



Ergebnisprotokoll

Interministerielle Arbeitsgruppe Long COVID

2. Sitzung

Zeit: Montag, 5. Juli 2021, 14:00 bis 17:00 Uhr
Ort: Videokonferenz
Sitzungsleitung: Frau RL'in 323 Dr. Schwartz
Protokollführung: [REDACTED]

Teilnehmende:

BK: Herr Dr. Conrad
BMBF: Herr Dr. Goller, Frau Dr. Reichel
BMAS: Herr Biewer, Herr van Bruck, Frau Dr. Bordet, Herr
Schmidt-Schauerte
BMFSFJ: Frau Hornschild, Frau Lemke
BMEL: Frau Janßen
BMG UAL'in 32: Frau Becker
BMG Referat 212: Herr Petros, Frau Neumann
BMG Referat 223: Frau Zöphel
BMG Referat 224: Herr Weck
BMG Referat 323: Frau Dr. Schwartz, Frau Wittköpper, Herr Dr. Martens,
Frau Wagner, Herr Hellmich
BMG Referat 325: Herr Dr. Stracke
BMG Referat 514: Frau Dr. Lohmann
BMG Referat 614: Frau Dr. Mylius
BMG PG Koordinierung C: Frau Reitberger
19
RKI: Frau Dr. Scheidt-Nave, Frau Nübel
NAPKON: Herr Prof. Bahmer

Abwesend:

BMI: Frau Eckstein

Verlauf und Ergebnisse

TOP 1 Austausch über die Arbeitsweise der IMA

Frau Dr. Schwartz begrüßt alle Anwesenden. Nach Abfrage der Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden folgende Punkte besprochen:

- Das Protokoll der ersten Sitzung wird ohne Änderungen einvernehmlich angenommen.
- Nach einem Kabinettsbeschluss wird die Unterarbeitsgruppe „Pandemiebedingte psychische Belastungen von Kindern und Jugendlichen“ als interministerielle Arbeitsgruppe (IMA) „Gesundheitliche Folgen bei Kindern und Jugendlichen durch Corona“ weitergeführt. Der Teilnehmerkreis wird im Rahmen einer noch anstehenden internen Verständigung zwischen den co-federführenden Ressorts BMG und BMFSFJ festgelegt werden. Der Austausch zwischen beiden IMAs wird sich auf die Thematik Long-COVID fokussieren.
- Abweichend von dem ursprünglich vorgesehenen Zeitplan werden die Sitzungen dieser IMA von 2 auf 3 Stunden verlängert, insbesondere um externe Akteure integrieren und dem Beratungsprozess genügend Raum geben zu können.
- Die in der 1. IMA Long-COVID beschlossene Arbeitsdefinition von Long-COVID / Post-COVID Syndrom (PCS) wird bekräftigt. Dieses erweiterte Long-COVID Verständnis legt sowohl Langzeitfolgen nach einer schweren Erkrankung als auch Long COVID-Symptome im engeren Sinne zugrunde. In den kommenden Sitzungen sollen beide Gruppen behandelt werden.
- Die diskutierten Sachverhalte sollen nach Möglichkeit differenziert nach verschiedenen Untergruppen (Geschlecht, Altersgruppen, Berufs- und Bevölkerungsgruppen etc.) betrachtet werden.
- Folgender Verfahrensvorschlag wird konsentiert: Externe Experten geben in einem ersten Teil mit ihren Beiträgen der IMA einen Input. Dieser Input dient als Grundlage für die anschließenden IMA-internen Diskussionen. Die zu ladenden externen Akteure werden mit den jeweils thematisch zuständigen Ministerien abgestimmt. Eine Vorklärung erfolgt durch die fachlich zuständigen Einheiten. Das federführende BMG lädt im Anschluss formal ein. Das RKI, im Geschäftsbereich des BMG, nimmt in unterstützender Funktion auch an IMA-internen Diskussionen teil.
- In den internen Diskussionen sollen Probleme sowie Lücken identifiziert und analysiert werden, zudem sollen – wenn möglich – erste Lösungsoptionen aufgezeigt werden. Neben den mündlichen Beiträgen der Ressorts besteht die Möglichkeit, im Nachgang eine ergänzende schriftliche Stellungnahme abzugeben.
- Als Ergebnisdokumentation ist nach jeder Sitzung die Erarbeitung einer Synopse zum Themenschwerpunkt angedacht: Hier sollen neben einer kurzen Problembeschreibung die in Abstimmung mit den Ressorts denkbaren Lösungsoptionen aufgeführt werden.
- Um eine reibungslose Trennung der internen und externen Sitzungsanteile zu ermöglichen, wird im Rahmen der Webex-Konferenz eine technische Variante gewählt, die es ermöglicht, externe Teilnehmer über eine „Lobbyfunktion“ gezielt zuzuschalten oder von der Diskussion kontrolliert auszuschließen.

TOP 2 Impulsvortrag RKI

- **Was wissen wir über das Krankheitsbild Long-COVID und wo besteht Forschungsbedarf?**

Nach der Begrüßung der RKI-Vertreterinnen und von Herrn Prof. Bahmer (NAPKON) führt Frau Dr. Scheidt-Nave (RKI) in den Impulsvortrag unter dem Titel „Long COVID, Datenlage und Kenntnisstand zu Krankheitsbild, Verbreitung und Krankheitsverlauf“ ein.

Frau Dr. Scheidt-Nave trägt umfassend zu diversen Aspekten der Thematik Long COVID vor, insbesondere der Definition des Krankheitsbildes, möglichen Differentialdiagnosen und Abgrenzung anderer Krankheitsbilder (PIMS, ME/ CFS), der Symptomatik, möglichen Ursachen, Parallelen zu anderen Pandemien, der Epidemiologie, den bevorzugt betroffenen Patientengruppen, Risikofaktoren, Long COVID bei Kindern sowie den ökonomischen und psychosozialen Folgen dieser neuen Krankheitsentität (s. **Anlage 1**). Als Fazit der Ausführungen wird festgehalten:

- Die Datenlage ist heterogen. Dennoch ist sichtbar, dass eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. eine COVID Erkrankung mit gesundheitlichen Spätfolgen verbunden sein kann. Erste plausible Pathomechanismen für die beobachteten Symptome werden derzeit in der wissenschaftlichen Fachöffentlichkeit diskutiert.
- Es existiert ein erheblicher, weiterer Forschungsbedarf betreffend:
 - die Harmonisierung der Falldefinition und der Erhebungsinstrumente in Studien,
 - die Notwendigkeit „großer“ Studien (um eine Stratifizierung nach Merkmalen/Untergruppen (z.B. Alter) durchführen zu können),
 - die Erschließung von Sekundärdaten,
 - die Förderung des nationalen wie internationalen Austauschs (z. B. in Form von Plattformen),
 - die Diagnostik- und Therapieforschung.

TOP 3 Ergänzende Beiträge zu bereits laufenden Studien und Datenerhebungen:

- **NAPKON (Nationales Pandemiekohortennetz)**
- **BMBF**

- **NAPKON (Nationales Pandemie Kohorten Netz)**

Herr Prof. Bahmer trägt für das NAPKON vor (s. **Anlage 2**). Er berichtet über den Aufbau von Studienkohorten in drei Standorten zur längerfristigen Beobachtung von COVID-Erkrankten. Am Beispiel des Studien-Standorts Kiel wird über:

- den Stand der Patientenrekrutierung,
- den Aufbau der Untersuchungseinheit,
- die Charakteristika der Studienkohorte,
- präliminäre Daten zum Spektrum der Vorerkrankungen und dem beobachteten Spektrum von Long COVID Symptomen

berichtet. Ziele der Studie sind es, die Prävalenz von PCS in der Allgemeinbevölkerung zu erheben, den natürlichen, longitudinalen Verlauf des PCS auf Bevölkerungsebene zu beschreiben sowie prädiktive und protektive Faktoren zu identifizieren. Des Weiteren sollen Untersuchungsscores des PCS entwickelt und validiert werden, um die Schwere der Symptomatik gezielt objektivieren und quantitativ erfassen zu können. Die wissenschaftliche Analyse und Objektivierung der Symptomatik ist vor allem deshalb notwendig, da berichtete sub-

jektive Symptome in ihrer Ausprägung nicht notwendigerweise mit den dokumentierten Untersuchungsergebnissen übereinstimmen müssen. Schließlich sollen mögliche Folgemorbiditäten sowie chronische und latent auftretende Langzeitfolgen identifiziert werden.

- Des Weiteren berichtet Herr Prof. Bahmer über eine geplante Therapiestudie (POSOVAS), in deren Mittelpunkt die Prüfung stehen soll, ob die Verabreichung einer Impfung eine wirksame Therapie bei Long COVID PatientInnen ist.
- Herr Dr. Goller (BMBF) berichtet in seinem Vortrag über die aktuelle Förderrichtlinie für Forschungsvorhaben zu Spätsymptomen von COVID-19 (Long COVID). Er betont, dass es das Ziel dieses Förderschwerpunkts sei, im Sinne einer Momentaufnahme den aktuellen Wissensstand zu erschließen und für die Anwendung nutzbar zu machen. Dabei sollen keine neuen Kohorten entstehen, sondern vorhandene Daten mit Hilfe der Fördermittel ausgewertet werden.

Auch systematische Reviews seien denkbar. Mögliche Themen seien

- partizipative Forschung und zielgruppengerechte Information,
- Auswertung bestehender Kohorten,
- Charakterisierung der Spätsymptome,
- Pathophysiologie und Ursachen,
- Pilotstudien zu Therapiekonzepten, Pflege, Reha und
- Weiterentwicklung sektorübergreifender Versorgungsangebote.

