

## Abschlussbericht des BMG-geförderten Forschungsvorhabens „Postakute gesundheitliche Folgen von COVID-19“ (Post-COVID-19)

### 1. Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts	Postakute gesundheitliche Folgen von COVID-19 (Post-COVID-19)
Förderkennzeichen	ZMI1-2521NIK705
Leitung	Dr. med. Christa Scheidt-Nave, Dr. med. Giselle Sarganas, Dr. med. Christina Poethko-Müller  Robert Koch-Institut, Abteilung 2, Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, FG 25 – Körperliche Gesundheit
Projektmitarbeitende	Robert Koch-Institut: Maria Silva de Almeida (FG 25), Katharina Heldt (FG 25), John Gubernath (P1 – Risikokommunikation), Dr. Julia Nübel (FG 25)  Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV): Prof. Dr. med. Jochen Schmitt, Franz Ehm; Falko Tesch  Institut für angewandte Gesundheitsversorgung Berlin GmbH (InGef): Josephine Jacob, Dr. Marion Ludwig, Annika Vivirito; Dr. Jochen Walker; Vandage GmbH Bielefeld  Am Konsortium “Post-COVID-19 Monitoring in Routine Health Insurance Data” (POINTED) beteiligte Krankenkassen: AOK Bayern, AOK PLUS, BARMER, DAK-Gesundheit, IKK classic, Techniker Krankenkasse (TK)  Ausscheiden aus dem Konsortium zum 1.1.2022: AOK Bayern  Beitritt Konsortium am 1.3.2022: IKK classic  Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allgemeinmedizin, Arbeitsgruppe Health Policy and Systems Research and Innovation (HPSRI): PD Dr. med. Lorena Dini Pou del Castillo, Salma Mekkes  Im Projektzeitraum über das Projekt (teil)finanziert: Maria Silva de Almeida, Katharina Heldt, John Gubernath, Dr. Julia Nübel, PD Dr. med. Lorena Dini Pou del Castillo, Salma Mekkes
Kontaktdaten	Robert Koch-Institut Dr. med. Christa Scheidt-Nave Dr. med. Giselle Sarganas FG 25 – Körperliche Gesundheit General-Pape-Str. 64-66 12101 Berlin

	E-Mail: <a href="mailto:scheidt-navec@rki.de">scheidt-navec@rki.de</a> / <a href="mailto:sarganas-margolisg@rki.de">sarganas-margolisg@rki.de</a> Telefon: +49 30 18754 3340
Laufzeit	01.12.2021 – 31.12.2023
Fördersumme	784.931,00 €
Berichtszeitraum	01.12.2021 – 31.12.2023
Datum der Erstellung des Berichts	24.07.2024

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages

## 2. Inhaltsverzeichnis

<b>ABSCHLUSSBERICHT DES BMG-GEFÖRDERTEN FORSCHUNGSVORHABENS „POSTAKUTE GESUNDHEITLICHE FOLGEN VON COVID-19“ (POST-COVID-19)</b>	<b>1</b>
1. TITEL UND VERANTWORTLICHE	1
2. INHALTSVERZEICHNIS	3
3. ZUSAMMENFASSUNG	4
4. EINLEITUNG	5
5. ERHEBUNGS- UND AUSWERTUNGSMETHODIK	7
5.1. <i>Arbeitspaket 1: Ausbau der Public-Health-Forschung zu Post COVID 19 am RKI mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung</i>	7
5.2. <i>Arbeitspaket 2: Ausbau der Wissenschaftskommunikation zu Post COVID 19 am RKI</i>	10
5.3. <i>Arbeitspaket 3: Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern auf nationaler und internationaler Ebene</i>	13
6. DURCHFÜHRUNG, ARBEITS- UND ZEITPLAN	14
6.1. <i>Arbeitspaket 1: Ausbau der Public-Health-Forschung zu Post COVID 19 am RKI mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung</i>	14
6.2. <i>Arbeitspaket 2: Ausbau der Wissenschaftskommunikation zu Post COVID-19 am RKI</i>	15
6.3. <i>Arbeitspaket 3: Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern auf nationaler und internationaler Ebene</i>	16
7. ERGEBNISSE	17
7.1. <i>Arbeitspaket 1: Ausbau der Public-Health-Forschung zu Post COVID 19 am RKI mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung</i>	17
7.2. <i>Arbeitspaket 2: Ausbau der Wissenschaftskommunikation zu Post COVID-19 am RKI</i>	19
7.3. <i>Arbeitspaket 3: Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern auf nationaler und internationaler Ebene</i>	20
8. GENDER MAINSTREAMING ASPEKTE	24
9. DISKUSSION DER ERGEBNISSE, GESAMTBEURTEILUNG	25
10. VERBREITUNG UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT DER PROJEKTERGEBNISSE	28
10.1. <i>Pressemitteilungen der Kooperationspartner am Universitätsklinikum Dresden</i>	28
10.2. <i>Kongressbeiträge</i>	29
11. VERWERTUNG DER PROJEKTERGEBNISSE	30
12. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	31
13. REFERENZEN	32
14. ANLAGEN	33

