

## Post-COVID-Syndrom (PCS)

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner außerordentlichen Sitzung vom 23.9.2022 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats diese Stellungnahme beraten und beschlossen.

### Vorwort

Das Post-COVID-Syndrom (PCS) nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion steht derzeit auch mit Blick auf die weitere Entwicklung der Pandemie im Herbst und Winter 2022 im Fokus einer gesellschaftspolitischen Debatte. Vor diesem Hintergrund hat der Vorstand der Bundesärztekammer seinen Wissenschaftlichen Beirat beauftragt, die zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten zu sichten und eine Stellungnahme zum PCS zu verfassen. Diese soll als evidenzbasierte Information der Ärzteschaft, Gesellschaft und Politik zur Verfügung gestellt werden und so dazu beitragen, dass die notwendigen

Schritte zur Verbesserung der Datenlage zum PCS, zur Prävention, Versorgung der Betroffenen und Information der Bevölkerung eingeleitet werden.

Um der Komplexität und Vielschichtigkeit des Themas gerecht zu werden, wurde der im Januar 2022 eingerichtete Arbeitskreis des Wissenschaftlichen Beirats interdisziplinär mit Vertretern aus verschiedenen Fachbereichen der Medizin besetzt. Für die konstruktiven Beiträge und Diskussionen sowie für ihr ehrenamtliches Engagement sei allen Beteiligten an dieser Stelle ausdrücklich gedankt.



**Dr. med. (I) K. Reinhardt**  
Präsident der Bundesärztekammer  
und des Deutschen Ärztetages



**Prof. Dr. med. Dr. h. c. P. C. Scriba**  
Vorsitzender des Wissenschaftlichen  
Beirats der Bundesärztekammer



**Prof. Dr. med. M. Hallek**  
Federführender  
des Arbeitskreises

### Zusammenfassung

Der Begriff Post-COVID-Syndrom (PCS) fasst eine Vielzahl von Symptomen zusammen, die nach der akuten Phase einer SARS-CoV-2-Infektion vor allem bei Erwachsenen, seltener auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten können. PCS betrifft sowohl Patienten<sup>1</sup>, die initial keine oder nur milde Symptome hatten und nicht hospitalisiert waren, als auch solche, die eine (schwere) Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) überstanden haben. Störungen im Rahmen des PCS manifestieren sich in unterschiedlichen Organen und können zur Arbeitsunfähigkeit führen. Die Pathogenese des PCS ist bisher nur unvollständig verstanden. Es gibt bisher keine ursächliche Therapie des PCS. Da es bislang nur wenige PCS-Zentren gibt, ist es für viele Patienten mit PCS schwierig, kompetente Anlaufstellen zu finden, welche die adäquate Diagnostik, Behandlung und Einschätzung der Ausbildungs- oder Berufsunfähigkeit durchführen können.

Auf der Basis der hier dargestellten, aktuellen wissenschaftlichen Daten werden folgende **Maßnahmen** für den Umgang mit dem PCS im deutschen Gesundheitssystem vorgeschlagen:

- **Datenlage:** Repräsentative prospektiv geplante und registrierte Studien und ggf. App-gestützte Screenings nach SARS-CoV-2-Infektion sind notwendig, um die Prävalenz besser zu erfassen und die Datengrundlage für die Früherkennung des PCS, die Verbesserung von Diagnostik und Therapie sowie den Aus- und Aufbau von adäquaten Versorgungsstrukturen für PCS-Patienten zu schaffen.
- **Forschung:** Interdisziplinäre Forschungsverbünde sind notwendig, um ein vollständiges Bild über die Erkrankung und deren psy-

chosoziale Begleiterscheinungen zu gewinnen, die bislang nicht verstandenen Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCS zu verstehen und effektive Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Hierbei sind Kapazitäten für Grundlagenforschung, klinische Studien und Versorgungsforschung aufzubauen.

- **Versorgungskapazitäten:** Um die vielen PCS-Patienten bestmöglich zu behandeln, sollten regionale PCS-Netzwerke unter Einbeziehung bestehender Strukturen und aller Sektoren und Versorger des Gesundheitswesens inklusive spezialisierter Rehabilitationseinrichtungen eingerichtet werden. Die Abrechnungsmodalitäten hierfür müssen geklärt werden.
- **Vernetzte Versorgung:** Die intersektorale Versorgung sollte in einem koordinierten Wechselspiel zwischen hausärztlicher bzw. kinder- und jugendmedizinischer Versorgung, fachärztlicher spezialisierter Behandlung und spezialisierten PCS-Zentren erfolgen. Hierfür sind strukturierte Diagnose- und Therapialgorithmen zu erstellen.
- **Information:** Angesichts der anhaltenden Folgen des PCS für Betroffene und die Gesellschaft ist die Entwicklung eines Informations- und Fortbildungsangebots für Ärzte, Angehörige anderer Gesundheitsberufe, Patienten und die Öffentlichkeit essenziell.
- **Prävention:** Wegen der teilweise gravierenden Folgen des PCS für die Gesundheit der Betroffenen erscheint es weiterhin ratsam, die SARS-CoV-2-Infektionen durch der jeweiligen Pandemiesituation angepasste, angemessene Präventionsmaßnahmen niedrig zu halten und die Bereitschaft der Bevölkerung zur Impfung gemäß STIKO-Empfehlungen zu fördern.

<sup>1</sup> Die in dieser Zusammenfassung verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Hintergrund für diese Stellungnahme</b>	3
<b>2. Definition und Bedeutung</b>	3
<b>3. Ursachen</b>	4
3.1 Tropismus des SARS-CoV-2	4
3.2 Endotheliale Dysfunktion	4
3.3 Viruspersistenz	4
3.4 Autoimmunität	4
3.5 Persistierende Inflammation	5
3.5.1 Inflammation und Lunge	5
3.5.2 Inflammation und Herz	5
3.5.3 Inflammation und Zentralnervensystem	5
3.6 Psychosoziale Faktoren	5
3.7 Prädisponierende Faktoren, Risikofaktoren und Schutz durch Impfung	5
3.8 PCS ohne Nachweis eines objektivierbaren organischen Korrelats	6
3.9 Pathogenese bei Kindern und Jugendlichen	6
<b>4. Häufigkeit</b>	7
4.1 PCS bei hospitalisierten Patienten	7
4.2 PCS nach initial mildem oder asymptomatischem Verlauf	8
4.3 PCS bei Kindern und Jugendlichen	8
<b>5. Symptome und Organmanifestationen</b>	8
5.1 Lunge	8
5.2 Kardiovaskuläres System	9
5.3 Blutbildendes System und Gerinnung	9
5.4 Hals-Nasen-Ohren-Bereich	9
5.5 Nervensystem	10
5.6 Psyche	10
5.7 Nieren	11
5.8 Augen	11
5.9 Verdauungstrakt	11
5.10 Haut	11
5.11 Rheumatologische Erkrankungen	11
5.12 Myalgische Encephalomyelitis/ Chronisches Fatigue-Syndrom	11
5.13 Pädiatrische Aspekte	12
5.14 Überblick über organbezogene Störungen mit morphologischem Substrat bei PCS	12
<b>6. Diagnose</b>	13
6.1 Lunge	13
6.2 Kardiovaskuläres System	14
6.3 Blutbildendes System und Gerinnung	14
6.4 Hals-Nasen-Ohren-Bereich	14
6.5 Nervensystem	15
6.6 Psyche	15
6.7 Nieren	15
6.8 Augen	15
6.9 Verdauungstrakt	15
6.10 Haut	15
6.11 Pädiatrische Aspekte	15
<b>7. Behandlungsmöglichkeiten</b>	16
7.1 Lunge	16
7.2 Kardiovaskuläres System	16
7.3 Blutbildendes System und Gerinnung	16
7.4 Hals-Nasen-Ohren-Bereich	16
7.5 Nervensystem	16
7.6 Psyche	16
7.7 Augen	17
7.8 Verdauungstrakt	17
7.9 Haut	17
7.10 Allgemeine Behandlungsmöglichkeiten	17
7.10.1 Physikalische Therapie	17
7.10.2 Hilfsmittel	17
7.10.3 Ernährungsmedizin	17
7.11 Pädiatrische Aspekte	18
<b>8. Beschreibung aktueller Strukturen und möglicher Bedarfe bezüglich der Versorgung, Erforschung und der sozialmedizinischen Auswirkungen des PCS</b>	18
8.1 Versorgung	18
8.2 Forschung	19
8.3 Sozialmedizin	20
<b>9. Handlungsempfehlungen</b>	21
<b>10. Literaturverzeichnis</b>	22
10.1 References	22
10.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche, die in die Stellungnahme eingeflossen sind, ohne explizit zitiert zu werden	27
<b>11. Beratungsablauf und systematische Literaturrecherche</b>	37
11.1 Beratungsablauf im Arbeitskreis	37
11.2 Systematische Literaturrecherche	38
11.3 Beratungsablauf im Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer	42
11.4 Beratungsablauf im Vorstand der Bundesärztekammer	42
<b>12. Mitglieder des Arbeitskreises</b>	42
<b>13. Beratend haben mitgewirkt</b>	43
<b>14. Geschäftsführung</b>	43

## 1. Hintergrund für diese Stellungnahme

Die durch das „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) ausgelöste Pandemie hat mit inzwischen über 600 Millionen Erkrankungsfällen weltweit und über 32 Millionen deutschlandweit (Stand 1.9.2022) ein unvorhergesehenes Ausmaß an direkter Mortalität und Morbidität verursacht. Unabhängig von der Schwere der akuten Erkrankung können Symptome über Wochen bis Monate nach Beginn der Krankheitsmanifestation fortbestehen oder sogar neu auftreten. Prolongierte Krankheitsverläufe wurden bereits nach anderen Coronavirus-Infektionen berichtet, bspw. nach „middle east respiratory syndrome coronavirus“ (MERS) und anderen SARS-CoV-Infektionen. Die hier vorgelegte Stellungnahme beschränkt sich wegen der spezifischen Pathologie bewusst auf SARS-CoV-2.

Neben krankhafter Erschöpfung (Fatigue) und Dyspnoe wird mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Brust- und Gelenkschmerzen, Husten, Haarausfall, gastrointestinales Symptomen, neurologischen Symptomen, Kreislaufproblemen, Riech- und Geschmacksstörungen, Depressionen, Belastungsintoleranz und Aktivitätseinschränkungen klinisch ein breites Spektrum an Manifestationen beschrieben. Diese Symptome haben teilweise eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und Teilhabe für die Betroffenen<sup>2</sup> zur Folge. Studien legen eine Assoziation dieser, unter dem Terminus „Long-COVID“ oder „Post-COVID-Syndrom“ (PCS) subsumierten Symptome mit längerfristigen Gewebeschädigungen und strukturellen sowie funktionellen Schädigungen der Organe nahe. Aktuelle Daten deuten auf eine weltweite Inzidenz des PCS von bis zu 15 % der mit SARS-CoV-2-Infizierten hin [1]. Für diese Stellungnahme wurde die Literatur in einem strukturierten, methodischen Review-Prozess erfasst und gesichtet, um Studien mit hochwertigem Design für Empfehlungen auf Grundlage der vorliegenden Evidenz heranzuziehen (siehe 11.2). Dabei ist zu beachten, dass insbesondere die hohe Dynamik in der Pandemie sowie das Auftreten neuer SARS-CoV-2-Virusvarianten kontinuierlich zu einer veränderten Daten- und Studienlage führen können. Beispielsweise zeigte sich ein reduziertes Risiko für die Manifestation des PCS nach einer Infektion mit der BA.1 Omikron- im Vergleich zur Delta-Virusvariante [1].

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Bedeutung, insbesondere für die Gesundheitsversorgung und die politische Folgenabschätzung der SARS-CoV-2-Pandemie, aber auch angesichts des großen öffentlichen Interesses an dem PCS hat der Vorstand der Bundesärztekammer den Wissenschaftlichen Beirat beauftragt, die aktuell verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesem Thema in einer Stellungnahme zusammenzustellen und zu bewerten. Den hier auf der Basis der vorliegenden Evidenz abgeleiteten Empfehlungen liegen eine systematische Literaturrecherche sowie mehrere Beratungsrunden des Wissenschaftlichen Beirats mit seiner ärztlichen Expertise zu den verschiedenen medizinischen und sozialmedizinischen Aspekten des PCS zugrunde (vgl. Kapitel 11).

## 2. Definition und Bedeutung

Während der überwiegende Teil der Patienten nach der Akutinfektion mit dem SARS-CoV-2 ohne erkennbare Folgen ge-

sundet, kommt es bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten zu langfristigen Folgeerscheinungen, die Monate andauern können [2–6]. Die „World Health Organization“ (WHO) schätzte, dass 10 % bis 20 % der an SARS-CoV-2-Infizierten über bleibende oder neu aufgetretene Beschwerden im längeren Verlauf nach der Akutphase der Infektion klagen [7]. Betroffen sind sowohl Menschen mit asymptomatischem oder mildem Akutverlauf, der in häuslicher Isolation verbracht wurde, als auch Patienten mit moderatem oder schwerem Verlauf, die im Krankenhaus bzw. auf einer Intensivstation während der Akutinfektion behandelt werden mussten (vgl. Kapitel 4). Die fehlende Kontrollgruppe in vielen Studien birgt das Risiko der Überschätzung der Häufigkeit des PCS [8]. Bei intensivpflichtigen Akutverläufen ist die Abgrenzung zum „Post-Intensive Care Syndrom“ (PICS) eine Herausforderung, da dieses mit ähnlichen klinischen Symptomen einhergehen kann.

Die Terminologie und Definition von Long-COVID und PCS ist im allgemeinen und wissenschaftlichen Sprachgebrauch uneinheitlich. Der Begriff „Long-COVID“ entstand als „Hashtag“ in der Anfangsphase der Pandemie in den sozialen Medien und wird dort immer noch mehrheitlich verwendet [9, 10]. In der Fachliteratur, einschließlich der AWMF-S1-Leitlinie [11], hat sich der Begriff PCS durchgesetzt für Beschwerden, die zwölf Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion auftreten oder anhalten; er soll deshalb hier im Folgenden verwendet werden. Es existieren weitere Begriffe, die aber nicht immer eine klare inhaltliche Abgrenzung beinhalten und deshalb hier nicht weiter berücksichtigt werden.<sup>3</sup>

Die WHO<sup>4</sup> hat anhand der Delphi-Konsensus-Methode [13] folgende Definition des PCS entwickelt (**Abbildung 1**):

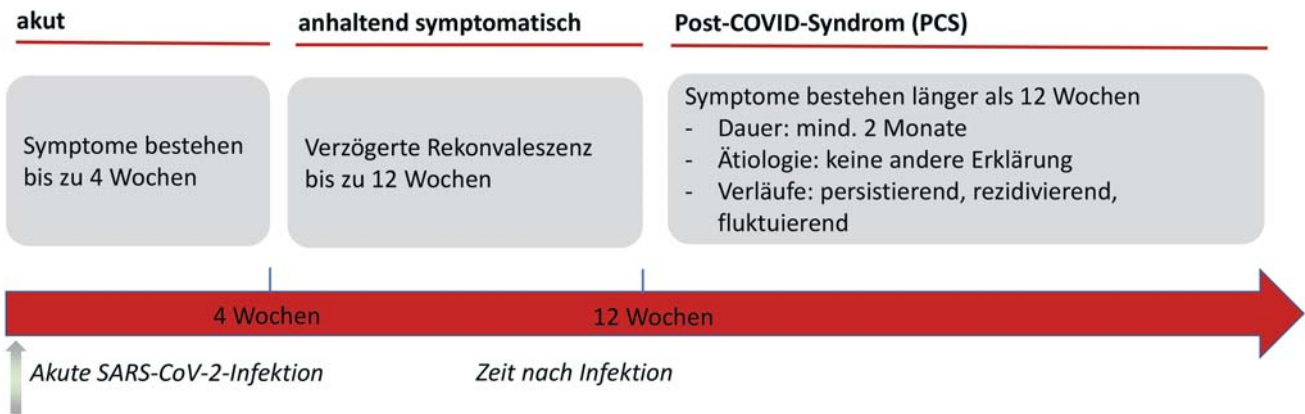
- Ein PCS tritt bei Personen mit einer Vorgeschichte einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion auf.
- Die Symptome können nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden, sind drei Monate nach Beginn einer COVID-19 vorhanden und von mindestens zwei Monaten Dauer.
- Zu den häufigen Symptomen gehören Fatigue, Kurzatmigkeit, kognitive Störungen, aber auch andere Symptome, die sich im Allgemeinen auf das Alltagsleben auswirken.
- Die Symptome können nach der anfänglichen Genesung von einer akuten COVID-19 neu auftreten oder nach COVID-19 fortbestehen.
- Die Symptome können schwanken oder im Laufe der Zeit zurückkehren [13].

Das PCS umfasst vielfältige Symptome, die sämtliche Organsysteme [14] betreffen können (vgl. Kapitel 5). Die sichere diagnostische Zuordnung wird oft dadurch erschwert, dass die jeweiligen Symptome nicht spezifisch für das PCS sind. Daher müssen differentialdiagnostische Überlegungen und Untersuchungen zum Ausschluss anderer die Symptome verursachender Erkrankungen durchgeführt werden (vgl. Kapitel 6).

<sup>3</sup> Synonym werden für „Long COVID“ u. a. folgende Begriffe verwendet: „postakutes COVID-19-Syndrom“ (PACS), „post-acute sequelae of SARS-CoV-2“ (PASC), „akute Post-COVID-Symptome“, „lange Post-COVID-Symptome“ und „persistente Post-COVID-Symptome“. Davon abzugrenzen sind das PCS und der Post-COVID-19-Zustand, die ab zwölf Wochen definiert sind.

<sup>4</sup> In den Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [12] wird „Long COVID“ als Überbegriff verwendet für Symptome, die vier Wochen nach der Akutinfektion fortbestehen. Weiterhin wird unterschieden zwischen „anhaltend symptomatischer COVID-19“ (ICD-10 U08.9) für Symptome, die vier bis zwölf Wochen andauern, und dem „Post-COVID-Syndrom“ (PCS) (ICD-10 U09.9) für Symptome, die zwölf Wochen nach der Akutinfektion noch andauern (Abbildung 1).

<sup>2</sup> Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.



**Abbildung 1: Die klinischen Phasen von COVID-19 und PCS gemäß WHO Konsens.** Die Phase von vier bis zwölf Wochen nach akuter SARS-CoV-2-Infektion wird als „anhaltend symptomatische COVID-19“ bezeichnet (ICD-10-Code U08.9), die Phase ab zwölf Wochen als „Post-COVID-19-Syndrom“ (ICD-10-Code U09.9).

### 3. Ursachen

Auch wenn die Entstehung des PCS noch nicht vollständig verstanden wird, existieren gute Belege für unterschiedliche übergreifende sowie Organ-spezifische Ursachen, die im Folgenden dargelegt sind [15–17].

#### 3.1 Tropismus des SARS-CoV-2

Im Rahmen eines PCS können unterschiedliche Organsysteme betroffen sein. Diesen vielfältigen Organmanifestationen der SARS-CoV-2-bedingten Störungen liegt u. a. der breite Tropismus des Virus zugrunde, welcher durch die Verteilung des Virus-Rezeptors definiert ist. Der Eintritt des SARS-CoV-2 beginnt mit der Bindung an den Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2)-Rezeptor [18] und den anschließenden Zelleintritt über Endosomen. Der ACE2-Rezeptor ist im menschlichen Körper in vielen Geweben vorhanden. Dementsprechend groß ist die Zahl der Organe, die durch SARS-CoV-2 infiziert werden können. Dabei beginnt die Infektion typischerweise an den Schleimhäuten von Mund, Nase und Lunge und kann sich im Verlauf ausbreiten. Die Expression des ACE2-Rezeptors ist beim Menschen in den Epithelien der Lunge, der Niere und des Dünndarms besonders hoch [19–21]. ACE2 wurde auch im olfaktorischen Neuroepithelium identifiziert, was die Assoziation von COVID-19 mit dem Verlust des Geruchssinns erklärt [22]. Darüber hinaus kann der olfaktorische Nerv ein Weg für das Virus sein, in das zentrale Nervensystem zu gelangen. Alternativ kann das Virus über ACE2-Rezeptoren der Endothelzellen von Kapillaren ins Gehirn gelangen [23]. ACE2-Rezeptoren wurden auch in den Endothelzellen des Herzens, den Hoden, der „Substantia nigra“ im Gehirn und in Muskelzellen nachgewiesen [21, 24]. Das Vorhandensein von ACE2-Rezeptoren im vaskulären Endothel in einer Vielzahl von Geweben sowie das Auftreten von entzündlichen und immunologischen Begleitprozessen geben eine erste mögliche Erklärung für die hohe Diversität der klinischen Manifestationen von COVID-19 [24].

#### 3.2 Endotheliale Dysfunktion

Die SARS-CoV-2-Infektion kann zu einer Gefäßentzündung führen. Mehrere Studien belegen eine gravierende endotheliale Dysfunktion (ED) bei Patienten nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 [17], durch die Durchblutungsstörungen mit einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gewebes auftreten können.

In einer Studie an Patienten nach schwerer, akuter COVID-19 wurde bei der Hälfte der Patienten eine gravierende ED festgestellt, die mit Fatigue, Brustschmerzen und neurokognitiven Störungen, sowie dem Schweregrad der akuten COVID-19 assoziiert war [25]. Daten aus einer Studie der Charité zeigen, dass ein Drittel der PCS-Patienten sechs Monate nach mildem COVID-19-Verlauf im endothelialen Dysfunktionstest (EndoPAT<sup>®</sup>) eine ED aufweisen sowie erhöhte Konzentrationen des potenten Vasokonstriktors Endothelin-1 (ET-1) [26]. Eine gestörte Mikrozirkulation wurde auch mittels optischer Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) in der Netzhaut von Patienten nach COVID-19 gezeigt [27]. Die endotheliale Schädigung beeinflusst auch die reproduktive Gesundheit [28], bspw. durch das Neuauftreten einer erektilen Dysfunktion [29].

#### 3.3 Viruspersistenz

Mehrere Studien zeigen, dass SARS-CoV-2-Restbestände mehr als sechs Monate nach der akuten Phase von COVID-19 persistieren können [17], ohne dass noch eine virale Replikation nachgewiesen wird. In einer Studie wurde persistierendes „spike 1“ (S1)-Protein in CD16+Monozyten von PCS-Patienten, aber nicht von Genesenen gezeigt [30]. Weitere Studien zeigten, dass der Darm ein Reservoir für Viruspersistenz sein kann, ohne dass hier ein Zusammenhang zum PCS untersucht wurde. Dabei wurde z. B. bei fünf von 14 Patienten SARS-CoV-2-Protein immunhistologisch nachgewiesen [31]. Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) konnte virales Protein in Darmbiopsien sieben Monate nach einer milden SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen werden [32]. Möglicherweise führen in der Folge persistierende Virusbestandteile zu einer anhaltenden Inflammation, die schließlich zu einem PCS führen kann (siehe 3.5).

#### 3.4 Autoimmunität

Es ist durch verschiedene Studien belegt, dass Autoantikörper (AAK) in der Akutinfektion und auch bei PCS nachweisbar sind. In der Akutinfektion finden sich bei Patienten im Vergleich zu nicht infizierten Personen deutlich häufiger AAK gegen Zytokine, Chemokine, Komplementkomponenten und Zelloberflächenproteine, die das Immunsystem regulieren und daher auch die Beherrschung der Virusinfektion stören können [33]. Ein sehr prominentes Beispiel sind AAK gegen Typ-1 In-



terferone [34]. AAK gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), die einen Einfluss auf die Steuerung des autonomen Nervensystems haben, konnten ebenfalls bei PCS nachgewiesen werden [35]. AAK gegen CXCR3 und AT1R korrelieren mit der Schwere der Akutinfektion [36]. Antineuronale AAK wurden bei Patienten mit neurologischen Manifestationen des PCS im Liquor gefunden [37], insbesondere in Assoziation mit pathologischen Befunden in der orientierenden Gedächtnistestung. Eine große Untersuchung fand heraus, dass der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANAs), Interferon-alpha-AAK und proinflammatorischen Zytokinen bei akuter COVID-19 mit dem Auftreten von PCS mit gastrointestinalen bzw. respiratorischen Symptomen korreliert [38].

### 3.5 Persistierende Inflammation

Die persistierende Inflammation ist ein etabliertes Phänomen bei PCS [39], auch wenn eine SARS-CoV-2-Infektion nicht mehr nachweisbar ist. Auch acht Monate nach Infektion zeigen PCS-Patienten im Vergleich zu Nichtinfizierten oder mit anderen Viren Infizierten noch immunologische Auffälligkeiten, die durch eine „inflammatorische“ Zytokin-Signatur charakterisiert sind. Diese Signatur hat eine prädiktive Vorhersagekraft von 79 % bis 82 % und umfasste u. a. Typ-I und Typ-III Interferone [40]. Neben veränderten Zytokin-Mustern finden sich bei PCS-Patienten auch veränderte Aktivierungsmuster von Monozyten, Granulozyten und dendritischen Zellen [41].

#### 3.5.1 Inflammation und Lunge

Ein wesentlicher Aspekt persistierender Inflammation ist deren fehlerhafte oder gar ausbleibende Auflösung, sowie die fehlerhafte Reparatur der Entzündungsfolgen [42]. Ortsständige Alveolarmakrophagen sind wichtige Reparaturzellen, die nach COVID-19 zahlenmäßig stark reduziert und durch Monozyten ersetzt werden [41]. Auch die Typ-II-Epithelzellen können offensichtlich ihr Reparaturpotential nicht vollständig nutzen; zudem werden durch SARS-CoV-2 Fibroblasten der Lunge aktiviert [43]. Während dieser pathophysiologischen Prozesse werden zahlreiche Zytokine wie Tumor Growth Factor (TGF) beta, Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha, Interleukin (IL) 1, Platelet-derived growth factor (PDGF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) freigesetzt [44], welche die Wiederherstellung der alveolären Gewebemöostase verhindern. Das klinische Bild manifestiert sich in persistierenden Lungeninfiltraten oder einer Lungenfibrose. Histologisch wird in den meisten Fällen eine unspezifische interstitielle Pneumonie (UIP) beobachtet [45].

#### 3.5.2 Inflammation und Herz

Eine typische Virusmyokarditis scheint in der Akutphase relativ selten zu sein; das Virus findet sich dann überwiegend im Interstitium, in Makrophagen und im Gefäßendothel [46–48]. Eine Viruspersistenz über die Akutphase hinaus mit chronischer Entzündung [49], möglicherweise exazerbiert durch Adopikine [50], kann zur interstitiellen Fibrose führen und in der Folge zu diastolischer, aber auch systolischer Dysfunktion und Herzrhythmusstörungen. Diese können reversibel sein. Ein zweiter Mechanismus ist eine Autoimmunreaktion im Herzen mit endothelialer Dysfunktion und Aktivierung prothrombotischer Faktoren [33, 37, 51–53]. In deren Folge können thromboembolische Komplikationen einschließlich einer pulmonalen Hypertonie und Rechtsherzversagen auftreten.

### 3.5.3 Inflammation und Zentralnervensystem

Bislang konnte eine Viruspersistenz im zentralen Nervensystem (ZNS) nur bei Patienten nachgewiesen werden, die während oder im Anschluss an die Akutinfektion verstorben sind und somit nicht die Kriterien eines PCS erfüllten. Liquoruntersuchungen bei PCS-Patienten haben darüber hinaus keinen Anhalt für eine persistierende Immunreaktion durch intrathekalen Nachweis erhöhter SARS-CoV-2-Antikörper gezeigt [54]. In einem Tiermodell, dem der milde Verlauf der Akutinfektion im Mausmodell nachempfunden ist, konnte beobachtet werden, dass quantitative Veränderungen von Zytokinen sowie Mikroglia und Makrophagen-Aktivität noch wochenlang nach COVID-19 bestehen können [55]. So lassen sich erhöhte Zytokinwerte in Liquor und Serum neben subkortikaler und hippokampaler Mikrogliaaktivierung nachweisen, als Hinweis auf eine lokale Infektion und anhaltende Inflammation des ZNS [56]. Nach aktuellem Kenntnisstand wird vermutet, dass die Virus-getriggerten, (auto-)immunologischen Veränderungen (siehe 3.4) sowie eine endotheliale, mikrozirkulatorische Dysfunktion (siehe 3.2) maßgeblich zu den anhaltenden neurologischen Störungen führen.

### 3.6 Psychosoziale Faktoren

Die Belastungen durch die Folgen der Infektionserkrankung (u. a. intensiv-medizinische Maßnahmen) sowie die Maßnahmen gegen die Pandemie (u. a. Quarantäne, Einsamkeit, „Homeoffice“, „Homeschooling“, Ungewissheit bezüglich des Pandemieverlaufs, Bedrohung der wirtschaftlichen Existenz, Sorge um Angehörige) führen bei vielen Menschen zum Neuauftreten psychischer Erkrankungen oder zur Verschlechterung bestehender psychischer Störungen. In einer repräsentativen Umfrage in der deutschen Bevölkerung im Alter von 18 bis 69 Jahren (5.135 Befragte; darunter eine Untergruppe von 1.038 Personen, die an Depressionen leiden) wurde gezeigt, dass 49 % (n = 505) mit einer Lebenszeitdiagnose Depression eine Verschlechterung ihrer Erkrankung in Folge der Maßnahmen gegen die Coronaviruspandemie aufwiesen [57]. Dabei stand diese Verschlechterung mit einer Abnahme der medizinischen Versorgungsqualität aber auch ungünstigem Gesundheitsverhalten (weniger Sport, längere Bettzeiten, unstrukturierter Tag mit vermehrtem Grübeln) in einem klaren Zusammenhang. Negative Auswirkungen der Pandemie und der Maßnahmen gegen die Pandemie sind auch für andere psychiatrische Erkrankungen (u. a. Angststörungen, Essstörungen) und bezüglich psychosozialer Stressoren (z. B. häusliche Gewalt, familiäre Konflikte) beschrieben und führen zu einer verstärkten Inanspruchnahme psychosozialer Versorgungsangebote [58, 59]. Diese Zusammenhänge gelten ähnlich auch für Kinder und Jugendliche (siehe 3.9). Die Abgrenzung dieser Exazerbationen psychiatrischer Erkrankungen und psychosozialer Folgen von einem PCS ist eine wichtige differentialdiagnostische Aufgabe und kann in Einzelfällen schwierig sein.

### 3.7 Prädisponierende Faktoren, Risikofaktoren und Schutz durch Impfung

In einer großen Studie aus England an 6.907 Personen mit Langzeitbeobachtung und 1.1 Millionen Personen mit Diagnosecode COVID-19 in elektronischen Gesundheitsdaten wurden folgende Faktoren mit dem Auftreten eines PCS in Verbindung gebracht: Zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, weiße ethnische Zugehörigkeit, schlechter allgemeiner und psychischer Gesundheitszustand vor der Pandemie, Übergewicht/Fettleibigkeit und Asthma

[1, 60]. Möglicherweise ist das PCS auch mit niedrigeren Serum-Immunglobulin G (IgG)-Titern zu Beginn der Erkrankung assoziiert [2]. Eine Studie aus Zürich an über 500 Patienten erarbeitete einen Score, der auf den Gesamt-IgM- und IgG3-Werten in Kombination mit Alter, Asthma bronchiale und mehr als fünf Symptomen während der Primärinfektion basierte und das Risiko von PCS vorhersagte [61]. PCS-Patienten mit Fatigue und Belastungsintoleranz nach milder COVID-19 waren in einer weiteren Studie doppelt so häufig weiblichen Geschlechts, 25 % weisen einen Mangel des Komplementfaktors MBL auf [62].

Die SARS-CoV-2-Impfung scheint das Risiko von PCS deutlich zu mindern [63–65]. Eine amerikanische Studie mit Daten des US „Department of Veterans Affairs“ untersuchte 33.940 Personen mit Durchbruchinfektionen. Im Vergleich zu Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion, die zuvor nicht geimpft worden waren ( $n = 113.474$ ), wiesen Personen mit einer Durchbruchinfektion ein geringeres Risiko für den Tod ( $HR = 0,66$ , 95 % CI: 0,58, 0,74) und für das Auftreten postakuter Folgeerkrankungen ( $HR = 0,85$ , 95 % CI: 0,82, 0,89) auf [65]. Eine aktuelle Metaanalyse zur Auswirkung von Impfungen vor einer akuten SARS-CoV-2-Infektion verwendete Daten aus sechs Studien ( $n = 17.256.654$  Personen) [64]. Insgesamt war das Vorliegen einer Impfung mit einem geringeren Risiko oder einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein PCS assoziiert. Zwei Impfdosen schienen wirksamer zu sein als eine. Eine weitere Metaanalyse kommt zu einem ähnlichen Ergebnis [63]. Zahlen der UK

„COVID Surveillance-Studie“ (27. Mai 2022) [66] zeigen bei dreifach geimpften, erwachsenen Studienteilnehmern zwölf bis 16 Wochen nach einer ersten, laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion mit den Varianten Omikron BA.1, Omikron BA.2 oder Delta eine unbereinigte Prävalenz der selbstberichteten PCS-Symptome jeglichen Schweregrads von 4,5 %, 4,2 % bzw. 5,0 % (**Abbildung 2**) [67]. Bei doppelt geimpften Erwachsenen betrug die unbereinigte Prävalenz 4,0 % für Infektionen mit der Omikron BA.1-Variante und 9,2 % mit der Delta-Variante. Ähnliche Muster wurden beobachtet bezüglich der Post-COVID-Symptome, welche die täglichen Aktivitäten einschränkten, allerdings bei niedrigeren Prävalenzraten (**Abbildung 2**). Die individuelle Suszeptibilität für die Entwicklung von PCS scheint unabhängig von der Schwere der akuten pulmonalen und systemischen Erkrankung zu sein [68, 69].

Die derzeit wissenschaftlich evaluierten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCS sind in **Abbildung 3** zusammengefasst.