Die laufende Ausschreibung umfasse ein Fördervolumen von 5 Mio. €; der Förderbeginn sei für Oktober dieses Jahres vorgesehen. Projektanträge können bis 14.07.21 eingehen, BMBF kann zu gegebener Zeit über den Stand der Förderrichtlinie berichten. Ergänzend erläutert Herr Dr. Goller weitere Förderaktivitäten des BMBF, wie z.B. das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) des BMBF (s. Anlage 3).

TOP 4 Gelegenheit zu Nachfragen zu den Vorträgen

- Im Rahmen der Diskussion stellt BMBF noch einmal klar, dass der aktuelle Förderschwerpunkt zu Long COVID auf die Auswertung bestehender Datenbestände fokussiert. Es sei z.B. nicht an die Schaffung neuer Kohorten zur Wissensgenerierung gedacht.
- BMG fragt das RKI, welche Struktur die koordinierende Forschungsplattform darstellen oder übernehmen kann. Als mögliche Struktur wird u.a. NUM genannt.
- Nachfrage von BMAS zu Biomarkern bei Long-COVID: Herr Prof. Bahmer betont, dass es derzeit keine etablierten Biomarker und auch kein etabliertes Set an Markern aus dem Blut zur Diagnostik oder Verlaufsbeobachtung von Long COVID gebe. Grundsätzlich könnten aber auch Untersuchungsergebnisse der Lungenfunktion oder der Echokardiographie Marker bzw. Hinweise darstellen, die für die klinische Diagnostik und Verlaufsbeobachtung hilfreich sein können.
- Nachfrage von BMG an Herrn Prof. Bahmer: Ist es bei der POSOVAS-Studie denkbar, dass eine Besserung von Long-COVID-Beschwerden nach Impfung eine Art von Placebo-Effekt darstellt? Antwort: Dies kann nicht ausgeschlossen werden.

TOP 5 Erste Einschätzungen aus dem Ressortkreis zu Daten- und Erkenntnislücken und möglichem Forschungsbedarf

- Im Rahmen der Diskussion greift BMG folgende Problemfelder auf:
 - Fehlende internationale Falldefinition als Forschungsgrundlage ist problematisch, die Beschleunigung der Beratungen in der WHO aber vermutlich schwierig,
 - Probleme mit der heterogenen Datenlage zu manifesten Long COVID Folgen und Folgeerkrankungen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten,
 - die noch schlechtere Datenlage bei Kindern/Jugendlichen zu Long COVID,
 - offene Harmonisierungsfragen, fehlende Standards zu Long COVID,
 - der ungenügende Austausch durch Forschungsplattformen und
 - besonders betroffene Berufsgruppen (z.B. Pflegekräfte).

- Hinsichtlich einer Nachfrage des BMBF zu der weiteren Erforschung von **Chronic Fatigue Syndrome (CSF)** und Long Covid wird seitens BMG darauf hingewiesen, dass eine differenzierte wissenschaftliche Betrachtung dieses Aspekts durch Studien (IQWiG, BMG-Förderung einer Studie der Charité von Prof. Scheibenbogen) bereits gewährleistet sei. Deshalb sollte dieser Aspekt im Rahmen der IMA nicht weiter vertieft untersucht werden.

- BMG greift das Problemfeld der **Sekundärdaten-Analyse** auf: Es sei wichtig, auf der Basis von Sekundärdaten zu belastbaren Analysen und einer aussagekräftigeren Bündelung aller Forschungsdaten zu kommen. Es wird angeregt, dass auch BMBF diesen Aspekt adressiere.

- Zudem erhebe sich die Frage, auf welcher Ebene (national, europäisch oder international) eine **Forschungsplattform** (z.B. zur Harmonisierung von Erhebungsinstrumenten) etabliert werden solle. Das NUM stelle bereits eine etablierte und gute Forschungsplattform dar, sei jedoch auf Universitätsklinika beschränkt. Forschung im ambulanten Setting müsse aber auch berücksichtigt werden. Es wird angeregt, neben der nationalen auch die internationale Ebene, insbesondere die EU, zu berücksichtigen. Bevor auf nationaler Ebene neue Strukturen geschaffen werden, müsste geklärt werden, ob internationale Formate bereits bestehen und eher genutzt werden sollten.
Nach Diskussion dieses Punkts wurde festgestellt, dass eine Austauschplattform prinzipiell sinnvoll, vor einer Realisierung aber die Klärung einer Reihe von Fragen notwendig sei.

- Die Klärung definitorischer Fragen (insbesondere im Rahmen der WHO) könne nicht abgewartet werden, sondern man müsse zeitnah agieren.

- Hinsichtlich des weiteren Vorgehens bei der Verbesserung der Datenlage zu Long COVID bei Kindern und Jugendlichen bittet BMG das BMFSFJ um Einschätzung, ob die Dresdener Studie ausreichend sei oder spezifische Fragestellungen hier noch anderweitig adressiert werden müssten.
Hierzu wird eine schriftliche Rückmeldung zugesagt.

- BMG greift schließlich die Frage der Betroffenheit spezifischer Berufsgruppen auf. Auf die Frage nach gesicherten Erkenntnissen zu Ausfällen berichtet BMAS über öffentliche Aussagen seitens der Unfallversicherungsträger, es seien dort allein an anerkannten Berufskrankheiten Ende Juni 2021 ca. 90.000 Fälle bekannt. Die am stärksten betroffene Gruppe sei im Bereich der Gesundheits- und Altenpflege. RKI gibt auch hier eine heterogene Studienlage zu Bedenken: Nach Adjustierung in Bezug auf den sozioökonomischen Status gebe es Hinweise darauf, dass Angehörige der Gesundheitsberufe nicht häufiger von Long-COVID betroffen sind als die Allgemeinbevölkerung.

TOP 6 Zusammenfassung und Ausblick

- BMG bedankt sich für die rege Diskussion und stellt nochmals die Leitfragen der IMA in den Raum: Was wissen wir? Was wissen wir nicht? Wo sind Defizite? Wo sollten wir handeln? Priorisierung? Gibt es Vorschläge und ggf. Gegenvorschläge?
In diesem Sinne wird BMG neben dem Protokoll auch eine entsprechende Synopse erstellen und diese im Ressortkreis abstimmen.



IMA Long-COVID, 2. Sitzung
im BMG am 05.07.2021

Long COVID

Datenlage und Kenntnisstand zu Krankheitsbild,
Verbreitung und Krankheitsverlauf

Christa Scheidt-Nave, Birga Maier,
Agata Mikolajewska, Julia Nübel
Robert Koch-Institut, Berlin

Anlage I:
Vortrag RKI



Übersicht

- **Krankheitsbild**
 - Begriffsklärung, Falldefinition
 - Symptome, mögliche Ursachen
- **Epidemiologie**
 - Datenlage
 - Häufigkeit und besonders betroffene Gruppen
 - Risiko- und Schutzfaktoren
 - Krankheitsverlauf und Krankheitsfolgen
- **Fazit zu Datenlage und Forschungsbedarf**



Übersicht

- **Krankheitsbild**
 - Begriffsklärung, Falldefinition
 - Symptome, mögliche Ursachen
- **Epidemiologie**
 - Datenlage
 - Häufigkeit und besonders betroffene Gruppen
 - Risiko- und Schutzfaktoren
 - Krankheitsverlauf und Krankheitsfolgen
- **Fazit zu Datenlage und Forschungsbedarf**



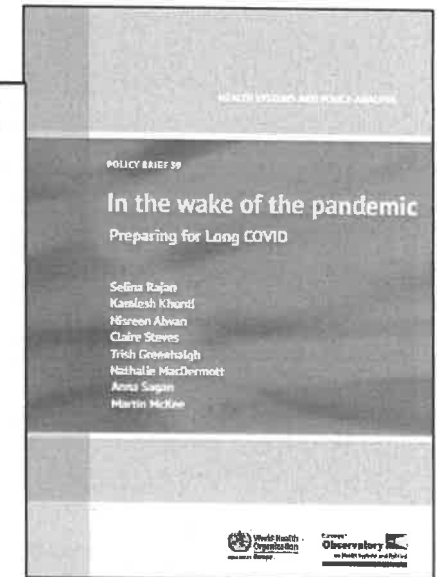
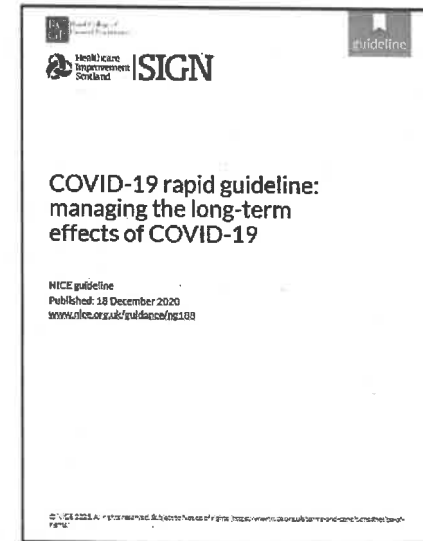
Begriffsklärung – Was ist Long COVID?

