

Schlussbericht

Projekttitle

Lungenschäden bei Long COVID Respiratory repercussions of Long
COVID

Projektstart 01.05.2020

Projektende 31.12.2022

Ziele:

Beurteilung der Lungenfunktionseinschränkung über 12 Monate nach einem COVID-19 Infekt

Zusammenfassung

Die Beeinträchtigung der Lungenfunktion hält bei einigen Patienten noch Monate nach der akuten Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) an. Langzeit-Lungenfunktion, radiologische Merkmale und deren Zusammenhang müssen noch geklärt werden.

Das Ziel unserer Studie war es, die Lungenfunktion und radiologische Anomalien über 12 Monate nach schwerem und nicht schwerem COVID-19 prospektiv zu untersuchen. Wir haben 584 Patienten in die Schweizer COVID-19-Lungenstudie hierfür eingeschlossen. Wir beurteilten die Lungenfunktion 3, 6 und 12 Monate nach akutem COVID-19 und verglichen die radiologischen Untersuchungen mittels Thorax-Computertomographie mit Anomalien der Lungenfunktion.

Nach 12 Monaten war die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO_{corr}) nach schwerem COVID-19 niedriger als nach nicht schwerem COVID-19. In ähnlicher Weise waren die minimale Sauerstoffsättigung beim 6-Minuten-Gehtest und die Gesamtlungenkapazität nach schwerem COVID-19 geringer. Zwischen 3 und 12 Monaten verbesserte sich die Lungenfunktion in beiden Gruppen und die Unterschiede im DLCO zwischen nicht schweren und schweren COVID-19-Patienten nahmen ab. Bei Patienten mit Thorax-CT-Scan Untersuchungen nach 12 Monaten beobachteten wir eine Korrelation zwischen radiologischen Anomalien und reduzierter Lungenfunktion. Während das Gesamtausmaß radiologischer Anomalien im Laufe der Zeit abnahm, nahm die Häufigkeit von mosaikartiger Mustern zu.

Zusammenfassend hatten Patienten mit schwerem COVID-19 in dieser prospektiven Kohortenstudie nach einem Jahr eine verminderte Lungenfunktion im Vergleich zu Patienten nach nicht

Inselspital und Tiefenauspital, Universitätsklinik für Pneumologie, CH-3010 Bern, www.pneumologie.insel.ch

Direktionssekretariat Tel.+41(0) 31 632 34 90 / +41 (0) 632 14 97

direktionssekretariat.pneumologie@insel.ch



schwerem COVID-19, wobei die Genesung in der Gruppe mit schwerer Erkrankung ein größeres Ausmaß hatte.

Einführung

Akute Manifestationen und Behandlungen für das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) wurden bereits ausführlich untersucht, aber Berichte über die langfristigen Ergebnisse nach einer SARS-CoV-2-Infektion werden erst allmählich veröffentlicht. Auswertungen von Patientenkohorten sind wichtig, um unser Verständnis der pulmonalen Langzeitbeeinträchtigung nach der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) zu verbessern. Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nach COVID-19 sind die häufigsten Lungenfunktionsstörungen eine Beeinträchtigung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) als Maß für die Sauerstoffaufnahme und ein restriktives Ventilationsmuster. Wir berichteten kürzlich über die Assoziation des anfänglichen Schweregrads von COVID-19 mit einem niedrigeren DLCO und einem erhöhten Mosaik-Muster in der Radiologie (Thorax Computertomographie (CT)) 4 Monate nach der akuten Infektion. Andere Studien bestätigten, dass eine reduzierte DLCO- und Sauerstoffaufnahmebeeinträchtigung vier bis sechs Monate nach der COVID-19-Infektion von der anfänglichen Schwere der Erkrankung abhängt.

Informationen zu Lungen-Langzeitfolgen über 6 Monate nach COVID-19-Infektionen hinaus werden langsam publiziert. Obwohl sich die meisten Überlebenden letztendlich erholen, bleiben Dyspnoe und reduzierte DLCO in einer Untergruppe von Patienten zwischen 6 und 12 Monaten nach der akuten Phase der Krankheit bestehen. Bleibende fibrotische Veränderungen wurden im Thorax-CT nach 6 Monaten bei etwa einem Drittel der Patienten und Milchglastrübungen (GGO) und interstitielle Verdickung bei etwa einem Viertel beobachtet. Der Zusammenhang zwischen radiologischen Anomalien und Lungenfunktionsstörungen bleibt jedoch unklar. Unser Ziel war es, 12 Monate nach akutem COVID-19 bei Patienten, die anfänglich an einer schweren Erkrankung litten (d.h. Einweisung auf die Intensivstation [ICU] und/oder akutes Atemnotsyndrom [ARDS]), eine respiratorische Beeinträchtigung mit Patienten mit einer leichteren Erkrankung zu vergleichen und zu den Zusammenhang zu verstehen zwischen funktionellen und radiologischen Anomalien.