### 3.8 PCS ohne Nachweis eines objektivierbaren organischen Korrelats

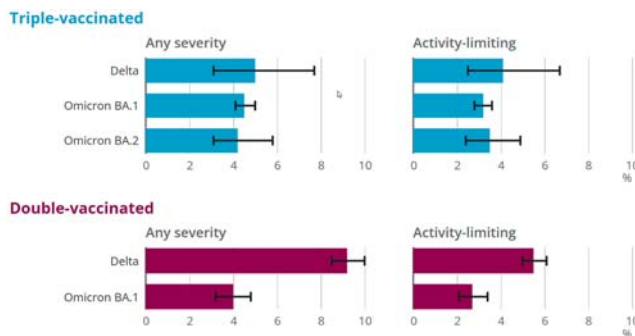
Nach sorgfältiger Abklärung verbleibt eine Gruppe von Patienten, die eine asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19 durchgemacht haben und die länger anhaltende Symptome im Sinne eines PCS aufweisen, bei denen aber keine eindeutige organische Ursache zu identifizieren ist. An dieser Stelle ist festzuhalten, dass hier gerade eine langfristige (haus-) bzw. kinder- und jugendärztliche Betreuung mit Kenntnis der Patientengeschichte und eine sorgfältige Anamneseerhebung wesentliche Elemente einer Diagnose des PCS sein können.

Wichtig ist in der Praxis die Durchführung einer körperlichen Untersuchung gerade bei persistierenden und klinisch zunächst nicht fassbaren Symptomen. Die sorgfältige Abklärung der unter 3.1 bis 3.7 genannten Organmanifestationen hilft, die Diagnose zu sichern.

### 3.9 Pathogenese bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen scheinen Post-COVID-Störungen seltener als bei Erwachsenen aufzutreten. Dabei gelten ähnliche Überlegungen zu den Pathomechanismen wie bei Erwachsenen. Zu möglichen Risikofaktoren für das PCS bei Kindern und Jugendlichen liegen nur wenige Daten vor. Sie sprechen für ein erhöhtes Risiko mit zunehmendem Alter, bei weiblichem Geschlecht, sowie nach initial schwerer COVID-19 und bei chronischer Vorerkrankung [77, 78].

Bei dem von PCS klar abzugrenzenden „Multisystem-Inflammatory Syndrome“ bei Kindern (MIS-C) oder „Pediatric Inflammatory Multisystem Disease“ (PIMS) [79] handelt es sich um ein



Source: Office for National Statistics - Coronavirus (COVID-19) Infection Survey

**Abbildung 2:** Post-COVID-Symptome in der Coronavirus Infektions-Surveillance-Studie (27. Mai 2022). Etwa 4 % der dreifach Geimpften berichteten über PCS (in der Publikation als „Long-COVID“ bezeichnet) zwölf Wochen nach einer Infektion mit den Omikron-Varianten BA.1 oder BA.2. Die Abbildung zeigt die Prozentzahl der Studienteilnehmer mit einem Alter von 18 Jahren oder höher mit selbstberichtetem PCS zwölf bis 16 Wochen nach der ersten Coronavirus-Infektion, stratifiziert nach Virus-Varianten und Impfstatus zum Zeitpunkt der Infektion vom 17. Mai 2021 bis 27. Mai 2022.

## Risikofaktoren für ein Post-COVID-Syndrom

### Biographische Faktoren:

Kaukasische Bevölkerung, mittleres Lebensalter, weibliches Geschlecht

### Vorbestehende Erkrankungen:

Asthma bronchiale, schlechte psychische Gesundheit, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Fettleibigkeit

### COVID-19 spezifisch:

Multiple (> 5) akute Symptome, hohe akute Viruslast, niedrige baseline SARS-CoV-2-IgG, Durchfall, Impfstatus

**Abbildung 3:** Risikofaktoren für ein PCS [1, 2, 60, 70–76].

perakutes hyperinflammatorisches Krankheitsbild ähnlich dem Kawasaki-Syndrom, zu dessen klinischen Merkmalen Fieber, Hautausschlag und Schleimhautbeteiligung, gastrointestinale Symptome, myokardiale Dysfunktion und Schock gehören [80]. Die Pathogenese des MIS-C oder PIMS als schwerer immun dysregulatorischer Erkrankung ist nicht vollständig geklärt, scheint sich aber in Bezug auf Altersverteilung, Schweregrad und biochemische Merkmale vom Kawasaki-Syndrom zu unterscheiden [80]. Die Häufigkeit des Auftretens von MIS-C/PIMS ist variantenabhängig und tritt unter Omikron seltener auf als unter den vorherigen Varianten [81].

#### 4. Häufigkeit

Die Vielzahl und Häufigkeit der Symptome, die sich nach der akuten Phase einer SARS-CoV-2-Infektion oder einer COVID-19 entwickeln können, sind in den unterschiedlichen Studien nicht immer unmittelbar vergleichbar, da sich die untersuchten Kohorten hinsichtlich Größe, Selektionsprozess und Symptomerfassung unterscheiden. Zudem bergen Studien ohne Kontrollgruppen das Risiko der Überschätzung des PCS [8]. Eine jüngere Auswertung schätzt die gepoolte Gesamtprävalenz des PCS auf 43 % der SARS-CoV-2-Infizierten [82].

Man kann zwei Gruppen von PCS-Patienten unterscheiden: a) Patienten mit Folgeerkrankungen nach einer schweren, ggf. intensivpflichtigen COVID-19 (PICS), und b) Patienten, die nach einer oligo- oder asymptomatischen Infektion und ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt an einem PCS erkrankten. Insgesamt scheint das PCS bei weiblichen Patientinnen häufiger aufzutreten [83]. In großen Metaanalysen reichen die Schätzungen der Prävalenz von 7,5 % bis 41 % bei nicht hospitalisierten Erwachsenen [84, 85], 2,3 % bis 63,9 % bei gemischten Erwachsenenstichproben [86–89], 15 % bis 37,6 % bei hospitalisierten Erwachsenen [84, 90] und 2 % bis 3,5 % bei primär nicht hospitalisierten Kindern [84]. Eine neue, große Studie untersuchte Umfragedaten von 6.907 Personen mit selbstberichteter COVID-19 aus zehn britischen Längsschnittstudien (LS) und von 1,1 Millionen Personen mit COVID-19-Diagnosecodes in elektronischen Gesundheitsakten (EHR), die bis zum Frühjahr 2021 erhoben wurden. Der Anteil der mutmaßlichen COVID-19-Fälle in den LS, die nach mehr als zwölf Wochen über Symptome berichteten, lag zwischen 7,8 % und 17 % (davon 1,2 % bis 4,8 % mit beeinträchtigenden Symptomen) [60].

Ausgehend davon, dass bis zu 15 % der erwachsenen ungeimpften Patienten ein PCS entwickeln, wäre eine relativ große Anzahl von Personen vom PCS betroffen. Bei aktuell 22 Millionen COVID-19-Genesenen (Stand August 2022) wäre somit in Deutschland statistisch von mehreren hunderttausend Personen mit PCS auszugehen. Es ist zu berücksichtigen, dass dieser Prozess dynamischen Veränderungen unterliegt, die insbesondere von den Virusvarianten und dem Immunisierungsgrad der Bevölkerung abhängen.

##### 4.1 PCS bei hospitalisierten Patienten

Patienten, die wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert waren oder intensivmedizinisch behandelt werden mussten, zeigen Langzeitsymptome, welche auch bei anderen schweren Erkrankungen infolge mechanischer Beatmung und längerer Immobilisierung auftreten können, also nicht direkt durch das Virus verursacht sind. Huang et al. berichten, dass

sechs Monate nach der Hospitalisierung wegen COVID-19 63 % von insgesamt 1.655 Patienten unter Müdigkeit oder Muskelschwäche litten und 26 % Schlafprobleme hatten [5]. Auffällig ist, dass bei PCS-Patienten die betroffenen Organe weitgehend übereinstimmen mit den Organen, in denen ACE2-Rezeptoren exprimiert werden [4, 91]. Somit lässt sich vermuten, dass hier Folgen der (Intensiv-)Behandlung und der SARS-CoV-2-Infektion ungünstig zusammenwirken. Durch Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) konnten nach zwei bis drei Monaten in Lunge, Herz, Leber und Niere Anomalien in hospitalisierten Patienten beobachtet werden [92, 93]. In 24 % der hospitalisierten Patienten in Wuhan wurden radiologisch erkennbare Veränderungen in der Lunge noch nach zwölf Monaten festgestellt [94]. In einer systematischen Literaturanalyse von 18.251 Studien fand sich in mehr als 80 % der Patienten mindestens eines der mit dem PCS verbundenen Symptome: 58 % klagten über Müdigkeit, 44 % über Kopfschmerzen, 27 % über Konzentrationsstörungen, 25 % über Haarausfall, 24 % über Kurzatmigkeit [14]. In einer umfangreichen englischen Studie [95] wurden über 47.000 hospitalisierte COVID-19-Patienten für vier Monate nach ihrer Entlassung nachverfolgt und mit einer exakt (u. a. bezüglich Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand) angepassten Kontrollgruppe aus einem Pool von 50 Millionen Patienten aus den letzten zehn Jahren verglichen. Während nur 9 % in der Kontrollgruppe von einer Wiederaufnahme berichteten, wurden 30 % der COVID-19-Patienten im gleichen Zeitfenster erneut stationär aufgenommen, 21 % von ihnen wegen Atemwegserkrankungen (gegenüber 1 % in der Kontrollgruppe).

Eine häufige, irreversible Läsion ist die Post-COVID-19-Lungenfibrose. Diese Läsionen werden eher bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und bei Intensivstationspatienten diagnostiziert, wobei die Inzidenz bei intubierten Patienten dreimal höher ist als bei nicht intubierten [96]. Nach aktueller Datenlage ist eine sichere Abgrenzung zwischen einem (unspezifischem) PICS und PCS bei diesem Krankheitsbild derzeit nicht möglich. Die Prävalenz von PICS, definiert als Beeinträchtigung in mindestens einem der körperlichen, psychologischen oder kognitiven Bereiche, wurde jedoch in mehreren Studien bei Überlebenden nach COVID-19 (90 %) deutlich höher angegeben als bei ARDS-Überlebenden (bis zu 60 %).

Im Rahmen des PCS scheint das Fortbestehen von Atemwegssymptomen, insbesondere Dyspnoe und Husten, über vier Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome hinaus üblich zu sein. Dyspnoe ist das am häufigsten berichtete Atemwegssymptom nach COVID-19. Studien, in denen ein bis zwölf Monate nach COVID-19 über Atemwegssymptome berichtet wurde, zeigen eine Prävalenz von anhaltender Dyspnoe zwischen 5 % und 81 % nach Krankenhausaufenthalt [97] und ~14 % bei nicht hospitalisierten Patienten mit leichter COVID-19. Die Persistenz der Dyspnoe scheint nicht eng mit dem anfänglichen Schweregrad von COVID-19 zusammenzuhängen [98].

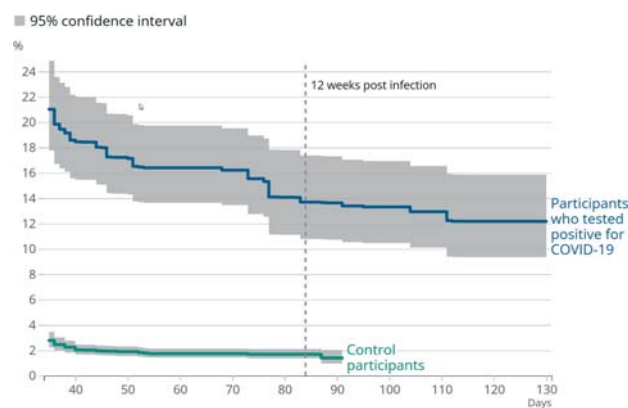
Die Prävalenz psychiatrischer Symptome in den Monaten nach der COVID-19-Behandlung wurde in mehreren Studien auf der Grundlage von Fragebögen mit Selbstauskünften und einer Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen bis sechs Monaten ermittelt. Die Studien berichteten gleichermaßen über eine hohe Prävalenz von Schlaflosigkeit (31 % bis 54 %), Angstsymptomen (5 % bis 46 %), depressiven Symptomen (9 % bis 42 %) und posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) (10 % bis 57 %) [99].



#### 4.2 PCS nach initial mildem oder asymptomatischem Verlauf

Ein PCS kann auch nach milderem Verläufen oder asymptomatischer Infektion auftreten. In einer kürzlich publizierten Studie traten bei etwa 30 % der Patienten, die während der akuten COVID-19 einen milden Verlauf hatten und nicht im Krankenhaus behandelt wurden (WHO „progression scale“ 1–3; [100]), bis zu sieben Monate nach der Infektion anhaltende oder späte Symptome auf, die mit einem PCS vereinbar waren [2]. 11 % der Patienten konnten sieben Monate nach Krankheitsbeginn immer noch nicht vollständig am Alltags- und Berufsleben teilnehmen [2].

In einer Studie des „Office of National Statistics“ (ONS) in England wurden über 360.000 mit SARS-CoV-2-Infizierte über mehrere Monate hinweg beobachtet, unabhängig davon, ob sie Symptome aufwiesen oder nicht [101]. Ziel der Studie war es, Langzeiteffekte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion zu überprüfen. Unter den ca. 22.000 positiv Getesteten berichteten nach zwölf Wochen noch etwa 14 % von Symptomen. In der Kontrollgruppe waren es lediglich 2 %, also siebenmal weniger. Weiterhin berichteten unter den positiv Getesteten 9 % von klaren Aktivitätseinschränkungen und 2,5 % von starken Einschränkungen im Alltag. Der Anteil der Patienten, die über PCS-Symptome berichteten, nahm nach vier bis fünf Monaten kaum noch ab (**Abbildung 4**).



**Abbildung 4: Zeitverlauf von PCS-Symptomen.** Der Anteil der Patienten, die nach überstandener akuter SARS-CoV-2-Infektion über anhaltende Symptome berichten. Der Anteil nimmt im Zeitverlauf ab und stabilisiert sich nach vier bis fünf Monaten im zweistelligen Prozentbereich [101].

#### 4.3 PCS bei Kindern und Jugendlichen

Zur Häufigkeit des PCS bei Kindern und Jugendlichen gibt es inzwischen etliche Studien, aber nur wenige von hoher Qualität und mit einer Kontrollgruppe ohne SARS-CoV-2-Infektion. Insbesondere bei Kindern kann es schwierig sein, die durch eine SARS-CoV-2-Infektion verursachten Langzeitsymptome von anderen Störungen, die auch in Folge von Pandemiemaßnahmen auftreten können, zu unterscheiden. Die Mehrzahl der aktuell verfügbaren Studien wurde ohne Kontrollgruppen durchgeführt; einige Studien forderten keine Laborbestätigung der SARS-CoV-2-Infektion, und andere beruhten lediglich auf digitalen Elternbefragungen ohne ärztliche Evaluation. Eine Metaanalyse zeigte, dass mit zunehmender Qualität der Studien insbesondere im Hinblick auf adäquate Kontrollgruppen die Häufigkeit des PCS abnahm [77].

In einer großen dänischen Studie mit einer SARS-CoV-2-negativen Kontrollgruppe wurde gezeigt, dass langanhaltende

COVID-Symptome nicht nur auf die indirekten psychologischen Auswirkungen der sozialen Isolation zurückgeführt werden können [102]. Die meisten Symptome klingen aber innerhalb von ein bis fünf Monaten ab [102]. Insgesamt war der Anstieg der PCS-ähnlichen Symptome bei positiv auf eine SARS-CoV-2-Infektion getesteten Minderjährigen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 0,8 % recht gering, allerdings schloss die Studie die Hochrisikogruppe der älteren Adoleszenten aus, die im Studienverlauf das Erwachsenenalter erreichten [102]. In der englischen CLoCK-Studie lag die Prävalenz deutlich höher, bei 14 % [78]. So berichteten drei Monate nach dem Test 67 % der positiv getesteten Jugendlichen über ein aktuelles Symptom, aber auch 53 % der Jugendlichen, die negativ getestet waren.

Eine systematische Metaanalyse von 22 Studien aus zwölf Ländern mit Daten von 23.141 Kindern und Jugendlichen zeigte, dass die gepoolte Prävalenz von PCS-Symptomen in Studien mit einer SARS-CoV-2-negativen Kontrollgruppe niedriger war als in Studien ohne Kontrollgruppe [77]. Die meisten berichteten, anhaltenden Symptome waren bei SARS-CoV-2-positiven und -negativen Personen gleich häufig [77]. Ein geringer, aber signifikanter Anstieg wurde für kognitive Dysfunktion (3 %), Kopfschmerzen (5 %), Geruchsverlust (8 %), Halsschmerzen (2 %) und Augenschmerzen (2 %) bei Kindern und Jugendlichen nach bestätigter SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu negativen Kontrollen ermittelt [77]. Andere Metaanalysen kommen zu ähnlichen Ergebnissen [103]. Die Prävalenz von PCS-Symptomen nimmt insbesondere bei jungen Kindern innerhalb der ersten drei Monate nach Infektion ab [102, 104]. Schwere Verläufe mit deutlich eingeschränkter Teilhabe am Alltag sind aber ebenfalls möglich, darunter auch einzelne Fälle mit postviralem myalgische Encephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS).

### 5. Symptome und Organmanifestationen

Da der ACE2-Rezeptor in vielen Organen exprimiert wird und daher COVID-19 sich in vielen Organen manifestiert, kann auch das PCS vielfältige klinische Symptome und Organmanifestationen aufweisen [41, 105]. Eine Metaanalyse zeigte folgende Häufigkeiten bei zuvor stationär behandelten COVID-19-Patienten mit PCS [106]: Fatigue/Müdigkeit (16 % bis 64 %), Dyspnoe (15 % bis 61 %), Husten (2 % bis 59 %), Arthralgie (8 % bis 55 %) und Thoraxschmerzen (5 % bis 62 %). Bei ambulanten COVID-19-Patienten berichteten 3 % bis 74 % der Patienten über anhaltende Geruchs- und Geschmacksstörungen. Im bisherigen Verlauf der Pandemie hat sich gezeigt, dass Symptome und Organmanifestationen sich abhängig von den jeweils aktuellen SARS-CoV-2-Virusvarianten und vom Impfstatus der Infizierten verändern können. Die *wichtigsten* Organmanifestationen und Symptome von PCS sind im Folgenden kurz dargestellt.

#### 5.1 Lunge

Im Vordergrund stehen aufgrund der Hauptmanifestation des SARS-CoV-2 im Respirationstrakt persistierende Beschwerden auf Grundlage einer anhaltenden Beteiligung der oberen und unteren Atemwege sowie des Lungenparenchyms, mit der Entwicklung einer Lungenfibrose [107]. Diese Patienten können unter persistierenden Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Brustschmerzen, Müdigkeit und Myalgie leiden [107]. Weiterhin treten allgemeine Symptome (Leistungsknick, verzögerte Rekonvaleszenz, verminderte Belastbarkeit, Konzentrationsstörungen) und Schlafstörungen auf mit Tagesmüdigkeit, Hypersomnie, Ein- und Durchschlafstörungen.



Anhaltende thorakale Beschwerden und Belastungsdyspnoe erfordern eine begleitende kardiologische Differentialdiagnostik. In der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Ursachen anhaltender Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen sowie zu ME/CFS gilt es, typische Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung zu eruieren.

## 5.2 Kardiovaskuläres System

Nach einer SARS-CoV-2-Infektion kann es zu vielfältigen, persistierenden kardiovaskulären Manifestationen kommen. Bei systematischen Multiorganuntersuchungen mittels MRT zwei bis drei Monate nach der Infektion fanden sich – assoziiert mit inflammatorischen Markern – pathologische kardiale Befunde in 26 % der Fälle [92], auch nach ca. einem Jahr sind solche Befunde noch nachweisbar [49]. Die Schwierigkeit der Beurteilung von Patienten mit PCS kann darin liegen, dass deren klinische Beschwerden meist unspezifisch sind und neben kardialen viele andere Ursachen haben können. Dazu gehören Fatigue (48 % bis 63 %), Luftnot (26 % bis 41 %), Brustschmerzen und Palpitationen (5 % bis 28 %), Synkopen, Leistungsminderung [108], Symptome, die bei Herz-Kreislaufkrankungen auftreten, aber auch generell nach (anderen) Virus-erkrankungen [109–113]. Analysen, welche vorbestehende Erkrankungen berücksichtigen, zeigen eine deutlich geringere Prävalenz von persistierenden, kardialen Symptomen [101, 114]. In retrospektiven Studien fanden sich 30 Tage bis vier Monate nach SARS-CoV-2-Infektionen häufiger auch schwere kardiovaskuläre Komplikationen und Todesfälle [15], ähnlich wie nach anderen schweren Pneumonien [115, 116].

Eine erhöhte Herzfrequenz kann jenseits sechs Monate nach COVID-19 [117] persistieren. Nach Influenza wurden vermehrt Herzrhythmusstörungen beschrieben, in Korrelation mit Entzündungsmarkern [118–122], aber entsprechende systematische Untersuchungen zum kardiovaskulären PCS fehlen. EKG-Veränderungen, die in Folge der COVID-19 aufgetreten sind, sind meist sechs Monate nach der Infektion verschwunden [123–125].

### Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und PCS

Etwa ein Drittel aller stationär behandelten COVID-19-Patienten haben eine kardiovaskuläre Anamnese [93, 126], und damit ein höheres Mortalitätsrisiko und Komplikationsrisiko in der Phase nach der akuten Infektion [95, 127, 128]. Ein Grund dafür ist auch die inkonsequente Fortführung einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie bei COVID-19-Patienten. COVID-19 kann darüber hinaus aufgrund seiner kardiometabolischen, humoralen und endothelialen Effekte oder auch als Folge der Therapie zur Erstmanifestation oder Verschlechterung von vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen führen [4, 129–134].

## 5.3 Blutbildendes System und Gerinnung

Eine der häufigsten, akuten Komplikationen bei COVID-19-Patienten sind thromboembolische Ereignisse, die sich in Form von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (PE) manifestieren. Eine persistierende endotheliale Dysfunktion ist ein häufiger Befund nach überstandener Akutphase von COVID-19 [135]. Eine anhaltende, erhöhte Gerinnungsneigung ist eine mögliche Folge dieser Endothelzellaktivierung. Typische Befunde zwei bis vier Monate nach Ende der akuten COVID-19 sind eine verstärk-

te Thrombingerierung, hohe von Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag)-Werte und damit einhergehende hohe Faktor VIII (FVIII)-Aktivitäten, ein erhöhtes lösliches Thrombomodulin (sTM) und ein erhöhter Spiegel für den Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) [53, 136]. Als Ausdruck der prokoagulatorischen Gerinnungslage wurden bei etwa 25 % der konvaleszenten COVID-19-Patienten bis zu zwei bis drei Monate nach Ende der akuten Infektion erhöhte D-Dimer-Spiegel gefunden [135]. Die persistierende endotheliale Aktivierung zusammen mit dem anhaltenden prokoagulatorischen Gerinnungszustand führen zu Störungen der Mikrozyklulation, die zu dem breiten Spektrum der Symptome bei PCS beitragen.

Ein PCS kann mit Störungen der Blutbildung und vermehrtem Blutzellverbrauch einhergehen, resultierend in Anämie und/oder Thrombozytopenie und den dadurch ausgelösten Symptomen Müdigkeit, Blutungsneigung oder Petechien [137]. Die Thrombozytopenie kann auf eine durch COVID-19 ausgelöste Immunthrombozytopenie zurückgeführt werden. Eine reaktive Thrombozytose ist ebenso möglich. Auch eine hämolytische Anämie und aplastische Anämie werden selten beobachtet. Insgesamt erscheinen die hämatologischen Komplikationen selten [137]. Eine protrahierte Neutropenie kann nach vielen Viruserkrankungen auftreten, ist aber im Kontext von Post-COVID nicht häufig und meist nicht klinisch relevant [138].

## 5.4 Hals-Nasen-Ohren-Bereich

Insgesamt sind im Hals-Nasen-Ohren-Bereich die mit Abstand bedeutendsten PCS-Symptome die Beeinträchtigungen des Riech- und Geschmackssinnes, welche deutlich seltener bei anderen (Virus-)Erkrankungen auftreten und daher oft die differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Krankheiten erlauben. Der Verlust des Riechvermögens ist dabei eines der häufigsten Symptome von Patienten mit COVID-19. Bis zu 7 % der Patienten bleiben mehr als zwölf Monate nach der SARS-CoV-2-Infektion funktionell anosmisch oder hyposmisch [139]. Es ist daher anzunehmen, dass derzeit weltweit Millionen von Menschen unter schweren Riechstörungen leiden.

Aufgrund der Häufigkeit ist auch der Mechanismus der Virus-induzierten Riechstörung gut untersucht: SARS-CoV-2 infiziert die Stützzellen der „Regio olfactoria“ und führt sekundär zu Schädigungen der Riechzellen [140]. Für die länger anhaltende Schädigung sind die oben beschriebenen Überlegungen als Ursache denkbar (Viruspersistenz, Inflammation, Autoimmunität) (vgl. Kapitel 3). Schäden im Rahmen des PCS können beobachtet werden im olfaktorischen Neuroepithel, im „Bulbus olfactorius“ oder weiteren zentralnervösen Riechzentren [141]. SARS-CoV-2 kann über verschiedene Wege in das ZNS eindringen [142, 143], entweder als direkte Passage des Virus über die Axone der olfaktorischen Rezeptorzellen vom Riechepithel zum „Bulbus olfactorius“ über die „Lamina cribrosa“ des Siebbeins, alternativ hämatogen oder lymphatisch nach Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke [144].

Schädigungen des Riechepithels wurden dementsprechend bei postviralen Riechverlusten nachgewiesen [145]. Post-mortem-Studien an COVID-19-Patienten mit Anosmie zeigten eine fokale Atrophie des olfaktorischen Epithels, eine leukozytäre Infiltration der „Lamina propria“ und Anzeichen einer axonalen Schädigung der Riechnervenfasern [146]. Viele Patienten berichten weiterhin über eine Parosmie, typischerweise nach zwei bis drei Monaten und oft nach einer Phase der scheinbaren Erholung ei-

ner vorausgehenden Hyposmie [147] oder Phantosmie. Der zugrundeliegende Mechanismus von Parosmie und Phantosmie könnte eine verringerte Anzahl funktionierender Riechneurone und somit eine unvollständige Codierung von duftinduzierter Information im olfaktorischen Epithel sein [148], was u. a. durch den Befund einer verringerten Anzahl und einer Dominanz unreifer Neuronen bei der histopathologischen Untersuchung des Riechepithels verstorbener COVID-19-Patienten unterstützt wird [149–152].

### 5.5 Nervensystem

Neurologische und neuropsychiatrische Symptome spielen sowohl in der Akutinfektion als auch beim PCS eine bedeutende Rolle. Prinzipiell können zentrale versus periphere neurologische Manifestationen unterschieden werden [153]. Zentrale Symptome des PCS umfassen kognitive Defizite (insbesondere Konzentrations-, Merkfähigkeits-, Gedächtnis- und Wortfindungsstörungen) (sogenannter „brain fog“). In einer Metaanalyse zeigten 22 % der Personen zwölf oder mehr Wochen nach der COVID-19-Diagnose kognitive Beeinträchtigungen [74]. In der differenzierten neuropsychologischen Testung zeigt ein Viertel aller PCS-Patienten Monate nach der Akutinfektion Störungen der Gedächtnisbildung bzw. des -abrufs sowie der exekutiven Funktionen und der Wortflüssigkeit [154]. Bildgebend zeigte sich nach kernspintomographischer Untersuchung vor und nach COVID-19 und im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion eine allgemeine Hirnatrophie mit Abnahme der grauen Substanz und Gewebeveränderungen bzw. -schäden in Hirnregionen, die funktionell mit dem primären Riechkortex verbunden sind [56]. Häufig werden Kopfschmerzen im Sinne eines chronischen Spannungskopfschmerzes, Schwindel, Sehstörungen und anhaltende Geschmacks- und Geruchsstörungen berichtet. Periphere Symptome beinhalten Sensibilitätsstörungen, neuropathische Schmerzen, Muskelschmerzen, aber auch belastungsabhängige Muskelschwäche. Erschöpfung, psychische und physische Minderbelastbarkeit, Angstzustände, Panikattacken, Depressionen und Schlafstörungen sind zudem beschrieben und stellen Überlappungen zu psychiatrischen Symptomen dar.

### 5.6 Psyche

Die psychischen Manifestationen von PCS sind vielfältig. Aufgrund ihrer – auch unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten – erheblichen klinischen Bedeutung werden im Folgenden die unterschiedlichen psychischen Manifestationen ausführlich dargestellt. Häufige Symptome sind Müdigkeit, Ängste, depressive Verstimmungen, kognitive Störungen (u. a. „Nebel im Kopf“ oder „brain fog“), Kopfschmerzen und Schlafstörungen. Als weitere, seltene Komplikation wird Suizidalität berichtet. Auch somatoforme Störungen, z. B. das wiederkehrende Gefühl von Luftnot ohne organisches Korrelat, werden berichtet. Darüber hinaus können auch Anpassungsstörungen und posttraumatische Belastungsstörungen auftreten. Symptomatisch äußern sich diese u. a. in einer erhöhten Erregbarkeit – ähnlich zu Angstsymptomen –, aber auch in Intrusionen und dem Gefühl des Ausgeliefertseins. Nach einem Aufenthalt auf der Intensivstation bestehen die dafür typischen Anpassungs- und Belastungsstörungen, die nicht immer sicher von den Folgen eines PCS abzugrenzen sind.

Von grundsätzlicher Bedeutung ist bei der klinischen und differentialdiagnostischen Beurteilung von Patienten mit PCS, ob die Symptome eine Folge der Virusinfektion oder indirekte, psychosoziale Folgen im Zusammenhang mit der Pandemie sind. Die Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Pandemie-Maßnahmen können sich negativ auf die psychische Gesundheit auswirken. Weiterhin kann das Erleben einer globalen Gesundheitskrise zu Vermeidungsverhalten und Verhaltensänderungen führen [155].

In einer retrospektiven gematchten Kohortenstudie waren bei nicht-hospitalisierten SARS-CoV-2-infizierten erwachsenen Personen [156] Depression mit 22,1 % und Angststörungen mit 20,3 % die häufigsten Komorbiditäten. Das Risiko, zwölf Wochen nach Infektion unter psychischen Symptomen zu leiden, war in der Kohorte mit nachgewiesener oder vermuteter SARS-CoV-2-Infektion (n = 486.149) gegenüber 1.944.580 gematchten Kontrollen signifikant erhöht. Die „adjusted Hazard Ratio“ (aHR) lag für psychische Symptome (fatigue: aHR = 1,92; kognitive Störungen [„brain fog“]: aHR = 1,37; Schlafstörungen: aHR = 1,34; anxiety: aHR = 1,12; Depression: aHR = 1,09) jedoch in einem niedrigeren Bereich als für Symptome wie Anosmie (aHR = 6,5) oder Haarverlust (aHR = 3,99).

In einer nationalen Kohortenstudie in England [78] wurde eine Befragung an Jugendlichen, die positiv (n = 3.065), und solchen, die negativ auf SARS-CoV-2 getestet worden waren (n = 3.739), durchgeführt. Drei Monate nach der Testung war das häufigste psychische Symptom in der positiv getesteten Gruppe Fatigue (39,0 %), ein Symptom, das auch von der Test-negativen Gruppe nicht selten berichtet wurde (n = 24,4 %).

In einer weiteren internationalen Beobachtungsstudie [157] mit fast 250.000 Personen wurden bei einem Follow-up von im Mittel 5,65 Monaten psychische Symptome bei 9.979 Erwachsenen mit COVID-19-Diagnose verglichen mit Kontrollen ohne diese Diagnose. In der COVID-19-Gruppe wurde eine höhere Prävalenz von Depressionen (prevalence ratio [PR]: 1,18) und schlechterer Schlafqualität (PR: 1,13) gefunden, jedoch kein Unterschied bezüglich Angststörungen oder COVID-19-bezogenem Stress. Die Untergruppe mit COVID-19-Diagnose, die nicht bettlägerig gewesen ist, wies konsistent ein niedrigeres Depressionsrisiko (PR: 0,83) und Angstrisiko (PR: 0,77) auf als die Personen ohne Diagnose. Ergebnisse aus dieser und anderen Studien weisen jedoch darauf hin, dass eine Bettlägerigkeit von mehr als sieben Tagen oder stationäre Behandlungsbedürftigkeit mit einem erhöhten Risiko anhaltender psychischer Syndrome einhergehen [78].

Eine Metaanalyse zeigte eine gepoolte Prävalenz von posttraumatischen Stressstörungen, Depression oder Angst unter COVID-19-Überlebenden von 18 %, 12 % oder 17 % [158]. COVID-19-Überlebende zeigten im Vergleich zur Zeit vor der COVID-19 und zu Kontrollpersonen eine geringere Lebensqualität (HRQoL) und einen niedrigeren Wert in den Bereichen soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Rolle und emotionale Rolle [158]. Frauen hatten im Vergleich zu Männern ein höheres Risiko, psychische Probleme zu erleiden. Außerdem hatten Patienten mit schwerer Erkrankung eine höhere Prävalenz von Depressionen und Angstzuständen, jedoch nicht von posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS).

Die FINGER-Studie untersuchte die Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie und der Maßnahmen zur Infektionskontrolle auf die Menschen in Finnland. 33 % der Teilnehmer gaben

an, sich weniger zu bewegen, 15 % berichteten über mehr Schlafprobleme, 21 % über mehr Einsamkeit und 15 % hatten das Gefühl, dass sich ihr Gedächtnis während der Pandemie verschlechtert hatte [159]. In anderen Studien wurde beobachtet, dass insbesondere Frauen, junge und ältere Menschen, Menschen aus sozial benachteiligten Verhältnissen und Menschen mit vorbestehenden psychischen Problemen während der Pandemie einen schlechteren psychischen Verlauf aufwiesen [160–162].