- Gesundheitliche **Langzeitfolgen** einer SARS-CoV2-Infektion
- Begriff **Long COVID** zunächst von Erkrankten selbst geprägt
- Andere Begrifflichkeiten wie „COVID Long Haulers“, „Post-COVID-19-Syndrom“
- Gesundheitliche Beschwerden und gesundheitsbedingte Beeinträchtigungen, **die Wochen und Monate nach SARS-CoV-2-Infektion noch vorliegen, auch bei leichten oder fehlenden COVID-19 Symptomen und zuvor gesunden Personen**
- Kein einheitliches Krankheitsbild
- Bislang keine klinische Falldefinition (WHO Arbeitsgruppe aktiv)



Long COVID – aktuelle Falldefinition

- **Akute Krankheitsphase von COVID-19:**
Symptome einer COVID-19-Erkrankung innerhalb von 4 Wochen nach einer gesicherten Infektion/ Krankheitsbeginn
- **Postakute Krankheitsphase von COVID-19:**
Persistieren oder Wiederauftreten von Symptomen innerhalb von 4-12 Wochen nach Infektion/ Krankheitsbeginn
- **Post-COVID-19 Syndrom:**
Symptome, die mehr als 12 Wochen seit Infektion/ Krankheitsbeginn bestehen bzw. nach mehr als 12 Wochen auftreten, und nicht anderweitig erklärt werden können



WHO/Europe 2021

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>



Long COVID – Erfassung im ICD-10-GM-Kodierungssystem

- **U08.9: COVID-19 in der Eigenanamnese, nicht näher bezeichnet**
 - Frühere, bestätigte Coronavirus-19-Krankheit, die zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führt. Die Person leidet **nicht mehr** an COVID-19.
- **U09.9: Post-COVID-19-Zustand, nicht näher bezeichnet**
 - Aktueller, anderenorts klassifizierter Zustand in Zusammenhang mit vorausgegangener COVID-19-Erkrankung – **nicht** zu verwenden, wenn COVID-19 noch vorliegt

Quelle: https://www.kbv.de/media/sp/PraxisInfo_Coronavirus_Kodieren.pdf



Long COVID – Abgrenzung von subakuten Komplikationen

- **„Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) oder Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) – (U10.9 im ICD-10-GM-Kodierungssystem)**
 - Hochakutes Krankheitsbild mit Kreislaufversagen, Entzündungszeichen und Thromboembolien, meist 14 Tage nach SARS-CoV-2-Infektion, etablierte Diagnosekriterien (WHO), intensivmedizinische Betreuung, rasche Erholung, selten Langzeitfolgen

Quellen: Armann J et al. 2021 (medRxiv preprint); Register der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (<https://dgpri.de/pims-survey-update/>)



Long COVID – Abgrenzung von nicht COVID-19-spezifischen Krankheitsbildern

- **Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome (ME/CFS)**
 - Chron. Erschöpfung (Fatigue), schwere körperliche und kognitive Beeinträchtigung, typische Verschlechterung nach leichter Anstrengung
 - Häufig nach Virusinfekten beobachtet, bislang unklare Ursache, international etablierte klinische Diagnosekriterien

- **Weitere Krankheitsbilder mit überlappender Symptomatik**
 - z. B. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), Post-Intensiv-Care-Syndrom (PICS), posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)

Quellen: Yong SJ. Infect Dis (Lond) 2021; Kedor C et al. 2021 (medRxiv preprint)

Long COVID – Symptome

Häufigste Symptomenkomplexe

- Erschöpfung (Fatigue), Muskelschmerzen
- Konzentrationsschwäche („Brain Fog“)
- Kurzatmigkeit, Husten

Weitere Symptome

- Depressivität, Angst
- Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen
- Thromboembolien
- Nierenfunktionsstörungen
- Bluthochdruck, Diabetes mellitus

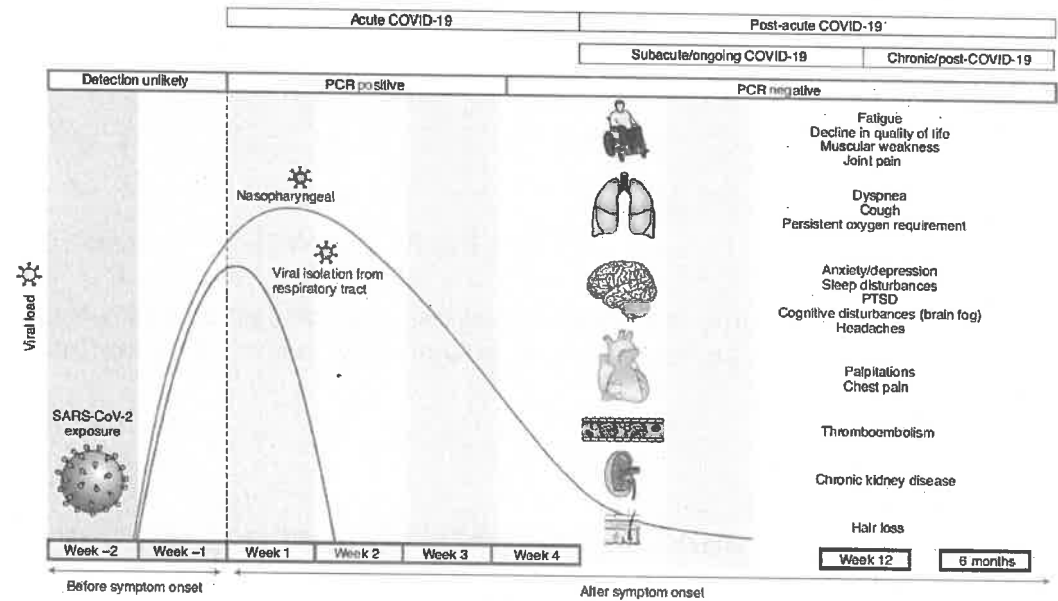


Fig. 1 | Timeline of post-acute COVID-19. Acute COVID-19 usually lasts until 4 weeks from the onset of symptoms, beyond which replication-competent SARS-CoV-2 has not been isolated. Post-acute COVID-19 is defined as persistent symptoms and/or delayed or long-term complications beyond 4 weeks from the onset of symptoms. The common symptoms observed in post-acute COVID-19 are summarized.

Quelle: Nalbandian et al. Nature Med 2021



Long COVID – mögliche Ursachen

- Langzeitfolgen auch bei früheren Pandemien beobachtet
- Mehrere Hypothesen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2
- **Chron. Entzündung und Verschlüsse der kleinen Gefäße (Mikrothromben) infolge anhaltender Reaktion des Immunsystems bei Viruspersistenz oder Aktivierung von Autoimmunreaktionen**
 - Autopsie- und MRT-Daten zeigen entsprechende Organschädigungen, vor allem in Organen mit hoher ACE-Rezeptordichte (z. B. Lunge, Herz, Gehirn, Niere); neue Hypothese: Hirnstammschäden
- Nachweis anhaltender Veränderungen in Größe und Verformbarkeit von Blutzellen nach COVID-19 mit möglicher Relevanz für Sauerstoffversorgung (Erythrozyten) und Immunfunktion (Leukozyten)
- Aktivierung Epstein-Barr-Virus-Infektionen

Quellen: Lam MHB et al. Arch Intern Med 2009; Honigsbaum M, Krishnan L. Lancet 2020; Hoffman LA, Vilensky JA. Brain 2017; Puntmann VO et al. JAMA Cardiol 2021; Yong SI. ACS Chem Neurosci 2021; Kubánková M Biophysical Journal 2021; Gold JE et al. Pathogens 2021



Übersicht

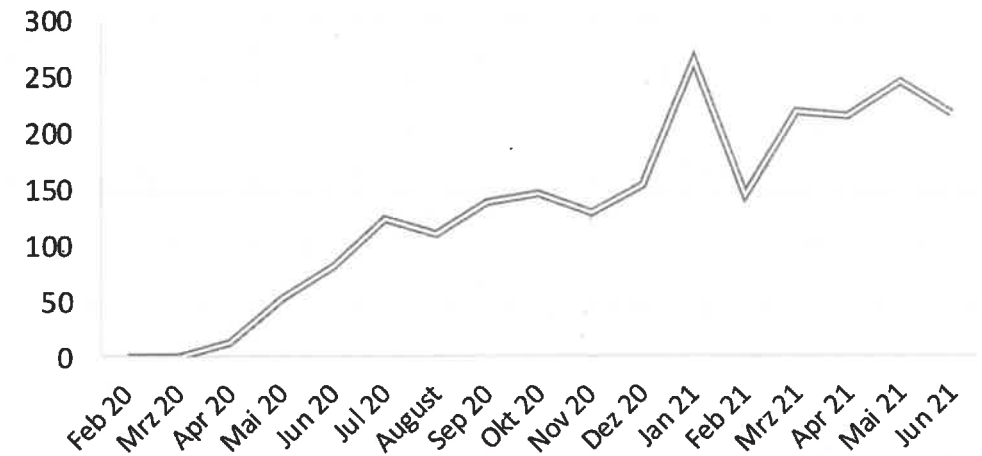
- **Krankheitsbild**
 - Begriffsklärung, Falldefinition
 - Symptome, mögliche Ursachen
- **Epidemiologie**
 - Datenlage
 - Häufigkeit und besonders betroffene Gruppen
 - Risiko- und Schutzfaktoren
 - Krankheitsverlauf und Krankheitsfolgen
- **Fazit zu Datenlage und Forschungsbedarf**



Epidemiologie Long COVID – Datenlage

- **Thematik zunächst vor allem präsent in sozialen Medien**
- **Seit Mitte 2020 zunehmende wiss. Publikationen, große Unterschiede in:**
 - Falldefinition
 - Datenquelle
 - Studiendesign
 - Dauer der Nachbeobachtung
 - Art und Anzahl der erfassten Gesundheitsprobleme
 - Einschluss von Kontrollgruppen