### 3. Zusammenfassung

Das vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) finanzierte Projekt „Postakute gesundheitlichen Folgen von COVID-19“ (Post-COVID-19) wurde vom 01.12.2021 bis 31.12.2023 vom Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der TU Dresden, dem Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) sowie dem Institut für Allgemeinmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Das Projekt umfasste drei Arbeitspakete: (1) Ausbau der Public-Health-Forschung zu Post COVID 19 am RKI mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV); (2) Ausbau der Wissenschaftskommunikation zu Post COVID-19 am RKI; (3) Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern in Public Health. Für die Gesamtkoordination des Vorhabens am Robert Koch-Institut, die verantwortliche Koordination und Durchführung von Arbeitspaket 1 am ZEGV sowie zur Unterstützung von systematischen Literaturrecherchen, Datenerhebungen, Datenanalysen und Ergebnisdissertation standen Personalmittel für drei vollzeitliche und drei teilzeitliche wissenschaftliche und technische Projektmitarbeitende sowie Mittel für studentische Hilfskräfte zur Verfügung. Darüber hinaus wurde das Vorhaben von den verantwortlichen Projektleitungen und weiteren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der beteiligten Institutionen unterstützt. Mit Analysen von GKV-Routinedaten konnte in Arbeitspaket 1 gezeigt werden, welche körperlichen und psychischen Symptome und Erkrankungen bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen mit einer zuvor dokumentierten SARS-CoV-2 Infektion häufiger neu ärztlich diagnostiziert werden als bei nicht infizierten Kontrollgruppen. In Verlaufsanalysen wurde deutlich, dass die Unterschiede zwischen infizierten und nicht infizierten Personen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen im Zeitverlauf deutlich zurückgehen, aber auch nach 12-18 Monaten insbesondere auch für einige schwerwiegende Diagnosen sichtbar sind. In vertiefenden Analysen wurden mögliche Zusammenhänge zwischen einer SARS-CoV-2 Infektion und chronischen Erkrankungen aufgezeigt, darunter Autoimmunerkrankungen in allen Altersgruppen und Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. Als Teil von Arbeitspaket 2 wurde eine standardisierte quantitative Befragung von Hausärztinnen und Hausärzten in Deutschland durchgeführt. Die Ergebnisse unterstreichen die zentrale Rolle der hausärztlichen Versorgung für Patientinnen und Patienten mit Long COVID und zeigen, welche Schwierigkeiten bei der Diagnose, Therapie und koordinierten Versorgung der Patientinnen und Patienten gesehen werden. Zudem wurden kontinuierlich wissenschaftliche Bestandsaufnahmen zur Epidemiologie, zum Versorgungsbedarf und zu den gesellschaftlichen Auswirkungen von Long COVID durchgeführt. Auf dieser Grundlage konnten vom Robert Koch-Institut Informationen zu Long COVID für Ärztinnen und Ärzte und den Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) bereitgestellt werden ([Long COVID FAQs](#)). Darüber hinaus sind die Ergebnisse fortlaufend in die Informationsangebote der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und des BMG zu Long COVID für die Öffentlichkeit im Rahmen der BMG Initiative Long COVID eingeflossen ([www.bmg-longcovid.de](http://www.bmg-longcovid.de)). Arbeitspaket 3 ermöglichte den regelmäßigen wissenschaftlichen Austausch und den Aufbau wissenschaftlicher Kooperationen in Deutschland und auf europäischer Ebene. Ergebnisse des Vorhabens sind über die Projektwebseite ([www.rki.de/long-covid](http://www.rki.de/long-covid)) und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht und bilden die Grundlage für Anschlussprojekte, die in Förderungsprogrammen zu Long COVID beim BMG und beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) beantragt worden sind.