Derzeit besteht weiter ein großer Bedarf an der Erarbeitung von Indikatoren zur Unterscheidung zwischen Patienten mit viral bedingtem PCS und solchen Patienten, die an psychosozialen Folgen der pandemischen Situation wie wirtschaftlichen Nachteilen oder Sorge um Angehörige und an Folgen der Maßnahmen wie Lockdowns leiden. Diese Instrumente können sich als nützlich erweisen, um die unterschiedlichen Auswirkungen der Pandemie und der Infektion sicherer diagnostizieren zu können.

### 5.7 Nieren

Zu den nach COVID-19 festgestellten Komplikationen gehört eine akute Nierenschädigung mit Rückgang der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bis hin zur terminalen Nierensuffizienz und als Konsequenz eine erhöhte Gesamtmortalität. In einer Kohortenanalyse von fast 90.000 Veteranen mit COVID-19 wiesen die 30-Tage-Überlebenden im Vergleich zu den Kontrollpersonen einen Rückgang der eGFR auf (-3,26 bis -7,69 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [54]. Etwa ein Drittel der hospitalisierten COVID-19-Überlebenden weisen sechs Monate nach der Entlassung eine anhaltende Nierenfunktionsstörung auf, eine Untergruppe blieb dabei dialysepflichtig [55, 56].

### 5.8 Augen

Es gibt Hinweise darauf, dass Coronaviren auch in die Netzhaut des Auges gelangen und sie schädigen können. Auch können im Rahmen des PCS degenerative Erkrankungen der Netzhaut auftreten [163]. Außerdem wurden Symptome wie Verschwommensehen, Regenbogenphänomene und Erhöhung des Augen druckes beobachtet.

Insgesamt liegen wenige systematische prospektive Studien zur Augenbeteiligung bei PCS vor. Im Rahmen der akuten Erkrankung treten selten retinale Gefäßverschlüsse auf, die langfristige Sehstörungen zur Folge haben können [164]. Unterschiede der retinalen Kapillardichte Gesunder und poststationärer COVID-19-Patienten wurden berichtet, ohne begleitende Sehstörungen [27, 165]. Benetzungstörungen der Augenoberfläche traten bei Patienten nach COVID-19 häufiger auf als bei gesunden Kontrollpersonen [166]. Insgesamt scheint aber eine Augenbeteiligung bei PCS eine untergeordnete Rolle zu spielen [167].

### 5.9 Verdauungstrakt

Gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen und Appetitlosigkeit werden häufig bei Patienten während der akuten Phase von COVID-19 beobachtet. Die Regeneration von einem COVID-19-bedingten Gewichtsverlust verläuft bei initial hospitalisierten Patienten nicht selten über mehrere Monate protrahiert [168]. Bei PCS werden anhaltende Appetitlosigkeit, Reflux, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und blutiger Stuhlgang häufig beobachtet [169, 170]. Die gastrointestinales Symptome gehen mit einer entzündlichen Schädigung des Darms einher [171]. Magen-Darm-Beschwerden können auch auf eine Störung der Magen- und Darmmotilität im Rahmen

einer COVID-19-induzierten, parasympathischen Dysfunktion beruhen [172], mit Hypermotilität, Durchfall und Bauchschmerzen.

Eine Langzeitbeobachtungs-Studie über gastrointestinale Symptome zeigte sechs Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion, dass 29 % sechs Monate nach COVID-19 über gastrointestinale Symptome berichteten; 9,6 % hatten Durchfall, 11 % Verstopfung, 9,4 % Bauchschmerzen, 7,1 % Übelkeit und Erbrechen und 16 % Sodbrennen [173]. Sowohl COVID-19 als auch das PCS können eine Entzündung der Leber mit Schädigung der Leber und Anstieg der Transaminasen verursachen [169]. Auch Cholangiopathien können auftreten [169].

### 5.10 Haut

Insbesondere in der Anfangsphase der Pandemie wurden akute dermatologische Manifestationen von COVID-19 beobachtet wie akrale „chilblains“ (Frostbeulen-ähnliche Läsionen) oder Pernionen, auch als COVID-Zehen bezeichnet [105]. Während sich die meisten dieser Läsionen innerhalb von zwei Wochen spontan zurückbilden, können sie bei wenigen Patienten bestehen bleiben. In solchen Fällen sollten zugrundeliegende Ursachen abgeklärt und auf Störungen der Mikrozirkulation untersucht werden (Kapillarmikroskopie). Auch über Haarausfall (Alopecia areata) wurde im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach der Genesung berichtet. Diese Befunde konnten aber in großen Kohortenstudien bisher nicht bestätigt werden [174].

### 5.11 Rheumatologische Erkrankungen

Es gibt Hinweise auf rheumatologische Erkrankungen wie entzündliche Arthritis und Vaskulitis großer Gefäße nach Abklingen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion [175]. Diese stützen auch die Hypothese, dass eine immunologische Fehlregulation (Autoimmunität) für einen Teil des PCS verantwortlich ist. Fast 10 % der mit SARS-CoV-2 infizierten Personen berichten im ersten Jahr nach der Infektion über muskuloskeletale Schmerzsymptome, die unterschiedliche Ursachen haben können [176].

### 5.12 Myalgische Enzephalomyelitis/ Chronisches Fatigue-Syndrom

Das ME/CFS ist eine schwere, komplexe, chronische Erkrankung, die häufig durch Viren ausgelöst wird [177], wie das Epstein-Barr-Virus (EBV) und die Coronaviren SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und MERS-CoV. Der Altersgipfel liegt bei älteren Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Das Schlüsselsymptom von ME/CFS ist die sogenannte post-exertionelle Malaise (PEM). PEM steht für eine unverhältnismäßige Zunahme der Symptomatik nach oft schon geringer, geistiger oder körperlicher Anstrengung. Bei ME/CFS besteht die PEM typischerweise noch mehr als 14 Stunden und oft bis zu mehreren Tagen nach der auslösenden Aktivität, manchmal wochenlang. Sie kann direkt oder verzögert nach einer Anstrengung auftreten.

Große Metaanalysen zeigen, dass 32 % der Personen zwölf oder mehr Wochen nach der COVID-19-Diagnose unter Fatigue leiden [74]. In einer Beobachtungsstudie für Patienten mit Fatigue und Belastungsintoleranz über mehr als sechs Monate nach einer leichten bis mittelschweren COVID-19 zeigen sich zwei unterschiedliche Gruppen: Etwa 50 % erfüllen die diagnostischen Kriterien für ME/CFS [62]. Die Mehrzahl in dieser Gruppe ist jüngerem Alters (25 bis 50 Jahre) und weiblich. Die andere Hälfte der Studienpatienten weist ähnliche postvirale Symptome

auf, jedoch eine PEM-Dauer von weniger als 14 Stunden [62]. Für die medizinische Versorgung ist das Ausmaß der PEM ein wichtiger, stratifizierender Faktor, da dieses in der Rehabilitation andere therapeutische Maßnahmen erfordert. Im Besonderen ist eine mögliche PEM in den Folgetagen nach geringer Arbeitsbelastung abzuklären.

### 5.13 Pädiatrische Aspekte

Grundsätzlich können die wesentlichen Symptome, die bei Erwachsenen auftreten, auch bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden, wenn auch sehr viel seltener. In einer Studie aus Dänemark waren die häufigsten Symptome im Kindes- und Jugendalter Fatigue, Geruchs- und Geschmacksverlust, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen [102]. In einer Metaanalyse werden kognitive Schwierigkeiten (3 %), Kopfschmer-

zen (5 %), Geruchsverlust (8 %), Hals- (2 %) und Augenschmerzen (2 %), aber nicht Bauchschmerzen, Husten, Fatigue, Muskelschmerzen, Schlafstörungen, Durchfall, Fieber, Schwindel oder Dyspnoe berichtet [77]. In der englischen CLoCk-Studie waren Fatigue, Kopfschmerzen und Kurzatmigkeit führende Symptome. Adoleszente mit einem positiven SARS-CoV-2-Test wiesen sehr ähnliche Symptome wie diejenigen mit einem negativen Test auf, hatten aber häufiger multiple Symptome mit einer Mischung aus somatischen sowie psychischen Symptomen [78].

### 5.14 Überblick über organbezogene Störungen mit morphologischem Substrat bei PCS

Die nachfolgende **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Organmanifestationen im Rahmen des PCS.

TABELLE 1				
Organbezogene Störungen mit morphologischem Substrat bei PCS				
Organ	Klinische Symptomatik	Morphologische Manifestation		Patho-physiologische Mechanismen
		Bildgebung	Histologische, immun-histologische, molekularpathologische Befunde	
<b>Olfaktorisch/gustatorisches System</b>  Siehe auch „Gehirn (ZNS) und peripheres Nervensystem (PNS)“	Verlust oder Verminderung der Riech- und Geschmacksinne, (Dysgeusie, Anosmie)	Im CT und MRT radiologische Anomalien: Diffus erhöhte Signalintensität des Riechkolbens, hyperintensive Foci oder Mikrolutungen, Verklumpung u. Ausdünnung der Riechhäute [178]	Leukozyten-Infiltration der Lamina propria mit apoptotischer Schädigung der Geschmacksknospen, Riechnervenfasern und des zentralnervösen Riechzentrums. Autopsie: fokale Atrophie des olfaktorischen Epithels [179]	ACE2-Rezeptoren im ZNS (olfaktorischer Bulbus, Amygdala, Hippocampus, Temporallappen, posteriorer, cingulärer Cortex, Hirnstamm)
<b>Lunge, obere Atemwege</b>	Dyspnoe, persistierender Husten, Exazerbation von Asthma [180]	CT: persistierende Veränderungen, z. B. Milchglas-Trübung, interstitielle Verdickungen, periphere Retikulation, Fibrosierung, Bronchiektasien [5]	Unspezifische interstitielle Pneumonie (UIP), diffus alveolärer Schaden mit Fibrose und Vernarbung, organisierende Pneumonie [45], Endothelitis, Mikrohämmorrhagien [181], IHC-Nachweis von ACE2* in der Lunge, spez. in Typ II Pneumozyten und Alveolarmakrophagen [182]	Persistierende SARS-CoV-2-RNA im Lungengewebe (Virusreservoir) mit Überaktivierung der Alveolarepithelien (ACE2*) und Reduktion der Alveolarmakrophagen, mit Entwicklung einer chronisch-vernarbenden Entzündung [41]. Nachweis von „Profibrotic macrophage responses“ [43, 183]
<b>Myokard</b>	Atyp. Brustschmerz, thorakales Druckgefühl, Tachykardie, Palpitation [180, 184], Lungenstauung, Herzrhythmusstörungen oder Perikardreiben	cMRI: COVID-19 assoziierte myokardiale Inflammation [183]	Endomyokardiale Biopsien: aktive lymphozytäre Inflammation [183], Thromben in kleinen und größeren kardialen Gefäßen [181, 184]. IHC-Nachweis von ACE2* in den Myozyten [182]	Persistierende virale Last induziert in ACE2* Myozyten und im Myokardium Entzündung mit pro-inflammatorischen Zellen, infiltrierenden Monozyten, Neutrophilen und plasmazytoiden dendritischen Zellen [41]
<b>Gehirn (ZNS) und peripheres Nervensystem (PNS)</b>  Siehe auch „olfaktorisch/gustatorisches System“	Müdigkeit, Fatigue-Syndrom, Nebel im Gehirn („brain fog“), Kopfschmerzen, Gedächtnis-/Konzentrationsstörungen, Angststörungen, diverse psychiatrische Alterationen, Taubheitsgefühl, Tremor	18F-FDG-PET basiertes Neuroimaging zeigt hypometabolische Regionen im ZNS (olfaktorischer Gyrus, Temporallappen, inkl. Amygdala, Hippocampus, Hypothalamus, Hirnstamm, Kleinhirn) [185]	Virale Neuroinvasion, neuroimmunologische Reaktion im peripheren und zentralen Nervensystem mit gestörter Blut-Hirnschranke. Autopsischer Nachweis einer relativ hohen Expression von ACE2 in Zellen des Hirnstamms.	Hypothese: Neurotropes SARS-CoV-2 (infiziert neuronale Zellkulturen und Organoide) befällt ACE2* Zellen (Neurone, Astrozyten) und Zellen des Hirnstamms [186]
<b>Skelettmuskulatur</b>	Muskelschwäche, Myalgie, Arthritis kleiner Gelenke [180, 113]		Diffuse entzündliche Infiltration der Muskeln, des Bindegewebes und der Gelenke	Siehe Herzmuskulatur



Organ	Klinische Symptomatik	Morphologische Manifestation		Patho-physiologische Mechanismen
		Bildgebung	Histologische, immun-histologische, molekularpathologische Befunde	
<b>Niere</b>	Reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, Mikrohämaturie		Thrombosierung kleiner Nierengefäße, spez. in den Glomerula; IHC: ACE2 <sup>+</sup> im Bürstensaum und Zytoplasma der proximalen Tubuluszellen [182]	Persistierende SARS-CoV-2-RNA in Nierengefäßen und ACE2 <sup>+</sup> Tubulusepithelien mit Induktion chronischer Zellschäden
<b>Gefäße</b>	Phlebitis und Thrombophlebitis		Entzündliche Gefäßwandinfiltrationen des Endotheliums kleiner bis großer Arterien und sporadisch in glatten Muskelzellen [183]	Persist. Virusbefall der Endothelien mit entzündlich bedingten Alterationen der Gefäßinnenwand als Basis der Thrombenbildung, oft bei persist. Hyperkoagulabilität
<b>Gastrointestinaltrakt</b>	Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen [187]	Abdominale radiologische Untersuchungen sind nicht spezifisch für COVID-19 induzierte Beschwerden	IHC-Nachweis von ACE2 <sup>+</sup> Enterozyten, spez. in absorptiven Enterozyten des Ileums mit chron. Entzündungszeichen [41]	Virale Persistenz in ACE2 exprimierenden gastrointestinalen Zellen mit nachfolgendem chron. Zellschaden [188]
<b>Reproduktives System</b>	Erektile Dysfunktion		Endothelschaden	Endotheliale Schädigung [29]; Störungen der Hypophysen-Gonaden-Achse mit verringertem Testosteron [189]
<b>Inselzellapparat des Pankreas</b>	Diabetes		IHC-Nachweis von ACE2 in den Inselzellen des Pankreas [190]	Virale Persistenz in ACE2 exprimierenden Inselzellen mit konsekutivem Funktionsverlust

Abkürzungen: ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2; cMRI – cardiovascular magnetic resonance; CT – computer tomography; IHC – Immunhistologie; MRT – magnetic resonance tomography; PET – positron emission tomography; persist. – persistierend; US – Ultraschall; 18F-FDG – fluorodeoxyglucose.

## 6. Diagnose

Da bislang keine spezifischen diagnostischen Marker (bspw. im Blut oder Serum) oder charakteristische bildgebende Befunde bekannt sind, muss die Diagnose eines PCS klinisch gestellt werden. Eine korrekte Diagnose setzt voraus, dass die relevanten Symptome nicht bereits vor der SARS-CoV-2-Infektion bestanden und dass relevante Einschränkungen im Alltag sowie ein Leidensdruck bei den Patienten vorliegen. Daher ist eine differenzierte und kritische Anamnese zur Beurteilung der Symptome ein essenzieller Schritt für die Diagnostik, der sehr zeitintensiv sein kann. Die genaue Erfassung der unterschiedlichen Symptome ist wichtig, um den einzelnen Patienten passgenaue Therapie- und Rehabilitationskonzepte anzubieten mit dem Ziel, die Rekonvaleszenzphase zu verkürzen.

Die Diagnose stützt sich auch auf die vor der SARS-CoV-2-Infektion bereits bestehenden Krankheitsbilder, sodass den haus- und fachärztlichen Vorbefunden eine zentrale Bedeutung zukommt, um neu aufgetretene oder anhaltende Einschränkungen des Gesundheitszustandes im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion zu beurteilen.

### Hausärztlich allgemeinmedizinische/internistische Versorgung

In der hausärztlich allgemeinmedizinischen/internistischen, bei Kindern und Jugendlichen auch in der kinder- und jugendärztlichen Versorgung ist eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich neurologischem, psychischem und funktionellem Status zu empfehlen. Die gezielte Befunderhebung unter besonderer Berücksichtigung neu aufgetretener oder aber durch die Erkrankung vermehrt symptomatischer Einschränkungen sowie Basisdiagnostik im Labor ist von zentraler Bedeutung [11].

Die Definition der Ersteinschätzung ist in der S1-Leitlinie der AWMF dargestellt [11]. Darauf basierend stellt **Abbildung 5** das Zusammenwirken der verschiedenen Versorger schematisch dar.

### **Etablierung der Diagnose PCS:**

Die Diagnose eines PCS wird gestellt, wenn drei Monate nach Beginn einer initial diagnostizierten, aber nicht mehr mittels PCR messbaren SARS-CoV-2-Infektion noch Symptome bestehen, die entweder die typischen, von SARS-CoV-2 infizierten Organe betreffen oder einem ME/CFS entsprechen und die *nicht* durch andere Befunde oder durch Vorerkrankungen zu erklären sind. Folglich handelt es sich in vielen Fällen um eine Ausschlussdiagnose. Die typische Befundkonstellation eines PCS, die in dieser Kombination eher nicht nach anderen Viruserkrankungen auftritt, sind anhaltende Riech- oder Geschmacksstörungen kombiniert mit komplexen anderen Symptomen wie Atembeschwerden, eine schnelle Erschöpfbarkeit sowie neurologische Störungen einschließlich kognitiver Funktionsstörungen und Störungen des autonomen Nervensystems. Es gibt aber auch Patienten mit PCS, die nur eines oder wenige dieser Symptome aufweisen.

Die Diagnose eines PCS wird häufig interdisziplinär gestellt und erfordert daher oft die Zusammenarbeit zwischen haus- und fachärztlicher Versorgungsebene. Entscheidend für eine korrekte Einschätzung sind auch die ausführliche Anamnese oder die gute Kenntnis des Patienten über einen längeren Zeitraum und eine körperliche Untersuchung.

### **6.1 Lunge**

Die Sicherung der **Diagnose** PCS mittels pneumologischer Funktionstests in Ruhe und unter Belastung schließt insbesondere die

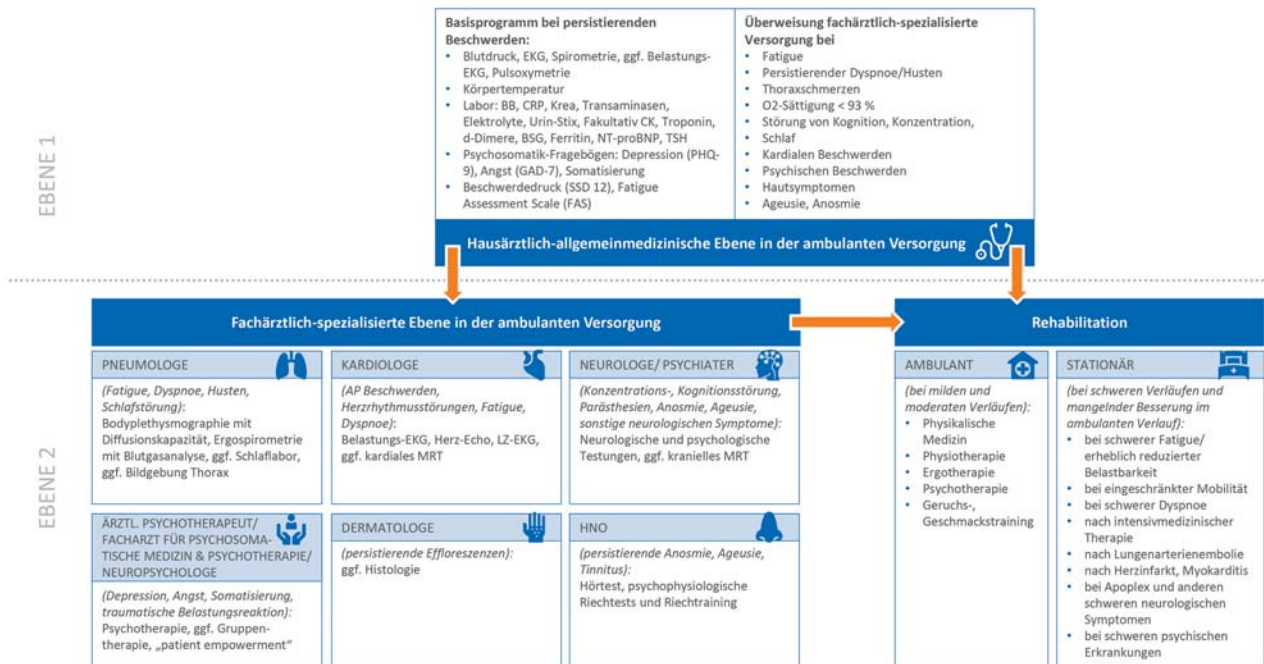


Abbildung 5: Zusammenwirken der verschiedenen Versorger [101].

differentialdiagnostische Abgrenzung zu gleichzeitig bestehenden oder neu aufgetretenen Erkrankungen des Herzens und der Lunge inklusive Schlafstörungen mit ein. Indizierte diagnostische Methode ist ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen. Wenn dabei Veränderungen auffallen, besteht eine Indikation für eine Computertomografie (CT) des Thorax zum Nachweis eventueller persistierender Infiltrate oder narbiger Abheilungen. Des Weiteren wird bei obstruktiver Ventilationsstörung bzw. unspezifischer Provokation bei persistierendem Husten eine Bodyplethysmographie empfohlen einschließlich CO-Diffusionstest, ggf. ergänzt um Bronchospasmyse. Zudem ist eine Blutgasanalyse zum Nachweis/Ausschluss einer respiratorischen Insuffizienz sowie eine Spiroergometrie und ein 6-Minuten-Gehtest insbesondere bei anhaltender Belastungsdyspnoe durchzuführen. Des Weiteren sind in der differentialdiagnostischen Abgrenzung eine Echokardiographie und in Einzelfällen eine nächtliche kardiorespiratorische Polygraphie indiziert. In Einzelfällen wird eine bronchoskopische Diagnostik mit ggf. bronchoalveolärer Lavage (BAL) und Biopsie sowie eine Polysomnographie indiziert sein.

## 6.2 Kardiovaskuläres System

Klinisch können je nach Manifestation Zeichen der Herzinsuffizienz mit peripherer oder Lungenstauung, Herzrhythmusstörungen oder ein Perikardreiben festgestellt werden. Patienten mit kardiovaskulärer Beteiligung in der Akutphase oder neu aufgetretener kardialer Manifestation nach COVID-19 sowie Hochleistungssportler werden als besondere Risikokollektive angesehen [191–193]. Die sorgfältige Anamnese sollte neurologische, psychologische und kognitive Befunde einschließen, welche auch die orthostatische Blutdruckregulation mit einbeziehen sollte, um eine autonome Dysregulation zu erkennen, die Labordiagnostik kardiale Parameter und Entzündungsparameter. Die weiterführende Diagnostik schließt ein Elektrokardiogramm (EKG)

und eine Echokardiographie zur Quantifizierung der Ventrikel-funktion und -volumina und eines Perikardergusses acht bis zwölf Wochen nach der Infektion ein. Bei Verdacht auf eine Myokarditis werden ein kardiales MRT, möglicherweise auch eine Myokardbiopsie durchgeführt, bei Ischämiezeichen Belastungstests, ein koronares CT oder eine Koronarangiographie, bei Herzrhythmusstörungen ein Langzeit-EKG sowie ggf. weiterführende Diagnostik.

## 6.3 Blutbildendes System und Gerinnung

Das VWF:Ag gilt gleichermaßen als Biomarker der endothelialen Dysfunktion/Endothelzellaktivierung, als auch zusammen mit FVIII als Biomarker für einen prokoagulatorischen Gerinnungszustand. Ein weiterer Parameter für eine Therapieentscheidung sind die D-Dimere. In Speziallaboratorien können darüber hinaus die Thrombingenerierung und weitere Laborparameter wie u. a. das lösliche Thrombomodulin untersucht werden [194]. Ein PCS kann mit Störungen des Blutbildes (bspw. Anämie, Thrombozytopenie oder Thrombozytose, Neutropenie, Neutrophilie) einhergehen. Daher sollten immer ein Blutbild und Differentialblutbild durchgeführt werden.

## 6.4 Hals-Nasen-Ohren-Bereich

Neben Anamnese, HNO-ärztlicher und neurologischer Untersuchung sollte eine Nasenendoskopie standardmäßig eingesetzt werden, ggf. ergänzt durch eine bildgebende Diagnostik. Für die Evaluation der Riechstörung sollten psychophysische, orthonasale, olfaktorische Testverfahren mit Riechschwellentestung, Riechdiskriminationstestung und Riechidentifikationstestung eingesetzt werden (z. B. „Sniffin Sticks“). Für die Riechschwellentestung werden hierbei an- und absteigende Konzentrationen des Testgeruches benutzt, wobei die Wahrnehmungsschwelle die als zuletzt richtig erkannte Konzentration darstellt [195]. Bei der

Diskriminationstestung werden den Probanden Duft-Triplets angeboten, wobei sie den Duft identifizieren müssen, der sich von den beiden anderen unterscheidet [195]. Beim Identifikationsteil bekommt der Patient einen Geruch dargeboten und muss aus einem „Multiple-Choice“-Angebot die richtige Antwort auswählen [195]. Als Ergebnis aus den drei Subtests wird der „Threshold-Discrimination-Identification-Score“ (TDI-Wert) für Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation definiert, der zwischen Normosmikern, Hyposmikern und Anosmikern unterscheidet [195].

### 6.5 Nervensystem

Allem voran steht die Erhebung einer ausführlichen Anamnese und die Durchführung der umfassenden körperlichen neurologischen Untersuchung. Eine apparative Diagnostik sollte erst durchgeführt werden, wenn die Symptome länger als drei Monate nach der dokumentierten Akutinfektion bestehen und somit die Kriterien eines PCS erfüllt sind. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat eine Leitlinie bezüglich sinnvoll einzuleitender Diagnostik in Abhängigkeit vom führenden neurologischen Symptom entwickelt [196]. Diese umfasst serologische und liquorologische Untersuchungen, Bildgebung mittels kranieller MRT, elektrophysiologischer und ggf. auch elektroenzephalographischer Untersuchung.

### 6.6 Psyche

Ein PCS im Sinne von direkten neurobiologischen Folgen der Infektion mit SARS-CoV-2 sollte differentialdiagnostisch von psychischen Syndromen abgegrenzt werden, die Ausdruck z. B. eigenständiger psychischer Erkrankungen, Folgen der Maßnahmen gegen die Pandemie oder Folgen einer intensivmedizinischen Behandlung sind. Ein PCS inklusive einer postviralen Fatigue-Symptomatik geht mit verminderter Aktivität, Erschöpfung, Schlafstörungen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit und Schwindel einher.

Eine Abgrenzung zur Depression ist wegen der Ein-Jahresprävalenz der Depression von ca. 8 % in der erwachsenen Bevölkerung eine häufige differentialdiagnostische Frage. Anhand einer Reihe von Kriterien ist eine Abgrenzung möglich. Während Fatigue im Kontext inflammatorischer und immunologischer Erkrankungen mit Antriebsarmut und Müdigkeit im Sinne von Schläfrigkeit einhergeht, sind für die Depression Antriebshemmung und verlängerte Einschlafzeiten typisch. Weiter sind Morgentief, Schuldgefühle, das Gefühl der Gefühllosigkeit, Wahnsymptome (hypochondrischer Wahn, Schuld und Verarmungswahn) und Suizidalität typisch für eine Depression. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Implikationen und der Schwere depressiver Erkrankungen ist diese Differentialdiagnose wichtig. Diese Kriterien sind auch hilfreich, um eine Abgrenzung einer depressiven Erkrankung von nicht-krankhaften psychischen Reaktionen auf schwierige Lebensumstände vorzunehmen, wie sie für manche Menschen in Folge der Pandemie aufgetreten sind.

Weitere differentialdiagnostische Abgrenzungen ergeben sich bezüglich Angststörungen, Somatisierungsstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen. Bei rein psychischen Erkrankungen findet sich in der Regel keine mehr als 14 Stunden anhaltende PEM, was die Abgrenzung von ME/CFS erleichtert.

### 6.7 Nieren

Die nephrologische Abklärung von PCS umfasst die Bestimmung der GFR, der Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, sowie ggf. eine Nierenultraschalluntersuchung.

### 6.8 Augen

Bei Sehstörungen sind ophthalmologische Untersuchungen zur Beurteilung von Benetzungsstörungen und Störungen der retinalen Perfusion sinnvoll.

### 6.9 Verdauungstrakt

Um die oft uncharakteristischen gastrointestinalen Symptome differentialdiagnostisch richtig einordnen zu können, ist eine sorgfältige Abklärung unerlässlich. Diese umfasst die Untersuchung der Leberenzyme im Serum, sowie eine palpatorische, auskultatorische und sonographische Untersuchung des Abdomens. Weiterführende Untersuchungen (Endoskopie, Pankreasfunktionstests) werden je nach klinischer Symptomatik durchgeführt. Verschiedene somatische und psychische Erkrankungen, die sich mit ähnlichen gastrointestinalen Symptomen äußern, müssen berücksichtigt und differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

### 6.10 Haut

Die Abklärung erfolgt symptomorientiert. In unklaren Fällen kann eine Hautbiopsie zur differentialdiagnostischen Abklärung hilfreich sein.

### 6.11 Pädiatrische Aspekte

Bei Kindern und Jugendlichen kann es aufgrund der eingeschränkten Eigenanamnese besonders schwierig sein, die Diagnose PCS zu stellen. Eine sorgfältige und bisweilen zeitlich aufwändige Abklärung ist unerlässlich, um die oft diffusen und uncharakteristischen Symptome differentialdiagnostisch richtig einzuordnen. Dabei müssen verschiedene somatische und psychische Erkrankungen berücksichtigt werden, die sich mit ähnlichen Symptomen manifestieren, darunter auch seltene angeborene Erkrankungen. Besonders schwierig kann die Abgrenzung von den psychischen Störungen in Folge anderer Pandemiebedingter Belastungen (z. B. „Long-Lockdown“; Ängste um Angehörige; schulische Schwierigkeiten) sein [197, 198].

Abgesehen von organspezifischen Befunden, die einer Betreuung durch den entsprechenden pädiatrischen Spezialisten bedürfen, ist insbesondere bei der Präsentation gemischter somatischer und psychischer Befunde eine gemeinsame differentialdiagnostische Abklärung mit Kinder- und Jugendarzt bzw. Kinder- und Jugendpsychiater notwendig. Entsprechende diagnostische Algorithmen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) stehen zur Verfügung [199]. Die Diagnose eines ME/CFS erfolgt im Kindesalter entweder anhand pädiatrisch adaptierter klinischer Kriterien, die an die Kanadischen Konsensus Kriterien (CCC) und die Kriterien des Institute of Medicine (IOM) angelehnt sind [200, 201] oder anhand der CCC mit lediglich drei geforderten Monaten Krankheitsdauer. Im Einzelfall bleibt es allerdings schwierig und die Diagnose ist manchmal erst durch eine längere Verlaufsbeobachtung, ggf. auch stationär, zu stellen. Eine getrennte Evaluation der jungen Betroffenen und ihrer Sorgeberechtigten kann sinnvoll sein. Die Differentialdiagnose anderer, spezifisch behandelbarer Krankheiten ist von herausgehobener Bedeutung, um frühzeitig passende therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

## 7. Behandlungsmöglichkeiten

Die pathophysiologischen Zusammenhänge des PCS sind zum Teil nicht bekannt, was die Entwicklung von kausalen Therapien erschwert. Evidenzbasierte, kausale **Behandlungsmöglichkeiten** existieren derzeit nicht. Es gibt nur wenige interventionelle Studien, auch zu nicht etablierten Methoden der Medizin, ohne dass bisher ein therapeutisches Konzept genügend durch Studien abgesichert werden konnte [202]. Daher können zu vielen Verfahren, auch zu Apherese, Vitaminsubstitution (eventuell mit Ausnahme von Vitamin C) [203] oder anderen medikamentösen Interventionen *keine* verlässlichen Empfehlungen abgegeben werden. Aktuelle Therapiekonzepte stützen sich daher auf einen interdisziplinären, pragmatischen Ansatz, Maßnahmen der physikalischen Rehabilitation sowie symptomorientierten Therapie der unterschiedlichen Organstörungen. Es gibt gewisse Hinweise, dass aktive Rehabilitationsmaßnahmen die Folgen oder Behinderungen im Rahmen des PCS verringern können, soweit kein ME/CFS besteht [204, 205]. Die künftige Identifizierung zielgerichteter Therapieansätze bleibt daher von großer Wichtigkeit. Es bedarf weiterer Studien, bspw. über die Wirksamkeit von Impfungen oder die Gabe von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 bei PCS [206]. In einer großen Untersuchung der COVID-19-Kohorte des ONS in England wurden 28.356 Teilnehmer im Alter von 18 bis 69 Jahren beobachtet, die mindestens eine Dosis eines Adenovirus-Vektor- oder mRNA-COVID-19-Impfstoffs erhielten, *nachdem* sie positiv auf eine SARS-CoV-2-Infektion getestet worden waren. Endpunkt war das Auftreten von langanhaltenden Hustenanfällen mindestens zwölf Wochen. 6.729 Teilnehmer (23,7 %) berichteten mindestens einmal während der Nachbeobachtung über langanhaltende Hustenanfälle jeglichen Schweregrads. Eine erste Impfdosis war mit einem anfänglichen Rückgang der Wahrscheinlichkeit von PCS um 12,8 % verbunden. Eine zweite Dosis war mit einem anfänglichen Rückgang von 8,8 % von PCS verbunden mit weiterem Abfall um 0,8 % pro Woche. Diese Ergebnisse weisen auf eine anhaltende Verbesserung von PCS nach einer zweiten Impfdosis hin, zumindest während der medianen Nachbeobachtungszeit von 67 Tagen [207].

Die derzeitige Behandlung des PCS stützt sich aber sowohl auf vor der SARS-CoV-2-Infektion beobachtete Symptome, die sich nach der Infektion verstärken, wie auch auf neu aufgetretene. Ergänzend sei auf die organspezifischen Empfehlungen der S1-Leitlinie der AWMF [11] und das Konsensuspapier der DGKJ [199] hingewiesen.