LITERATUR ZU LONG-COVID





Epidemiologie Long COVID – Häufigkeit bei Erwachsenen

▪ **Selbstberichtete Symptome**

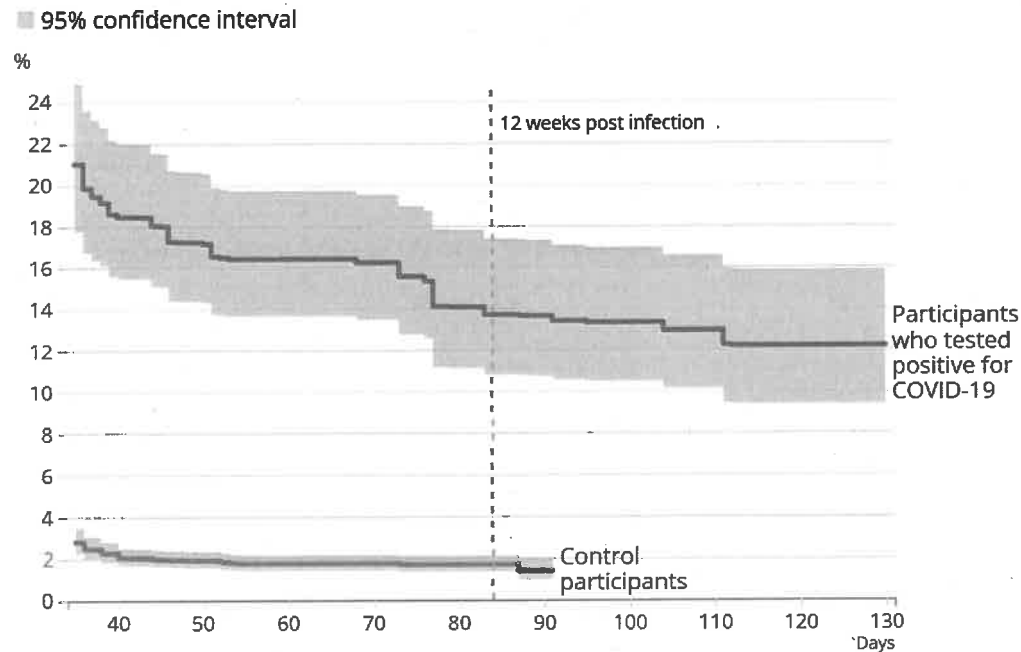
- Systematische Bestandsaufnahme zu COVID-19-Studien mit 68 Originalarbeiten identifiziert 32 Studien zur Häufigkeit von Symptombelastung ≥ 12 Wochen nach Infektion/Erkrankung
- Ergebnisse schwanken zwischen **2%** bei Personen mit milder bzw. moderater COVID-19-Erkrankung und **86%** bei zuvor hospitalisierten Personen mit schwerem Verlauf

Quelle: Nittas V, Puhan M. Report to the Swiss Federal Office of Public Health 2021



Epidemiologie Long COVID – Häufigkeit bei Erwachsenen

Selbstberichtete Symptome – COVID-19 Infection Survey, UK



Anteil der Studienteilnehmenden mit mind. 1 von 12 erfragten Symptomen seit Infektionsbeginn
26. April 2020 bis 6. März 2021

- > 5 Wochen nach Infektion: 21,0 %
- > 12 Wochen nach Infektion: 13,7 %

Quelle: Office for National Statistics, Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021

(<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/Prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021#duration-of-reported-symptoms-following-confirmed-coronavirus-covid-19-infection>)



Epidemiologie Long COVID – Häufigkeit bei Erwachsenen

- **Selbstberichtete Symptome – REACT-2 Studie, UK**
 - 508.707 Personen, davon **76.155 selbstberichtete, symptomatische COVID-19-Fälle** (basierend auf Selbsttest, berichteten Symptomen und Symptombeginn)
 - **≥ 12 Wochen: Abfrage von 29 Symptomen**
 - Bei **37,7%** der symptomatischen COVID-19-Fälle besteht mind. ein persistierendes Symptom, bei **14,8%** bestehen mind. 3 Symptome
 - Bei **mehr als 2 Millionen Erwachsenen in England** besteht mind. ein persistierendes Symptom **≥ 12 Wochen (5,8%)**, bei **fast einer Million (2,2%)** bestehen mind. 3 Symptome

Quelle: Whitaker et al. Working Paper REACT-2-Studie (<https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/89844>)



Epidemiologie Long COVID – Häufigkeit bei Erwachsenen

▪ Sekundärdatenanalysen

- Analyse von Versichertendaten USA (Veterans Health Administration): Versicherte mit SARS-CoV-2-Infektion haben bis 6 Monate nach Infektion im Vergleich zu nicht Infizierten eine **1,6-fach höhere Mortalitätsrate** und eine **1,2-fach höhere Inanspruchnahme** ambulanter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen und einen erhöhten Medikationsbedarf
- Weitere Analyse von Versichertendaten in den USA (TriNetX Analytic Network): Inzidenz für psychische und neurologische Erkrankungen nach COVID-19-Erkrankung bis 6 Monate nach Infektion **33,6 % (12,8 % Erstdiagnosen)**; Inzidenzen deutlich höher als bei Kontrollgruppen mit Influenza oder anderen akuten Atemwegserkrankungen
- Nachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 von 6 Monaten nach Hospitalisierung in Deutschland: **90-Tage Mortalität: 28%; 180-Tage-Mortalität: 30%** (52% für ≥ 80 Jährige, 53% für invasiv Beatmete); Re-Hospitalisierungsrate: **27%**

Quellen: Al-Aly et al. Nature 2021; Taquet M et al. Lancet Psychiatry 2021; Günster C et al. 2021 (medRxiv preprint)



Epidemiologie Long COVID – besonders betroffene Gruppen

- Weibliches Geschlecht
- Mittleres Lebensalter, teilweise auch Zunahme im Altersgang berichtet
- Soziale Deprivation
- Beschäftigung im Gesundheitswesen
- Adipositas
- Rauchen
- Chronische Vorerkrankungen
- Psychische Vorerkrankungen (insbesondere für psychische Symptome)
- Schwere der COVID-19-Erkrankung (höhere Anzahl von Symptomen in der akuten Phase der Infektion, Hospitalisierung), teilweise auch hier kontroverse Beobachtungen
- Ethnizität (inkonsistente Ergebnisse, Studien bislang in „high income“ Ländern)

Quellen: Office for National Statistics (<https://www.ons.gov.uk>); Logue et al. JAMA NetwOPEN 2021; Whitaker et al. Working Paper REACT-2-Studie (<https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/89844>); Sudre et al. Nature Medicine 2021; Augustin et al. The Lancet Regional Health - Europe 2021; Shanbehzadeh et al. Journal of Psychosomatic Research 2021; Ayoubkhani, D. et al: BMJ 2021; DaughertySE et al. BMJ 2021

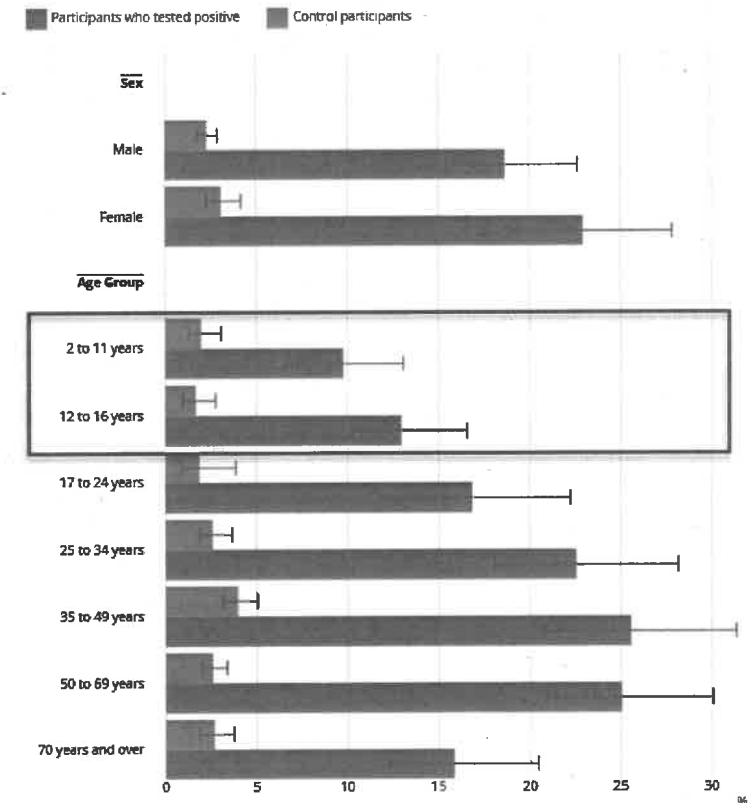


Epidemiologie Long COVID – Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen

- COVID-19 Infection Survey, UK
- Persistierende Symptome mindestens 5 Wochen nach einem positiven Test für COVID-19 auch bei Kindern und Jugendlichen deutlich höher als in der Kontrollgruppe
- Weniger häufig als bei Erwachsenen
- Kleinere, selektionierte Studien ohne Kontrollgruppe berichten höhere Prävalenz anhaltender Symptome

Quelle: Office for National Statistics, Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021

(<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/Prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021#duration-of-reported-symptoms-following-confirmed-coronavirus-covid-19-infection>)





Epidemiologie Long COVID – Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen

- Studie aus Deutschland bei 1560 Schülerinnen und Schülern (mittleres Alter 15. J.) beobachtet **keine** unterschiedliche Symptombelastung nach SARS-CoV-2-AK-Status (12% seropositiv)

Quelle: Blankenburg et al. 2021 (medRxiv preprint)

- Ergebnisse bestätigt durch ähnliche Studien bei Schulkindern in der Schweiz und UK sowie einer Analyse von Versorgungsdaten in den USA

Quellen: Radtke et al. 2021 (medRxiv preprint); Molteni et al. 2020 (medRxiv preprint); Chevinsky et al. Clin Infect Dis 2021