#### 4. Einleitung

Seit Sommer 2020 wurde zunächst in sozialen Netzwerken, danach zunehmend in internationalen klinischen und epidemiologischen Studien über gesundheitliche Beschwerden berichtet, die über die akute Krankheitsphase einer SARS-CoV-2-Infektion fortbestehen, wieder auftreten oder auch neu hinzukommen können – selbst bei ursprünglich leichten oder fehlenden COVID-19-Symptomen und zuvor gesunden Personen. Wie zuvor nach anderen Virusinfektionen beobachtet, stehen hierbei systemische Beschwerden wie hochgradige Erschöpfung und Belastungsintoleranz und kognitive Einschränkungen im Vordergrund. Darüber hinaus haben epidemiologische und klinische Beobachtungsstudien zahlreiche weitere mögliche Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion beschrieben, darunter chronische Schädigungen und Erkrankungen der Lunge, neurodegenerative Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen und Autoimmunerkrankungen. Aufgrund dieser stark unterschiedlichen klinischen Ausprägungen und Verläufe ist von unterschiedlichen Krankheitsursachen und -mechanismen auszugehen, die bislang nur unzureichend verstanden sind und nach vorliegenden Erkenntnissen stark von individuellen gesundheitlichen Vorbelastungen beeinflusst werden. Hierdurch erklärt sich, dass für post-akute gesundheitliche Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion (engl.: post-acute sequelae of COVID-19, PASC) keine einheitliche, international abgestimmte Definition vorliegt.

Von gesundheitlichen Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion betroffene Patientinnen und Patienten prägten den Begriff „Long COVID“. In seinen Leitlinienempfehlungen zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Langzeitfolgen nach COVID-19 definiert das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [1] „Long COVID“ als gesundheitliche Beschwerden, die jenseits der akuten Krankheitsphase einer SARS-CoV-2-Infektion von 4 Wochen fortbestehen oder neu auftreten und Post-COVID-19-Syndrom, wenn entsprechende Beschwerden noch nach mehr als 12 Wochen vorhanden sind und nicht anderweitig erklärt werden können. Der Begriff „Post-COVID-19-Zustand“ wurde in vorläufigen klinischen Falldefinitionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [2] verwendet und bezeichnet Beschwerden, die bei Erwachsenen länger als 3 Monate (bei Kindern und Jugendlichen 2 Monate) nach Beginn einer SARS-CoV-2-Infektion vorhanden sind, mindestens 2 Monate anhalten und nicht anderweitig erklärt werden können. Inzwischen haben sich auch Kurzbegriffe etabliert, z. B. Post-COVID-Zustand für den Diagnoseschlüssel U09.9! in der ICD-10-GM Version 2024 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification) und Post-COVID-Syndrom (PCS) in der S1-Leitlinie „Long/Post-COVID“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [3] in Deutschland. Allen Begriffen ist gemeinsam, dass sie eine zeitliche Definitionsgrundlage haben, jedoch keine explizite Auswahl von zu berücksichtigenden Symptomen und Erkrankungen vornehmen. Im Folgenden wird allgemein der Begriff „PASC“ verwendet, um Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion zu bezeichnen und in Anlehnung an die Leitlinienempfehlungen in Deutschland und Großbritannien von „Long COVID“ und „PCS“ gesprochen, wenn die entsprechenden Definitionen gemeint sind.

Das Projekt „Postakute gesundheitliche Folgen von COVID 19“ (Akronym: Post-COVID-19) wurde mit Förderung durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) über eine Projektlaufzeit vom 01.12.2021 bis 31.12.2023 am Robert Koch-Institut (RKI) in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der TU Dresden, dem Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) sowie dem Institut für Allgemeinmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Das Vorhaben hatte zum Ziel, Erkenntnisse zur Epidemiologie und zum medizinischen Versorgungsbedarf von PASC in Deutschland zu verbessern, Wissenschaftskommunikation zu PASC auszubauen und die wissenschaftliche Zusammenarbeit zu PASC in Deutschland zu stärken.