### 7.1 Lunge

Bei persistierendem Husten mit Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität ist in Analogie zu postinfektiösem Husten ein Therapieversuch mit inhalativen Kortikosteroiden und/oder Beta-2-Sympathomimetika (LABA) sowie ggf. Anticholinergika (LAMA) indiziert [11], während der Einsatz von Acetylcystein bei PCS nicht empfohlen wird. Durch eine an den individuellen Zustand und Begleiterkrankungen angepasste physikalische Therapie (insbesondere Atemtherapie), nicht-invasive Beatmungsverfahren, Lungensport und Ergometertraining kann die Leistungsfähigkeit stabilisiert werden, sofern kein ME/CFS vorliegt.

### 7.2 Kardiovaskuläres System

Antiinflammatorische Medikamente und Colchicin bei der Perikarditis [208] werden derzeit ebenso wie eine prolongierte Anti-

koagulation [208, 209] in Studien getestet. Da die Adipositas sowohl im Akutverlauf als auch bei PCS eine Schlüsselrolle zu spielen scheint, ist eine Gewichtsabnahme und vermehrte körperliche Aktivität u. a. wegen ihrer antiinflammatorischen Wirkung in jedem Fall zu empfehlen. Ergebnisse für die Antikoagulation sind noch widersprüchlich, insbesondere für PCS [210]. Bei sehr ausgeprägtem orthostatischem Syndrom und autonomer Insuffizienz [211–214] stehen nur die üblichen nicht-medikamentösen und ggf. medikamentösen Strategien, jedoch keine PCS-spezifischen Maßnahmen zur Verfügung [215–218].

### 7.3 Blutbildendes System und Gerinnung

Mit dem derzeitigen Kenntnisstand wird empfohlen, eine anlassbezogene Antikoagulation durchzuführen, wenn das Vorliegen von venösen oder arteriellen Thromboembolien oder andere Symptome diese erfordern. Es gibt bisher keine Empfehlungen zu einer generellen Antikoagulation bei Patienten mit PCS. Bisherige Studien bei Kindern und Jugendlichen dazu zeigten keinen Nutzen einer prophylaktischen Antikoagulation [219]. Aktuelle klinische Studien untersuchen, ob eine Antikoagulation Einfluss auf den Symptomverlauf bei Patienten mit PCS haben.

### 7.4 Hals-Nasen-Ohren-Bereich

Als etablierte Interventionen für postvirale Riechstörungen werden medikamentöse Behandlungen und die Olfaktorehabilitation eingesetzt. Ein Cochrane-Review zur Therapie COVID-19-bedingter Riechstörungen [220] sieht schwache Belege für die Wirkung intranasaler Steroide (INCS) und oraler Steroide (OCS) [221] und weiterer Interventionen aus Studien, deren Ergebnisse derzeit (noch) nicht verfügbar sind. Vor allem die kombinierte Anwendung von INCS in Kombination mit Riechtraining [222] zeigt hierbei die höchsten Erfolgsraten [223], was Eingang in entsprechende Leitlinien-Empfehlungen gefunden hat [224, 225].

Behandlungsempfehlungen bei Parosmie und Phantosmie sind bislang nicht evidenzbasiert, auch wenn es anekdotische Berichte über den Einsatz von Antikonvulsiva wie Gabapentin in schweren Fällen gibt [148]. Auch bei Parosmien und Phantosmien können olfaktorehabilitative Maßnahmen erfolgversprechend eingesetzt werden [226, 227].

### 7.5 Nervensystem

Die Leitlinie der DGN beinhaltet auch Empfehlungen in Abhängigkeit vom führenden neurologischen Symptom [196]. Die Therapie erfolgt aktuell überwiegend symptomorientiert. Bei Hinweisen auf eine Immunbeteiligung in der durchgeführten Diagnostik kann eine immunmodulatorische Therapie (z. B. Prednison bzw. intravenöse Immunglobulingabe [IVIG]) als individueller Heilversuch erfolgen. Nicht-medikamentöse Therapieoptionen inklusive psychosomatischer Behandlung sollten primär angewandt werden.

### 7.6 Psyche

Bei Vorliegen einer eigenständigen psychiatrischen Erkrankung sollte entsprechend den existierenden Behandlungsleitlinien behandelt werden. Bei stark ausgeprägter psychischer Symptomatik wird eine frühzeitige, interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Psychiatern, Psychosomatikern und Psychotherapeuten empfohlen. Erste PCS-spezifische Psychotherapieangebote sind bereits



entwickelt. Sie greifen die vielfältigen Beschwerden der Betroffenen auf und bieten eine Möglichkeit zur gezielten Behandlung der neurokognitiven und psychiatrischen Beschwerden. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Patienten vom Austausch mit anderen Betroffenen profitieren. Die meisten Teilnehmenden verfügen nicht über Psychotherapievorerfahrungen und erleben dadurch die Psychoedukation sowie Strategien der kognitiven Verhaltenstherapie als gewinnbringend und hilfreich in der Bewältigung der Alltagsanforderungen. Durch ein gezieltes neurokognitives Training sind über den Verlauf in der Regel ein Trainingsserfolg sowie eine gesteigerte Belastbarkeit zu beobachten. Geplante Evaluationen werden weiteren Aufschluss über den Erfolg solcher Konzepte geben und darüber, wie diese in Zukunft weiterentwickelt werden können. Auch erste psychosomatische Rehabilitationskonzepte wurden erarbeitet: Im Fokus der Behandlungsangebote stehen u. a. verhaltenstherapeutisch und störungsspezifisch orientierte Psychotherapiegruppen sowie an die individuelle Leistungsfähigkeit angepasste, langsam aufbauende Bewegungstherapiemaßnahmen [228].

### 7.7 Augen

Benetzungstörungen des Auges sind konservativ zu behandeln. Bei Nachweis eines vorbestehenden Gefäßverschlusses der Netzhaut sind befundabhängig weitere Kontrollen, medikamentöse oder laserchirurgische Behandlungen notwendig.

### 7.8 Verdauungstrakt

Es gibt bisher keine Empfehlungen für eine spezifische Therapie von gastrointestinalen Manifestationen beim PCS. In Abhängigkeit vom führenden gastrointestinalen Symptom sollte die Behandlung symptomorientiert erfolgen.

### 7.9 Haut

Die Behandlung kann die lokale oder systemische Applikation von Antikoagulantien, Kortikosteroiden und Antihistaminika beinhalten, je nach zugrundeliegender Störung.

### 7.10 Allgemeine Behandlungsmöglichkeiten

Im Folgenden werden mangels einer ursächlichen Therapie pragmatische Empfehlungen für schwer an PCS-Erkrankte samt der aktuell verfügbaren Evidenz dargestellt. Klinische Beobachtungen legen über die dargestellten Optionen hinaus die Wirksamkeit bspw. von ergotherapeutischen Maßnahmen nahe, die Evidenzlage muss aber deutlich verbessert werden, so dass auf diese Verfahren nicht explizit eingegangen wird.

#### 7.10.1 Physikalische Therapie

Die physikalische Therapie umfasst Behandlungsverfahren, die sich physikalische Einflüsse auf den Körper zunutze machen. Die Reaktion des Körpers (Adaptation) auf Reize wie Druck, Zug, Wärme, Kälte oder elektrischen Strom ist dabei die intendierte Wirkung (Reiz-Reaktionsprinzip nach Rudolf Virchow). Häufige Ziele sind Schmerzlinderung, Förderung von Durchblutung und Trophik, Verbesserung von Beweglichkeit, Atmungsfunktion oder Muskelfunktion, aber auch allgemeine Konditionierung und Kräftigung, auch der Stoffwechselfvorgänge und der vegetativen wie immunologischen Funktionen.

Zur Wirksamkeit und Effektivität der physikalischen Verfahren bei PCS gibt es Metaanalysen aus randomisiert-kontrollierten Studien, welche die Durchführung von Symptom-orientierten,

physikalischen Rehabilitationsmaßnahmen unterstützen [202, 204, 205, 229–231]. Es ist aber unstrittig, dass die Evidenzlage weiter verbessert werden muss [202].

PCS-Patienten unterscheiden sich häufig nach den führenden, teils verbliebenen, teils auch nach Abklingen des Akutverlaufes dominant gewordenen Symptomen. Aus der Erfahrung dominieren die Hauptsymptome Dyspnoe, Leistungsabfall bis hin zur Fatigue, kognitive Störungen und/oder myofasziale Schmerzen in unterschiedlicher Kombination und individueller Symptomlast.

Zur Behandlung finden hierbei die folgenden **Therapieverfahren** Anwendung:

- Atemtherapie
- Krankengymnastik
- Massagen
- Manuelle Therapie
- weitere Verfahren wie Hydrotherapie, Thermotherapie, Elektrotherapie, manuelle Lymphdrainage

Bei Leistungs- und/oder Kraftminderung ist eines der Therapieziele die Förderung von Aktivität und der Aufbau von Muskelkraft und kardiopulmonaler wie muskulärer Ausdauerleistung. Eine nicht unerhebliche Komponente ist auch der Abbau von Bewegungsängsten und eine motivationale Komponente der Intervention hinsichtlich einer Fortführung von körperlicher Aktivität im Alltag und als Eigenübungsprogramm. Eigenübungen sollten in der verordneten Krankengymnastik angeleitet werden.

Die **Therapiefrequenz und -intensität** ist individuell und mit dem Patienten abzustimmen, wobei insbesondere bei der Fatigue therapeutische Konzepte wie „Pacing“ bei PEM je nach individuellen Umständen Beachtung finden sollten. Bei weitem nicht jede Leistungsminderung ist jedoch als Fatigue im Sinne eines ME/CFS mit PEM zu werten.

#### 7.10.2 Hilfsmittel

Hilfsmittel stellen sächliche Hilfen zum Ausgleich von Funktionsstörungen unterschiedlicher Art dar, bspw. in der Beweglichkeit oder der Selbstversorgung. Zur Verfügung stehen u. a. Rollatoren, Orthesen, Stützkrücken, Kompressionsstrümpfe, Rollstühle oder im Einzelfall auch Wohnumfeld-verbessernde Maßnahmen.

#### 7.10.3 Ernährungsmedizin

COVID-19-Patienten haben ein hohes Risiko, prolongierte Folgen einer situativen Mangelernährung zu entwickeln, z. B. durch einen langen (Intensiv-)Krankenhausaufenthalt. Dabei ist die Sarkopenie von zentraler Bedeutung. Wenn sich im Rahmen eines PCS dann Geschmacksstörungen und Fatigue-Syndrom dazugesellen, schaffen es viele Patienten nicht, den eingetretenen Mangelzustand wieder auszugleichen. Deshalb wird von Fachgesellschaften für geriatrische Patienten eine Ernährungstherapie zum Aufbau von Muskelmasse empfohlen, wobei insbesondere ältere Menschen mindestens 0,83 g Protein pro kg Körpergewicht und Tag aufnehmen sollten [232]. Zudem wird empfohlen durch eine balancierte gesunde Ernährung das Darm-Mikrobiom wieder zu normalisieren, welches im Zuge einer COVID-19 signifikante Änderungen erfährt. Auch die mediterrane Ernährung scheint in Beobachtungsstudien (nicht kontrolliert) positive Effekte auf das COVID-Outcome zu entfalten. Viel diskutiert ist die Supplementation von Mikronährstoffen, insbesondere Vitamin D. Aktuelle ESPEN-Leitlinien empfehlen, dass auf eine 100%-ige Aufnahme der täglich empfohlenen Gesamtmenge ge-

achtet werden sollte, supra-physiologische Vitamin D-Einnahmen werden dagegen nicht empfohlen [233]. Zusammenfassend werden viele positive Ernährungseffekte im Hinblick auf Mangelernährung und Fatigue im Rahmen des PCS vermutet, wobei die wissenschaftliche Basis insbesondere durch kontrollierte Studien noch deutlich verbessert werden muss.

### 7.11 Pädiatrische Aspekte

Auch bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Therapie bislang symptomorientiert. Natürlich müssen sich die Therapiekonzepte an den führenden, ggf. organspezifischen Symptomen ausrichten. Bei der interdisziplinären Behandlung sind somatische und psychische Aspekte zu berücksichtigen und die Belastbarkeit individuell zu beachten. Bei Kindern und Jugendlichen mit multiplen, insbesondere gemischt somatischen und psychischen Symptomen ist in jedem Fall ein interdisziplinärer und ggf. multimodaler Therapieansatz notwendig. Die Wirksamkeit der Behandlungsmaßnahmen sollte kurzfristig und im Verlauf regelmäßig evaluiert werden. Die psychosoziale Unterstützung beinhaltet auch den angemessenen Nachteilsausgleich in Schule oder Ausbildung. Im Falle von ME/CFS gelten die oben genannten Vorsichtsmaßnahmen bei allen Behandlungsansätzen sowie die Empfehlung von „Pacing“. Vorschläge zum therapeutischen Procedere finden sich in dem oben erwähnten Konsensuspapier der Konventgesellschaften der DGKJ [234].

## 8. Beschreibung aktueller Strukturen und möglicher Bedarfe bezüglich der Versorgung, Erforschung und der sozialmedizinischen Auswirkungen des PCS

### 8.1 Versorgung

#### Einrichtung von regionalen Post-COVID-19-Zentren (PCS-Zentren)

Da es sich bei dem PCS um eine Multisystemerkrankung handelt, erscheint eine interdisziplinäre (u. a. Infektiologie, Innere Medizin, Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik, Pneumologie, Kardiologie, Rheumatologie, HNO, Physikalische- und Rehabilitationsmedizin, Allgemeinmedizin, Schmerzmedizin, Pädiatrie, Physikalische Medizin) und sektorenverbindende Zusammenarbeit in Kooperation mit den Haus-, Kinder- und Jugendärzten für eine umfassende Versorgung dieser Patienten erforderlich. Eine enge Kooperation zwischen den hausärztlichen und fachärztlich spezialisierten ambulanten Versorgern und den Zentren an größeren Kliniken ist notwendig.

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, zwei Strukturen zu fördern: Für die klinische Versorgung sind spezialisierte PCS-Zentren an Einrichtungen der Maximalversorgung (in der Regel Universitätskliniken) einzurichten, in denen Spezialisten aus mehreren Disziplinen eine umfassende Versorgung anbieten können (**Abbildung 5**). Auf bereits bestehende Strukturen an einigen Universitätskliniken kann beispielhaft verwiesen werden<sup>5</sup>. Diese PCS-Zentren sollten regionale Netzwerke mit den umliegenden Kliniken und Praxen bilden oder bestehende Netzwerke einbinden, um die Versorgung der sehr zahlreichen Patienten zu gewährleisten. Weiterhin wird die Bildung eines Nationalen PCS-Netzwerks angeregt, das die Zusammenarbeit aller wichtigen

Akteure organisiert und auch Ansprechpartner für die Wissenschaft (siehe 8.2) sowie die Politik ist.

**PCS-Zentren** verfügen über ein interdisziplinäres und sektorenverbindendes Versorgungskonzept für komplexere PCS-Fälle. An diesen PCS-Zentren sind Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte sowie Rehabilitationseinrichtungen beteiligt. PCS-Zentren bieten eine differenzierte diagnostische Abklärung, die Sichtung der Vorbefunde sowie ein ganzheitliches Behandlungskonzept an. Eine intensive Nachsorge kann durch systematische ambulante und telemedizinische Visiten erfolgen. Zusätzlich arbeiten PCS-Zentren eng mit Rehabilitationseinrichtungen zusammen, um Patienten mit erhöhtem Rehabilitationsbedarf adäquat zu versorgen. PCS-Zentren setzen somit den Schwerpunkt auf eine enge Kooperation mit bestehenden medizinischen Einrichtungen im ambulanten und stationären Bereich sowie auf eine moderne, digitale Infrastruktur. PCS-Zentren übernehmen demnach eine koordinierende und fachlich unterstützende Funktion bei der Versorgung von PCS-Patienten in enger Kooperation mit bestehenden Strukturen des Gesundheitssystems. Ärzten, die bereits leichte Fälle des PCS behandeln, können durch die PCS-Zentren fachliche Unterstützung für die Behandlung erhalten. Schwere Fälle, welche ein interdisziplinäres Vorgehen erfordern, werden direkt durch Ärzte von PCS-Zentren betreut. Telemedizinische Angebote und Kooperationen mit Rehabilitationseinrichtungen ermöglichen eine Begleitung der Patienten über eine längere Zeit und in verschiedenen Versorgungsebenen. Die zentrale Koordination und die enge, gemeinsame Abstimmung der Behandlung komplexer und schwerer Fälle sollen unnötige und redundante Maßnahmen vermeiden und Patienten schnellstmöglich der individuell am besten geeigneten Behandlung zuführen. Eine sektorenverbindende Zusammenarbeit (**Abbildung 6**) mit den Haus- bzw. Kinder- und Jugendärzten und den im ambulanten Bereich eingebundenen Fachärzten ist dabei essenziell, um eine bestmögliche und lückenlose Versorgung der Patienten mit PCS zu ermöglichen. Ziel ist es, zügig eine Genesung und eine bessere Lebensqualität für Betroffene zu erreichen. Durch eine Patienten-orientierte Behandlung in PCS-Zentren, bspw. in dem von der KVB etablierten Long-COVID-Netzwerk (LoCoN) oder im Rahmen des Modellprojekts Post-COVID-Kids Bavaria [241, 242], kann ein schneller Wiedereinstieg in die Ausbildung bzw. ins Berufsleben ermöglicht und ein effizienter und ökonomischer Einsatz von Ressourcen des Gesundheitswesens erreicht werden. Der **Vorteil solcher Netzwerk-Strukturen für die Patienten** besteht auch in einer möglichst wohnortnahen Behandlung und der Vermeidung ambulanter oder stationärer Rehabilitation.

Für hausgebundene oder bettlägerige PCS-Betroffene bedarf es dringend der Stärkung und des Ausbaus von telemedizinischen und aufsuchenden Versorgungsstrukturen. Multiprofessionelle Teams in Analogie zur speziellen ambulanten palliativärztlichen Versorgung (SAPV) kombiniert mit aufsuchender psychosozialer (Nach-)Sorge sind erstrebenswert. Sie sollten neben ärztlichen Kompetenzen auch Kompetenzen aus den Fachbereichen Schmerztherapie, Palliativmedizin, Psychologie, Psychotherapie, Psychiatrie, Physiotherapie, Ergotherapie, Ernährungsmedizin und Sozialmedizin synergistisch vereinen.

Ein wesentliches Hindernis besteht darin, dass die Versorgung von PCS-Patienten in Deutschland bislang nicht eigens etabliert und somit nicht im Vergütungssystem abgebildet ist. Daher war es ein erster Schritt in die richtige Richtung, dass ab 1.7.2021 Ärzte

<sup>5</sup> Beispiele dafür sind u. a. die an der Universitätsklinik Köln [235] oder dem LMU-Klinikum in München [236] oder dem DZHI in Würzburg eingerichteten Zentren, für Kinder und Jugendliche bspw. an der Universität Regensburg [237], am Klinikum rechts der Isar der TUM in München-Schwabing [238], an der Universität Jena [239] oder der Charité [240].



**Abbildung 6: Sektorenverbindende Zusammenarbeit für eine optimale Versorgung von Patienten mit PCS.** Die Behandlung von PCS-Patienten erfordert ein gutes Zusammenspiel von Hausarzt- bzw. Kinder- und Jugendarztpraxen, Facharztpraxen, Ambulanzen, Krankenhäusern, Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) und Rehabilitationseinrichtungen.

bei Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion Physio- und Ergotherapie verordnen können, ohne dass ihr Heilmittelbudget belastet wird. In diesem Zusammenhang sollte eine erweiterte ICD-10-Codierung des PCS analog der Codierung des Diabetes mellitus mit verschiedenen Organmanifestationen (z. B. kardiale, pulmonale, neurologische, psychische, abdominale, sonstige, mehrere) etabliert werden.

Neben der interdisziplinären Versorgung sollen die PCS-Zentren auch an translationalen Forschungsansätzen mitarbeiten. Die Konzeptevaluierung der neu geschaffenen Versorgungsstrukturen, die Auswirkungen interdisziplinärer Behandlungsstrategien auf den Krankheitsverlauf, sowie die Entwicklung diagnostischer Leitfäden und neuer Therapien für PCS stehen dabei im Vordergrund. Ziel ist es, möglichst kurzfristig wissenschaftlich begründete Empfehlungen für Versorgungsstrukturen, Diagnostik und Behandlungsstrategien zu unterbreiten. Zur Querschnittserfassung wird eine longitudinale und tiefgreifende Datenerhebung („deep phenotyping“) angestrebt, um die bessere klinische Charakterisierung des PCS zu ermöglichen. Basierend auf wissenschaftlichen Daten können dann weiterentwickelte, evidenzbasierte Empfehlungen bspw. für neuartige Screening-Instrumente, Präventionsmodelle und Therapieformen unterbreitet werden.

## 8.2 Forschung Netzwerkbildung

Eine weitere Maßnahme ist die Einrichtung eines forschenden, nationalen Netzwerks (PCS-Netzwerk).

Die Etablierung einer digitalen Vernetzung eines nationalen PCS-Netzwerks mit den regionalen klinischen PCS-Zentren zum interprofessionellen Austausch, aber auch um komplexe Patienten telemedizinisch (mit-)zu behandeln, ist dringend zu empfehlen. Telemedizinische Patientenkonsultationen, durchgeführt von universitären Referenzzentren, tragen zur Wissensmultiplikation bei und sind somit unterstützend, um wissenschaftliche Erkenntnisse eines sich im Wandel befindenden Krankheitsbildes in die

Breite zu tragen und so die Gesundheitsversorgung auf nationaler Ebene kontinuierlich weiter zu verbessern.

Die Infrastruktur eines forschenden PCS-Netzwerks fördert zukunftsorientierte, bidirektionale und translationale Ansätze, indem sie die interdisziplinäre Interaktion zwischen dezentralen Versorgungs- und Forschungsaktivitäten in den einzelnen Instituten und klinischen Versorgungseinrichtungen bündelt. Ein PCS-Netzwerk sollte mit bereits bestehender Forschungs-Exzellenz zusammenarbeiten. Neuartige digitale Techniken wie App-Lösungen oder *Wearables* zur Aufzeichnung von Gesundheitsparametern kommen zum Einsatz. Neue Datenschutzkonzepte und „Standard Operating Procedures“ (SOPs) werden für eine regionale Adaptierbarkeit der wissenschaftlichen Studien entwickelt. Dadurch wird die Verfügbarkeit von Gesundheitsdaten für die Forschenden ebenso verbessert wie die Translation von Forschungsergebnissen für die Behandlung der Patienten.

Um schnell und umfassend Informationen über die ätiologischen Faktoren und die Wirkung von therapeutischen Maßnahmen zu erhalten, wäre die Etablierung eines nationalen Registers ggf. mit der Teilnahme an internationalen **PCS-Registern** im Rahmen des PCS-Netzwerks eine wichtige Aufgabe. Die internationalen Erfahrungen mit der Bewältigung der Pandemie haben die Bedeutung von Forschungsverbänden und -kooperationen, aber auch ihre Grenzen nochmals verdeutlicht.

## Forschungsinhalte

Besonders wichtig ist es, ein besseres Verständnis der Ursachen und der Entstehung sowie Häufigkeit des PCS zu entwickeln. Dazu zählen u. a. das Aufstellen von (differential-)diagnostischen Kriterien, eine Schweregradeinteilung (auch im Hinblick auf mögliche Berufs-, Ausbildungs- oder Schulunfähigkeit), sowie neue zielgerichtete Therapieansätze.

Dabei ist zu betonen, dass die zahlreichen Studienergebnisse aus anderen Ländern gerade bei dem Problem des PCS nicht zwangsläufig auf Deutschland übertragbar sind, da andere Gesundheitssysteme und Gesellschaften, bspw. in Asien oder in den U.S.A., mit anderen Verhaltensweisen und Versorgungsstandards nicht ohne Weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Daraus ergibt sich ein Bedarf für eine eigenständige „Public Health“- und epidemiologische Forschung, insbesondere zu PCS und COVID-19, in Deutschland und ein gezielter Ansatz bei internationalen Kooperationen.

Im Vordergrund dieser Forschung soll ein Patienten-orientierter Forschungsansatz stehen (**Abbildung 7**), der frühzeitig Translationskonzepte auf einem international kompetitiven Niveau und mit internationaler Vernetzung vorantreibt.

Letztlich fehlt die Evidenz für eine kausale Therapie des PCS, wobei eine Reihe von Studien durchgeführt wird, von denen mehr als 80 sich mit der Therapie von langfristigen kardiovaskulären Folgen beschäftigen [243]. Dazu gehören Rehabilitationsprogramme, Immunmodulatoren, antifibrotische Substanzen und Antikoagulantien. Darüber hinaus sind erhebliche Forschungsanstrengungen notwendig, die eng mit der Patientenversorgung und der Sicherung von Daten aus der Patientenversorgung verknüpft und interdisziplinär aufgestellt sein müssen (siehe 8.1).

Auf Grundlage der bereits bestehenden Evidenzen zum Pathomechanismus des PCS (Entzündung, Autoimmunität, endotheliale Dysfunktion mit Minderperfusion) sollen kontrollierte klinische Studien durchgeführt werden.



## Post-COVID-Syndrom verstehen - Dimensionen der wissenschaftlichen Analyse



### Ziel:

- Besseres Verständnis des neuen Krankheitsbildes
- Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieansätze zur Verbesserung der Versorgung



### Epidemiologie und soziale Dimension



### biologische Ursachen



### Biomarker



### Therapie



### Förderung und Etablierung translationaler Forschung

- Biobanking zur Identifizierung neuer diagnostischer oder prognostischer Biomarker oder von Suszeptibilitätsfaktoren via Genotyping, Transcriptomics, Proteomics (HTP)
- Imaging Banking
- Klinische Studien diagnostisch - therapeutisch (repurposing) - rehabilitativ
- Psychosoziale Folgen/Verlauf
- Kooperation Wissenschaftler, klinische PCS-Zentren, niedergelassene Ärzte, Fachkliniken, universitäre Institute

Abbildung 7: Dimensionen der wissenschaftlichen Analyse des PCS.

Inhaltliche Forschungsschwerpunkte sollten sein:

- Untersuchungen zur Prävalenz (Symptome vs. Befunde) und Untersuchungen zur Divergenz zwischen Symptomen und objektivierbaren Befunden [108, 123, 184, 244].
- Entwicklung diagnostischer Algorithmen und Identifizierung neuer Biomarker, die Auftreten oder Verlauf des PCS vorher-sagen.
- Untersuchungen zur Pathogenese, auch im Vergleich zu anderen viralen Erkrankungen.
- Erforschung der Risiko- und Resilienzfaktoren (Begleiterkrankungen, immunologische Profile, Gewicht, bisheriger Krankheitsverlauf, Impfstatus, sozio-ökonomische Faktoren).
- Entwicklung von Präventionskonzepten inkl. Rolle der Impfungen.
- Strategien zur Stratifizierung der Therapie.
- Initiierung und Teilnahme an kontrollierten Studien zu neuen Therapieformen und zu bereits zugelassenen Arzneimitteln sowie Medizinprodukten (siehe NKS<sup>6</sup>).
- Untersuchung zu den gesundheitsökonomischen Folgen zum PCS.
- Prospektive Evaluation von ganzheitlichen Rehabilitationskonzepten mit ergo-, logo- und physiotherapeutischen Maßnahmen [204], um eine bessere Evidenzlage zu schaffen.
- Erforschung von Prävalenz, Phänotyp, Risiko- und Resilienz-faktoren sowie psychosozialen Folgen von PCS im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund geringerer Fallzahlen an einzelnen Standorten ist hier eine enge Vernetzung der versorgenden und forschenden Einrichtungen für den Erkenntnisgewinn uner-lässig.

<sup>6</sup> Bspw. wird derzeit modellartig an der Charité gemeinsam mit der TUM in München sowie den Universitäten Köln und Schleswig-Holstein eine „Nationale Klinische Studiengruppe PCS ME/CFS“ etabliert, die sich Medikamentenstudien im Sinne von „drug repurposing“ mit be-gleitenden zentralen Biomarker- und Bildgebungsanalysen zur Aufgabe macht.

### 8.3 Sozialmedizin

Die sozialmedizinischen und wirtschaftlichen Auswirkungen von PCS sind noch nicht absehbar, dürften aber immens sein. Zu den individuellen Krankheitsfolgen kommen bspw. Folgen für das Sozialversicherungssystem, für die BG Kliniken als medi-zinischen Versorgungseinrichtungen der gesetzlichen Unfallver-sicherung sowie weitere gesellschaftliche Konsequenzen durch Schul-, Ausbildungs- und Arbeitsunfähigkeit, Produktivitätsaus-fälle, Arbeitsplatzverlust oder Berufsunfähigkeit.

#### Arbeitsunfähigkeit

In den ersten neun Monaten des vergangenen Jahres sind 303.267 Menschen mit länger anhaltenden Beschwerden nach SARS-CoV-2-Infektionen in Arztpraxen behandelt worden [245]. Es ist anzu-nehmen, dass bei einem Teil dieser Patienten dadurch auch eine Arbeitsunfähigkeit resultiert. In den ersten 18 Monaten zahlen die Lohnersatzkosten die Arbeitgeber und Krankenversicherungen. Der Produktivitätsausfall wird von den Arbeitgebern und, über die Preise, von der gesamten Gesellschaft getragen.

#### Präsentismus

Es gibt jedoch auch Beschäftigte, die aus verschiedenen Gründen mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit zur Arbeit gehen (Präsen-tismus). Das verursacht neben den Risiken für den Erkrankten selbst und ggf. seine Kollegen (bspw. Ansteckung) Kosten (bspw. reduzierte Qualität der Arbeit, erhöhtes Unfallrisiko), die von Wirtschaftswissenschaftlern höher eingeschätzt werden als diejenigen, die durch Krankheitstage entstehen.

#### Erwerbsunfähigkeit

Es ist zu befürchten, dass ein Teil der PCS-Patienten ihre Lei-stungsfähigkeit nicht wieder in vollem Umfang erreicht. Bei ei-nem Teil davon wird sich die Frage stellen, ob die Erwerbsfähig-keit teilgemindert oder erloschen ist und ob Anspruch auf Leis-



tungen aus der Deutschen Rentenversicherung oder anderen Versorgungsträgern bestehen. Daneben werden Betroffene, die eine private Berufsunfähigkeitsversicherung haben, auch dort ihre Ansprüche geltend machen.

### Leistungen bei anerkannter Berufskrankheit oder anerkanntem Arbeitsunfall

Laut Statistik der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) sind bis zum 31.3.2022 bereits 146.038 COVID-19-Erkrankungen als BK 3.101 anerkannt worden. Hinzu kommen 16.814 als Arbeitsunfall anerkannte Infektionen (Unfallversicherung 2022). Zum Vergleich wurden 2019 insgesamt 18.156 Erkrankungen als Berufskrankheit anerkannt. Entwickeln diese beruflich Infizierten langanhaltende Beschwerden, welche die Erwerbsfähigkeit mindern (MdE), stehen ihnen von den gesetzlichen Unfallversicherungsträgern Leistungen zu (Therapie, Rehabilitation, MdE-Rente).

### Auswirkungen auf Schule, Ausbildung und Sozialisationsprozess

Moderate und schwere Formen von PCS im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter verursachen Fehlzeiten in der Schule oder am Ausbildungsplatz. In schweren Fällen erreichen die Betroffenen krankheitsbedingt ihr Ausbildungsziel nicht und verlieren den Anschluss an ihre „Peer Group“. Neben dem Risiko eines Ausbildungsdefizits und einer eingeschränkten Berufswahl steht das Risiko sozialer Desintegration und Isolation. Die soziale Vulnerabilität ist im Adoleszentenalter besonders hoch. Durch angemessenen Nachteilsausgleich (z. B. Vorrücken auf Probe, verlängerte Prüfungszeiten, digitale Beschulung) kann das Ausbildungsdefizit reduziert und der Anschluss an die „Peer Group“ unterstützt werden. Individuelle Absprachen mit Schul- und Jugendämtern können notwendig und hilfreich sein. Für betroffene Familien kann sich ein fortgesetzter Anspruch auf Kindergeld ergeben.

### Handlungsbedarf in der Sozialmedizin

Um eine vergleichbare und damit sozial gerechte Bewertung der Folgen vom PCS zu gewährleisten, braucht es im Konsens erarbeitete Begutachtungsempfehlungen, die fächerübergreifend in der ärztlichen Selbstverwaltung und den ärztlichen Gremien erarbeitet werden sollen. Dabei sollte u. a. die sozialrechtliche Einordnung, insbesondere bezüglich des Grades einer Behinderung (GdB) von Patienten mit PCS, überprüft werden. Darüber hinaus ist die Durchführung situationsbezogener präventiver Maßnahmen (bspw. Impfkampagnen entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission [STIKO]) sowie die forcierte Forschung zu kurativen Optionen auch aus rein wirtschaftlichen Erwägungen dringend erforderlich. Ein möglicher dauerhafter Ausfall auch nur eines Teils der Betroffenen hätte enorme Auswirkungen auf unsere Gesellschaft, die Sozialsysteme, den Erziehungssektor und nicht zuletzt unser Gesundheitssystem.