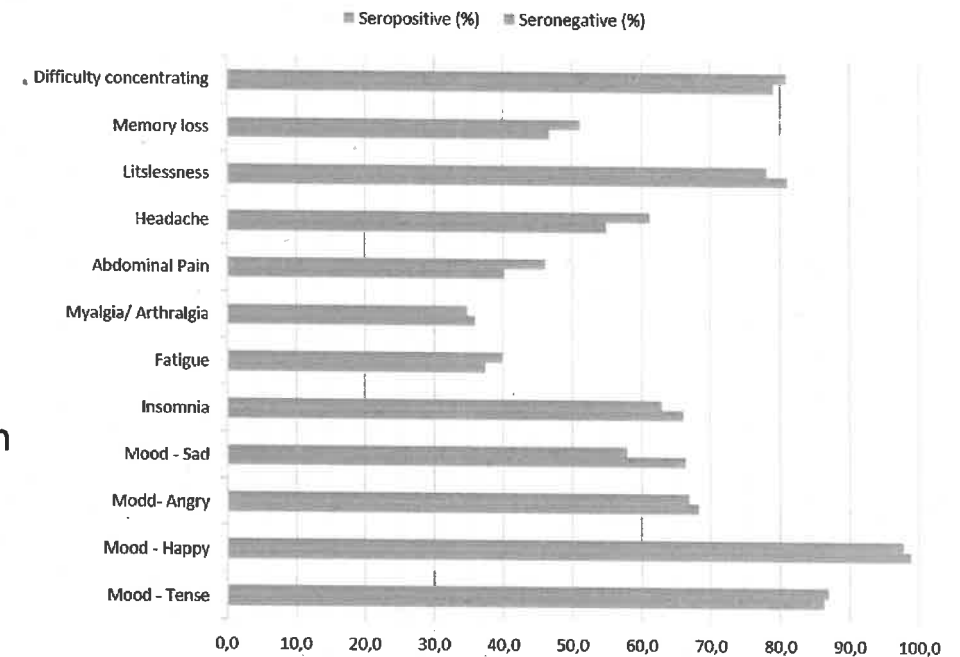


Abbildung: Prävalenz von kognitiven, affektiven und Schmerzsymptomen nach SARS-CoV-2-AK-Status (Blankenburg et al. 2021)



Epidemiologie Long COVID – Krankheitsfolgen

- **Systematische Übersichtsarbeit zu Long COVID (11 Reviews, 67 Originalarbeiten)**
 - 15% der Originalarbeiten erfassen Arbeitsunfähigkeit
 - auch nach leichter oder moderat verlaufender COVID-19-Erkrankung sind 12%-23% bis zu 7 Monate später noch arbeitsunfähig
 - Bis zu 45% sind auch nach 3 Monaten eingeschränkt arbeitsfähig
- **Online Survey zu psychosozialen Folgen**
 - Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Partnern und Familienangehörigen von Personen nach COVID-19, mittlere Nachbeobachtungszeit von 13 Wochen

Quellen: Nittas V, Puhan M. Report to the Swiss Federal Office of Public Health 2021; Shah R et al. BMJ Open 2021



Long COVID – Fazit zur Datenlage

- Heterogene Studienlage zur Epidemiologie erschwert Ergebnissynthese zu Häufigkeit, Art und Dauer von Langzeitfolgen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen
- Ergebnisse aus systematischen Reviews und kontrollierten Längsschnittstudien mit Kontrollgruppen sowie Analysen von Versorgungsdaten belegen Auswirkungen auf Lebensqualität, medizinischen Versorgungsbedarf, Arbeits- und Funktionsfähigkeit im Alltag
- Gesundheitliche Langzeitfolgen sind plausibel aufgrund der Erfahrungen mit früheren Pandemien und werden unterstützt durch aktuelle Ergebnisse zu möglichen Mechanismen
- Bislang keine ausreichende Weiterbeobachtung zur Reversibilität von Folgen



Long COVID – Fazit zum Forschungsbedarf

- Harmonisierung Falldefinition und Erhebungsinstrumente (Klinische Endpunkte, Fragebogen, Untersuchungsdaten, etc.)
- Große bevölkerungsrepräsentative Längsschnittstudien mit langer Nachbeobachtungszeit, Einschluss von Kontrollgruppen
- Erschließung geeigneter Sekundärdaten
- Plattform für Ergebnisaustausch national und international
- Zentrale Fragestellungen
 - Einfluss auf Lebensqualität, Funktion im Alltag, Pflegebedarf
 - Langzeitfolgen bei Kindern und Jugendlichen, älteren Menschen
 - Entwicklung und Evaluation von Beratungs- und Versorgungsangeboten
 - Ursachen- und Therapieforschung

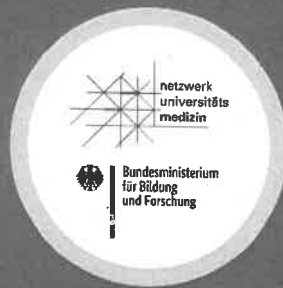


Long-COVID – aktuelle Studien in Deutschland

- **Patientenkohorten**
 - Nationales Pandemie Kohorten Netz an den Universitätskliniken (NAPKON) als Teil des Netzwerk Universitätsmedizin zur Erforschung von COVID-19 (NUM)
 - Universitätsklinikum Köln (Augustin et al. 2021), LMU (Rauch et al. 2021)
 - Kooperationsnetzwerk Chronic Fatigue Centrum der Charité
 - PIMS-Register und Long COVID Survey der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden in Kooperation mit der DGPI
- **Bevölkerungsbezogene Kohortenstudien mit Kontrollgruppe**
 - NAPKON-POP/COVIDOM Studie
 - NAKO, RKI (geplante Studien)
- **Sekundärdatenanalysen** (Günster et al. 2021; weitere in Planung)
- **Ursachen-, Therapieforschung** (z. B. Kubánková M et al. 2021; Hohberger et al. 2021)



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



NAPKON

Populationsbasierte Plattform (POP) – Stand, Ausblick, Perspektiven

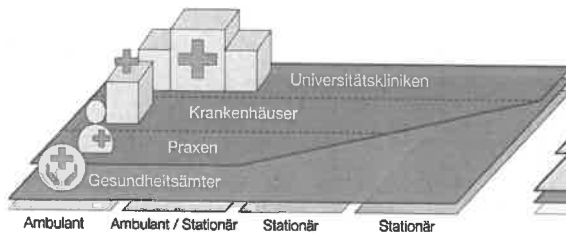
Prof. Dr. Thomas Bahmer, UKSH Kiel, Medizinische Klinik I
(Direktor: Prof. Dr. Stefan Schreiber)

05.07.2021

Anlage I:
Vortrag NAPKON

NAPKON-Kohortenplattformen

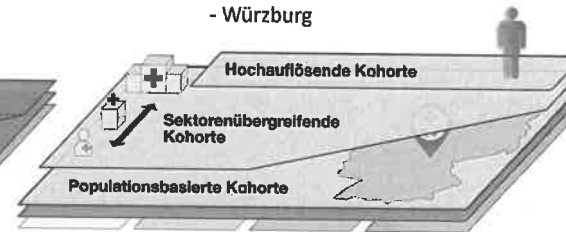
Versorgungsebenen: In die Versorgung infizierter Patient*innen involvierte Institutionen



Populationsbasierte Kohortenplattform (POP)

> COVIDOM-Studie mit den Standorten

- Kiel
- Berlin
- Würzburg



SÜP: J Janne Vehreschild

HAP: M Witzenrath

POP: S Schreiber

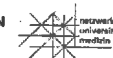
(Frankfurt)

(Berlin)

(Kiel)



NAPKON
NATIONALES
PANDEMIE
KOHORTEN
NETZ



POP: Standorte und Rekrutierungsstand

3 Rekrutierungsstandorte

Kiel

- Stefan Schreiber
- Wolfgang Lieb
- Michael Krawczak
- Thomas Bahmer

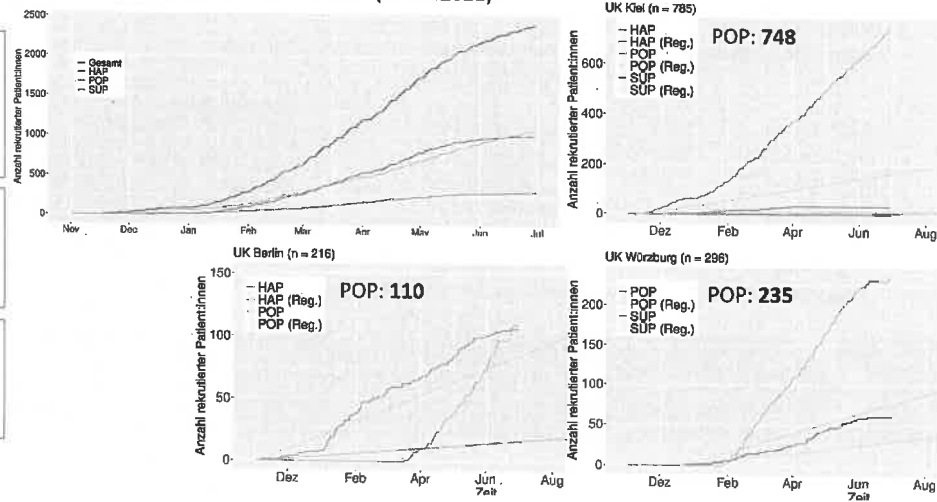
Würzburg

- Peter Heuschmann
- Jens-Peter Reese
- Stefan Störk

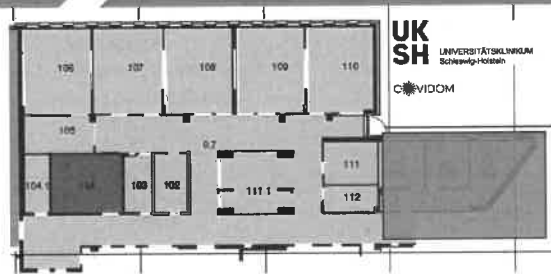
Berlin

- Thomas Keil
- Martin Witzernath
- Thomas Zoller

1047 Studienteilnehmer POP (30.06.2021)



POP/COVIDOM – Studienstandort Kiel



Ablauf

- Registrierung, Aufklärung, Einwilligung (15min)
- Bioprobenentnahme (15min)
- Organmodule, Anamnese, Fragebögen
 - 6 x 40min = 4h
 - 7 x 40min = 4h 40min (wenn >65 Jahre: Geriatriemodul)
 - ggf. Komplettierung der standardisierten Fragebögen im Nachgang