Entsprechend dieser Ziele umfasste das Projekt drei Arbeitspakete mit folgenden Aufgaben: (1) Ausbau der Public Health Forschung zu PASC in Deutschland durch Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Zusammenarbeit zwischen RKI, Krankenkassen und wissenschaftlichen Instituten zur Versorgungsforschung; (2) Ausbau von Wissenschaftskommunikation und Informationsangeboten zu PASC auf Basis fortlaufender wissenschaftlicher Bestandsaufnahmen mit Bereitstellung von Informationen am RKI für medizinisches Fachpersonal und Unterstützung von Informationsangeboten für die Öffentlichkeit in Zusammenarbeit mit der Pressestelle des RKI und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA); 3) Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern in Public Health, Versorgungsforschung, klinischer und erweiterter biomedizinischer Forschung zu PASC auf nationaler und internationaler Ebene. Strategische und personalverantwortliche Leitung und Koordination des Gesamtvorhabens lagen in der Verantwortung des RKI, Fachgebiet 25 (Körperliche Gesundheit) der Abteilung 2 (Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring). Das RKI war zudem verantwortlich für fortlaufende systematische Literaturrecherchen und Synthese der wissenschaftlichen Evidenz zu PASC als Grundlage für die Erarbeitung von Auswertungsstrategien und wissenschaftlichen Publikationen in Arbeitspaket 1. In Arbeitspaket 2 war das RKI zuständig für die Bereitstellung und Aktualisierung von Projektinformationen über eine projekteigene Website ([www.rki.de/long-covid](http://www.rki.de/long-covid)), die Bereitstellung und fortlaufende Aktualisierung von wissenschaftlichen Informationen zu PASC für Fachpersonal in Gesundheitsversorgung und Public Health auf der RKI-Webseite ([Long COVID FAQs](#)). In kontinuierlicher Zusammenarbeit mit der RKI-Pressestelle, der BZgA und dem BMG unterstützte das RKI darüber hinaus den Ausbau von Wissenschaftskommunikation und Informationsangeboten zu PASC für die Öffentlichkeit. Des Weiteren unterstützte das RKI in Arbeitspaket 2 die Fragebogenentwicklung für die Befragung von Gesundheitspersonal zu PASC und war federführend zuständig für die Analyse und Aufbereitung der Ergebnisse. In Arbeitspaket 3 verantwortete das RKI den sukzessiven Ausbau wissenschaftlicher Kooperationen zu PASC. Das Projektteam am RKI bestand aus der Projektleiterin und zwei stellvertretenden Projektleiterinnen sowie zwei über das Projekt finanzierte wissenschaftliche Mitarbeitende (für Projektkoordination, Datenanalysen und Risikokommunikation) und eine technische Mitarbeiterin (Medical Information Specialist) zur Unterstützung systematischer Literaturrecherchen.

Das ZEGV am Universitätsklinikum Dresden leitete und koordinierte Arbeitspaket 1 in Zusammenarbeit mit fünf Krankenkassen, zwei weiteren Instituten der Versorgungsforschung (InGef, Berlin; Vandage GmbH, Bielefeld) und dem RKI. Zu den Verantwortlichkeiten des ZEGV zählten die methodische Konzeption und fortlaufende Abstimmung der GKV-Datenanalysen, Zusammenführung und Analyse anonymisierter aggregierter Daten der einzelnen Krankenkassen, Qualitätssicherung, Erstellung und Dokumentation von Analyseplänen, Syntaxen und Datensätzen sowie die zusammenfassende Ergebnisdokumentation und -visualisierung für die Kommunikation und wissenschaftliche Publikation der Ergebnisse. Vom ZEGV wurde für die Analysen der GKV-Daten bereits als Teil der Vorarbeiten zum Projektantrag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden (AZ: BO-EK (COVID)-482102021) und des Datenschutzbeauftragten des Bundeslandes Sachsen (AZ: 31-5221.40-15/68) eingeholt. Das InGef, Berlin war in Arbeitspaket 1 zuständig für die Zusammenführung und Analyse von Daten mehrerer Betriebskrankenkassen, die in anonymisierter und aggregierter Form in die Analysen gepoolter Daten am ZEGV gingen. Das Institut für Allgemeinmedizin an der Charité, Universitätsmedizin, Berlin war verantwortlich für die Leitung und Koordination der Befragung von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten zu Erfahrungen in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit PASC als Teil von Arbeitspaket 2. Die Verantwortlichkeiten umfassten Personalverantwortung, technische Umsetzung und Durchführung der Online-Befragung, Verteilung der Einladungen und Erinnerungen, Response-Monitoring, Datenmanagement, Qualitätssicherung und Dokumentation der Daten, Übermittlung anonymisierter qualitätsgesicherter Daten für die statistische Auswertung an das RKI, die