## 9. Handlungsempfehlungen

Länger als zwölf Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion bestehende Beschwerden werden als Post-COVID-Syndrom (PCS) bezeichnet. Das PCS stellt eine neue, häufige, schwerwiegende und langwierige Gesundheitsstörung von Personen nach einer überstandenen SARS-CoV-2-Infektion dar, unabhängig davon, ob sie initial Symptome aufwiesen oder nicht. Aus den in dieser

Stellungnahme erarbeiteten Sachverhalten leiten sich folgende Handlungsempfehlungen für Medizin und Politik ab:

- Angesichts der hohen Zahlen von PCS-Patienten sollten geeignete regionale **Versorgungskapazitäten aufgebaut** werden. Dazu sollen bestehende Strukturen genutzt werden, die entsprechend gestuft ausgebaut und qualifiziert werden: Für die klinische Versorgung sind spezialisierte PCS-Zentren an Einrichtungen der Maximalversorgung (in der Regel Universitätsklinika) einzurichten, in denen Spezialisten aus mehreren Disziplinen eine umfassende Versorgung anbieten können. Diese PCS-Zentren sollten regionale Netzwerke mit den umliegenden Kliniken, hausärztlich-allgemeinmedizinischen bzw. kinder- und jugendmedizinischen und fachärztlich spezialisierten ambulanten Versorgungsstrukturen sowie mit spezialisierten Rehabilitationskliniken bilden oder bestehende Netzwerke einbinden, um die Versorgung der sehr zahlreichen Patienten zu gewährleisten. Für Kinder und Jugendliche gibt es bisher zu wenig Anlaufstellen für die aufwändige interdisziplinäre, holistische Differentialdiagnostik<sup>7</sup>, wobei eine Einbindung von sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) gewährleistet werden sollte. Zudem müssen Angebote zur Rehabilitation von PCS-Patienten geschaffen werden. Durch die PCS-Zentren-Struktur soll auch sichergestellt werden, dass nur diagnostische und therapeutische Maßnahmen zum Einsatz kommen, deren Nutzen nachgewiesen ist. Die Finanzierung dieser gestuften, die individuellen Patientenbedürfnisse berücksichtigenden Versorgungseinrichtungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ist sicher zu stellen. In diesem Zusammenhang sollte eine erweiterte ICD-10-Codierung etabliert werden, analog der Kodierung des Diabetes mellitus mit verschiedenen Organmanifestierungen (z. B. Post-COVID mit kardialen, pulmonalen, neurologischen, psychischen, abdominellen oder sonstigen Organmanifestationen). Zudem ist die Überprüfung der sozialrechtlichen Einordnung, insbesondere bezüglich des Behindertenstatus von Patienten mit PCS, notwendig.
- Es sind verstärkte Anstrengungen zur **Erforschung des Krankheitsbildes und seiner Epidemiologie, zur Verbesserung der Diagnostizierbarkeit und zur Bereitstellung entsprechender Versorgungsangebote** erforderlich. Ein nationales PCS-Netzwerk sollte die klinischen Strukturen und PCS-Zentren bündeln und sie in einen Dialog mit existierenden Forschungsinfrastrukturen setzen. Dieses Netzwerk soll neues klinisches Wissen erzeugen, welches über die Ebene der PCS-Zentren hinaus in die haus- und fachärztlich spezialisierte ambulante Versorgung getragen wird. Eine **umfassendere Datenlage** (z. B. durch routinemäßige, ggf. digital gestützte Screenings von SARS-CoV-2-Infizierten) und gezielte Forschungsförderung zu PCS als eigenständigem Krankheitsbild sind notwendig, um die Ursachen des PCS besser zu verstehen und die Diagnostik und die Therapie zu verbessern.
- Das PCS wird im Unterschied zu Todesfällen, Hospitalisierungen und intensivmedizinischen Behandlungen der akuten SARS-CoV-2-Infektion bisher nicht in den Meldedaten erfasst. Dies führt zu einem geringeren Bewusstsein dieser Problematik bis hin zu einer niedrigeren Bereitschaft für die von

<sup>7</sup> Beispielfähig seien hier die Post-COVID-Zentren des Modellprojekts „CoVerChild“ des NUM genannt, inklusive der Long Covid-Ambulanz der Uniklinik Jena, sowie die 15 Partner des Modellprojekts „Post-COVID Kids Bavaria“.

der STIKO empfohlenen Impfungen [246]. Es bedarf daher einer **PCS-Aufklärungs- und Informationskampagne**, die sich an Ärzte, Angehörige anderer Gesundheitsberufe, Patienten, Arbeitgeber, Schulen und die Öffentlichkeit richtet. Teil der Kampagne kann eine Webseite und/oder eine App sein, die (in verschiedenen in Deutschland gesprochenen Sprachen und für verschiedene Zielgruppen) Informationen zur Symptomatik, zu Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten und (orts-nahen) Anlaufstellen bietet sowie die Vernetzung von Experten fördert. Information und Aufklärung sollten mit dem Ziel erfolgen, die Prävention, Erkennung und Anerkennung der Krankheit zu verbessern und ein gesellschaftliches Bewusstsein für ihre Existenz und die gesundheitlichen sowie gesellschaftspolitischen Konsequenzen zu schaffen.

- Als individuelle Reaktion auf die unzureichende Versorgung und Anerkennung von PCS-Symptomen organisieren und vernetzen sich die Patienten derzeit weltweit in Selbsthilfe- und Informationsgruppen, um sich gegenseitig zu unterstützen und sich für Aufklärung und bessere Behandlungsmöglichkeiten einzusetzen. Die **Patienten oder die sie vertretenden Organisationen müssen in die zu schaffenden PCS-Versorgungsstrukturen, Kommunikationsprozesse und Forschungskonzepte eingebunden** werden.

## 10. Literaturverzeichnis

### 10.1 References<sup>8</sup>

- \* Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourseil S, Steves CJ: Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* 2022; 399(10343): 2263–4.
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al.: Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 6: 100122.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al.: Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27(4): 626–31.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al.: Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27(4): 601–15.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al.: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* 2021; 397(10270): 220–32.
- Huang L, Yao Q, Gu X, et al.: 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet* 2021; 398(10302): 747–58.
- Rajan S, Khunti K, Alwan N, et al.: In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. *Copenhagen (Denmark)* 2021.
- Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN: Causation or confounding: why controls are critical for characterizing long COVID. *Nat Med* 2021; 27(7): 1129–30.
- Callard F, Perego E: How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426.
- Perego E, Balzarini F, Botteri M, et al.: Emergency treatment in Lombardy: a new methodology for the pre-Hospital Drugs management on Advanced Rescue Vehicles. *Acta Biomed* 2020; 91(3-S): 111–8.
- AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin: S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0271\\_S1\\_Post\\_COVID\\_Long\\_COVID\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf) (last accessed on 21 June 2022).
- \* NICE National Institute for Health and Care Excellence: Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (last accessed on 21 June 2022).
- World Health Organization: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. [https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (last accessed on 22 June 2022).

- \* Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al.: More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Preprint. *Res Sq* 2021.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020; 383(2): 120–8.
- Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM, Solomon IH: Assessing Brain Capillaries in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol* 2021; 78(6): 760–2.
- \* Castanares-Zapatero D, Chalou P, Kohn L, et al.: Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* 2022; 54(1): 1473–87.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280.e8.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H: Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631–7.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al.: SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 2020; 181(5): 1016–1035.e19.
- Qi J, Zhou Y, Hua J, et al.: The scRNA-seq Expression Profiling of the Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 Reveals Human Organs Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(1).
- Chen M, Shen W, Rowan NR, et al.: Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J* 2020; 56(3).
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H: Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(7): 995–8.
- Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M: Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 594495.
- Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, et al.: Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-END-COV Study. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 745758.
- Haffke M, Freitag H, Rudolf G, et al.: Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2022; 20(1): 138.
- Hohberger B, Ganslmayer M, Lucio M, et al.: Retinal Microcirculation as a Correlate of a Systemic Capillary Impairment After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 676554.
- Kresch E, Achua J, Saltzman R, et al.: COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *World J Mens Health* 2021; 39(3): 466–9.
- Chu KY, Nackeran S, Horodyski L, Masterson TA, Ramasamy R: COVID-19 Infection Is Associated With New Onset Erectile Dysfunction: Insights From a National Registry. *Sex Med* 2022; 10(1): 100478.
- Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, et al.: 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* 2021; 12: 746021.
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al.: Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591(7851): 639–44.
- Zollner A, Koch R, Jukic A, et al.: Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2022; 2(163): 495–506.e8.
- Wang EY, Mao T, Klein J, et al.: Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021; 595(7866): 283–8.
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al.: Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515).
- Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al.: Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100100.
- Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, et al.: Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun* 2022; 13(1): 1220.
- Frank C, Ferse C, Kreye J, et al.: High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun* 2021; 93: 415–9.
- Su Y, Yuan D, Chen DG, et al.: Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 2022; 185(5): 881–895.e20.
- \* Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB: Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res* 2022; 71(2): 164–74.
- Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al.: Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 2022; 23(2): 210–6.
- Mehandru S, Merad M: Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol* 2022; 23(2): 194–202.

<sup>8</sup> In dieser Stellungnahme als Referenzen zitierte Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (siehe 11.2) sind mit \* gekennzeichnet, die übrigen Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche werden in 10.2 dargestellt.

42. Meims JC, Biermann J, Huang H, et al.: A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. *Nature* 2021; 595(7865): 114–9.
43. Wendisch D, Dietrich O, Mari T, et al.: SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell* 2021; 184(26): 6243–6261.e27.
44. \* Micheletto C, Izquierdo JL, Adveev SN, Rada Escobar RA, Pacheco Gallego MC: N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26(13): 4872–80.
45. Konopka KE, Perry W, Huang T, Farver CF, Myers JL: Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine* 2021; 42: 101209.
46. Fox SE, Heide RSV: COVID-19: The Heart of the Matter-Pathological Changes and a Proposed Mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021; 26(3): 217–24.
47. Vrints CJM, Krychtiuk KA, van Craenenbroeck EM, Segers VF, Price S, Heidbuchel H: Endothelialitis plays a central role in the pathophysiology of severe COVID-19 and its cardiovascular complications. *Acta Cardiol* 2021; 76(2): 109–24.
48. Robinson FA, Mihealsick RP, Wagener BM, et al.: Role of angiotensin-converting enzyme 2 and pericytes in cardiac complications of COVID-19 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 319(5): H1059–H1068.
49. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, et al.: Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med* 2022(Online ahead of print).
50. Kim HW, Belin de Chantemèle EJ, Weintraub NL: Perivascular Adipocytes in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(11): 2220–7.
51. Richter AG, Shields AM, Karim A, et al.: Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol* 2021; 205(2): 99–105.
52. Konstantinov K, Mikecz A von, Buchwald D, Jones J, Gerace L, Tan EM: Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *J Clin Invest* 1996; 98(8): 1888–96.
53. Meijenföld FA von, Havervall S, Adelmeyer J, et al.: Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv* 2021; 5(3): 756–9.
54. Schweitzer F, Goereci Y, Franke C, et al.: Cerebrospinal Fluid Analysis Post-COVID-19 Is Not Suggestive of Persistent Central Nervous System Infection. *Ann Neurol* 2022; 91(1): 150–7.
55. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, et al.: Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* 2022; 185(14): 2452–2468.e16.
56. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al.: Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021; 24(2): 168–75.
57. Czaplicki A, Reich H, Hegerl U: Lockdown Measures Against the Spread of the COVID-19 Pandemic: Negative Effects for People Living With Depression. *Front Psychol* 2022; 13: 789173.
58. Witte J, Zeitler A, Batram M, Diekmannshemke J, Hasemann L: Kinder- und Jugendreport 2022: Kinder- und Jugendgesundheit in Zeiten der Pandemie. Eine Studie im Auftrag der DAK Gesundheit. <https://www.dak.de/dak/download/wissen-schafflicher-text-von-dr-witte-2572496.pdf> (last accessed on 2 September 2022).
59. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: COPSy-Längsschnittstudie. <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/kinder-und-jugendpsychiatrie-psychotherapie-und-psychosomatik/forschung/arbeitsgruppen/child-public-health/forschung/copsy-studie.html> (last accessed on 2 September 2022).
60. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, et al.: Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 2022; 13(1): 3528.
61. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al.: Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun* 2022; 13(1): 446.
62. Kedor C, Freitag H, Meyer-Armdt L, et al.: A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun* 2022; 13(1): 5104.
63. \* Oyungereel B, Paulina S, Justin C, Kylie A, Paul G: Impact of COVID-19 vaccination on long COVID: a systematic review and meta-analysis. *Medrxiv* 2022.
64. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, et al.: Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2022; 53: 101624.
65. \* Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y: Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022; 28(7): 1461–7.
66. Office for National Statistics (ONS) UK: Coronavirus (COVID-19) Infection Survey, UK 27 May 2022: Percentage of people testing positive for coronavirus (COVID-19) in private residential households in England, Wales, Northern Ireland and Scotland, including regional and age breakdowns.
67. Ayoubkhani D, Bosworth M: Self-reported long COVID after infection with the Omicron variant in the UK: 18 July 2022: The likelihood of self-reported long COVID after a first coronavirus (COVID-19) infection compatible with the Omicron BA.1 or BA.2 variants, compared with the Delta variant, using data from the COVID-19 Infection Survey. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththeomicronvariant/18july2022#toc> (last accessed on 26 August 2022).
68. Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP: Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease* 2021; 32(1): 146–9.
69. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL: Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep* 2021; 23(5): 25.
70. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al.: Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases* 2022; 22(1): 43–55.
71. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ: Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav Immun* 2022; 103: 154–62.
72. \* Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al.: Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people 2021.
73. Anaya J-M, Rojas M, Salinas ML, et al.: Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2021; 20(11): 102947.
74. \* Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al.: Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022; 101: 93–135.
75. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P: Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648.
76. Yong SJ: Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53(10): 737–54.
77. \* Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al.: Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect* 2022; 84(2): 158–70.
78. \* Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, et al.: Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2022; 6(4): 230–9.
79. \* Atlas K, Farber JS, Shields K, Lebet R: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Critical Care Setting. *Crit Care Nurse* 2022; 42(1): 13–22.
80. \* Kiss A, Ryan PM, Mondal T: Management of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive literature review. *Prog Pediatr Cardiol* 2021; 63: 101381.
81. Sorg AL, Schönfeld V, Siedler A, et al.: SARS-CoV-2 variants and the risk of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 among children in Germany. *Infection* 2022.
82. \* Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B: Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis* 2022; 16: 16.
83. Nielsen KJ, Vestergaard JM, Schliunssen V, et al.: Day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study. *Int J Infect Dis* 2021; 108: 382–90.
84. \* Nittas V, Gao M, West EA, et al.: Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev* 2022; 43: 1604501.
85. \* van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen P, van Jaarsveld CHM: Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract* 2022; 39(1): 159–67.
86. \* Almas T, Malik J, Alsubai AK, et al.: Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review. *Ann Med Surg (Lond)* 2022: 103995.
87. \* Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A: Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens* 2022; 11(2): 19.
88. \* Ma Y, Deng J, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J: Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(11): 3.
89. \* Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al.: Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ glob* 2021; 6(9): 9.
90. \* Yang T, Yan MZ, Li X, Lau EHY: Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2022; 24: 24.
91. Jun Luo J, J. Dun N: Spectrum of COVID-19: A Disorder of Multisystem Beyond Respiratory Disease. *J Neurol Exp Neurosci* 2020; 6(S1): S11–S20.
92. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al.: Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021; 31: 100683.



93. Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395(10223): 497–506.
94. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al.: 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9(7): 747–54.
95. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al.: Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 372: n693.
96. Montani D, Savale L, Noel N, et al.: Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev* 2022; 31(163).
97. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al.: Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open* 2021; 4(1): e2036142.
98. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, et al.: Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J* 2021; 57(4).
99. Writing Committee for the Study Group: Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021; 325(15): 1525–34.
100. World Health Organization: Working Group on Ethics and COVID-19. <https://www.who.int/groups/working-group-on-ethics-and-covid-19> (last accessed on 22 June 2022).
101. Office for National Statistics (ONS) UK: Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK 2021, 1 April 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021>.
102. \* Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S: Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr* 2022; 181(4): 1597–607.
103. \* Gupta M, Gupta N, Esang M: Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord* 2022; 24(2): 26.
104. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S: Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2021; 5(6): e22–e23.
105. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY: Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med* 2022.
106. \* Nguyen NN, van Hoang T, Dao TL, Dudouet P, Eldin C, Gautret P: Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41(4): 515–45.
107. \* Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, et al.: Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 77: 103590.
108. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al.: Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9(11): 1275–87.
109. Islam MF, Cotler J, Jason LA: Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 2020; 8(2): 61–9.
110. Lyons D, Frampton M, Naqvi S, Donohoe D, Adams G, Glynn K: Fallout from the COVID-19 pandemic – should we prepare for a tsunami of post viral depression? *Ir J Psychol Med* 2020; 37(4): 295–300.
111. Hotchin NA, Read R, Smith DG, Crawford DH: Active Epstein-Barr virus infection in post-viral fatigue syndrome. *J Infect* 1989; 18(2): 143–50.
112. Bond PA: A role for herpes simplex virus in the aetiology of chronic fatigue syndrome and related disorders. *Med Hypotheses* 1993; 40(5): 301–8.
113. Moldofsky H, Patcai J: Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol* 2011; 11: 37.
114. Office for National Statistics (ONS) UK: Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 September 2022: Estimates of the prevalence of self-reported long COVID and associated activity limitation, using UK Coronavirus (COVID-19) Infection Survey data. Experimental Statistics. <https://www.ons.gov.uk/releases/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk1september2022> (last accessed on 8 September 2022).
115. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, et al.: Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 373: n1098.
116. Tazare J, Walker AJ, Tomlinson L, et al.: Rates of serious clinical outcomes in survivors of hospitalisation with COVID-19: a descriptive cohort study within the OpenSAFELY platform. *medRxiv* 2021.
117. Radin JM, Quer G, Ramos E, et al.: Assessment of Prolonged Physiological and Behavioral Changes Associated With COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4(7): e2115959.
118. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al.: C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104(24): 2886–91.
119. Lakin R, Poldidovitch N, Yang S, et al.: Inhibition of soluble TNF $\alpha$  prevents adverse atrial remodeling and atrial arrhythmia susceptibility induced in mice by endurance exercise. *J Mol Cell Cardiol* 2019; 129: 165–73.
120. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A: Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(4): 230–43.
121. Liuba I, Ahlroth H, Jonasson L, et al.: Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10(7): 848–53.
122. Chen Y, Wu S, Li W, et al.: Higher High-Sensitivity C Reactive Protein is Associated with Future Premature Ventricular Contraction: a Community Based Prospective Cohort Study. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5152.
123. Cassar MP, Tunncliffe EM, Petousi N, et al.: Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health – Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *EClinicalMedicine* 2021; 41: 101159.
124. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al.: Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering From Coronavirus Disease 2019 With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol* 2021; 6(8): 945–50.
125. Li X, Wang H, Zhao R, et al.: Elevated Extracellular Volume Fraction and Reduced Global Longitudinal Strains in Participants Recovered from COVID-19 without Clinical Cardiac Findings. *Radiology* 2021; 299(2): E230–E240.
126. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, et al.: Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet* 2021; 398(10296): 223–37.
127. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al.: Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(20): 2334–48.
128. Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, et al.: The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6): 4443–7.
129. Libby P, Lüscher T: COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41(32): 3038–44.
130. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020; 395(10234): 1417–8.
131. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al.: Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res* 2020; 116(14): 2177–84.
132. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al.: Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep* 2020; 5(8): 1149–60.
133. New MI, Peterson RE, Saenger P, Levine LS: Evidence for an unidentified ACTH-induced steroid hormone causing hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43(6): 1283–93.
134. Dustan HP, Bravo EL, Tarazi RC: Volume-dependent essential and steroid hypertension. *Am J Cardiol* 1973; 31(5): 606–15.
135. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al.: Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost* 2021; 19(10): 2546–53.
136. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al.: Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology* 2020; 7(8): e575–e582.
137. \* Alahyari S, Moradi M, Rajaeinejad M, Jalaeikhoo H: Post-COVID-19 hematologic complications: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2022; 15(6): 539–46.
138. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA, Terpos E: Late-onset hematological complications post COVID-19: An emerging medical problem for the hematologist. *Am J Hematol* 2022; 97(1): 119–28.
139. Boscolo-Rizzo P, Hummel T, Hopkins C, et al.: High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. *Rhinology* 2021; 59(6): 517–27.
140. Khan M, Yoo S-J, Clijsters M, et al.: Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 2021; 184(24): 5932–5949.e15.
141. Lee JC, Nallani R, Cass L, Bhalla V, Chiu AG, Villwock JA: A Systematic Review of the Neuropathologic Findings of Post-Viral Olfactory Dysfunction: Implications and Novel Insight for the COVID-19 Pandemic. *Am J Rhinol Allergy* 2021; 35(3): 323–33.
142. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al.: Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020; 6(31).
143. Mao L, Jin H, Wang M, et al.: Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683–90.
144. Butowt R, Meunier N, Bryche B, Bartheld CS von: The olfactory nerve is not a likely route to brain infection in COVID-19: a critical review of data from humans and animal models. *Acta Neuropathol* 2021; 141(6): 809–22.
145. Yamagishi M, Hasegawa S, Nakano Y: Examination and classification of human olfactory mucosa in patients with clinical olfactory disturbances. *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 245(5): 316–20.



146. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al.: Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *The Lancet* 2020; 396(10245): 166.
147. Duyan M, Ozturan IU, Altas M: Delayed Parosmia Following SARS-CoV-2 Infection: a Rare Late Complication of COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2021; 3(5): 1200–2.
148. Leopold D: Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002; 27(7): 611–5.
149. Hawkes C: Parosmia: treatment, mechanism, and types. *BMJ* 2020; 371: m4739.
150. Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE: Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2005; 115(12): 2144–54.
151. Murai A, Iwata R, Fujimoto S, et al.: Distorted Coarse Axon Targeting and Reduced Dendrite Connectivity Underlie Dysosmia after Olfactory Axon Injury. *eNeuro* 2016; 3(5).
152. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T: Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006; 116(3): 436–9.
153. Boesl F, Audebert H, Endres M, Prüss H, Franke C: A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome – A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients. *Front Neurol* 2021; 12: 738405.
154. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al.: Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4(10): e2130645.
155. Usher K, Bhullar N, Jackson D: Life in the pandemic: Social isolation and mental health. *J Clin Nurs* 2020; 29(15–16): 2756–7.
156. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al.: Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022.
157. \* Magnúsdóttir I, Lovik A, Unnarsdóttir AB, et al.: Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: an observational study. *The Lancet Public Health* 2022; 7(5): e406–e416.
158. \* Dorri M, Bazargany MHM, Khodaparast Z, et al.: Psychological Problems and Reduced Health-Related Quality of Life in the COVID-19 Survivors. *Journal of affective disorders reports* 2021; 6: 100248.
159. Lehtisalo J, Palmer K, Mangialasche F, Solomon A, Kivipelto M, Ngandu T: Changes in Lifestyle, Behaviors, and Risk Factors for Cognitive Impairment in Older Persons During the First Wave of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Finland: Results From the FINGER Study. *Front Psychiatry* 2021; 12: 624125.
160. Creese B, Khan Z, Henley W, et al.: Loneliness, physical activity, and mental health during COVID-19: a longitudinal analysis of depression and anxiety in adults over the age of 50 between 2015 and 2020. *Int Psychogeriatr* 2021; 33(5): 505–14.
161. O'Connor RC, Wetherall K, Cleare S, et al.: Mental health and well-being during the COVID-19 pandemic: longitudinal analyses of adults in the UK COVID-19 Mental Health & Wellbeing study. *Br J Psychiatry* 2021; 218(6): 326–33.
162. Sayin Kasar K, Karaman E: Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Geriatr Nurs* 2021; 42(5): 1222–9.
163. Dr. Thomas Rauen: Sars-CoV-2 geht ins Auge. <https://www.mpg.de/18451525/0322-vasb-sars-cov-2-geht-ins-auge-154090-x> (last accessed on 22 June 2022).
164. Sen S, Kannan NB, Kumar J, et al.: Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2022; 42(1): 323–36.
165. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, et al.: Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2020; 9(9).
166. Gambini G, Savastano MC, Savastano A, et al.: Ocular Surface Impairment After Coronavirus Disease 2019: A Cohort Study. *Cornea* 2021; 40(4): 477–83.
167. Brantl V, Schworm B, Weber G, et al.: Long-term ocular damage after recovery from COVID-19: lack of evidence at three months. *BMC Ophthalmol* 2021; 21(1): 421.
168. Rizvi A, Patel Z, Liu Y, Satapathy SK, Sultan K, Trindade AJ: Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(11): 2438–2440.e1.
169. \* Bogariu AM, Dumitrascu DL: Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. *Med* 2022; 95(1): 5–10.
170. \* Joshee S, Vatti N, Chang C: Long-Term Effects of COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2022; 97(3): 579–99.
171. Villapol S: Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res* 2020; 226: 57–69.
172. Groff A, Kavanaugh M, Ramgobin D, et al.: Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: A Review of What We Know. *Ochsner J* 2021; 21(2): 177–80.
173. Blackett JW, Li J, Jodorkovsky D, Freedberg DE: Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34(3): e14251.
174. Kim J, Hong K, Gómez Gómez RE, Kim S, Chun BC: Lack of Evidence of COVID-19 Being a Risk Factor of Alopecia Areata: Results of a National Cohort Study in South Korea. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 758069.
175. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, Gelardi F, Chiti A: Vasculitic changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(5): 1460–6.
176. \* Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana M, Plaza-Manzano G, Palacios-Cena D, Arendt-Nielsen L: Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2022; 163(7): 1220–31.
177. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: DEGAM-Leitlinien. <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379> (last accessed on 22 June 2022).
178. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O: Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol* 2021; 28(1): 28–35.
179. Yong SJ: Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci* 2021; 12(4): 573–80.
180. Carfi A, Bernabei R, Landi F: Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6): 603–5.
181. Maccio U, Zinkernagel AS, Schuepbach R, et al.: Long-Term Persisting SARS-CoV-2 RNA and Pathological Findings: Lessons Learnt From a Series of 35 COVID-19 Autopsies. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 778489.
182. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M: Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47(3): 193–9.
183. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al.: Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(11): 1265–73.
184. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al.: Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* 2021; 11(3): e048391.
185. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, Guis S, Barthelemy F, Habert P, Ceccaldi M, Million M, Raoult D, Cammilleri S, Eldin C: 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 48(9): 2823–33.
186. Stefanou MI, Palaioimidou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, Rizos E, Boutati E, Grigoriadis N, Krogias C, Giannopoulos S, Tsiodras S, Gaga M, Tsigoulis G: Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13: 20406223221076890.
187. Weng J, Li Y, Li J, et al.: Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2021; 6(5): 344–6.
188. Wu Y, Guo C, Tang L, et al.: Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020; 5(5): 434–5.
189. Sansone A, Mollaioli D, Limoncin E, et al.: The Sexual Long COVID (SLC): Erectile Dysfunction as a Biomarker of Systemic Complications for COVID-19 Long Haulers. *Sex Med Rev* 2022; 10(2): 271–85.
190. Rathmann W, Kuss O, Kostev K: Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia* 2022; 65(6): 949–54.
191. Phelan D, Kim JH, Elliott MD, et al.: Screening of Potential Cardiac Involvement in Competitive Athletes Recovering From COVID-19: An Expert Consensus Statement. *JACC. Cardiovascular imaging* 2020; 13(12): 2635–52.
192. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ: Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus* 2021; 5: 100025.
193. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ: COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* 2020; 17(11): 1984–90.
194. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, et al.: Long COVID and the cardiovascular system – elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res* 2022.
195. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G: „Sniffin“ sticks: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22(1): 39–52.
196. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Neurologische Manifestationen bei COVID-19. <https://dgn.org/leitlinien/neurologische-manifestationen-bei-covid-19/> (last accessed on 22 June 2022).
197. Ravens-Sieberer U, Kaman A, Otto C, et al.: Seelische Gesundheit und psychische Belastungen von Kindern und Jugendlichen in der ersten Welle der COVID-19-Pandemie – Ergebnisse der COPSYS-Studie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021; 64(12): 1512–21.
198. Ravens-Sieberer U, Kaman A, Erhart M, Devine J, Schlack R, Otto C: Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022; 31(6): 879–89.
199. Töpfer N, Alberer M, Ankermann T, et al.: Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID: Stellungnahme einer multidisziplinären Arbeitsgruppe der DGKJ-Konvent-Gesellschaften (Stand: Februar 2022). *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; 170(6): 539–47.

200. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, et al.: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr* 2017; 5: 121.
201. Jason LA, Jordan K, Miike T, et al.: A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2006; 13(2-3): 1-44.
202. \* Hawke LD, Nguyen ATP, Ski CF, Thompson DR, Ma C, Castle D: Interventions for mental health, cognition, and psychological wellbeing in long COVID: a systematic review of registered trials. *Psychol Med* 2022: 1-15.
203. \* Vollbracht C, Kraft K: Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID. Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients* 2021; 13(4): 31.
204. \* Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, et al.: Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(9).
205. \* Halabchi F, Selk-Ghaffari M, Tazesh B, Mahdavi B: The effect of exercise rehabilitation on COVID-19 outcomes: a systematic review of observational and intervention studies. *Sport sciences for health* 2022: 1-19.
206. Arnold DT, Milne A, Samms E, Staddon L, Maskell NA, Hamilton FW: Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study 2021.
207. \* Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels K. B, Glickman M, Nafliyan V, Zaccardi F, Khunti K, Alwan N. A, Walker A. S.: Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ* 2022; 377: e069676.
208. UCL – London's Global University: Long Covid: UCL leads £8m studies into treatments and diagnosis. <https://www.ucl.ac.uk/news/2021/jul/long-covid-ucl-leads-ps-8m-studies-treatments-and-diagnosis> (last accessed on 14 June 2022).
209. ClinicalTrials.gov: HElping Alleviate the Longer-term Consequences of COVID-19 (HEAL-COVID): a National Platform Trial: NCT04801940, A095848. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04801940> (last accessed on 14 June 2022).
210. Connors JM, Brooks MM, Sciarba FC, et al.: Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(17): 1703-12.
211. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al.: Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021; 21(1): e63-e67.
212. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP: New-onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Following Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Innov Card Rhythm Manag* 2020; 11(11): 4302-4.
213. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn D-I, Jaradeh S: A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res* 2020; 30(5): 449-51.
214. Umaphati T, Poh MQW, Fan BE, Li KFC, George J, Tan JYL: Acute hyperhidrosis and postural tachycardia in a COVID-19 patient. *Clin Auton Res* 2020; 30(6): 571-3.
215. Arnold AC, Okamoto LE, Diedrich A, et al.: Low-dose propranolol and exercise capacity in postural tachycardia syndrome: a randomized study. *Neurology* 2013; 80(21): 1927-33.
216. Parsaik A, Allison TG, Singer W, et al.: Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology* 2012; 79(14): 1435-9.
217. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn D in: Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(11): 1294-309.
218. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al.: Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(7): 1425-32.
219. \* Vitaliti G, Giacchi V, Sciaccia M, Ruggieri M, Falsaperla R: Thrombotic events in children and adolescent patients with SARS-Cov-2 infection: a systematic review with meta-analysis on incidence and management. *Expert review of hematology* 2022.
220. \* Webster KE, O'Byrne L, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ: Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7: CD013877.
221. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, et al.: Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology* 2021; 59(1): 21-5.
222. Pekala K, Chandra RK, Turner JH: Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(3): 299-307.
223. Nguyen TP, Patel ZM: Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8(9): 977-81.
224. Karamali K, Elliott M, Hopkins C: COVID-19 related olfactory dysfunction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 30(1): 19-25.
225. Hopkins C, Alanin M, Philpott C, et al.: Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic – BRS Consensus Guidelines. *Clin Otolaryngol* 2021; 46(1): 16-22.
226. Cook E, Kelly CE, Burges Watson DL, Hopkins C: Parosmia is prevalent and persistent amongst those with COVID-19 olfactory dysfunction. *Rhinology* 2021; 59(2): 222-4.
227. Hong S-C, Holbrook EH, Leopold DA, Hummel T: Distorted olfactory perception: a systematic review. *Acta Otolaryngol* 2012; 132 Suppl 1: S27-31.
228. Kupferschmitt A, Etzrodt F, Kleinschmidt J, Köllner V: Nicht nur multimodal, sondern auch interdisziplinär: Ein Konzept für fächerübergreifende Zusammenarbeit in der Rehabilitation des Post-COVID-Syndroms. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2022.
229. \* Ahmadi Hekmatikar AH, Ferreira Junior JB, Shahrbanian S, Suzuki K: Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(4): 17.
230. \* Joht Singh C, Kirsty RB, Nikita S-W, et al.: Non-pharmacological therapies for post-viral syndromes, including Long COVID: A systematic review. *Medrxiv* 2022.
231. \* Vieira A, Pinto A, Garcia B, Eid RAC, Mol CG, Nawa RK: Telerehabilitation improves physical function and reduces dyspnoea in people with COVID-19 and post-COVID-19 conditions: a systematic review. *J Physiother* 2022; 68(2): 90-8.
232. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, Breucker S de, Vandewoude M, Bautmans I: Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev* 2021; 79(2): 121-47.
233. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al.: ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020; 39(6): 1631-8.
234. DGKJ-Konvent-Gesellschaften mA: Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00112-021-01408-1.pdf> (last accessed on 22 June 2022).
235. Uniklinik Köln: post COVID-Sprechstunde. <https://www.uk-koeln.de/de/patienten-besucher/coronavirus/post-covid-sprechstunde/> (last accessed on 22 June 2022).
236. LMU Klinikum: Ein Jahr Corona-Pandemie in Deutschland. <https://www.lmu-klinikum.de/aktuelles/pressemitteilungen/ein-jahr-corona-pandemie-in-deutschland/3dad6a0892ab5a5> (last accessed on 22 June 2022).
237. Universität Regensburg: Anlaufstelle für junge Menschen mit Long Covid & Pädiatrischem Multiorgan Immunsyndrom (PMIS). <https://www.kiss-regensburg.de/nc/aktuelles/detailseite/news/anlaufstelle-fuer-junge-menschen-mit-long-covid-paediatrischem-multiorgan-immunsyndrom-pmis/> (last accessed on 2 September 2022).
238. München Klinik Schwabing: Post-Covid-Syndrom (Long Covid): Long Covid Ambulanz: Hilfe bei Covid-Spätfolgen für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis 18 Jahre. <https://www.muenchen-klinik.de/krankenhaus/schwabing/kinderklinik/kinderheilkunde-jugendmedizin/spezialgebiete-kinder-klinik/kinder-immunologie-immunschwache-immundefekt/therapie-kinder-immunologie-immundysregulation/long-covid-kinder-jugendliche/> (last accessed on 2 September 2022).
239. Universitätsklinikum Jena: Post-/ Long-Covid 19 Ambulanz für Kinder und Jugendliche. [https://www.uniklinikum-jena.de/krankenhaus/kinderklinik/Patienten+\\_+Zuweiser/Zentren+\\_+interdisziplin%C3%A4re+Einrichtungen/Post+\\_+Long\\_Covid+19+Ambulanz+%C3%BCr+Kinder+und+Jugendliche.html](https://www.uniklinikum-jena.de/krankenhaus/kinderklinik/Patienten+_+Zuweiser/Zentren+_+interdisziplin%C3%A4re+Einrichtungen/Post+_+Long_Covid+19+Ambulanz+%C3%BCr+Kinder+und+Jugendliche.html) (last accessed on 2 September 2022).
240. Charité – Universitätsmedizin Berlin: Post-COVID-Netzwerk der Charité – Universitätsmedizin Berlin. <https://pcn.charite.de/> (last accessed on 7 September 2022).
241. Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege: Modellprojekt „Post-COVID-Kids Bararia“: Teilprojekt 1, „Post-COVID Kids Bavaria. Langzeiteffekte von Coronavirusinfektionen bei Kindern und Jugendlichen in Bayern: Erkennung und frühzeitige Behandlung von Folgeerkrankungen“. [https://www.stmgp.bayern.de/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_post-covid-kids-bavaria-1.pdf](https://www.stmgp.bayern.de/wp-content/uploads/2021/10/2021_post-covid-kids-bavaria-1.pdf) (last accessed on 22 June 2022).
242. Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege: Modellprojekt „Post-COVID-Kids Bararia“: Teilprojekt 2, „Post-COVID-Kids Bavaria – PCFC“ (Post-COVID Fatigue Center). [https://www.stmgp.bayern.de/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_post-covid-kids-bavaria-2.pdf](https://www.stmgp.bayern.de/wp-content/uploads/2021/10/2021_post-covid-kids-bavaria-2.pdf) (last accessed on 22 June 2022).
243. ClinicalTrials.gov: COVID-19 Studies from the World Health Organization Database. [https://clinicaltrials.gov/ct2/who\\_table](https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table) (last accessed on 15 June 2022).
244. Munker D, Veit T, Barton J, et al.: Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity. *Infection* 2022; 50(1): 157-68.
245. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt: Ambulante Versorgung: Mehr als 300 000 Patienten mit Post COVID behandelt. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/225087/Ambulante-Versorgung-Mehr-als-300-000-Patienten-mit-Post-COVID-behandelt> (last accessed on 22 June 2022).
246. Universität Erfurt, Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin, Robert Koch-Institut, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Leibniz-Institut für Psychologie und Science Media Center: COSMO – COVID-19 Snapshot Monitoring: Impfungen. <https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/web/topic/impfung/10-impfungen/> (last accessed on 5 September 2022).
247. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al.: The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2021; 134: 178-89.