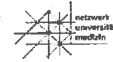
GESAMTDAUER: 5h

Organmodule

- Kardiologie/Angiologie (Raum 104)
- Hepatologie (Raum 105)
- Anthropometrie (Raum 107)
- HNO/ Chemosensorik (Raum 108)
- Neurologie (Raum 109)
- Pneumologie (Raum 110)
- Geriatrie (Raum 111)

Interdisziplinäre Module

- Arztgespräch/ Befundbesprechung (Raum 106)
- Bioprobenentnahme (Alle Räume)
- Anamnese/ Fragebögen (Alle Bereiche)
 - Inkl. Psychische Gesundheit/ Sozioökonomie
- Registrierung (Raum 111.1)



Charakteristika

Deskription		n=667
Geschlecht	(W/M/D)	377 (56,4%) / 290 (43,4%) 1 (0,2%)
Alter (Jahre)		48,3 (15,9)
BMI (kg/m ²)		26,9 (5,2)
Berufstätigkeit	Voll-/Teilzeit	471 (70,5%)
	Mini-Job	28 (4,2%)
	n. erwerbstätig	141 (21,1%)
<i>Schüler/Studenten/Rentner</i> 109		<i>Arbeitssuchend</i> 11
Schulabschluss	(Fach-)Abitur	347 (54,6%)
	Realschule	194 (30,5%)
	Hauptschule	69 (10,9%)
	Kein	4 (0,6%)
Staatsangehörigkeit	D	626 (97,8%)
Geburtsland	D	597 (93,9%)

Bekannte Erkrankungen		N=667
Lunge	J/N	115 (17,2%) / 546 (81,7%)
HKL	J/N	205 (30,7%) / 458 (68,6%)
Diabetes	J/N	33 (5,2%) / 604 (94,2%)
Rheuma/Immunol.	J/N	53 (7,8%) / 604 (90,4%)
Neuro/ Psych	J/N	198 (29,6%) / 463 (69,3%)

Diagnostik		
Testgrund	Symptome	467 (72,9%)
	Keine Symptome	163 (25,4%)
Veranlasser	Hausarzt	263 (41,4%)
	Gesundheitsamt	159 (25,0%)
	Kass. Notdienst	41 (6,5%) (...)
Zeit zw. Test und Erstbefragung (Studie)	[Tagen]	274 (70)

Akutphase

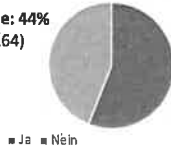
Symptome in Akutphase	N=667
Symptome I/N	607 (94,7%) / 34 (5%)
Husten	403 (66%)
Geschmacksstörung	406 (67%)
Gliederschmerzen	429 (71%)
Geruchsstörung	401 (66%)
Kopfschmerzen	429 (71%)
Fieber	373 (62%)
Dyspnoe	341 (56%)
Halsschmerzen	368 (61%)
Muskelschmerzen	346 (57%)
Schüttelfrost	290 (48%)
(...) Verwirrtheit	119 (20%)

Initialsymptome			
Husten	184 (28%)	Schüttelfrost	122 (18%)
Fieber	195 (29%)	Muskelschmerzen	136 (20%)
Gliederschmerzen	212 (32%)	Geschmack	89 (13%)
Kopfschmerzen	195 (29%)	Geruch	83 (12%)
Halsschmerzen	176 (26%)	Laufende Nase	102 (15%)

Behandlung wegen Corona	
Ja/Nein	179 (27%) / 487 (73%)
Zuhause	125 (18,7%)
Stationär (KH)	55 (8,2%)
Intensivstation	16 (2,4%)
Beatmet	7 (1,0%)

Derzeit noch Symptomatisch?

Keine: 44%
(n=264)



Symptome: 56%
(n=339)

Symptome aktuell	
Geruchsstörung	115 (33,9%)
Kurzatmigkeit	118 (34,8%)
Geschmacksstörung	115 (33,9%)
Kopfschmerzen	63 (18,5%)
Schwindel	62 (18,3%)
Muskelschmerzen	54 (15,9%)
Brustschmerzen	46 (13,5%)
Verwirrtheit	45 (13,2%)
(...) Andere	136 (41,3%)

Dauer bis
Symptombfreiheit:
33d (SD 50)

Dauer der AU:
34,2d (SD 55)

Gesundheitszustand
VAS 0-100: 72,8

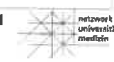
Dauer bis
Wiedererlangung
Leistungsfähigkeit:

- <2 Wo: 102 (17%)
- 2-4 Wo: 101 (17%)
- 4Wo-2Mo: 77 (13%)
- >2 Mo: 56 (15%)
- Nicht: 227 (38%)

Arztbesuche seit Infektion?		>1
Hausarzt	463 (68%)	302 (73%)
Pneumologe	116 (19%)	45 (30%)
Kardiologie	112 (18%)	40 (29%)
HNO	113 (18%)	39 (28%)
Andere	252 (41%)	


 Zentrum
für Bildung
und Forschung


NAPKON
 NATIONALES
 PANDEMIE-
 SCHWELLEN-
 NETZ


 Netzwerk
 universitärer
 Medizin

CFS Screening

Fatigue aktuell

Nr.	haben Sie seit Ihrer Coronainfektion oder während der folgenden erhaltenden Erkrankung?	Nein	Ja, leicht	Ja, mäßig	Ja, stark
1	Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Fatigue (chronische Erschöpfung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Konzentrationsstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Schlafstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Schlaf ist nicht erholsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Halschmerzen/Halssteifigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Ortopädisches Gestühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Depressivität/Angebot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<small>Hierbei sind die Fragen 1-12. Mindestens einmal „Ja“ unter zu Frage 13. und 14. Anmerkung: Wählt die Fragebogen hier</small>					
13	Nehmen alle oder einige der oben angegebenen Beschwerden nach heftiger körperlicher Belastung zu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Für wie viele Stunden nehmen die Beschwerden es Schwere zu?	<input type="checkbox"/> 0 Stunden	<input type="checkbox"/> 1-4 Stunden	<input type="checkbox"/> 5-8 Stunden	<input type="checkbox"/> > 8 Stunden

Orientierende Auswertung:

- Frage 2 (Fatigue): 221 (34,8%) mind. Mäßig
- Frage 3 (Konzentration): 373 (68,6%) mind. Leicht
- Frage 7 (KopfSx): 228 (35,8%) mind. Leicht
- Frage 8 (MuskelSx): 181 (29,3%) mind. Leicht
- Frage 10 (GelenkSx): 205 (32,3%) mind. Leicht
- Frage 13 (Zunahme): 256 (48,6%) mind. Leicht

MFI-20

**Gesamt: 44,3 ± 16,2
(Männer)**

Norm*: 37,9
75-Perz: 47

**Gesamt: 52,1 ± 17,7
(Frauen)**

Norm*: 40,9
75-Perz: 52

*Schwarz R et al, Onkologie 2003,
Fatigue in the General Population

- **Frage 2 (Fatigue) UND Frage 3 Konzentrationsstörung** mind. „Ja, mäßig“ oder „Ja, leicht“
- **Mindestens ein der Fragen 7 (Kopf-), 8 (Muskel-) oder 10 (Gelenkschmerz)** mit mind „Ja, leicht“
- **Zunahme der Beschwerden unter leichter Belastung (13)**

Organmodule

HNO

- Diskrimination und Identifikation wenig beeinträchtigt
- Deutliche Verschiebung der Riechschwelle
- Keine Auffälligkeiten in der nasalen Endoskopie

Neurologie (Akutphase)

- Denkstörung 309 (46%)
- Sprachst. 135 (21%)
 - Wortfindung 120 (87%)
 - Aussprache 31 (23%)
 - Verständnis 34 (25%)

Aktuell neurologische Auffälligkeiten n=420 (63%)

- Denkstörung 228 (54%)
- Sprachstörung 120 (29%)
- Ment. Fatigue 168 (40%)
- Körp. Fatigue 180 (43%)
- Fatigability 253 (60%)

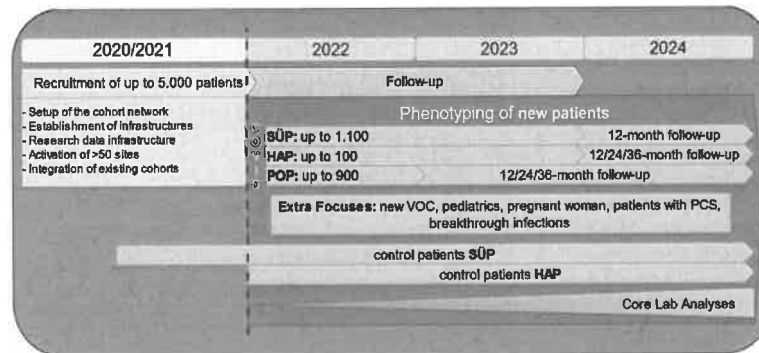
Pneumologie

- Keine obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörungen
- Normale/ grenzwertige Diffusionskapazität
- Keine erhöhte Atemwegsentszündung
- "Small Airway Dysfunction" (!?)
- Dyspnoe
 - Atemnot bei schnellem Gehen in der Ebene oder geringer n=143 (25%)
 - Unbehagen Atemgefühl n=216 (40%)

Kardiologie

- Keine höhergradigen Rhythmusstörungen
- Keine höhergradigen Auffälligkeiten in der Echokardiographie

Projektplan NUM 2.0



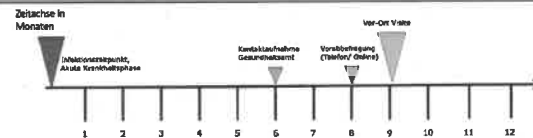
Ziele

Rekrutierung von >3,750 SARS-CoV-2 Infizierten

- Populationsbasiert
- Multizentrisch
- Interdisziplinär
- Infektionszeitraum 2020-2021 (1., 2., & 3. Welle)

