenorezeptor-Autoantikörpern



Primary Aim:
SF-36 PF* \geq 10 points week 4



Off Label Therapien ME/ CFS

- Mestinon (POTS)
- LDN – low dose Naltrexone
- Methylphenidat
- Dextroamphetamin
- Minocyclin*
- Aripiprazol*

Zugang zum Ärzteportal



DocCheck Login

carmen.schelbenbogen@charite.de

.....

Einloggen

www.mecfs.de

Zusammenfassung

- PCS beinhaltet ein breites klinische Spektrum von Symptomen, Erkrankungen und Syndromen, eines davon ist ME/ CFS
- In der Pathophysiologie spielen Inflammation, Viruspersistenz, Endotheldysfunktion und Autoimmunität eine Rolle
- Beim PCS handelt sich um eine klinische Diagnose
- Viele (potentielle) Biomarker
- Bisher keine diagnostischen Marker
- Bisher wenige randomisierte klinische Studien (aktuell etwa 30 weltweit)

Team

Collaboration

Funding

Med. Immunologie
Charité
Sandra Bauer
Franziska Sotzny
Helma Freitag
Sophie Steiner
Cornelia Heckmann
Marvin Szklarski
Milan Haffke

Claudia Kedor
Rebekka Rust
Elisa Stein
Patricia Grabowski
Leif Hanitsch
Kirsten Wittke
Rebekka Rust
Silvia Thiel
Anja Hagemann
Beate Follendorf
Yüksel Vural
Premtona Goshi

Martina Seifert
Livia Flaskamp

Neurology Charité
Friedemann Paul
Judith Bellmann-Strobl
Uta Hoppmann

Nephrology Charité
Markus Tölle
Petra Reinke
Anne Krüger

Kinderklinik , TUM
Uta Behrends

Rheumatologie Lübeck
Gabi Riemekasten

Harald Heidecke
Kai Förster



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Bundesministerium
für Gesundheit



DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft

WEIDENHAMMER
ZÖBELE **STIFTUNG**



Solve ME/CFS Initiative



energising
ME research

Ich freue mich auf Fragen und die Diskussion...