## 10.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche, die in die Stellungnahme eingeflossen sind, ohne explizit zitiert zu werden

- Abdelalim Aa, Mohamady A. A. Elsayed R. A. Elawady M. A. Ghallab A. F.: Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *American journal of otolaryngology* 2021; 42(2): 102884.
- Abdel-Gawad M, Zaghoul MS, Abd-Elsalam S, et al.: Post-COVID-19 Syndrome Clinical Manifestations: A Systematic Review. *Antinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2022; 03: 28.
- Abdelwahab N, Ingraham N. E. Nguyen N. Siegel L. Silverman G. Sahoo H. S. Pakhomov S. Morse L. R. Billings J. Usher M. G. Melnik T. E. Tignanelli C. J. Ikramuddin F.: Predictors of Post-Acute Sequelae of COVID-19 Development and Rehabilitation: a Retrospective Study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2022.
- Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ: Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci* 2022; 21(3): 77.
- Ahmed JO, Ahmad SA, Hassan MN, et al.: Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 76: 103440.
- Ahmed H, Patel K, Greenwood D, et al.: LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES IN SURVIVORS OF CORONAVIRUS OUTBREAKS AFTER HOSPITALISATION OR ICU ADMISSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF FOLLOW-UP STUDIES. *Medrxiv* 2020: 2020.04.16.20067975.
- Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, et al.: Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 2021; 49(6): 1163–86.
- Alanazi, T. K. A., Alahmari, N. F. A., Qubays, F. E. I., Alenezi, S. H. ibraheem and Alenezi, M. F. M.: Post COVID-19 Organizing Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Pharmaceutical Research International* 2021: 259–70.
- Alghamdi Hy, Alrashed A. M. Jawhari A. M. Abdel-Moneim A. S.: Neuropsychiatric symptoms in post-COVID-19 long haulers. *Acta neuropsychiatrica* 2022: 1–12.
- Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al.: Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(5): 657–66.
- Alosaimi B, AlFayyad I, Alshuaibi S, et al.: Cardiovascular complications and outcomes among athletes with COVID-19 disease: a systematic review. *BMC sports science, medicine & rehabilitation* 2022; 14(1): 74.
- AlRadini Fa, Alamri F. Aljahany M. S. Almuzaini Y. Alsofayan Y. Khan A. Albogami N. Abdulrahim M. Almogbil A. Alahmari A.: Post-acute COVID-19 condition in Saudi Arabia: a national representative study. *Journal of infection and public health* 2022; 15(5): 526–32.
- Amdal CD, Pe M, Falk RS, et al.: Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review. *Qual Life Res* 2021; 30(12): 3367–81.
- Anand A, Rain M, Puri GD, et al.: EFFICACY OF YOGA-BASED BREATHING INTERVENTION IN COVID-19 POSITIVE, POST-COVID AND HEALTH CARE WORKERS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Psychosomatic Medicine* 2022; 84(5): A7-A7.
- Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al.: European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up. *Eur Respir J* 2022; 10: 10.
- Arun N, Ashish S, Gayathri D, et al.: A systematic review and meta-analysis of Long COVID symptoms. *Medrxiv* 2022.
- Ayed M, Alsaffar Z. Bahzad Z. Buhamad Y. Abdulkareem A. AlQattan A. Embaireeg A. Kartam M. Alkandari H.: Coronavirus infection in neonates: neurodevelopmental outcomes at 18 months of age. *Medrxiv* 2022.
- Ayoubkhani D, Bosworth M. L. King S. Pouwels K. B. Glickman M. Nafilyan V. Zaccardi F. Khunti K. Alwan N. A. Walker A. S.: Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study. *Medrxiv* 2022.
- Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, et al.: Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain commun* 2022; 4(1): fcab297.
- Badran Bw, Huffman S. M. Dancy M. Austelle C. W. Bikson M. Kautz S. A. George M. S.: A pilot randomized controlled trial of supervised, at-home, self-administered transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) to manage long COVID symptoms. *Research square* 2022.
- Ballouz T, Menges D. Anagnostopoulos A. Domenghino A. Aschmann H. E. Frei A. Fehr J. S. Puhani M. A.: Natural course of post COVID-19 condition and implications for trial design and outcome selection: a population-based longitudinal cohort study. *Medrxiv* 2022.
- Banerjee M, Pal R, Dutta S: Risk of incident diabetes post-COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2022; 30: 30.
- Barros Laf, Oliveira V. D. S. Morais W. J. Dias L. A. Portugues J. A. Soares M. B. Aquino E. C. Pinto R. M.: Pediatric inflammatory multisystemic syndrome in Brazil: sociodemographic characteristics and risk factors to death. *Jornal de pediatria* 2022.
- Belcaro G, Cornelli U. Cesarone M. R. Scipione C. Scipione V. Hu S. Feragalli B. Corsi M. Cox D. Cotellesse R. Hosoi M. Burki C.: Preventive effects of Pycnogenol® on cardiovascular risk factors (including endothelial function) and microcirculation in subjects recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Minerva medica* 2021.
- Belkacemi M, Baouche H. Gomis S. Lassalle M. Couchoud C. Rein registry: Long-lasting clinical symptoms 6 months after COVID-19 infection in the French national cohort of patients on dialysis. *Journal of nephrology* 2022; 35(3): 787–93.
- Benzarti W, Toulgui E, Prefaut C, Chamari K, Ben Saad H: General practitioners should provide the cardiorespiratory rehabilitation ‘,minimum advice‘ for long COVID-19 patients. *Libyan j* 2022; 17(1): 2009101.
- Bhattacharjee PNS: A Systematic Review & Metaethnography of the lived experiences of long COVID patients (preprint) 2022/00. doi:10.21203/rs.3.pex-1897/v1.
- Bhogal J K, Mills F. Dennis A. Spoiala C. Milward J. Saeed S. Jones L. F. Weston D. Carter H.: The Effects of Messaging on Expectations and Understanding of Long COVID: an Online Randomised Trial. *Medrxiv* 2022.
- Blankenburg J, Wekenborg M. K. Reichert J. Kirsten C. Kahre E. Haag L. Schumm L. Czyborra P. Berner R. Armann J. P.: Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID19 pandemic. *Scientific reports* 2022; 12(1): 2246.



- Bloise S, Isoldi S, Marcellino A, De Luca E, Dilillo A, Mallardo S, Martucci V, Sanseviero M, Del Giudice E, Iorfida D, Leone R, Testa A, Frascaco B, Gizzone P, Proietti Ciolli C, Sinceri A, Zuliani F, Zanardi E, Gambarotto A, Lisa Grandinetti A, Ventriglia F, Lubrano R.: Clinical picture and long-term symptoms of SARS-CoV-2 infection in an Italian pediatric population. *Italian journal of pediatrics* 2022; 48(1): 79.
- Bossley Cj, Kavaliunaite E, Harman K, Cook J, Ruiz G, Gupta A.: Post-acute COVID-19 outcomes in children requiring hospitalisation. *Scientific reports* 2022; 12(1): 8208.
- Botek M, Krejci J, Valenta M, McKune A, Sladeckova B, Konecny P, Klimesova I, Pastucha D.: Molecular Hydrogen Positively Affects Physical and Respiratory Function in Acute Post-COVID-19 Patients: a New Perspective in Rehabilitation. *International journal of environmental research and public health* 2022; 19(4).
- Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B: Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *J Affect Disord* 2022; 299: 118–25.
- Bowyer R C E, Huggins C, Toms R, Shaw R, J. Hou B, Thompson E, J. Kwong A, S. F. Williams D, M. Kibble M, Ploubidis G, B. Timpson N, J. Sterne J, A. C. Chaturvedi N, Steves C, J. Tilling K, Silverwood R, J.: Characterising patterns of COVID-19 and long COVID symptoms: evidence from nine UK longitudinal studies. *Medrxiv* 2022.
- Bulynko Sa, Soldatskiy Y, L. Novikova Y, Y. Ovsyannikov D, Y. Edgem S, R. Glazyrina A, A.: Differential diagnosis of parapharyngeal abscess with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Vestnik otorinolaringologii* 2022; 87(2): 70–5.
- Buonsenso D, Mariani F, Pierri L, Morello R, Yock-Corrales A, Del Aguila O, Lazzareschi I, Zampino G, Nunziata F, Valentini P, Lo Vecchio A.: Association between Coagulation Profile and Clinical Outcome in Children with SARS-CoV-2 Infection or MIS-C: a Multicenter Cross-Sectional Study. *Children (Basel, Switzerland)* 2022; 9(2).
- Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini AM, Riera R: Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2021; 75(10): e14357.
- Carazo S, Skowronski D, M. Laforce R, J. Talbot D, Falcone E, L. Laliberte D, Denis G, Deshaies P, Hegg-Deloye S, De Serres G.: Physical, psychological and cognitive profile of post-COVID condition in healthcare workers, Quebec, Canada. *Medrxiv* 2022.
- Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, et al.: Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chronic respiratory disease* 2021; 18: 14799731211002240.
- Carson E, Hemenway AN: A Scoping Review of Pharmacological Management of Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in 2021. *Am J Ther* 2022; 29(3): e305-e321.
- Caspersen Ih, Magnus P, Trogstad L.: Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort. *European journal of epidemiology* 2022.
- Ceban F, Leber A, Jawad MY, et al.: Registered clinical trials investigating treatment of long COVID: a scoping review and recommendations for research. *Infect Dis (Lond)* 2022; 54(7): 467–77.
- Centeno-Cortez AK, Diaz-Chavez B, Santoyo-Saavedra DR, Alvarez-Mendez PA, Pereda-Samano R, Acosta-Torres LS: [Respiratory physiotherapy in post-acute COVID-19 adult patients: Systematic review of literature]. *Rev* 2022; 60(1): 59–66.
- Cha C, Baek G: Symptoms and management of long COVID: A scoping review. *J Clin Nurs* 2021; 15: 15.
- Chai C, Chen K, Li S, Cheng G, Wang W, Wang H, Wei D, Peng C, Sun Q, Tang Z.: Effect of elevated fasting blood glucose level on the 1-year mortality and sequelae in hospitalized COVID-19 patients: a bidirectional cohort study. *Journal of medical virology* 2022; 94(7): 3240–50.
- Chen H, Shi H, Liu X, Sun T, Wu J, Liu Z: Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 837420.
- Choudary Mk, Jain S, Meena S, Meena D, Gour A, SHARMA S.: Co-morbidities and Complications in COVID-19 Recovered Patients in Bhilwara District, Rajasthan, India: a Descriptive Study. *Journal of clinical and diagnostic research* 2022; 16(4): LC33-LC36.
- Clift Ak, Ranger T, A. Patone M, Coupland C, A. C. Hatch R, Thomas K, Hippisley-Cox J, Watkinson P.: Neuropsychiatric Ramifications of Severe COVID-19 and Other Severe Acute Respiratory Infections. *JAMA psychiatry* 2022.
- Cohen J M, Ladhani S, Carter M, J. Cheung R, Evelina Pims-T, S. Study Group: Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with the Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Medrxiv* 2022.
- Cohen Jm, Carter M, J. Ronny Cheung C, Ladhani S, Evelina Pims-T, S. Study Group: Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with the Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases* 2022.
- COVID-19 Critical Intelligence Unit: Breathlessness post COVID-19 2022.
- COVID-19 Critical Intelligence Unit: Exercise and long COVID 2022.
- COVID-19 Critical Intelligence Unit: Post-acute sequelae of COVID-19 (long COVID) – What is the evidence on the prevalence, severity, diagnosis and management of long-COVID?: COVID-19 Critical Intelligence Unit 2022.
- Crankson S, Pokhrel S, Anokye N, K.: Determinants of COVID-19-Related Length of Hospital Stays and Long COVID in Ghana: a Cross-Sectional Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2022; 19(1).
- Crivelli L, Palmer K, Calandri I, et al.: Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & dementia the journal of the Alzheimer's Association* 2022.
- D. E. Sire A, Andrenelli E, Negrini F, et al.: Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review by Cochrane Rehabilitation Field updated as of December 31st, 2020 and synthesis of the scientific literature of 2020. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2021.
- Daniel D-R-M, Marco Antonio D-M, Omar Yaxmehen B-C, et al.: Long-term manifestations and modifiers of prevalence estimates of the post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medrxiv* 2021.



- D'Ascanio L, Vitelli F, Cingolani C, Maranzano M, Brenner M, J. Di Stadio A.: Randomized clinical trial „olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin“: preliminary results. *European review for medical and pharmacological sciences* 2021; 25(11): 4156–62.
- Decary S, Dugas M, Stefan T, Langlois L, Skidmore B, Bhéreur A, and LeBlanc A: Care Models for Long COVID – A Living Systematic Review. First Update. SPOR Evidence Alliance, COVID-END Network 2021.
- Degen Cv, Mikuteit M, Niewolnik J, Schroder D, Vahldiek K, Mucke U, Heinemann S, Muller F, Behrens G, M. N. Klawonn F, Dopfer-Jablonka A, Steffens S.: Self-reported Tinnitus and Vertigo or Dizziness in a Cohort of Adult Long COVID Patients. *Frontiers in neurology* 2022; 13: 884002.
- d'Ettorre G, Gentilini Cacciola E, Santinelli L, et al.: Covid-19 sequelae in working age patients: A systematic review. *J Med Virol* 2022; 94(3): 858–68.
- Dhooria S, Chaudhary S, Sehgal I. S, Agarwal R, Arora S, Garg M, Prabhakar N, Puri G, D. Bhalla A, Suri V, Yaddanapudi L, N. Muthu V, Prasad K, T. Aggarwal A. N.: High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (Acronym: COLDSTER). *The european respiratory journal* 2021; 59(2).
- Dhooria S, Maturu V. N, Talwar D, Kumar S, Handa A, Agrawal P. N, Jindal A, Tampi P. S, Goyal A, Maskey D, Aggarwal A. N, Behera D, Jindal S. K.: A multicenter survey study of antifibrotic use for symptomatic patients with post-COVID-19 interstitial lung abnormalities. *Lung India* 2022; 39(3): 254–60.
- Dixit AK, Giri N, Singh S: Exploring the scope of homoeopathy in combating the unfortunate consequences of post-COVID-19 survivors based on non-COVID conditions: a narrative review. *J Complement Integr Med* 2021; 15: 15.
- Donnachie E, Hapfelmeier A, Linde K, Tauscher M, Gerlach R, Greissel A, Schneider A.: Incidence of Post-Covid Syndrome and Associated Symptoms in Outpatient Care in Bavaria, Germany. *Medrxiv* 2022.
- Dryden M, Mudara C, Vika C, Blumberg L, Mayet N, Cohen C, Tempia S, Parker A, Nel J, Perumal R, Groome M, Conradi F, Ndjeka N, Sigfrid L, Merson L, Jassat W.: Post COVID-19 Condition in South Africa: 3-month follow-up after hospitalisation with SARS-CoV-2. *Medrxiv* 2022.
- Durstenfeld MS, Sun K, Tahir PM, et al.: Cardiopulmonary exercise testing to evaluate post-acute sequelae of COVID-19 („Long COVID“): a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2022; 16: 16.
- El Tal T, Morin M, P. Morris S, Farrar D, K. Berard R, A. Kakkar F, Moore Hepburn C, Baerg K, Beaufils C, Bennett T, L. Benseler S, M. Beaudoin-Bussieres G, Chan K, Cyr C, Dahdah N, Donner E, J. Drouin O, Edjoc R, Eljaouhari M, Embree J, E. Farrell C, Finzi A, Forgie S, Giroux R, Kang K, T. King M, Laffin Thibodeau M, Lang B, Laxer R, M. Luu T, M. McCrindle B, W. Orkin J, Papenburg J, Pound C, M. Price V, E. Proulx-Gauthier J, P. Purewal R, Sadarangani M, Salvadori M, I. Thibeault R, Top K, A. Viel-Theriault I.: Epidemiology and role of SARS-CoV-2 Linkage in Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS): a Canadian Paediatric Surveillance Program National Prospective Study. *Medrxiv* 2022.
- Emecen An, Keskin S, Turunc O, Suner A, F. Siyve N, Basoglu Sensoy E, Dinc F, Kilinc O, Avkan Oguz V, Bayrak S, Unal B.: The presence of symptoms within 6 months after COVID-19: a single-center longitudinal study. *Irish journal of medical science* 2022.
- Esmaeilzadeh H, Sanaei Dashti A, Mortazavi N, Fatemian H, Vali M.: Persistent cough and asthma-like symptoms post COVID-19 hospitalization in children. *BMC infectious diseases* 2022; 22(1): 244.
- Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al.: Correction to *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1275–87 (The Lancet Respiratory Medicine (2021). *Lancet respiratory medicine* 2022; 10(1): e9.
- Fabbri L, Moss S, Khan F, et al.: Post-viral parenchymal lung disease following COVID-19 and viral pneumonitis hospitalisation: A systematic review and meta-analysis. *Medrxiv* 2021.
- Fabbri L, Moss S, Khan FA, et al.: Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2022.
- Fancourt D, Steptoe A, Bu F.: Long-term psychological consequences of long Covid: a propensity score matching analysis comparing trajectories of depression and anxiety symptoms before and after contracting long Covid vs short Covid. *Medrxiv* 2022.
- Fernandez-de-Las-Penas C, Martin-Guerrero J. D, Cancela-Cilleruelo I, Moro-Lopez-Menchero P, Rodriguez-Jimenez J, Pellicer-Valero O. J.: Trajectory Curves of post-COVID Anxiety/Depressive Symptoms and Sleep Quality in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors: the LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Psychological medicine* 2022; 1–2.
- Fernandez-de-Las-Penas C, Martin-Guerrero J. D, Cancela-Cilleruelo I, Moro-Lopez-Menchero P, Rodriguez-Jimenez J, Navarro-Pardo E, Pellicer-Valero O. J.: Exploring the Recovery Curves for Long-term Post-COVID Functional Limitations on Daily Living Activities: the LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Journal of infection* 2022; 84(5): 722–46.
- Fernandez-de-Las-Penas C, Martin-Guerrero J. D, Cancela-Cilleruelo I, Moro-Lopez-Menchero P, Rodriguez-Jimenez J, Pellicer-Valero O. J.: Exploring the Trajectory Recovery Curve of the number of Post-COVID Symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *International journal of infectious diseases* 2022; 117: 201–3.
- Fernandez-de-Las-Penas C, Martin-Guerrero J. D, Cancela-Cilleruelo I, Rodriguez-Jimenez J, Moro-Lopez-Menchero P, Pellicer-Valero O. J.: Exploring trajectory recovery curves of post-COVID cognitive symptoms in previously hospitalized COVID-19 survivors: the LONG-COVID-EXP-CM multicenter study. *Journal of neurology* 2022.
- Fernandez-de-Las-Penas C, Martin-Guerrero J. D, Navarro-Pardo E, Cancela-Cilleruelo I, Moro-Lopez-Menchero P, Pellicer-Valero O. J.: Exploring Trajectory Curves from Loss of Smell and Taste in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors: the LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Journal of general internal medicine* 2022; 37(7): 1821–3.
- Fernandez-De-las-penas C, Martin-Guerrero J. D, Pellicer-Valero O. J, Navarro-Pardo E, Gomez-Mayordomo V, Cuadrado M, L. Arias-Navalon J, A. Cigaran-Mendez M, Hernandez-Barbera V, Arendt-Nielsen L.: Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Journal of clinical medicine* 2022; 11(2).

- Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, et al.: Headache as an acute and post COVID-19 Symptom in COVID-19 Survivors: A Meta-analysis of the Current Literature. *European journal of neurology* 2021.
- Fernandez-de-Las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, et al.: Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur* 2021; 92: 55–70.
- Figueiredo EAB, Silva WT, Tsopanoglou SP, et al.: The health-related quality of life in patients with post-COVID-19 after hospitalization: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2022; 55: e0741.
- Fink EI, Robertson C. L. Wainwright M. S. Roa J. D. Lovett M. E. Stulce C. Yacoub M. Potera R. M. Zivick E. Holloway A. Nagpal A. Wellnitz K. Czech T. Even K. M. Brunow de Carvalho W. Rodriguez I. S. Schwartz S. P. Walker T. C. Campos-Mino S. Dervan L. A. Geneslaw A. S. Sewell T. B. Pryce P. Silver W. G. Lin J. E. Vargas W. S. Topjian A. Alcamo A. M. McGuire J. L. Dominguez Rojas J. A. Munoz J. T. Hong S. J. Muller W. J. Doerfler M. Williams C. N. Drury K. Bhagat D. Nelson A. Price D. Dapul H. Santos L. Kahoud R. Francoeur C. Appavu B. Williams K. P. Agner S. C. Walson K. H. Rasmussen L. Janas A. Ferrazzano P. Farias-Moeller R. Snooks K. C. Chang C. H. Yun J. Schober M. E. Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction in Covid-Investigators: Prevalence and Risk Factors of Neurologic Manifestations in Hospitalized Children Diagnosed with Acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *Pediatric neurology* 2022; 128: 33–44.
- Forster C, Colombo M. G. Wetzel A. J. Martus P. Joos S.: Persisting Symptoms After COVID-19. *Deutsches Arzteblatt international* 2022; 119(10): 167–74.
- Fortunato F, Martinelli D. Iannelli G. Milazzo M. Farina U. Di Matteo G. De Nittis R. Ascagnano L. Cassano M. Lopalco P. L. Prato R.: Self-reported olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a 1-year follow-up study in Foggia district, Italy. *BMC infectious diseases* 2022; 22(1): 77.
- Francis A, Harris J, Coleman J: Rehabilitation for Clients with Post COVID-19 Condition (Long COVID): Guidance for Canadian Rehabilitation and Exercise Professionals.
- Franke C, Berlit P, Pruss H: Neurological manifestations of post-COVID-19 syndrome S1-guideline of the German society of neurology. *Neurol* 2022; 4(1): 28.
- Frontera Ja, Simon N. M.: Bridging Knowledge Gaps in the Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19. *JAMA psychiatry* 2022.
- Frosolini A, Parrino D, Fabbri C, et al.: Magnetic Resonance Imaging Confirmed Olfactory Bulb Reduction in Long COVID-19: Literature Review and Case Series. *Brain sciences* 2022; 12(4).
- Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, et al.: Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration* 2021; 100(8): 826–41.
- Gebhard C E, Suetsch C. Bengs S. Todorov A. Deforth M. Buehler K. P. Meisel A. Schuepbach R. A. Zinkernagel A. S. Brugger S. D. Acevedo C. Patriki D. Wiggli B. Gysi B. Beer J. H. Friedl A. Twerenbold R. Kuster G. M. Pargger H. Tschudin-Sutter S. Scheffold J. C. Spinetti T. Henze C. Pasqualini M. Sager D. F. Mayrhofer L. Griedner M. C. Tontsch J. Franzeck F. Wendel Garcia P. D. Hofmaenner D. A. Scheier T. Bartussek J. Haider A. Graemer M. Mikail N. Rossi A. Zellweger N. Opic P. Portmann A. von Kaenel R. Pazhenkotti: Understanding the Impact of Sociocultural Gender on Post-acute Sequelae of COVID-19: a Bayesian Approach. *Medrxiv* 2022: 2021.06.30.21259757.
- Gentile A, Juarez M. D. V. Romero Bollon L. Cancellara A. D. Pasinovich M. Brizuela M. Euliarte C. Ensinn G. N. Russ C. Saraceni L. Taponnier G. Villa Nova S. Falaschi A. Garnero A. Melonari P. Bellone L. Gaiano A. Pebe Florian V. Bogdanowicz E. Areso M. S. Red de Pediatria Covid: A multicenter study of confirmed COVID-19 cases: preliminary data on 2690 pediatric patients in Argentina during the first year of the pandemic. *Archivos argentinos de pediatria* 2022; 120(2): 80–8.
- Godfred-Cato S, Abrams J. Y. Balachandran N. Jaggi P. Jones K. Rostad C. A. Lu A. T. Fan L. Jabbar A. Anderson E. J. Kao C. M. Hunstad D. A. Rosenberg R. B. Zafferani M. J. Ede K. C. Ballan W. Laham F. R. Beltran Y. Bryant B. Meng L. Hammett T. A. Oster M. E. Bamrah Morris S. Belay E. D.: Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatric infectious disease journal* 2022; 41(4): 315–23.
- Gonzalez-Andrade F: Post-COVID-19 conditions in Ecuadorian patients: an observational study. *Lancet regional health. Americas* 2022; 5: 100088.
- Gonzalez-Dambrasuskas S, Vasquez-Hoyos P. Camporesi A. Cantillano E. M. Dallefeld S. Dominguez-Rojas J. Francoeur C. Gurbanov A. Mazzillo-Vega L. Shein S. L. Yock-Corrales A. Karsies T. Critical Coronavirus, Kids Epidemiological Study I: Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *Lancet regional health. Americas* 2022; 12: 100272.
- Goodwin VA, Allan L, Bethel A, et al.: Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy* 2021; 111: 4–22.
- Gu X, Huang L. Cui D. Wang Y. Wang Y. Xu J. Shang L. Fan G. Cao B.: Association of acute kidney injury with 1-year outcome of kidney function in hospital survivors with COVID-19: a cohort study. *EBioMedicine* 2022; 76: 103817.
- Haller J, Kocalevent R. D. Nienhaus A. Peters C. Bergelt C. Koch-Gromus U.: Persistent fatigue symptoms following COVID-19 infection in healthcare workers: risk factors and impact on quality of life. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2022; 65(4): 471–80.
- Han Jh, Womack K. N. Tenforde M. W. Files D. C. Gibbs K. W. Shapiro N. I. Prekker M. E. Erickson H. L. Steingrub J. S. Qadir N. Khan A. Hough C. L. Johnson N. J. Ely E. W. Rice T. W. Casey J. D. Lindsell C. J. Gong M. N. Srinivasan V. Lewis N. M. Patel M. M. Self W. H. Influenza, Other Viruses in the Acutely Ill, Network: Associations between persistent symptoms after mild COVID-19 and long-term health status, quality of life, and psychological distress. *Influenza and other respiratory viruses* 2022.
- Harthan A, Nadiger M. McGarvey J. S. Hanson K. Gharpure V. P. Bjornstad E. C. Chiotos K. Miller A. S. Reikoff R. A. Gajic O. Kumar V. Walkey A. Kashyap R. Tripathi S. Covid-Registry Investigator Group: Early combination therapy with immunoglobulin and steroids is associated with shorter ICU length of stay in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with COVID19: a retrospective cohort analysis from 28 U.S Hospitals. *Pharmacotherapy* 2022.