Mitwirkung bei Fragebogenentwicklung, Datenanalyse und zusammenfassender Darstellung der Ergebnisse. Das Institut für Allgemeinmedizin hatte die Federführung bei der Erstellung von Datenschutzkonzept und Ethikantrag für die Befragung von Gesundheitspersonal. Im Folgenden werden alle im Rahmen des Projekts unternommen Aktivitäten sowie deren Ergebnisse im gesamten Projektzeitraum erläutert.

## **5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik**

Für die Durchführung des Vorhabens wurden spezifische Erhebungs- und Auswertungsmethoden für jedes der drei Arbeitspakete entwickelt. Diese werden in den folgenden Abschnitten beschrieben. Dabei erfolgt ein Abgleich mit den für das jeweilige Arbeitspaket im Projektantrag formulierten Zielen, Teilzielen und Indikatoren zur Messung der Zielerreichung.

### **5.1. Arbeitspaket 1: Ausbau der Public-Health-Forschung zu Post COVID 19 am RKI mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung**

Übergeordnetes Ziel von Arbeitspaket 1 war, die Public Health Forschung zu PASC mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auszubauen. Im Projektantrag formulierte Teilziele umfassten: (1) die Durchführung und Aufbereitung von Auswertungen von GKV-Daten hinsichtlich der Definition, Art und Häufigkeit von COVID-19-Folgeerkrankungen; (2) Durchführung einer Validierungsstudie zu Unterschieden in der Inanspruchnahme in Bezug auf die Vorjahre; (3) Längsschnittliche Weiterbeobachtung der Post-COVID-Kohorte; (4) Stratifizierung für Subgruppen der Kinder- und Jugendlichen in Hinblick auf Post-COVID-19; (5) Übergreifende Datenauswertungen, Synthesen. Der Abschluss der entsprechenden statistischen Auswertungen und die Publikation und zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse dienen als Indikatoren zur Messung der Zielerreichung.

Die Arbeiten erfolgten im Forschungskonsortium "Post-COVID-19 Monitoring in Routine Health Insurance Data" (POINTED), welches im Mai 2021 gegründet wurde und vom ZEGV, Universitätsklinikum und Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden geleitet wird. Zum Forschungskonsortium gehören neben ZEGV und RKI, InGef, Berlin und mehrere Krankenkassen. Aktuell beteiligte Krankenkassen sind die AOK PLUS, die BARMER Ersatzkasse, die DAK-Gesundheit, die IKK classic, die Techniker Krankenkasse (TK) sowie mehrere über das InGef an das Forschungskonsortium angeschlossene Betriebskrankenkassen. Die AOK Bayern hatte sich aus Kapazitätsgründen zu Beginn der Projektlaufzeit aus dem Konsortium zurückgezogen. Über die im Konsortium eingebundenen Krankenkassen sind Daten von etwa 50 % aller Einwohner in Deutschland verfügbar.

Strukturen und Abläufe der Zusammenarbeit im Forschungskonsortium unter Leitung des ZEGV gehen zurück auf das 2020-2021 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Netzwerk Universitätsmedizin geförderte Verbundprojekt egePan Unimed (Entwicklung, Testung und Implementierung von regional adaptiven Versorgungsstrukturen und Prozessen für ein evidenzgeleitetes Pandemiemanagement koordiniert durch die Universitätsmedizin). Auswertungs- und Publikationspläne wurden von allen Mitgliedern des Konsortiums gemeinsam geplant und bis zu einem festgesetzten Termin nach Bedarf angepasst, wenn dies inhaltlich aufgrund der Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Evidenz oder auch aus methodischen Gründen notwendig war. Für konzeptionelle Planung, Ergebnisdiskussion und gemeinsame Entscheidungen wurden unter Leitung des ZEGV und des RKI mindestens monatlich stattfindende strategische Online-Treffen durchgeführt. Zusätzlich erfolgten wöchentlich oder zweiwöchentlich durchgeführte technische Online-Treffen, die unter der Leitung des ZEGV standen und der Planung und Diskussion der konkreten Analysepläne und zur Problemlösung bei methodischen Herausforderungen und zur Qualitätssicherung der Auswertungen dienten. Protokolle, Analysepläne, Ergebnisvisualisierungen und Manuskripte wurden für alle Mitglieder des