Jährliche Follow-Ups

- PCS-Patienten Vor-Ort
- PCS-Kontrollen Vor-Ort
- Non-PCS Patienten telefonisch
- Longitudinale Daten >45 Monate (in 2024)



Bundesministerium für Bildung und Forschung

NAPKON
NATIONALES PANDEMIE KONZEPT
NETZ

netzwerk universitäten
medizin

Forschungsfragen NUM 1.0 – NUM 2.0

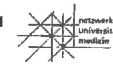
1. Prävalenz von LongCovid-Beschwerden und Post-Covid-Syndrom in der Allgemeinbevölkerung
 - Beschreibung unterschiedlicher Phänotypen des Post-Covid-Syndroms
2. Beschreibung des natürlichen, longitudinalen Verlaufs des Post-Covid-Syndroms auf Bevölkerungsebene (>45 Monate)
3. Identifikation von prädiktiven Faktoren für die Entstehung von PCS, sowie protektiven Faktoren für die Abwesenheit von PCS
4. Entwicklung und Validierung eines Post-Covid-Syndrom-Scores (PCSS) zur Objektivierung, Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung von Long-/Post-Covid-Beschwerden
5. Identifikation möglicher Folgemorbiditäten, sowie chronischer und latent auftretender Langzeitfolgen



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



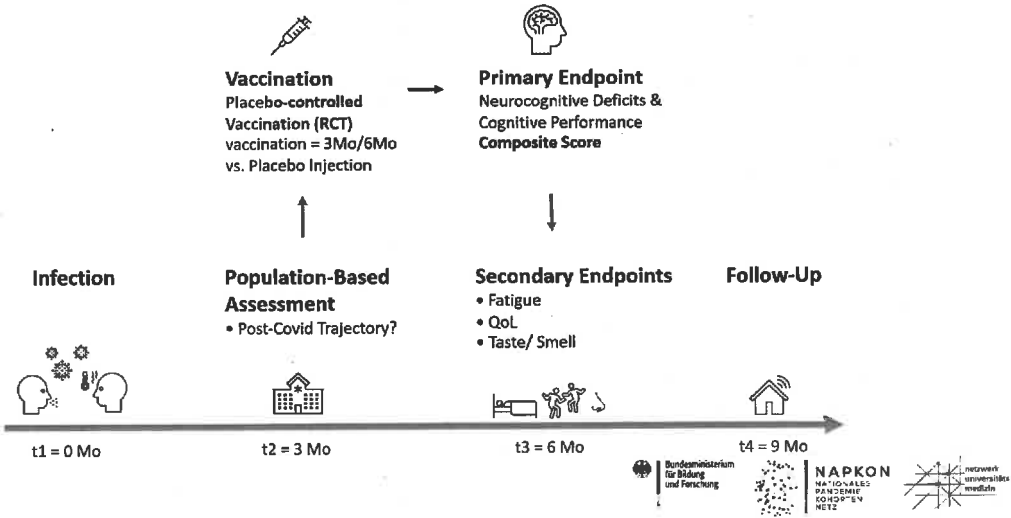
NAPKON
NATIONALES
PANDEMIE
SCHNITTEN
NETZ



Netzwerk
Universitäts
medizin

POSOVAS Study

Post-Covid-Syndrome Vaccination Study



Vielen Dank



Post COVID Syndrom / Long COVID – aktuelle Forschungsaktivitäten
2. Sitzung der IMA zu LongCovid
5. Juli 2021

*Arbeits III:
Vortrag BMBF*

Studien – Clinical Trials.gov

- Ca. 100 Studien gelistet (Stichwort: Long COVID / Post Covid Syndrome)
- USA / Frankreich / Schweiz – insgesamt rund 30 Länder
- 9 Studien spezifisch für Kinder / Jugendliche (0-17 Jahre)
- DEU: Fatigue a Long COVID-19 Symptom Substudy of FSC 19-KN Trial (Bodensee Klinikum Singen – recruiting)

Publikationen – PubMed

- 203 Publikationen (2020: 28 / 2021: 175)
- 5 systematische Reviews

Richtlinie zur Förderung von Forschungsvorhaben zu Spätsymptomen von Covid-19 (Long Covid)

- Ziel: Aktuellen Wissenstand erschließen und für die Anwendung nutzbar zu machen.
- Themen: partizipative Forschung, zielgruppengerechte Information
Auswertung bestehender Kohorten
Charakterisierung der Spätsymptome
Pathophysiologie und Ursachen
Pilotstudien zu Therapiekonzepten, Pflege, Reha
Weiterentwicklung sektorübergreifender Versorgungsangebote
- Deadline: 14. Juli 2021 / Förderbeginn ab Oktober 2021
- Volumen: 5 Millionen Euro

Netzwerk Universitätsmedizin

- **NAPKON:** Kohorten
- **RACOON:** Radiologisches Netzwerk
- **Organo-Strat:** Organmodelle
- **DEFEAT:** Obduktionsnetzwerk
- **CEOsyst:** Evidenznetzwerk für Reviews

Forschungsvorhaben an Forschungseinrichtungen

- BIH – longitudinale Registerstudie (Pa-COVID-19 / CM-COVID-19)
- DKFZ – Studie zu persistierenden Symptomen nach einem Jahr
- Helmholtzzentrum München – NAKO, Rolle der Umwelt
- DZNE – Rheinland Studie / Studie zu Gedächtnisstörungen

Anlage IV:
Synopsis

IMA Long-COVID Sitzung 2

05. Juli 2021

Datenlage und Kenntnisstand zu Krankheitsbild, Verbreitung und Krankheitsverlauf

I. Sachstand

a) Definition von Long-COVID

Bei Long-COVID handelt es sich um gesundheitliche Beschwerden und Beeinträchtigungen, die noch Wochen und Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung vorliegen oder neu auftreten. Long-COVID kann auch auftreten nach leichten oder fehlenden Symptomen einer SARS-CoV-2-Infektion und bei zuvor gesunden Personen.

Derzeit gibt es national und international keine einheitliche Definition für Langzeitfolgen von COVID-19. Es werden für sie auch unterschiedliche Begriffe (z.B. Post-COVID-Syndrom) verwendet. Vor diesem Hintergrund sind verfügbare Daten nur schwer vergleichbar.

Die Interministerielle Arbeitsgruppe Long-COVID legt für ihre Arbeit die operationale Falldefinition des NICE (National Institute for Health and Care Excellence) zugrunde. Danach bezeichnet Long COVID alle Fälle, die mehr als 4 Wochen nach COVID-19-Erkrankung oder auch milder bzw. asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion noch an Symptomen leiden. Diese Symptome können entweder anhaltend oder neu aufgetreten sein. Eine Untergruppe davon ist das Post-COVID Syndrom. Es bezeichnet Symptome und Beschwerden, die über mehr als 12 Wochen seit Beginn einer COVID-19-Erkrankung oder SARS-CoV-2-Infektion bestehen, bzw. nach mehr als 12 Wochen neu auftreten, und nicht anderweitig erklärt werden können.

Mit Blick auf die Versorgung soll in der Interministeriellen Arbeitsgruppe „Long COVID“ der Fokus auf dem Post-COVID Syndrom liegen. Ebenso werden aber auch Betroffene berücksichtigt, die durch einen schweren Krankheitsverlauf und einer damit verbundenen Intensivbehandlung noch Krankheitsfolgen haben. Diese Gruppe wird vor allem in den Abschnitten Versorgung und Rehabilitation / Erhalt der Erwerbsfähigkeit mitbetrachtet; dort wird entsprechend über sie ebenfalls berichtet.

Bereits umgesetzte und geplante Maßnahmen zur Definition

Für eine harmonisierte Datenerhebung, die vergleichbare Daten erhebt, ist eine einheitliche Falldefinition notwendig. Aktuell arbeitet eine von der WHO koordinierte Arbeitsgruppe an der Erstellung einer klinischen Falldefinition für COVID-Langzeitfolgen. Diese wird voraussichtlich bis Ende des Jahres vorliegen.

Für Deutschland hat die S1-Leitlinie Post-COVID der AWMF im Juli 2021 eine Definition vorgelegt, die möglicherweise national für eine harmonisierte Datenerhebung herangezogen werden könnte. Sie ist in den Grundzügen ähnlich der o.g. Definition des NICE, nennt aber als weitere mögliche Manifestation von Long-COVID die Verschlechterung einer vorbestehenden Grunderkrankung.

b) Krankheitsbild

Gesundheitliche Langzeitfolgen sind auch von anderen Infektionskrankheiten bekannt (Spanische Grippe, MERS, SARS), jedoch lassen aktuelle Studien vermuten, dass Langzeitfolgen nach einer Infektion mit SARS-CoV-2-Infektion häufiger und länger auftreten als beispielsweise nach einer Influenzainfektion.

Ursache

Die Ursachen von Long-COVID sind Gegenstand intensiver Forschung. Im Hinblick auf die zugrundeliegenden Mechanismen wird verschiedenen Hypothesen nachgegangen. Aus klinischen Studien und Autopsiestudien mehren sich Hinweise auf chronische Entzündungsprozesse in zahlreichen Organsystemen mit Schädigungen der kleinen Blutgefäße und Auslösung von Mikrothromben durch Veränderungen der Blutgerinnung. Dabei scheinen auch Autoimmunprozesse eine Rolle zu spielen.

Häufigkeit und Prognose

Die Datenlage zu COVID-Langzeitfolgen ist noch begrenzt und sehr heterogen. Die Angaben zur Häufigkeit von selbstberichteten Long-COVID-Symptomen schwanken erheblich (2 Prozent bis 86 Prozent). Die Schwankungen reflektieren das Fehlen einer konsentierten Falldefinition, aber auch große Unterschiede hinsichtlich der Studienmethoden, z. B. im Hinblick auf die in Studien eingeschlossenen Personen, die Länge der Nachbeobachtungszeit und die Art und Anzahl der erfragten Symptome oder gesundheitlichen Beeinträchtigungen.