- Hauptert S R, Shi X. Chen C. Fritsche L. G. Mukherjee B.: A Case-Crossover Phenome-wide Association Study (PheWAS) for Understanding Post-COVID-19 Diagnosis Patterns. *Medrxiv* 2022.
- Hawkins J, Hires C. Keenan L. Dunne E.: Aromatherapy Blend of Thyme, Orange, Clove Bud, and Frankincense Boosts Energy Levels in Post-COVID-19 Female Patients: a Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled Clinical Trial. *Complementary therapies in medicine* 2022; 67: 102823.
- Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF: More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 750378.
- Hazan G, Shah M. Z. Brennan S.: Markers for severe disease and long-term sequelae in pediatric patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pediatrics international* 2022; 64(1): e15177.
- Healey Q, Sheikh A, Daines L, Vasileiou E: Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J* 2022; 12: 5014.
- Heightman M, Prashar J, Hillman TE, et al.: Correction: post-COVID-19 assessment in a specialist clinical service: a 12-month, single-centre, prospective study in 1325 individuals. *BMJ open respiratory research* 2022; 9(1).
- Heiss R, Wagner A. L. Tan L. Schmidt S. Regensburger A. P. Ewert F. Mammadova D. Buehler A. Vogel-Claussen J. Voskrebenezev A. Rompel O. Nagel A. M. Levy S. Bickelhaupt S. May M. S. Uder M. Metzler M. Trollmann R. Woelfle J. Kniepling F.: Persisting pulmonary dysfunction in pediatric post-acute Covid-19. *Medrxiv* 2022.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al.: American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis rheumatol* 2021; 73(4): e13-e29.
- Himmels JPW, Qureshi SA, Brurberg KG, Gravningen KM: COVID-19: Long-Term Effects of COVID-19 2021.
- Hiroshi H, Takahiro M, Hiroyuki S, Shunsuke H, Norifumi K, Toshiya S: Incidence of Long-term Post-acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection Related to Pain and Other Symptoms: A Living Systematic Review and Meta-analysis. *Medrxiv* 2021.
- Hoste L, Soriano-Arandes A. Buddingh E. P. Whittaker E. Belot A. Ulloa-Gutierrez R. Olbrich P. Haerynck F.: SARS-CoV-2 vaccination in children with a history of MIS-C: an international survey. *Journal of pediatrics* 2022.
- Huang L, Li X. Gu X. Zhang H. Ren L. Guo L. Liu M. Wang Y. Cui D. Wang Y. Zhang X. Shang L. Zhong J. Wang X. Wang J. Cao B.: Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet respiratory medicine* 2022.
- Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A: Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2021; 36: 100899.
- Iwu CJ, Iwu CD, Wiysonge CS: The occurrence of long COVID: a rapid review. *Pan Afr Med J* 2021; 38: 65.
- Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, et al.: Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Frontiers in pediatrics* 2022; 10: 894204.
- Jain Pn, Acosta S. Annapragada A. Checchia P. A. Moreira A. Muscal E. Sartain S. E. Tejtel S. K. S. Vogel T. P. Shekerdeman L. Rusin C. G.: Comparison of Laboratory and Hemodynamic Time Series Data Across Original, Alpha, and Delta Variants in Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatric critical care medicine* 2022.
- Jennifer P, Sholeh R, Samantha G, Aireen W, Lisa H: Risk factors and preventive interventions for post Covid-19 condition: systematic reviews. *Medrxiv* 2022.
- Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuno R: A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J* 2021; 10(24): 16.
- Ji G, Chen C, Zhou M, et al.: Post-COVID-19 fatigue among COVID-19 in patients discharged from hospital: A meta-analysis. *J Infect* 2022; 84(5): 722–46.
- Julian H, Perrine J, Viktoria G, et al.: Validity of reported post-acute health outcomes in children with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Medrxiv* 2022.
- Junior G, Siqueira L, Loro L, et al.: Neurologic and neuropsychiatric symptoms in long-COVID 19 syndrome: a systematic review. *ResearchSquare* 2022.
- Kaln S, Sözeri B: Radiological findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *British journal of radiology* 2022: 20220101.
- Karagiannidis C, Sander L. E. Mall M. A. Busse R.: Incidence and outcomes of SARS-CoV-2-associated PIMS in Germany: a nationwide analysis. *Infection* 2022.
- Karosanidze I, Kiladze U. Kirtadze N. Giorgadze M. Amashukeli N. Parulava N. Iluridze N. Kikabidze N. Gudavadze N. Gelashvili L. Koberidze V. Gigashvili E. Jajanidze N. Latsabidze N. Mamageishvili N. Shengelia R. Hovhannisyan A. Pannossian A.: Efficacy of Adaptogens in Patients with Long COVID-19: a Randomized, Quadruple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2022; 15(3).
- Kendall E, Olaker V. Kaelber D. C. Xu R. Davis P. B.: Elevated liver enzymes and bilirubin following SARS-CoV-2 infection in children under 10. *Medrxiv* 2022.
- Kharaeva Z, Shokarova A. Shomakhova Z. Ibragimova G. Trakhtman P. Trakhtman I. Chung J. Mayer W. De Luca C. Korkina L.: Fermented Carica papaya and Morinda citrifolia as Perspective Food Supplements for the Treatment of Post-COVID Symptoms: randomized Placebo-Controlled Clinical Laboratory Study. *Nutrients* 2022; 14(11).
- Khoja O, Silva Passadouro B, Mulvey M, et al.: Clinical Characteristics and Mechanisms of Musculoskeletal Pain in Long COVID. *J Pain Res* 2022; 15: 1729–48.
- Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, Al-Sayegh T, Mansour A: Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int* 2021: 1–10.
- Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S. Nygaard U. Bundgaard H. Palm P. Rotvig C. Vinggaard Christensen A.: Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *The lancet. Child & adolescent health* 2022; 6(4): 240–8.
- Kikkenborg Berg S, Palm P. Nygaard U. Bundgaard H. Petersen M. N. S. Rosenkilde S. Thorsted A. B. Ersbøll A. K. Thygesen L. C. Nielsen S. D. Vinggaard Christensen A.: Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged



- 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVID-KidsDK): a national, cross-sectional study. *The Lancet. Child & Adolescent Health* 2022.
- Kildegaard H, Lund L. C. Højlund M. Stensballe L. G. Pottegard A.: Risk of adverse events after covid-19 in Danish children and adolescents and effectiveness of BNT162b2 in adolescents: cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022; 377: e068898.
  - King, Meredith Byrne Anthony Denehy Linda Graham Petra Douglas Ben de Toni Priscilla Santos Angelo Kitson Emily Pang Alison Bartos Elena Plit Marshall Mungovan Sean: Feasibility of a Group-Based Telerehabilitation Intervention for Long COVID Management (preprint) 2022/00. doi:10.21203/rs.3.rs-1452186/v1.
  - Knoke L, Schlegte A. Maier C. Eitner L. Lucke T. Brinkmann F.: Pulmonary Function and Long-Term Respiratory Symptoms in Children and Adolescents After COVID-19. *Frontiers in pediatrics* 2022; 10: 851008.
  - Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, et al.: [S1 Guideline „Post-COVID/Long-COVID“]. *Chirurg* 2022; 93(1): 101–2.
  - Kostev K, Smith L. Koyanagi A. Konrad M. Jacob L.: Post-COVID-19 conditions in children and adolescents diagnosed with COVID-19. *Pediatric research* 2022.
  - Kostik Mm, Bregel L. V. Avrusin I. S. Efremova O. S. Belozero K. E. Dondurei E. A. Kornishina T. L. Isupova E. A. Abramova N. N. Felker E. Y. Masalova V. V. Santimov A. V. Kozlov Y. A. Barakin A. O. Snegireva L. S. Konstantinova J. Vilnits A. A. Bekhtereva M. K. Argunova V. M. Matyunova A. E. Sleptsova P. A. Burtseva T. E. Shprakh V. V. Boyko T. V. Kalashnikova O. V. Chasnyk V. G.: Heart Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children: the Retrospective Multicenter Cohort Data. *Frontiers in pediatrics* 2022; 10: 829420.
  - Kuodi P, Gorelik Y. Zayyad H. Wertheim O. Beirut Wiegler K. Abu Jabal K. Dror A. Nazzal S. Glikman D. Edelstein M.: Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. *Medrxiv* 2022.
  - Kurtais Aytur Y, Fusun Koseoglu B, Ozyemisci Taskiran O, et al.: Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infection (COVID-19): The revised guideline for the acute, sub-acute, and post-COVID-19 rehabilitation. *Turk J Phys Med Rehabil* 2021; 67(2): 129–45.
  - La Stadio A DLVLACEDLPCCMGDRGVFSGDVMCA-MIFFBMJ: Ultramicrosized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: a Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Current neuropharmacology* 2022.
  - Lapp Sa, Abrams J. Lu A. T. Hussaini L. Kao C. M. Hunstad D. A. Rosenberg R. B. Zafferani M. J. Ede K. C. Ballan W. Laham F. R. Beltran Y. Hsiao H. M. Sherry W. Jenkins E. Jones K. Horner A. Brooks A. Bryant B. Meng L. Hammett T. A. Oster M. E. Bamrah-Morris S. Godfred-Cato S. Belay E. Chahroudi A. Anderson E. J. Jaggi P. Rostad C. A.: Serologic and Cytokine Signatures in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome and Coronavirus Disease 2019. *Open forum infectious diseases* 2022; 9(3): ofac070.
  - Larsen N W, Stiles L. E. Shaik R. Schneider L. Muppidi S. Tsui C. T. Miglis M. G.: Characterization of Autonomic Symptom Burden in Long COVID: a Global Survey of 2,314 Adults. *Medrxiv* 2022.
  - Lasa Jj, Alali A. Anders M. Tume S. C. Muscal E. Tejtel S. K. S. Shekerdeman L.: Cardiovascular sequelae from COVID-19: perspectives from a paediatric cardiac ICU. *Cardiology in the young* 2022: 1–8.
  - Lee J, Yim J, Park J: Impaired Diffusion Capacity and Pulmonary Fibrosis after Recovery from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ResearchSquare* 2021.
  - Lemes IR, Smaira FI, Ribeiro WJD, et al.: Acute and post-acute COVID-19 presentations in athletes: a systematic review and meta-analysis. *BJSM online* 2022; 27: 27.
  - Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, et al.: Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerging microbes & infections* 2020; 9(1): 2190–9.
  - Levy N, Koppel J. H. Kaplan O. Yechiam H. Shahar-Nissan K. Cohen N. K. Shavit I.: Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel 2022.
  - Long Q, Li J, Hu X, Bai Y, Zheng Y, Gao Z: Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 702635.
  - Loosen Sh, Jensen B. O. Tanislav C. Luedde T. Roderburg C. Kostev K.: Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection* 2022.
  - Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle, N. C., et al.: Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci* 2022; 12(1): 9950.
  - Luca P de, Di Stadio A, Colacurcio V, et al.: Long COVID, audiovestibular symptoms and persistent chemosensory dysfunction: a systematic review of the current evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2022; 42(Suppl. 1): S87-S93.
  - Macpherson K, Cooper K, Harbour J, Mahal D, Miller C, Nairn M: Experiences of living with long COVID and of accessing healthcare services: a qualitative systematic review. *BMJ Open* 2022; 12(1): e050979.
  - Madaan S, Talwar D, Jaiswal A, et al.: Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility: Repercussions of the pandemic. *J* 2022; 11: 170.
  - Maddux Ab, Berbert L. Young C. C. Feldstein L. R. Zambrano L. D. Kucukak S. Newhams M. M. Miller K. Fitzgerald M. M. He J. Halasa N. B. Cvijanovich N. Z. Loftis L. L. Walker T. C. Schwartz S. P. Gertz S. J. Tarquinio K. M. Fitzgerald J. C. Kong M. Schuster J. E. Mack E. H. Hobbs C. V. Rowan C. M. Staat M. A. Zinter M. S. Irby K. Crandall H. Flori H. Cullimore M. L. Nofziger R. A. Shein S. L. Gaspers M. G. Hume J. R. Levy E. R. Chen S. R. Patel M. M. Tenforde M. W. Weller E. Campbell A. P. Randolph A. G.: Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics* 2022.
  - Maglietta G, Diodati F, Puntoni M, et al.: Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J* 2022; 11(6): 11.
  - Magnusson K, Kristoffersen D. T. Dell’Isola A. Kiadaliri A. Turkiewicz A. Runhaar J. Bierma-Zeinstra S. Englund M. Magnus P. M. Kinge J. M.: Post-covid medical complaints after SARS-CoV-2 Omicron vs Delta variants -a prospective cohort study. *Medrxiv* 2022.



- Mainous Ag, Rooks B. J. Orlando F. A.: The Impact of Initial COVID-19 Episode Inflammation Among Adults on Mortality Within 12 Months Post-hospital Discharge. *Frontiers in medicine* 2022; 9: 891375.
- Malik P, Patel K, Pinto C, et al.: Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and Health related Quality of life (HRQoL)- A systematic review and Meta-analysis. *Journal of medical virology* 2021.
- Mariani C, Borgonovo F. Capetti A. F. Oreni L. Cossu M. V. Pellicciotta M. Armiento L. Bocchio S. Dedivitiis G. Lupo A. Galli M. Rizzardini G.: Persistence of Long-COVID symptoms in a heterogeneous prospective cohort. *Journal of infection* 2022; 84(5): 722–46.
- Martin B, DeWitt P. E. Russell S. Anand A. Bradwell K. R. Bremer C. Gabriel D. Girvin A. T. Hajagos J. G. McMurry J. A. Neumann A. J. Pfaff E. R. Walden A. Wooldridge J. T. Yoo Y. J. Saltz J. Gersing K. R. Chute C. G. Haendel M. A. Moffitt R. Bennett T. D.: Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA network open* 2022; 5(2): e2143151.
- Massey D, Saydah S. Adamson B. Lincoln A. Aukerman D. Berke E. Sikka R. Krumholz H.: Prevalence of COVID-19 and Long COVID in Collegiate Student Athletes from Spring 2020 to Fall 2021: a Retrospective Survey. *Medrxiv* 2022.
- McNarry Ma, Berg R. M. G. Shelley J. Hudson J. Saynor Z. L. Duckers J. Lewis K. Davies G. A. Mackintosh K. A.: Inspiratory Muscle Training Enhances Recovery Post COVID-19: a Randomised Controlled Trial. *The european respiratory journal* 2022.
- Mejias A, Schuchard J. Rao S. Bennett T. D. Jhaveri R. Thacker D. Bailey C. C. Christakis D. Pajor N. Razzaghi H. Forrest C. B. Lee G. M.: Leveraging serology testing to identify children at risk for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: an EHR-based cohort study from the RECOVER program. *Medrxiv* 2022.
- Melgar M, Haston J. DeCuir J. Cheng Q. Arnold K. E. Meng L. Murphy D. J. Overton E. Hollberg J. Tobin-D'Angelo M. Patel P. Campbell A. P. Godfred-Cato D. O. S. Belay E. D.: Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A): case finding through systematic review of electronic medical records. *Clinical infectious diseases* 2022.
- Mendelsohn As, Nath N. De Sa A. Von Pressentin K. B.: Two months follow-up of patients with non-critical COVID-19 in Cape Town, South Africa. *South African family practice* 2022; 64(1): e1-e6.
- Merckx J, Cooke S. El Tal T. Bitnun A. Morris S. K. Yeh E. A. Yea C. Gill P. Papenburg J. Lefebvre M. A. Scuccimarrì R. Ulloa-Gutierrez R. Brenes-Chacon H. Yock-Corrales A. Ivankovich-Escoto G. Soriano-Fallas A. Mezerville M. H. Dewan T. Restivo L. Nateghian A. Aski B. H. Manafi A. Dwilow R. Bullard J. Lopez A. Sadarangani M. Roberts A. Barton M. Petel D. Le Saux N. Bowes J. Purewal R. Lautermilch J. Tehseen S. Bayliss A. Wong J. K. Leifso K. Foo C. Robinson J. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada: Predictors of severe illness in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: a multi-centre cohort study. *CMAJ Canadian Medical Association journal* 2022; 194(14): E513-E523.
- Merzon E, Weiss M. Krone B. Cohen S. Ilani G. Vinker S. Cohen-Golan A. Green I. Israel A. Schneider T. Ashkenazi S. Weizman A. Manor I.: Clinical and Socio-Demographic Variables Associated with the Diagnosis of Long COVID Syndrome in Youth: a Population-Based Study. *International journal of environmental research and public health* 2022; 19(10).
- Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA: Molecular Imaging Findings on Acute and Long-Term Effects of COVID-19 on the Brain: A Systematic Review. *J Nucl Med* 2022; 63(7): 971–80.
- Meza-Torres B, Delanerolle G. Okusi C. Mayer N. Anand S. McCartney J. Gatenby P. Glampson B. Chapman M. Curcin V. Mayer E. Joy M. Greenhalgh T. Delaney B. de Lusignan S.: Differences in clinical presentation with long covid following community and hospital infection, and associations with all-cause mortality: english sentinel network database study. *JMIR public health and surveillance* 2022.
- Miller Ad, Yousaf A. R. Bornstein E. Wu M. J. Lindsey K. Melgar M. Oster M. E. Zambrano L. D. Campbell A. P.: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) During SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variant Circulation- United States, July 2021 – January 2022. *Clinical infectious diseases* 2022.
- Mukherjee PK, Efferth T, Das B, et al.: Role of medicinal plants in inhibiting SARS-CoV-2 and in the management of post-COVID-19 complications. *Phytomedicine* 2022; 98: 153930.
- Murch Bj, Hollier S. E. Kenward C. Wood R. M.: Use of linked patient data to assess the effect of Long-COVID on system-wide healthcare utilisation. *Health information management* 2022; 18333583221089915.
- Nandasena H, Pathirathna ML, Atapattu A, Prasanga PTS: Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PloS one* 2022; 17(2): e0263941.
- Nehme M, Braillard O. Chappuis F. Courvoisier D. S. Kaiser L. Socal P. M. Reny J. L. Assal F. Bondolfi G. Tardin A. Graf C. Zekry D. Stringhini S. Spechbach H. Jacqueroz F. Salamun J. Lador F. Coen M. Agoritsas T. Benzakour L. Favale R. Genevay S. Lauper K. Meyer P. Poku N. K. Landis B. N. Baggio S. Grira M. Sandoval J. Ehram J. Regard S. Genecand C. Kopp G. Guerreiro I. Allali G. Vetter P. Guessous I. CoviCare Study Team: One-year persistent symptoms and functional impairment in SARS-CoV-2 positive and negative individuals. *Journal of internal medicine* 2022.
- Nguyen Nn, Hoang V. T. Dao T. L. Meddeb L. Cortaredona S. Lagier J. C. Million M. Raoult D. Gautret P.: Long-Term Persistence of Olfactory and Gustatory Disorders in COVID-19 Patients. *Frontiers in medicine* 2022; 9: 794550.
- Nugawela M, Stephenson T. Shafran R. De Stavola B. L. Ladhani S. Simmons R. McOwatt K. Rojas N. Cheung E. Y. Ford T. Heyman I. Crawley E. Pinto Pereira S. M.: Developing a model for predicting impairing physical symptoms in children 3 months after a SARS-CoV-2 PCR-test: the CLoCk Study. *Medrxiv* 2022.
- O'Byrne L, Webster KE, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ: Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7: CD013876.
- Odozor Cu, Kannampallil T. Ben Abdallah A. Roles K. Burk C. Warner B. C. Alaverdyan H. Clifford D. B. Piccirillo J. F. Haroutounian S.: Post-acute sensory neurological sequelae in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: the COVID-PN observational cohort study. *Pain* 2022.

- Ohla K, Veldhuizen M. G. Green T. Hannum M. E. Bakke A. J. Moein S. T. Tognetti A. Postma E. M. Pellegrino R. Hwang D. L. D. Albayay J. Koyama S. Nolden A. A. Thomas-Danguin T. Mucignat-Caretta C. Menger N. S. Croijmans I. Ozturk L. Yan?k H. Pierron D. Pereda-Loth V. Nunez-Parra A. Martinez Pineda A. M. Gillespie D. Farruggia M. C. Cecchetto C. Fornazieri M. A. Philpott C. Voznessenskaya V. Cooper K. W. Rohlf's Dominguez P. Calcinoni O. de Groot J. Boesveldt S. Bhutani S. Weir E. M. Exten C. Joseph P. V. Hayes J. E. Niv M. Y.: A follow-up on quantitative and qualitative olfactory dysfunction and other symptoms in patients recovering from COVID-19 smell loss. *Rhinology* 2022.
- Okan F, Okan S. Duran Yucesoy F.: Evaluating the Efficiency of Breathing Exercises via Telemedicine in Post-Covid-19 Patients: randomized Controlled Study. *Clinical nursing research* 2022; 31(5): 771–81.
- Oliveira Almeida K de, Nogueira Alves IG, Queiroz RS de, et al.: A systematic review on physical function, activities of daily living and health-related quality of life in COVID-19 survivors. *Chronic illness* 2022: 17423953221089309.
- Ozlu A, Yaman F, Leblebici MA, Ozkaya DB: Efficacy of a home exercise program on balance, kinesiophobia, pain and quality of life in post-COVID-19 patients Efficacy of a home exercise program in post COVID. *Annals of Clinical and Analytical Medicine* 2022; 13(5): 563–7.
- Ozturk S, Turgutalp K. Arici M. Gorgulu N. Tonbul H. Z. Eren N. Gencer V. Ayli M. D. Pembegul I. Dolarslan M. E. Ural Z. Colak H. Ozler T. E. Can O. Demir M. E. Altunoren O. Huddam B. Onec K. Demirelli B. Aydin Z. Altun E. Alagoz S. Ayar Y. Eser Z. E. Berktaş B. Yilmaz Z. Ates E. U. Yuksel E. Sahin G. K. Aktar M. Cebeci E. Dursun B. Kocak S. Y. Yildiz A. Kazan S. Gok M. Sengul E. Tugcu M. Ozturk R. Kahvecioglu S. Kara E. Kaya B. Sahin G. Sakaci T. Sipahi S. Kurultak I. Durak B. A. Altiparmak M. R. Eceder S. A. Karadag S. Dincer M. T. Ozer H. Bek S. G. Ulu M. S. Gungor O. Bakir E. A. Odabas A. R. Seyahi N. Yildiz A. Ates K.: The Longitudinal Evolution of Post-COVID-19 Outcomes Among Hemodialysis Patients in Turkey. *Kidney international reports* 2022; 7(6): 1393–405.
- Pajor N M, Lorman V. Razzaghi H. Case A. Prahalad P. Bose-Brill S. Wu Q. Chen Y. Block J. P. Patel P. B. Rao S. Mejias A. Thacker D. Jhaveri R. Bailey L. C. Forrest C. B. Lee G. M.: Healthcare utilization following SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with chronic conditions: an EHR-based Cohort Study from the RECOVER Program. *Medrxiv* 2022.
- Palacios S, Krivchenia K. Eisner M. Young B. Ramilo O. Mejias A. Lee S. Kopp B. T.: Long-term pulmonary sequelae in adolescents post-SARS-CoV-2 infection. *Pediatric pulmonology* 2022.
- Pang W, Yang F. Zhao Y. Dai E. Feng J. Huang Y. Guo Y. Zhou S. Huang M. Zheng W. Ma J. Li H. Li Q. Hou L. Zhang S. Wang H. Liu Q. Zhang B. Zhang J.: Qingjin Yiqi granules for post-COVID-19 condition: a randomized clinical trial. *Journal of evidence-based medicine* 2022; 15(1): 30–8.
- Patel N, Dahman B. Bajaj J. S.: Development of New Mental and Physical Health Sequelae among US Veterans after COVID-19. *Journal of clinical medicine* 2022; 11(12).
- Patel T, Kelleman M. West Z. Peter A. Dove M. Butto A. Oster M. E.: Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children. *Journal of the American Heart Association* 2022; 11(9): e024393.
- Paterson I, Ramanathan K, Aurora R, et al.: Long COVID-19: A Primer for Cardiovascular Health Professionals, on Behalf of the CCS Rapid Response Team. *Can J Cardiol* 2021; 37(8): 1260–2.
- Patrucco F, Zeppego P, Baricich A, et al.: Long-lasting consequences of coronavirus disease 19 pneumonia: a systematic review. *Minerva Med* 2022; 113(1): 158–71.
- Pazukhina E, Andreeva M. Spiridonova E. Bobkova P. Shikhaleva A. El-Taravi Y. Rumyantsev M. Gamirova A. Bairashevskaya A. Petrova P. Baimukhambetova D. Pikuza M. Abdeeva E. Filippova Y. Deunzehwa S. Nekliudov N. Bugaeva P. Bulanov N. Avdeev S. Kapustina V. Guekht A. DunnGalvin A. Comberiat P. Peroni D. G. Apfelbacher C. Genuneit J. Reyes L. F. Brackel C. L. H. Fomin V. Svistunov A. A. Timashev P. Mazankova L. Miroshina A. Samitova E. Borzakova S. Bondarenko E. Korsunskiy A. A. Carson G. Sigfrid L. Scott J. T. Greenhawt M. Buonsenso D. Semple M. G. Warner J. O. Olliaro P. Needham D. M. Glybochko P. Butnaru D. Osmanov I. M. Munblit D. Sechenov StopCOVID Research Team: Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC medicine* 2022; 20(1): 244.
- Peters C, Dulon M. Westermann C. Kozak A. Nienhaus A.: Long-Term Effects of COVID-19 on Workers in Health and Social Services in Germany. *International journal of environmental research and public health* 2022; 19(12).
- Philip Kej, Owles H. McVey S. Pagnucco T. Bruce K. Brunjes H. Banya W. Mollica J. Lound A. Zumpe S. Abrahams A. M. Padmanaban V. Hardy T. H. Lewis A. Lalvani A. Elkin S. Hopkinson N. S.: An online breathing and wellbeing programme (ENO Breathe) for people with persistent symptoms following COVID-19: a parallel-group, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet respiratory medicine* 2022.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Jody AA, Nunsio PN, Buana RB: Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health* 2022; 15(8): 856–69.
- Pires, Ícaro Almeida Toledo Steffens Sara Thais Mocelin Aurenzo Gonçalves Shibukawa Debora Emi Leahy Letícia Saito Fernanda Laís Amadeu Nicole Tássia Lopes Natália Medeiros Dias Garcia Ellen Cristine Duarte Albanese Maria Laura Mari Laura Freitas De Ferreira Isabel Moura Veiga César Antônio Jebahi Yasser Coifman Hertton Fornazieri Marco Aurélio Hammerschmidt Rogerio: Intensive Olfactory Training in Post-COVID Patients: A Randomized Multicenter Clinical Trial (preprint). doi:10.1590/scielopreprints.3301.
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al.: Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022; 434: 120162.
- Qiangru H, Mengmeng J, Yanxia S, et al.: One-Year Temporal Change in Prevalence and Characteristic of Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN* 2022.
- Qureshi Ai, Baskett W. I. Huang W. Naqvi S. H. Shyu C. R.: New-Onset Dementia Among Survivors of Pneumonia Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Open forum infectious diseases* 2022; 9(4): ofac115.
- Rabaday S, Altenberger J, Brose M, et al.: [Guideline S1: Long COVID: Diagnostics and treatment strategies]. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133(Suppl 7): 237–78.

- Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study, Group: Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(9): 1250–61.
- Ranade M, Deshmukh P, Purushotham S, Kasliwal P: Systematic Review of Post Covid Myalgia Literature 2021; 4(2).
- Rao S, Lee G. M. Razzaghi H. Lorman V. Mejias A. Pajor N. M. Thacker D. Webb R. Dickinson K. Bailey L. C. Jhaveri R. Christakis D. A. Bennett T. D. Chen Y. Forrest C. B.: Clinical features and burden of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents: an exploratory EHR-based cohort study from the RECOVER program. *Medrxiv* 2022.
- Rao S, Benzouak T, Gunpat S, et al.: Fatigue Symptoms Associated With COVID-19 in Convalescent or Recovered COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of behavioral medicine a publication of the Society of Behavioral Medicine* 2021.
- Rathi A, Jadhav S. B. Shah N.: A Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Systemic Enzymes and Probiotics in the Resolution of Post-COVID Fatigue. *Medicines (Basel, Switzerland)* 2021; 8(9).
- Rauniyar R, Mishra A, Kharel S, Giri S, Yadav S, Chaudhary G: IVIG plus Glucocorticoids versus IVIG Alone in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can* 2022; 2022: 9458653.
- Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S: Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15(3): 869–75.
- Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, et al.: Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res* 2021; 144: 129–37.
- Reyes Domingo F, Waddell LA, Cheung AM, et al.: Prevalence of long-term effects in individuals diagnosed with COVID-19: an updated living systematic review. *Medrxiv* 2021.
- Robineau O, Wiernik E, Lemogne C. de Lamballerie X. Nino-ve L. Blanche H. Deleuze J. F. Ribet C. Kab S. Goldberg M. Severi G. Touvier M. Zins M. Carrat F.: Persistent symptoms after the first wave of COVID-19 in relation to SARS-CoV-2 serology and experience of acute symptoms: a nested survey in a population-based cohort. *The lancet regional health. Europe* 2022; 17: 100363.
- Rodenas-Alesina E, Rodriguez-Palomares J. Bach-Oller M. Jordan P. Badia C. Herrador L. Garcia-de-Acilu M. Clau-Terre F. Gonzalez-Del-Hoyo M. Fernandez-Galera R. Servato L. Casas G. Baneras J. Ferreira-Gonzalez I.: Echocardiographic assessment of COVID19 sequelae in survivors with elevated cardiac biomarkers. *International journal of cardiology* 2022; 360: 104–10.
- Sabbour M, El-Swaify ST, Farrag N, et al.: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) temporally associated with SARS-CoV-2 infection: a scoping review of the literature. *Medrxiv* 2020: 2020.08.03.20167361.
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M: Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 653516.
- Santarossa S, Rapp A. Sardinias S. Hussein J. Ramirez A. Cassidy-Bushrow A. E. Cheng P. Yu E.: Understanding the #longCOVID and #longhaulers Conversation on Twitter: multimethod Study. *JMIR infodemiology* 2022; 2(1): e31259.
- Sarfraz Z, Sarfraz A, Barrios A, et al.: Cardio-Pulmonary Sequelae in Recovered COVID-19 Patients: Considerations for Primary Care. *J* 2021; 12: 21501327211023726.
- Sayed Ia, Bhalala U. Strom L. Tripathi S. Kim J. S. Michaud K. Chiotos K. Dapul H. R. Gharpure V. P. Bjornstad E. C. Heneghan J. A. Irby K. Montgomery V. Gupta N. Gupta M. Boman K. Bansal V. Kashyap R. Walkey A. J. Kumar V. K. Gist K. M. Virus Investigators: Gastrointestinal Manifestations in Hospitalized Children With Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Condition: an Analysis of the VIRUS COVID-19 Registry. *Pediatric infectious disease journal* 2022.
- Schneeberger T, Berkel S, Jarosch I, et al.: Effects of an Automatically Titrating Oxygen-Flow System During Walking in Hypoxemic Post-COVID-19 Patients – a Pilot Randomized Controlled Double-Blind Cross Over Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022; 205: 2.
- Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C: Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun* 2021; 97: 328–48.
- Serin I, Sari N. D. Gunaltili M. Karakilic A. Gulesir B. Kal Kolik B. Cevik G. Sungurlu H. Keskin M. Baltik M. Cakmak O. Cinli T. A.: Enigma of COVID-19: is „multisystem inflammatory syndrome in adults“ (MIS-A) predictable? *BMC infectious diseases* 2022; 22(1): 300.
- SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, MohsseniPour M, et al.: Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch* 2021; 9(1): e14.
- Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Ebrahimi-Takamjani I, Amiri-Arimi S: Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J Psychosom Res* 2021; 147: 110525.
- Shein SI, Carroll C. L. Remy K. E. Rogerson C. M. McCluskey C. K. Lin A. Rotta A. T.: Epidemiology and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children vs Influenza Among Critically Ill Children. *JAMA network open* 2022; 5(6): e2217217.
- Shi Q, Wang Z, Liu J, et al.: Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2021; 41: 101155.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Managing the long-term effects of COVID-19. *SIGN* 2021.
- Simon D, Michèle D, Théo S, et al.: Care Models for Long COVID: A Rapid Systematic Review. *Medrxiv* 2021.
- Sinwan Basharat SM: A Condition-Level Review on Post-COVID-19 Condition (Long COVID). *CADTH Scoping Summary* 2021; *CADTH Scoping Summary*.
- Siso-Almirall A, Brito-Zeron P, Conangla Ferrin L, et al.: Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(8): 20.
- So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T: Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulm* 2021; 21(1): 97.
- Sorensen A I V, Spiliopoulos L. Bager P. M. Nielsen N. M. Hansen J. V. Koch A. Meder I. K. Ethelberg S. Hviid A.: Post-acute symptoms, new onset diagnoses and health problems 6 to 12 months after SARS-CoV-2 infection: a nationwide questionnaire study in the adult Danish population. *Medrxiv* 2022.
- Soriano-Moreno AN, Soriano-Moreno DR, Pacheco-Barrios N, Lescano AG, Checkley W: A systematic review of the frequency



- of persistent constitutional and respiratory symptoms related to COVID-19: A new long COVID syndrome? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203(9).
- Soril LJJ, Damant RW, Lam GY, et al.: The effectiveness of pulmonary rehabilitation for Post-COVID symptoms: A rapid review of the literature. *Respir Med* 2022; 195: 106782.
  - Spiers N: Reassessment of persistent symptoms, self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology in the SAPRIS-SERO cohort: identifying possible sub-syndromes of Long Covid. *Medrxiv* 2022.
  - Srinivasan V, Kandakurti P. K. Alagesan J. Suganthirababu P. Kishore Jebasingh T. Jenifer Augustina S. Anitha A.: Efficacy of pursed lip breathing with bhastrika pranayama vs incentive spirometry in rehabilitating post Covid 19 follow up-a randomized control study. *Turkish journal of physiotherapy and rehabilitation* 2021; 32(3): 402–7.
  - Sylvester SV, Rusu R, Chan B, Bellows M, O’Keefe C, Nicholson S: Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. *Curr Med Res Opin* 2022: 1–9.
  - Tannous J, Pan A, Potter T, et al.: Real World Evidence of Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Anti SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies Against Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Medrxiv* 2022.
  - Tehseen S, Williams S. Robinson J. Morris S. K. Bitnu A. Gill P. Tal T. E. Yeh A. Yea C. Ulloa-Gutierrez R. Brenes-Chacon H. Yock-Corrales A. Ivankovich-Escoto G. Soriano-Fallas A. Papenburg J. Lefebvre M. A. Scuccimarri R. Nateghian A. Aski B. H. Dwilow R. Bullard J. Cooke S. Restivo L. Lopez A. Sadarangani M. Roberts A. Forbes M. Saux N. L. Bowes J. Purewal R. Lautermilch J. Bayliss A. Wong J. K. Leifso K. Foo C. Panetta L. Kakkar F. Piche D. Viel-Therault I. Merckx J. Lieberman L.: Thrombosis and hemorrhage experienced by hospitalized children with SARS-CoV-2 infection or MIS-C: results of the PICNIC registry. *Pediatric blood & cancer* 2022: e29793.
  - Tleyjeh Im, Kashour T. Riaz M. Amer S. A. AlSwaidean N. Almutairi L. Halwani R. Assiri A.: Persistent COVID-19 symptoms at least one month after diagnosis: a national survey. *Journal of infection and public health* 2022; 15(5): 578–85.
  - Trapani G, Verlato G. Bertino E. Maiocco G. Vesentini R. Spadavecchia A. Dessi A. Fanos V.: Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Italian journal of pediatrics* 2022; 48(1): 83.
  - Tuvali O, Tshori S. Derazne E. Hannuna R. R. Afek A. Haberman D. Sella G. George J.: The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *Journal of clinical medicine* 2022; 11(8).
  - van Hattum JC, Spies JL, Verwijns SM, et al.: Cardiac abnormalities in athletes after SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *BMJ open sport & exercise medicine* 2021; 7(4): e001164.
  - van Maaden T MEdBSLKVKHSJTADWAHAJFEWCC: Prevalence and severity of symptoms 3 months after infection with SARS-CoV-2 compared to test-negative and population controls in the Netherlands. *Medrxiv* 2022.
  - Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, et al.: A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Current opinion in psychiatry* 2021; 34(4): 420–33.
  - Verma A, Huffman J. E. Gao L. Minnier J. Wu W. C. Cho K. Ho Y. L. Gorman B. R. Pyarajan S. Rajeevan N. Garcon H. Joseph J. McGeary J. E. Suzuki A. Reaven P. D. Wan E. S. Lynch J. A. Petersen J. M. Meigs J. B. Freiberg M. S. Gatsby E. Lynch K. E. Zekav S. M. Natarajan P. Dalal S. Jhala D. N. Arjomandi M. Bono R. A. Thompson T. K. Pathak G. A. Zhou J. J. Donskey C. J. Madduri R. K. Wells Q. S. Gelernter J. Huang R. D. L. Polimanti R. Chang K. M. Liao K. P. Tsao P. S. Sun Y. V. Wilson P. W. F. O’Donnell C. J. Hung A. M. Gaziano J. M. Hauger R. L. Iyengar S. K. Luoh S. W. V. A. Million Veteran Program Covid-Science Initiative: Association of Kidney Comorbidities and Acute Kidney Failure With Unfavorable Outcomes After COVID-19 in Individuals With the Sick Cell Trait. *JAMA internal medicine* 2022.
  - Vestito L, Mori L. Trompetto C. Bagnasco D. Canevari R. F. Ponzano M. Subbrero D. Cecchella E. Barbara C. Clavario P. Bandini F.: Impact of tDCS on persistent COVID-19 olfactory dysfunction: a double-blind sham-controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2022.
  - Wang Z, Zhao S, Tang Y, et al.: Potentially Effective Drugs for the Treatment of COVID-19 or MIS-C in Children: A Systematic Review. *ResearchSquare* 2021.
  - Wasilewski MB, Cimino SR, Kokorelias KM, Simpson R, Hitzig SL, Robinson L: Providing Rehabilitation to Patients Recovering from COVID-19: A Scoping Review. *PM & R the journal of injury, function, and rehabilitation* 2021.
  - Watanabe A, So M, Iwagami M, et al.: One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2022.
  - Whitaker M, Elliott J. Chadeau-Hyam M. Riley S. Darzi A. Cooke G. Ward H. Elliott P.: Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nature communications* 2022; 13(1): 1957.
  - Whittaker A, Anson M, Harky A: Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta neurologica Scandinavica* 2020; 142(1): 14–22.
  - Willi S, Luthold R, Hunt A, et al.: COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2021; 40: 101995.
  - Williamson A E, Tydeman F. Miners A. Pyper K. Martineau A. R.: Acute and long-term impacts of COVID-19 on economic vulnerability: a population-based longitudinal study (COVIDENCE UK). *Medrxiv* 2022.
  - Wong TL, Weitzer DJ: Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5): 26.
  - Wong-Chew Rm, Rodriguez Cabrera E. X. Rodriguez Valdez C. A. Lomelin-Gascon J. Morales-Juarez L. de la Cerda M. L. R. Villa-Romero A. R. Arce Fernandez S. Serratos Fernandez M. Bello H. H. Castaneda L. M. Avendano M. A. Hernandez-Cruz J. A. Alvarez Martinez N. Fernanda Contreras L. Rafael Gonzalez de la Cerda L. Juarez Flores A. Martinez-Juarez L. A. Alvarez-Hernandez D. A. Gallardo-Rincon H. Fajardo Dolci G. Tapia-Conyer R. Valdez-Vazquez R. R.: Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the Temporary COVID-19 Hospital in Mexico City. *Therapeutic advances in infectious disease* 2022; 9: 20499361211069264.
  - Writing C, Gluckman TJ, Bhave NM, et al.: 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(17): 1717–56.