Studienpopulation und Follow-up

Die in der aktuellen Analyse eingeschlossenen Patienten waren Teilnehmende der prospektiven multizentrischen beobachtenden Schweizer COVID-19-Lungenkohortenstudie (Swiss COVID lung study). Patienten wurden prospektiv in 9 Zentren vom 1. Mai 2020 bis 31. Dezember 2021 nach akuter SARS-CoV-2-Infektion rekrutiert. Eine schwere COVID-19 Erkrankung wurde als

Aufnahme auf eine Intensivstation und/oder Diagnose von ARDS definiert. Dieser Ansatz berücksichtigte, dass ARDS-Patienten je nach Schweregrad und Komorbiditäten nicht nur auf der Intensivstation, sondern auch auf Intermediär- oder Allgemeinstationen versorgt wurden. Nicht-schweres COVID-19 schloss sowohl die Aufnahme auf die Intensivstation als auch ARDS aus. Patientenbesuche fanden 3, 6 und 12 (+/-2) Monate nach den ersten COVID-19-Symptomen statt, wobei Teilnehmer, die sich erholten und keine respiratorische Nachsorge mehr benötigten, aus der Studie herausfielen. Es wurden Lungenfunktionstests, Sechs-Minuten-Gehtests (6 MWTs) und arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Die Sauerstoffsättigung wurde ebenfalls erfasst. Ausgangsdaten und Komorbiditäten vor COVID-19, respiratorische Symptome und neue Diagnosen wurden bei jedem Besuch dokumentiert.

Baseline-Charakteristika aller Teilnehmer und Lungenfunktionsergebnisse 12 Monate nach schwerem versus nicht schwerem COVID-19

Ein Jahr nach den ersten COVID-19-Symptomen waren Daten von 584 Patienten verfügbar. 228 (39 %) Patienten hatten nach Aufnahme auf der Intensivstation initial eine schwere Krankheit und/oder ARDS-Diagnose. Der Body-Mass-Index war in der schweren Krankheitsgruppe deutlich höher. Zudem erlitten überwiegend männliche und ältere Patienten eine schwere Erkrankung. Arterielle Hypertonie und Diabetes waren beide häufiger bei schwer-erkrankten Patienten als bei nicht schweren, wobei arterieller Bluthochdruck die häufigste Komorbidität in beiden Gruppen darstellte (30 % bei nicht schwerer und 55 % bei schwerer Erkrankung). Bei 92 Patienten mit nicht schwerem und 122 Patienten mit schwerem Verlauf der Krankheit waren Lungenfunktion und/oder 6MWT verfügbar. In der schweren COVID-19 Krankheitsgruppe war die Gesamtlungenkapazität niedriger als im Vergleich zur nicht schwer-erkrankten Gruppe. Es gab keinen Unterschied in der forcierten Vitalapazität (FVC) im Vergleich der beiden Gruppen 12 Monate nach der akuten Infektion. Die DLCOcorr war niedriger im Vergleich zur nicht schweren Gruppe. Bedeutend mehr Patienten nach einem schweren COVID-19 Verlauf hatte eine DLCOcorr von weniger als 80 % im Vergleich zu der nicht schwer-erkrankten Gruppe. Patienten der schwer-erkrankten COVID-19-Gruppe hatte eine niedrigere minimale und maximale Sättigung während der Belastungstests (6 MWT) im Vergleich zu Patienten die keine schwere Erkrankung hatten. Obwohl der Sättigungsunterschied (ΔSpO_2) bei 6MWT in den schweren Fällen grösser war, erreichte dieser nicht statistische Signifikanz.

Die Verläufe von DLCOcorr, FVC (% vorhergesagt) und SpO₂ (min) bei 6MWT nach 3, 6 und 12 Monaten nach den ersten COVID-19-Symptomen bei nicht schweren und schweren Patienten wurden untersucht. Der Unterschied für DLCOcorr zwischen Patienten mit schwerem und nicht schwerem COVID-19 nahm im Laufe der Zeit ab. In ähnlicher Weise nahm der Unterschied für FVC (% erwartet) im Laufe der Zeit ab. Im Gegensatz dazu blieb der SpO₂-Unterschied (min) im

6MWT zwischen den beiden Gruppen im Laufe der Zeit stabil und war bei Patienten nach schwerem COVID-19 durchweg niedriger.

Radiologische Auswertungen

Zudem wurden radiologische Untersuchungen analysiert. Eine Folgeuntersuchung lag nicht vor bzw. wurde nicht durchgeführt, wenn sich der Patient erholte, daher waren Thorax-CT-Scans nur für eine Untergruppe der Kohorte analysierbar. Bei 25 Patienten war eine Follow-up-Thorax-CT-Bildgebung sowohl nach 3 als auch nach 12 Monaten verfügbar. Mosaikabschwächung mit Bereichen von Milchglasveränderungen war das überwiegende CT-Muster in der anfänglichen und nachfolgenden Bildgebung, gefolgt von perilobulären Dichten (als „Arkaden“ bezeichnet); diese beiden Muster waren auch die auffälligsten Parenchymbefunde nach 12 Monaten. Im Allgemeinen waren die Ober- und Unterlappen stärker von mosaikartigen Mustern betroffen als der Mittellappen und die Lingua. Unter Berücksichtigung der Prävalenz und der Ausbreitung nahmen fokale oder ausgedehnte GGO im Laufe der Zeit ab, während das Milchglasmuster-Mosaikmuster pro Patient nach 12 Monaten signifikant zunahm.