Für Kinder und Jugendliche ist die Datenlage noch dürftiger als für Erwachsene. Die bislang verfügbaren Daten lassen vermuten, dass Kinder und Jugendliche in einem geringeren Ausmaß von Long-COVID betroffen sind als Erwachsene. Einige Studien, darunter auch eine Studie aus Deutschland, finden im Ergebnis keine signifikant erhöhte Symptomlast bei Kindern und Jugendlichen mehr als

12 Wochen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen ohne Nachweis einer Infektion.

Bisherige Daten zur Dauer der Symptome im Zeitverlauf zeigen zumindest für einen Teil der Symptome (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten) einen schnellen Häufigkeitsrückgang nach einer COVID 19-Erkrankung oder SARS-CoV-2-Infektion, welcher sich jedoch nach einem Zeitraum von 12 Wochen verlangsamt. In einer Studienkohorte von SARS-CoV-2-Infizierten aus Großbritannien berichten lediglich 21 Prozent der Erwachsenen, dass sie 5 Wochen nach der Infektion noch mindestens ein Symptom (von insgesamt 12 erfragten Symptomen) haben. Nach 12 Wochen sinkt der Anteil auf 14 Prozent. Ein Teil dieser Gruppe jedoch hat noch über mehrere Monate erhebliche Symptome. Unter einer Vielfalt von Symptomen kristallisieren sich in der internationalen Literatur insbesondere drei Symptomenkomplexe heraus: (1) schnelle und schwerwiegende Erschöpfbarkeit (Fatigue), (2) Kurzatmigkeit und Husten, (3) Beeinträchtigung der Konzentrations- und Merkfähigkeit („Brain Fog“). Betroffene berichten von einer erheblichen Minderung ihrer Lebensqualität und oft auch ihrer Erwerbsfähigkeit. Sekundärdatenanalysen zeigen zudem, dass nach einer vorangegangenen COVID 19-Erkrankung oder SARS-CoV-2-Infektion auch die Häufigkeit von körperlichen und psychischen Neuerkrankungen, die Inanspruchnahme ambulanter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, der Medikationsbedarf sowie die Mortalität bis zu 6 Monate signifikant erhöht sind. Bei Erwachsenen, die aufgrund einer COVID 19-Erkrankung hospitalisiert wurden, wurde eine hohe Re-Hospitalisierungsrate von 27 Prozent beobachtet.

Schutz- und Risikofaktoren

Auch hier ist die Datenlage heterogen. Hinsichtlich der Risikofaktoren gibt es Hinweise, dass chronische und psychische Vorerkrankungen, Rauchen, Adipositas und ein schwerer COVID 19-Krankheitsverlauf die Entstehung von Long-COVID begünstigen. Des Weiteren tritt Long-COVID offenbar besonders im mittleren Lebensalter und bei sozial benachteiligten Menschen auf. Zu Long-COVID speziell bei älteren Menschen gibt es bisher kaum Daten. Frauen scheinen insgesamt häufiger an Long-COVID zu erkranken als Männer. Angehörige von Gesundheitsberufen (insbesondere Pflegeberufen und Erziehungsberufen) scheinen ein berufsbedingt erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion und somit auch für eine Long-COVID Erkrankung zu haben.

Über Schutzfaktoren ist derzeit kaum etwas bekannt. Der sicherlich beste Schutz vor Long-COVID ist nach wie vor die Vermeidung der Infektion mit SARS-CoV-2. Infektionsschutzmaßnahmen helfen somit auch, das Risiko für Long-COVID zu senken.

Bereits umgesetzte und geplante Maßnahmen zur Erforschung des Krankheitsbildes

Das Forschungsfeld ist höchst dynamisch, fast täglich werden neue Ergebnisse veröffentlicht. Auch in Deutschland sind diverse Studien angelaufen oder in Planung, die die Datenlage zu Long-COVID,

seiner Häufigkeit und Prognose verbessern sollen. Zu nennen ist beispielsweise das von BMBF geförderte Nationale Pandemie Kohorten Netz (NAPKON), welches u.a. in einer Kohorte Nachuntersuchungen von COVID-19-Erkrankten hinsichtlich Langzeitfolgen durchführt. Diverse Unikliniken führen Forschungsprojekte zu Long-COVID durch, beispielsweise der Post-COVID-19 Survey bei Kindern und Jugendlichen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) unter Federführung der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Dresden. Auch sind RKI, DGUV und DRV an mehreren Studien zur Erfassung von COVID-Langzeitfolgen beteiligt. So gibt es von der DGUV eine Registerstudie und eine Studie zu Auswirkungen von COVID-19 auf die Arbeitsfähigkeit.

Nicht zuletzt hat BMBF im Mai 2021 eine Förderbekanntmachung für Forschungsvorhaben zu Spätsymptomen von COVID-19 (Long-COVID) veröffentlicht. Ziel des Förderschwerpunktes ist es, den aktuellen Wissensstand zu Long-COVID zu erschließen und zur Anwendung nutzbar zu machen. Der Förderschwerpunkt ist mit 5 Mio. EUR ausgestattet, die Förderung der Vorhaben kann voraussichtlich im Oktober 2021 beginnen.

II. Handlungsempfehlungen

a) Vorgeschlagene, aber (derzeit) nicht empfohlene Maßnahmen

Ein flächendeckendes Register wird aktuell nicht empfohlen. Insbesondere kann angesichts der fehlenden Falldefinition und der begrenzten und heterogenen Datenlage derzeit noch kein aussagekräftiger Indikatorenansatz definiert werden. Zudem wäre für ein flächendeckendes Register zunächst eine gesetzliche Grundlage zu schaffen, sofern dieses personenbezogene Daten erhebt und/oder diese Daten nicht aufgrund einer informierten Einwilligung des Betroffenen gem. Art. 9 Abs. 2 a) DSGVO erhebt.

b) Weitere mögliche Handlungsfelder

1. Forschung zur Datenlage

Insgesamt muss die Datenlage zu Long-COVID in allen Bereichen der Krankheitsbeschreibung und Epidemiologie noch erheblich verbessert werden.

Empfohlener Lösungsansatz:

- RKI sollte mit einem Monitoring zu Long-COVID beauftragt und hierfür entsprechende Finanzmittel bereitgestellt werden. Dies umfasst eine fortlaufende Evidenzrecherche zu Langzeitfolgen von COVID-19 ebenso wie die Durchführung eigener epidemiologischer Studien zu COVID-19-Langzeitfolgen bei Kindern und Jugendlichen und bei Erwachsenen in Deutschland

- BMBF wird die Entwicklungen der Projekte, die im Rahmen der aktuellen Förderrichtlinie Long-COVID zeitnah anlaufen eng verfolgen und auch die Ergebnisse aus bereits laufenden nationalen und internationalen Vorhaben im Blick behalten. Auf dieser Basis kann dann zu gegebener Zeit über die Notwendigkeit weiterer Fördermaßnahmen entschieden werden. Dabei sollen auch zielgruppenspezifische Aspekte weiterhin berücksichtigt werden. Konkrete Forschungsbedarfe werden u.a. in der 6. Sitzung der IMA Long-COVID thematisiert werden. Zusammengefasst können diese Erkenntnisse eine Grundlage bilden, um potentielle künftige Fördermaßnahmen bedarfsgerecht zu formulieren.

2. Wissenschaftliche Austauschplattform zur Harmonisierung der Datenerhebung

Neben der gezielten nationalen Forschungsförderung ist eine Harmonisierung und Interoperabilität der national und international sehr heterogenen Daten wichtig. Das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) / NAPKON und RKI arbeiten hier schon eng zusammen und sind auch mit anderen Akteuren in Kontakt.

Empfohlener Lösungsansatz:

Im Zuge einer inhaltlichen Weiterentwicklung soll sich das NUM weitere Potenziale erschließen, um so die internationale Kooperationsfähigkeit zu stärken. Insofern könnte das NUM so auch als nationaler Kristallisationspunkt für eine europäische bzw. internationale Harmonisierung der Datenerhebung zu Long-COVID genutzt werden. Grundlage hierfür kann der "German Corona Consensus" (GECCO)-Kerndatensatz sein, der für Long-COVID entsprechend weiterentwickelt wird. Dies würde mit den Projektverantwortlichen im NUM entsprechend abgestimmt werden.

3. Nutzung von Sekundärdaten

Des Weiteren müssen auch Sekundärdaten – wie z.B. Versichertendaten der Gesetzlichen Krankenkassen – stärker als bisher genutzt werden, um die Datenlage zu Long-COVID zu verbessern und insbesondere um die sektorenübergreifende Versorgung abzubilden.

Empfohlener Lösungsansatz:

- Der Zugang zu Abrechnungsdaten aller gesetzlich Versicherten zu Forschungszwecken kann über einen Antrag einer Forschungsinstitution an das Forschungsdatenzentrum im BfArM erfolgen (ab ca. Q1 2022).
- Des Weiteren besteht ab 2023 die Möglichkeit für Versicherte, freiwillig und mit Einwilligung Behandlungsdaten aus der elektronischen Patientenakte für Forschungszwecke freizugeben – entweder über das Forschungsdatenzentrum oder direkt an Forschende. Im Bereich von Renten- und Unfallversicherung gilt bisher eine freiwillige Anbindung an die Telematik.
- Die Sozialversicherungsträger (gesetzliche Krankenkassen, Deutsche Rentenversicherung, Unfallversicherung) erheben Sekundärdaten entsprechend der bereits vorhandenen Datenstruktur in der ihnen eigenen Periodizität. Förderrichtlinien zu Long-COVID können die entsprechenden Forschungsinstitute bei der Nutzung der Sekundärdaten finanziell unterstützen.