- Wu Q, Ailshire J, Crimmins E.: Long COVID and Symptom Trajectory in a Representative Sample of Americans. Research square 2022.
- Wu TJ, Yu AC, Lee JT: Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Curr Treat Options Allergy* 2022; 9(1): 1–18.
- Xiang Y, Zhang R. Q. I. U. J. So H. C.: Association of COVID-19 with risks of hospitalization and mortality from other disorders post-infection: a study of the UK Biobank. *Medrxiv* 2022.
- Xie Y A-AZ: Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2022; 10(5): 311–21.
- Xie Y, Xu E. Bowe B. Al-Aly Z.: Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine* 2022; 28(3): 583–90.
- Yakut N, Yuksel E. Algul M. Armut M. Sahin B. Karagoz G. Yakut K. Kilinc A. Tanidir I. C.: Comparison of clinical and laboratory features in coronavirus disease 2019 and pediatric multisystem inflammatory syndrome patients. *Pediatrics international* 2022; 64(1): e14884.
- Yelin D, Margalit I, Nehme M, Bordas-Martinez J, Pistelli F, Yahav D, Guessous I, Dura-Miralles X, Carrozzi L, Shapira-Licht I, Vetter P, Peleato-Catalan D, Tiseo G, Wirtheim E, Kaiser L, Gudiol C, Falcone M, Leibovici L. On Behalf Of The LongCOV Research Group: Patterns of Long COVID Symptoms: a Multi-Center Cross Sectional Study. *Journal of clinical medicine* 2022; 11(4).
- Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al.: ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(7): 955–72.
- Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Cetin B. S. Dalgic Karabulut N, Emiroglu M, Bagci Z, Buyukcam A, Erdeniz E. H. Arga G, Yesil E, Cakici O, Karbuz A, Sahbudak Bal Z, Kara S. S. Ozer A, Metin Akcan O, Elmas Bozdemir S, Anil A. B. Uygur H, Kilic O, Hancerli Torun S, Umit Z, Sutcu M, Ozgokce Ozmen B, Karaoglu Asrak H, Alkan G, Kara Aksay A, Ugur C, Birbilen A, Z. Bursal Duramaz B, Akyuz Ozkan E, Burakay O, Yildirim Arslan S, Karadag Oncel E, Celik S. F. Kilic A. O. Ozen S, Sarikaya R, Demirkol D, Arslan G, Turel O, Sert A, Sari E, Orbak Z, Sahin I. O. Varan C, Akturk H, Tuter Oz S. K. Durak F, Oflaz M. B. Kara M, Karpuz D, Talip Petmezci M, Hatipoglu N, Oncel S, Turgut M, Elmali F, Somer A, Kuyucu N, Dinleyici E. C. Kurugol Z, Ciftci E. Kara A.: COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *European journal of pediatrics* 2022; 181(5): 2031–43.
- Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Karbuz A, Cetin B. S. Elmas Bozdemir S, Kepenekli Kadayifci E, Metin Akcan O, Ozer A, Erat T, Sutcu M, Buyukcam A, Belet N, Erdeniz E. H. Dalgic Karabulut N, Hancerli Torun S, Oncel S, Orbak Z, Turel O, Gayretli Aydin Z. G. Kilic O, Yahsi A, Kara Aksay A, Ergenc Z, Petmezci M. T. Oflaz M. B. Sarikaya R, Otur Yener G, Ozen S, Gul D, Arslan G, Kara S. S. Demirkol D, Yazici Ozkaya P, Yozgat Y, Varan C, Kara M, Arga G, Yakut N, Kilic A. O. Cakici O, Kucuk M, Kaba O, Karaoglu Asrak H, Bursal Duramaz B, Dalkiran T, Berna Anil A, Turgut M, Karapinar B, Somer A, Elmali F, Dinleyici E. C. Ciftci E. Kara A.: Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). *Journal of paediatrics and child health* 2022; 58(6): 1069–78.
- Yi-Sheng Chao, Thyna Vu, Sarah C. McGill, Michelle Gat: Clinical Classification and Interventions for Post-COVID-19 Condition: A Scoping Review CADTH Health Technology Review. *Canadian Journal of Health Technologie* 2022; 2(5).
- Yoo Sm, Liu T. C. Motwani Y. Sim M. S. Viswanathan N. Samras N. Hsu F. Wenger N. S.: Factors Associated with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in the Inpatient and Outpatient Setting in a Diverse Cohort. *Journal of general internal medicine* 2022.
- Yousef MS, Idris NS, Yap C, Alsubaie AA, Kakodkar P: Systematic review on the clinical presentation and management of the COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *BMC Proc.* 2021; 15(SUPPL 4).
- Zambrano Ld, Newhams M. M. Olson S. M. Halasa N. B. Price A. M. Boom J. A. Sahni L. C. Kamidani S. Tarquinio K. M. Maddux A. B. Heidemann S. M. Bhumbra S. S. Bline K. E. Nofziger R. A. Hobbs C. V. Bradford T. T. Cvijanovich N. Z. Irby K. Mack E. H. Cullimore M. L. Pannaraj P. S. Kong M. Walker T. C. Gertz S. J. Michelson K. N. Cameron M. A. Chiotos K. Maamari M. Schuster J. E. Orzel A. O. Patel M. M. Campbell A. P. Randolph A. G. Overcoming Covid-Investigators: Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years – United States, July–December 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022; 71(2): 52–8.
- Zeng N, Zhao YM, Yan W, et al.: A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry* 2022; 06: 6.
- Zhang Hg, Dagliati A, Shakeri Hossein Abad Z, Xiong X, Bonzel C. L. Xia Z. Tan B. W. Q. Avillach P. Brat G. A. Hong C. Morris M. Visweswaran S. Patel L. P. Gutierrez-Sacristan A. Hanauer D. A. Holmes J. H. Samayamuthu M. J. Bourgeois F. T. L’Yi S. Maidlow S. E. Moal B. Murphy S. N. Strasser Z. H. Neuraz A. Ngiam K. Y. Loh N. H. W. Omenn G. S. Prunotto A. Dalvin L. A. Klann J. G. Schubert P. Vidorreta F. J. S. Benoit V. Verdy G. Kavuluru R. Estiri H. Luo Y. Malovini A. Tibollo V. Bellazzi R. Cho K. Ho Y. L. Tan A. L. M. Tan B. W. L. Gehlenborg N. Lozano-Zahonero S. Jouhet V. Chiovato L. Aronow B. J. Toh E. M. S. Wong W. G. S. Pizzimenti S. Waghlikar K. B. Bucalo M. Consortium for Clinical Characterization of Covid-by E. H. R. Cai T. South A. M. Kohane I. S. Weber G. M.: International electronic health record-derived post-acute sequelae profiles of COVID-19 patients. *NPJ digital medicine* 2022; 5(1): 81.
- Ziauddeen N, Gurdasani D. O’Hara M. E. Hastie C. Roderick P. Yao G. Alwan N. A.: Characteristics and impact of Long Covid: findings from an online survey. *PloS one* 2022; 17(3): e0264331.
- Zürcher SJ, Banzer C, Adamus C, Lehmann AI, Richter D, Kerk-sieck P: Post-viral mental health sequelae in infected persons associated with COVID-19 and previous epidemics and pandemics: Systematic review and meta-analysis of prevalence estimates. *Journal of infection and public health* 2022.

## 11. Beratungsablauf und systematische Literaturrecherche

### 11.1 Beratungsablauf im Arbeitskreis

In seiner Sitzung vom 25./26.3.2021 beschloss der Vorstand der Bundesärztekammer, den Wissenschaftlichen Beirat damit zu beauftragen, einen Vorschlag zur Bearbeitung des sowohl in der Wissenschaft als auch in der Öffentlichkeit diskutierten Themas „Long/Post-COVID-Syndrom“ zu erstellen. Auf der Basis eines

in Abstimmung mit Prof. Dr. Hallek vom Vorstand des Wissenschaftlichen Beirats vorgelegten Exposés beschloss der Vorstand der Bundesärztekammer im Dezember 2021 die Einrichtung des Arbeitskreises „Long COVID“ unter der Federführung von Prof. Dr. Michael Hallek, Köln.

Am 6.5.2022 konstituierte sich in Berlin der Arbeitskreis „Long COVID“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer (Mitglieder vgl. Kapitel 12). Die ordentlichen Mitglieder des Arbeitskreises wurden ad personam berufen. Gemäß § 5a des Statuts des Wissenschaftlichen Beirats wurden im Sinne der Verfahrenstransparenz mögliche Interessenkonflikte im Vorfeld schriftlich abgefragt; bei der Auswertung wurden keine Ausschlussgründe festgestellt.

Die 1. Sitzung des Ständigen Arbeitskreises wurde am 6.5.2022 pandemiebedingt als Hybridkonferenz durchgeführt. Um die Beratungen möglichst effizient gestalten zu können, wurde in dieser 1. Sitzung ein vom Federführenden erstellter, vorab an die Arbeitskreismitglieder versandter Diskussionsentwurf mit einem ersten Gliederungsvorschlag und ersten Gedanken zum Post-COVID-Syndrom beraten. Im Ergebnis dieser Diskussion wurde eine Gliederung der Stellungnahme konsentiert. Zudem wurden Arbeitsaufträge formuliert, die aus den Reihen des Arbeitskreises thematisch gebildeten Autorengruppen übertragen wurden. Zu einigen Themen wurden beratende Autoren hinzugezogen, um die fachliche Expertise des Arbeitskreises zu ergänzen (vgl. Kapitel 13). In einer anschließenden gut vierwöchigen Bearbeitungsphase wurden die entsprechenden Textteile von den Fachexperten im Lichte der Diskussion im Arbeitskreis inhaltlich ergänzt bzw. neu erarbeitet und die zugrunde liegenden Referenzen wurden übermittelt. Diese Textentwürfe wurden zu einer Beratungsunterlage samt Literaturverzeichnis zusammengeführt und den Mitgliedern des Arbeitskreises am 28.6.2022 mit der Bitte um Kommentierung und ggf. Ergänzung bis zum 4.7.2022 übermittelt. Unter Berücksichtigung dieser Rückmeldungen aus den Reihen des Arbeitskreises wurde der Stellungnahmeentwurf nach einer Bearbeitung durch den Federführenden am 9.7.2022 als Beratungsunterlage für die 2. Sitzung an die Mitglieder des Arbeitskreises versandt.

In der 2. Sitzung des Arbeitskreises vom 12.7.2022 wurde die Beratungsunterlage (Stand 9.7.2022) in einer Videokonferenz ausführlich diskutiert. Der überarbeitete Stellungnahmeentwurf wurde abschnittsweise projiziert, inhaltliche Leitplanken und Arbeitsaufträge wurden gemeinsam formuliert und an einzelne Autoren verteilt. Anschließend wurde der durch die Rückmeldungen zu diesen Arbeitsaufträgen ergänzte Stellungnahmeentwurf redaktionell sowie durch den Federführenden inhaltlich überarbeitet, um eine sprachlich einheitliche und inhaltliche Beratungsunterlage für die abschließenden Beratungen im Arbeitskreis zu erstellen.

In der 3., als Videokonferenz durchgeführten Sitzung vom 1.9.2022 wurde der am 29.8.2022 als Beratungsunterlage übermittelte Stellungnahmeentwurf abschnittsweise unter Berücksichtigung kurzfristig im Vorfeld der Sitzung eingegangener Anmerkungen aus den Reihen der Arbeitskreismitglieder ausführlich diskutiert. Änderungen und Ergänzungen wurden für alle sichtbar in den projizierten Entwurf eingearbeitet. Die Stellungnahme stellt ein „narrative Review“ auf der Basis der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (siehe 11.2) dar. Das Ergebnis der Literaturrecherche wurde gesichtet und ist in die Stellungnahme eingeflossen (siehe 10.1 – in der Stellungnahme zitierte Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind mit \* gekennzeichnet, die übrigen Ergebnisse werden in 10.2 darge-

stellt). Nach einer Vorstellung der Suchstrategie im Arbeitskreis durch Frau Prof. Dr. Skoetz in der 3. Sitzung vom 1.9.2022 wurde diese konsentiert. Der in der 3. Sitzung überarbeitete Stellungnahmeentwurf samt dem Literaturverzeichnis (vgl. Kapitel 10) wurde am 1.9.2022 im Arbeitskreis abschließend fachlich konsentiert und dem Wissenschaftlichen Beirat zur Beratung und Beschlussfassung empfohlen. Im Nachgang wurden in Abstimmung mit dem Federführenden die in der Sitzung konsentierten Arbeitsaufträge sowie redaktionelle Anpassungen vorgenommen. Anschließend erhielten die Mitglieder des Arbeitskreises die finale Entwurfsfassung vor der Übermittlung an den Wissenschaftlichen Beirat und den Vorstand der Bundesärztekammer mit kurzer Frist zu einer letzten redaktionellen Durchsicht.

## 11.2 Systematische Literaturrecherche

Angesichts der Dynamik der Entwicklung wissenschaftlicher Erkenntnis zu SARS-CoV-2, COVID-19 und Post-COVID-Syndrom verständigten sich die Mitglieder des Arbeitskreises in der 1. Sitzung darauf, Studien mit bestmöglicher evidenzbasierter Datenlage heranzuziehen. Literatur wurde von den Autoren einzelner Textteile jeweils themenbezogen vorgeschlagen. Die Identifikation der Studien, welche die Grundlage dieser Stellungnahme bilden, erfolgte zudem im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in den einschlägigen Datenbanken durch die Arbeitsgruppe (AG) Evidenzbasierte Medizin, Köln.

Es erfolgte eine systematische Suche für den Veröffentlichungszeitraum 2020 bis 2022 nach Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierten Studien in medizinischen Datenbanken wie dem Cochrane COVID-19 Studienregister, für das täglich bis wöchentlich Aktualisierungssuchen nach Studien am Menschen in vielen Fachdatenbanken erfolgen (<https://community.cochrane.org/about-covid-19-study-register>), außerdem bspw. MEDLINE, WHO Register und die Datenbank Guidelines International Network. Zusätzlich wurde zur Komplettierung der Daten in dem Cochrane COVID-19 Studienregister nach aktuellen Beobachtungsstudien gesucht, die dieses Jahr (2022) veröffentlicht wurden. Die detaillierte Suchstrategie ist verfügbar (siehe Ende dieses Abschnittes). Es wurden begutachtete Volltextartikel berücksichtigt, aber auch preprints (bisher nicht begutachtete Fachartikel), die in MedRxiv (<https://www.medrxiv.org/>) veröffentlicht wurden. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Die Suchen erfolgten zwischen dem 19.7.2022 und dem 22.7.2022.

Eingeschlossen wurden Publikationen, die sich dem folgenden PICO Schema (Population/Teilnehmer, Intervention, Vergleichsgruppe/Kontrolle, Ergebnis) zuordnen lassen: Als Population/Teilnehmende wurden Patienten nach der Akutphase von COVID-19 definiert (Definition vgl. Kapitel 2 sowie **Abbildung 1**). Sofern eine Intervention evaluiert wurde, wurde diese als jede Intervention zur Prophylaxe oder Behandlung (pharmakologisch oder anderweitig) der Teilnehmenden definiert, und Vergleich/Kontrolle als Patienten, die eine Vergleichsintervention (Studien, die zwei Interventionen vergleichen) oder keine Intervention erhalten. Studien wurden zunächst unabhängig von den berichteten Endpunkten inkludiert, im Vordergrund standen patientenrelevante Endpunkte, die eine Verbesserung der körperlichen, kognitiven oder geistigen Funktionen, einschließlich der Lebensqualität, oder eine Linderung von Symptomen evaluierten. Als Studiendesign, bzw. Art der Veröffentlichung wurden evidenzbasierte Leitlinien zu PCS gewählt. So-

fern es zu einer Leitlinie mehrere Versionen gab, wurde nur die aktuelle Version berücksichtigt. Außerdem wurden systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen eingeschlossen, die entweder Interventionen zur Prophylaxe oder Therapie von PCS evaluierten, oder Beobachtungsstudien zum Auftreten von PCS auswerten. Außerdem wurden randomisiert kontrollierte Studien inkludiert, die Interventionen zur Prophylaxe oder Therapie von PCS oder einzelnen Symptomen (z. B. Anosmie) evaluierten. Ergänzt wurde die Suche durch Beobachtungsstudien (prospektive und retrospektive Studien), die mindestens 1.000 Teilnehmende mit Symptomatik nach einer SARS-CoV-2-Infektion einschlossen und 2022 veröffentlicht wurden. Eingeschlossen wurden sowohl Studien, die keine Kontrollgruppe evaluierten, als auch vergleichende Studien mit einer Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe konnte dabei aus Teilnehmenden bestehen, die auch eine SARS-CoV-2-Infektion hatten oder an COVID-19 erkrankt waren, aber keine längerfristigen Symptome aufwiesen, oder aber aus einer Population, die keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatte. Eine SARS-CoV-2-Infektion wurde über PCR- oder Antigen-Test in der akuten Erkrankungsphase nachgewiesen, durch einen Antikörper-Test oder wurde von den Teilnehmenden erfragt. Es wurde nicht versucht, die Studienautoren für Primärdaten zu kontaktieren.

Die Suchergebnisse wurden in Endnote-Datenbanken heruntergeladen und durch jeweils zwei unabhängig voneinander selektierende Personen auf Passung zu den Einschlusskriterien untersucht. Bei Unstimmigkeiten erfolgte eine Diskussion, sofern so kein Konsens erzielt werden konnte, wurde eine dritte Person zur Klärung der Passung einer Publikation hinzugezogen und ein Konsens erzielt [247].

**Systematische Literaturrecherche – Suchverlauf Long C nach Leitlinien, SRs und Studien (Cohort study and RCTs)**

**Leitlinien-Suche**

	Search 22.07.2022
ECRI*	Not available at the moment
G-I-N*	3
New South Wales government* (Australia)	1
National Covid-19 Clinical Evidence Taskforce* (Australia)	3
CADTH*	4
WHO*	0
CDC*	2
ECDC*	0
MEDLINE	57
TRIP	7

\* searched and screened: *post covid, long covid, long term, post acute, sequelae, chronic covid, post intensive, inflammatory multisystem, multisystem inflammatory, PIMS, MIS*

**Datenbanken Suchstrategien**  
**MEDLINE (via OVID)**

- # Searches
- 1 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „2019 nCoV“).ti.
  - 2 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 2019nCoV).ti.
  - 3 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 coronavir\*).ti.
  - 4 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 coronavir).ti.
  - 5 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 COVID).ti.
  - 6 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 COVID19).ti.
  - 7 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 HCoV\*).ti.
  - 8 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „nCov 2019“).ti.
  - 9 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „SARS CoV-2“).ti.
  - 10 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „SARS CoV 2“).ti.
  - 11 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 SARSCoV-2).ti.
  - 12 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „SARS-CoV-2“).ti.
  - 13 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“).ti.



- 14 (post-exertional malaise or PEM or „post-SARS-CoV-2“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post corona virus disease“ or „post coronavirus disease“ or „post intensive care syndrome“ or PICs or PIMS or „PIMS-TS“ or MIS or „MIS-C“ or MISC or MISTIC).ti.  
 15 ((multisystem inflammatory or multi-system inflammatory or inflammatory multisystem or inflammatory multi-system) adj2 (syndrom\* or disease\*)).ti.  
 16 or/1–15  
 17 exp Practice Guideline/  
 18 ((practice or treatment\* or consensus or clinical) adj guideline\*).ab. /freq=3  
 19 guideline\*.ti,kw,kf.  
 20 or/17–19  
 21 16 and 20  
 22 limit 21 to last 2 years

**TRIP**

(„long COVID“ or „long COVID-19“ or „long COVID19“ or haul\* „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or „post-acute“ or „postacute“ or „post COVID“ or „post COVID-19“ or „post COVID19“ „long term COVID“ or „long term COVID-19“ or „long term COVID19“ „post-exertional malaise“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post corona virus disease“ or „post coronavirus disease“ „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or (pacs OR sequelae\* OR „late complication“ OR „late complications“) AND (covid OR covid-19 OR covid19) „post intensive care syndrome“ or „persistent COVID“ or „persistent COVID-19“ or „persistent COVID19“ or („post intensive care syndrome“ OR „persistent covid“ OR „persistent covid-19“ OR „persistent covid19“) AND (covid OR covid-19 OR covid19) „late COVID“ or „late COVID-19“ OR „late COVID19“ („inflammatory multi-system syndrome“ OR „inflammatory multisystem syndrome“ OR „inflammatory multi-system disease“ OR „inflammatory multisystem disease“ OR pims OR „pims-ts“ OR „multisystem inflammatory disease“ OR „multi-system inflammatory disease“ OR „multi-system inflammatory syndrome“ OR „multisystem inflammatory syndrome“ OR mis OR „mis-c“ OR misc OR mistic) AND (covid OR covid19 OR covid-19) from\_date:2021

**Evidencesynthesen**

	Search 19.07.2022
Evidence Aid	6
Usher	27
ESP-VA	57
LOVE	312
MEDLINE	274
Total	676
Total (after deduplication)	483

**1) Evidence Aid Coronavirus (Covid-19)**

*Searched and screened: post covid, long covid, long term, post acute, sequelae, chronic covid, post intensive, inflammatory multisystem, multisystem inflammatory, PIMS, MIS*

**2) Usher Network for COVID-19 Evidence Reviews**

*Searched and screened: post covid, long covid, long term, post acute, sequelae, chronic covid, post intensive, inflammatory multisystem, multisystem inflammatory, PIMS, MIS*

**3) U.S. Veterans' Affairs (VA) Evidence Synthesis Program**

*Searched and screened: post covid, long covid, long term, post acute, sequelae, chronic covid, post intensive, inflammatory multisystem, multisystem inflammatory, PIMS, MIS*

**4) L\*OVE**

(„long COVID“ or „long COVID-19“ or „long COVID19“ or haul\* or „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or „post-acute“ or „postacute“ or „post COVID“ or „post COVID-19“ or „post COVID19“ or „long term COVID“ or „long term COVID-19“ or „long term COVID19“ or „post-exertional malaise“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post corona virus disease“ or „post coronavirus disease“ or „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or PACS or sequelae\* or „late sequelae“ or „post intensive care syndrome“ or „persistent COVID“ or „persistent COVID-19“ or „persistent COVID19“ or „post-infectious“ or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or „late COVID“ or „late COVID-19“ OR „late COVID19“ or „inflammatory multi-system syndrome“ or „inflammatory multisystem syndrome“ or „inflammatory multi-system disease“ or „inflammatory multisystem disease“ or PIMS or „PIMS-TS“ or „multisystem inflammatory disease“ or „multi-system inflammatory disease“ or „multi-system inflammatory syndrome“ or „multisystem inflammatory syndrome“ or MIS or „MIS-C“ or MISC or MISTIC)

Filtered by systematic review

2021: 198

2022: 114

**5) Medline (via Ovid)**

# Searches

- 1 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „2019 nCoV“).ti.
- 2 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 2019nCoV).ti.
- 3 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 coronavirus\*).ti.
- 4 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late

- complication“ or „late complications“ or late) adj4 coronavirus).ti.
- 5 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 COVID).ti.
- 6 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 COVID19).ti.
- 7 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 HCoV\*).ti.
- 8 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „nCov 2019“).ti.
- 9 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „SARS CoV-2“).ti.
- 10 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „SARS CoV 2“).ti.
- 11 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 SARS-CoV-2).ti.
- 12 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „SARS-CoV 2“).ti.
- 13 ((long or haul\* or chronic or post-acute or postacute or post or long term or chronic or sequelae\* or persistent\* or „post-infectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or late) adj4 „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“).ti.
- 14 (post-exertional malaise or PEM or „post-SARS-CoV-2“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post corona virus disease“ or „post coronavirus disease“ or „post intensive care syndrome“ or PICs or PIMS or „PIMS-TS“ or MIS or „MIS-C“ or MISC or MISTIC).ti.
- 15 ((multisystem inflammatory or multi-system inflammatory or inflammatory multisystem or inflammatory multi-system) adj2 (syndrom\* or disease\*)).ti.
- 16 or/1–15
- 17 cochrane database of systematic reviews.jn. or search\*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. or systematic review.pt.
- 18 16 and 17

19 limit 18 to dt=20200101–20220720

2021: 140

2022: 134

## RCTs

Database	Search RCTs 19.07.2022
CCSR	310 ref. (104 studies)
WHO COVID-19 DB	428
<b>Total</b>	<b>732</b>
<b>Total (after deduplication)</b>	<b>716</b>

## CCSR

„long COVID“ or „long COVID-19“ or „long COVID19“ or haul\* or „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or „post-acute“ or „postacute“ or „post COVID“ or „post COVID-19“ or „post COVID19“ or „long term COVID“ or „long term COVID-19“ or „long term COVID19“ or „post-exertional malaise“ or „PEM“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post corona virus disease“ or „post coronavirus disease“ or „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or PACS or sequelae\* or „late sequelae“ or „post intensive care syndrome“ or PICs or „persistent COVID“ or „persistent COVID-19“ or „persistent COVID19“ or „post-infectious“ or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or „late COVID“ or „late COVID-19“ OR „late COVID19“ or „multi-system syndrome“ or „multisystem syndrome“ or „inflammatory multisystem“ or „inflammatory multi-system“ or PIMS or „PIMS-TS“ or „multisystem Inflammatory“ or „multi-system inflammatory“ or MIS or „MIS-C“ or MISC or MISTIC

## Study characteristics:

1) Intervention assignment: randomised, quasi-randomised, unclear

2) Study design: parallel/crossover, unclear“

Results available: report results

## WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease

i:(„long COVID“ OR „long COVID-19“ OR „long COVID19“ OR haul\* OR „chronic COVID“ OR „chronic COVID-19“ OR „chronic COVID19“ OR „post-acute“ OR „postacute“ OR „post COVID“ OR „post COVID-19“ OR „post COVID19“ OR „long term COVID“ OR „long term COVID-19“ OR „long term COVID19“ OR „post-exertional malaise“ OR „PEM“ OR „post-SARS-CoV-2“ OR „post-SARS-CoV-2“ OR „post corona virus disease“ OR „post coronavirus disease“ OR „chronic COVID“ OR „chronic COVID-19“ OR „chronic COVID19“ OR pacs OR sequelae\* OR „late sequelae“ OR „post intensive care syndrome“ OR pics OR „persistent COVID“ OR „persistent COVID-19“ OR „persistent COVID19“ OR „post-infectious“ OR „postinfectious“ OR „post-infection“ OR „postinfection“ OR „late complication“ OR „late complications“ OR „late COVID“ OR „late COVID-19“ OR „late COVID19“ OR „multi-system syndrome“ OR „multisystem syndrome“ OR „inflammatory multisystem“ OR „inflammatory multi-system“ OR pims OR „PIMS-TS“ OR „multisystem Inflammatory“ OR „multi-system

inflammatory“ OR mis OR „MIS-C“ OR misc OR mistic)  
AND  
(random\* OR placebo OR trial OR groups OR „phase 3“ OR „phase3“ OR p3 OR „pIII“)

### Cohort study

	Search 19.07.2022
CCSR	6330

### CCSR

„long COVID“ or „long COVID-19“ or „long COVID19“ or haul\* or „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or „post-acute“ or „postacute“ or „post COVID“ or „post COVID-19“ or „post COVID19“ or „long term COVID“ or „long term COVID-19“ or „long term COVID19“ or „post-exertional malaise“ or „PEM“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post-SARS-CoV-2“ or „post corona virus disease“ or „post coronavirus disease“ or „chronic COVID“ or „chronic COVID-19“ or „chronic COVID19“ or PACS or sequelae\* or „late sequelae“ or „post intensive care syndrome“ or PICs or „persistent COVID“ or „persistent COVID-19“ or „persistent COVID19“ or „post-infectious“ or „postinfectious“ or „post-infection“ or „postinfection“ or „late complication“ or „late complications“ or „late COVID“ or „late COVID-19“ OR „late COVID19“ or „multi-system syndrome“ or „multisystem syndrome“ or „inflammatory multisystem“ or „inflammatory multi-system“ or PIMS or „PIMS-TS“ or „multisystem Inflammatory“ or „multi-system inflammatory“ or MIS or „MIS-C“ or MISC or MISTIC

### Study design:

Case series/case control/cohort; cross-sectional; other; time series; single arm/controlled before after; unclear  
Cochrane COVID-19 Study Register (CCSR)

The register contains study reports from several sources, including:

weekly searches of PubMed;  
daily searches of ClinicalTrials.gov;  
weekly searches of Embase.com;  
weekly searches of the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP);  
monthly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

10.3

### 11.3 Beratungsablauf im Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer

Der im Arbeitskreis fachlich konsentierter Stellungnahmeentwurf wurde dem Vorstand und dem Plenum des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer am 9.9.2022 zur Beratung und Beschlussfassung zugeleitet. Im Rahmen der turnusgemäßen Vorstandssitzung des Beirats vom 23.9.2022 erfolgte nach einer Vorstellung des Entwurfes durch Prof. Dr. Hallek die Beratung sowohl im Vorstand wie auch im Plenum des Wissenschaftlichen Beirats. Im Ergebnis dieser Beratungen wurde der Stellungnahmeentwurf dem Vorstand der Bundesärztekammer einstimmig zur Beratung und Beschlussfassung empfohlen.

### 11.4 Beratungsablauf im Vorstand der Bundesärztekammer

Im Interesse einer möglichst aktuellen Evidenzlage hat der Vorstand der Bundesärztekammer den Entwurf der Stellungnahme „Post-COVID-Syndrom“ in einem beschleunigten Beratungsverfahren ebenfalls am 23.9.2022 beraten und auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats einstimmig beschlossen.

### 12. Mitglieder des Arbeitskreises

**Priv.-Doz. Dr. med. Kristina Adorjan**, stellvertretende Leiterin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU Klinikum

**Prof. Dr. med. Uta Behrends**, Leitende Oberärztin der Kinderklinik Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin München

**Prof. Dr. med. Reinhard Berner**, Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Dietel**, em. Direktor des Instituts für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Prof. Dr. med. Hans Drexler**, Direktor des Instituts und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

**Dr. med. Pedram Emami**, Mitglied des Vorstands der Bundesärztekammer und Präsident der Ärztekammer Hamburg

**Prof. Dr. med. Georg Ertl**, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

**Dr. med. Christiana Franke**, Oberärztin an der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Campus Benjamin Franklin, Berlin

**Dr. med. Johannes Grundmann**, Mitglied des Vorstands der Bundesärztekammer und Präsident der Ärztekammer Bremen

**Prof. Dr. med. Michael Hallek (Federführung)**, Direktor der Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AÖR)

**Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl**, Vorstandsvorsitzender der Stiftung Deutsche Depressionshilfe und der European Alliance Against Depression e. V., Senckenberg-Professur an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie an der Goethe Universität Frankfurt am Main

**Prof. Dr. med. Karl Hörmann**, em. Ordinarius und ehem. Direktor HNO-Klinik, Universitätsmedizin Mannheim sowie Ärztlicher Direktor und Leiter des Schlaflabors des Heilig-Geist Hospitals, Bensheim

**Dr. med. Susanne Johna**, Mitglied des Vorstands der Bundesärztekammer und Präsidiumsmitglied der Landesärztekammer Hessen

**Univ.-Prof. Dr. med. Florian Klein**, Direktor des Instituts für Virologie, Universitätsklinikum Köln (AÖR)



**Prof. Dr. med. Thea Koch**, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

**Prof. Dr. med. Clara Lehmann**, Oberärztin, Leiterin der Infektionsambulanz und Post-COVID Ambulanz, Fachärztin für Innere Medizin, Infektiologie, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)

**Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling**, ehem. Leiter des Lehrbereichs Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

**Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg**, Direktor des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn

**Prof. Dr. med. Klaus Püschel**, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

**Dr. med. Gerald Quitterer**, Mitglied des Vorstands der Bundesärztekammer und Präsident der Bayerischen Landesärztekammer

**Dr. med. (I) Klaus Reinhardt**, Präsident der Bundesärztekammer und Vizepräsident der Ärztekammer Westfalen-Lippe

**Dr. med. Anett Reißhauer**, Leitung des Arbeitsbereichs Physikalische Medizin CBF/CCM der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen**, Leiterin Immundefekt-Ambulanz, Institut für Medizinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Prof. Dr. med. Stefan Schreiber**, Direktor der Klinik für Innere Medizin I, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

**Prof. Dr. med. Norbert Suttrop**, Direktor der Medizinischen Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie CCM/CVK, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Dr. med. Martina Wenker**, Mitglied des Vorstands der Bundesärztekammer und Präsidentin der Ärztekammer Niedersachsen

**Univ.-Prof. Dr. med. Fred Zepp**, em. Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

### 13. Beratend haben mitgewirkt

**Ana-Mihaela Bora**, wissenschaftlich Mitarbeitende, AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)

**Caroline Hirsch**, wissenschaftlich Mitarbeitende, AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)

**Ina Monsef**, Informationsspezialistin, AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)

**Prof. Dr. med. Thomas Reinhard**, Ärztlicher Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Freiburg

**Prof. Dr. med. Günther Schlunck**, Leiter Schwerpunkt Experimentelle Ophthalmologie, Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Freiburg

**Prof. Dr. med. Nicole Skoetz**, Leitung AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)

**Carina Wagner**, wissenschaftlich Mitarbeitende, AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)

### 14. Geschäftsführung

Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
E-Mail: dezernat6@baek.de