Es gab eine signifikante negative Korrelation zwischen dem gesamten betroffenen Lungenvolumen (beliebiges Muster) und DLCOcorr sowie eine positive Korrelation zwischen der gesamten betroffenen Lungenfläche und ΔSpO_2 im 6MWT in der ersten CT-Untersuchung. FEV1 und FVC zeigten im CT eine nicht signifikante negative Korrelation mit dem Ausmaß des gesamten abnormen Lungenvolumens.

In Bezug auf spezifische Muster zeigte das Ausmaß der Traktionsbronchiektasen und Konsolidierungen die stärkste positive Korrelation mit ΔSpO_2 im 6MWT. Auch das Ausmaß der Bronchiektasen zeigte die stärkste negative Korrelation mit beeinträchtigtem DLCOcorr, gefolgt vom Ausmaß der Konsolidierungen. Der vorhergesagte FVC-Prozentsatz und der vorhergesagte FEV1-Prozentsatz waren signifikant mit dem Ausmaß der GGO assoziiert.

Zusammenfassung

Der Zweck dieser multizentrischen Kohortenstudie war die prospektive Beurteilung der Lungenfunktion und radiologischen Entwicklung bei Patienten 12 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion. Wir fanden heraus, dass 1 Jahr nach akutem COVID-19 Patienten, die einen schweren Krankheitsverlauf erlitten, im Vergleich zu Patienten mit leichtem oder mittelschwerem COVID dauerhaft niedrigere TLC- und DLCOcorr-Prozentsätze sowie eine niedrigere minimale Sättigung bei Anstrengung (6MWT) aufwiesen. Die Längsschnittanalyse zwischen 6 und 12 Monaten nach der akuten SARS-CoV-2-Erkrankung zeigte, dass Patienten, die auf der Intensivstation aufgenommen worden waren, eine intensivere Erholung der DLCOcorr aufwiesen und dass dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Laufe der Zeit abnahm, mit Ausnahme der minimalen

Sauerstoffsättigung bei Anstrengung. Während das Gesamtausmaß der radiologischen Erkrankung im Laufe der Zeit abnahm, nahmen das mosaikartige Schwächungsmuster und die Häufigkeit von „Arkaden“ im Vergleich zu anderen radiologischen Anomalien zu, was die Diskrepanz zwischen Lungenfunktionsmessung und radiologischen Bildmustern widerspiegelt. Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion zeigten auch mehr allgemeine und spezifische radiologische Anomalien.

Unsere Daten bestätigen, dass ein niedriger DLCO bei der Nachuntersuchung mit dem anfänglichen Schweregrad der Erkrankung zusammenhängt.

Insgesamt trägt unsere Studie zu den wachsenden Daten bei, die die Bedeutung der Nachsorge nach schwerem COVID-19 unterstreichen, mit Lungenfunktionstests, einschließlich der Messung von DLCO, beginnend etwa 3 Monate nach der akuten Erkrankung. Die Schwere der Lungenfunktionsstörungen nach akutem COVID-19 korrelierte mit radiologischen Anomalien nach 3 Monaten, aber die nachfolgenden Verläufe waren unklar. Unsere Daten deuten auf ein typisches CT-Muster bei Patienten nach COVID-19 hin. Wir identifizierten bei 47 % der Patienten mit verfügbarer CT-Bildgebung bei der einjährigen Nachuntersuchung ein mosaikartiges Muster mit perilobulären Milchglasveränderungen, Linien und Bronchiektasen. Diese Bildgebungsmuster wurden bereits 3 Monate nach der Infektion identifiziert, wobei die meisten Thorax-CT-Manifestationen im Verlauf bestehenblieben. Tatsächlich nahm ein modifiziertes mosaikartiges Muster sogar mit der Zeit zu. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass zugrunde liegende Anomalien nach Verbesserung der anfänglich vorherrschenden radiologischen Muster besser erkennbar werden, insbesondere Konsolidierungen oder Bereiche von Milchglas.

Pathophysiologische und immunologische Mechanismen, die zu einer anhaltenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion und radiologischen Auffälligkeiten nach COVID-19 führen, sind weitgehend unbekannt. In Bezug auf die radiologische Beteiligung könnte das mosaikartige Muster eine fleckige interstitielle Erkrankung, eine obliterative Erkrankung der kleinen Atemwege oder eine okklusive Gefäßerkrankung darstellen. Diese Vermutungen bedürfen jedoch weiterer wissenschaftlicher Abklärungen.