Konsortiums zugänglich in einem projekteigenen Repository (Confluence) abgelegt, was auch gemeinsames Arbeiten an Dokumenten ermöglichte.

Allen Analysen liegt das Studiendesign einer retrospektiven gematchten Kohortenstudie zugrunde, d. h. Personen mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion wurden im Hinblick auf neu dokumentierte ärztliche Diagnosen über einen für beide Gruppen identischen Nachbeobachtungszeitraum verglichen, wobei der Tag der SARS-CoV-2 Infektion für beide Gruppen das Index-Datum, d. h. den Start der Nachbeobachtung festlegte. Unterschiede beider Gruppen hinsichtlich von Faktoren mit wahrscheinlichem Einfluss auf die untersuchten Zusammenhänge (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Inanspruchnahme medizinischer Versorgung im Jahr vor der COVID-Pandemie) wurden durch statistische Methoden (Regressionsanalysen) quantifiziert und für die Hauptanalysen durch statistische Matching-Verfahren ausgeglichen. Um stratifizierte Analysen nach Alter und Geschlecht zu ermöglichen wurde für diese Variablen exaktes Matching gewählt. Um die Gruppen hinsichtlich weiterer Variablen anzugleichen, z. B. in Bezug auf vorbestehende gesundheitliche Symptome und Vorerkrankungen wurde die Methode des Propensity Score Matching angewandt.

In die Analysen gingen ambulante und stationäre Abrechnungsdaten ein. Dabei wurden folgende, in den Versichertendaten dokumentierte Informationen verwendet: Alter, Geschlecht, medizinische Diagnosen nach internationaler Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision als deutsche Modifikation (ICD-10-GM), Operationen und medizinische Maßnahmen nach Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), der deutschen Modifikation zur internationalen Klassifikation der Prozeduren in der Medizin, vertragsärztliche Leistungen in der ambulanten Versorgung nach Abrechnungsgrundlage für gesetzlich Krankenversicherte (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM) sowie ärztlich verschriebene Medikamente kodiert nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation.

Die Analysen erfolgten nach einem einheitlichen und im Konsortium abgestimmten Analyse- und Publikationsplan. Ein Studienplan für die ersten Analysen im POINTED-Konsortium wurde vom ZEGV bereits im Rahmen der Vorarbeiten zum Projektantrag 08.10.2021 unter ClinicalTrials.gov registriert (NCT number: NCT05074953) und im Verlauf des Vorhabens gemäß der weiteren Auswertungsschritte fortlaufend ergänzt (NCT05606198; NCT05524792). Analysen von individuellen GKV-Daten wurden ausschließlich durch die Krankenkassen selbst bzw. im Falle der Betriebskrankenkassen durch das hierzu autorisierte InGef, GmbH Berlin durchgeführt. Die Analyseergebnisse wurden in anonymisierter und aggregierter Form an das ZEGV übermittelt, so dass keinerlei Rückbezug auf individuelle Datensätze mehr möglich ist. Die übermittelten Datensätze wurden am ZEGV zusammengeführt. Für die Analyse gepoolter Daten am ZEGV wurden statistische Verfahren (Poisson Regressionsmodelle) ausgewählt, mit denen auch mit aggregierter Datensätze, die gleichen Ergebnisse wie mit der Analyse individueller Datensätze erzeugt werden können. Alle Datenanalysen wurden in der Programmiersprache R vorgenommen.

Auf dieser Grundlage wurden gemäß Teilziel 1 Analysen zu Definition, Art und Häufigkeit von COVID-19-Folgeerkrankungen in mehreren Auswertungsschritten durchgeführt, wobei die konkreten Fragestellungen und zu prüfenden Hypothesen aufeinander aufbauten und von der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz geleitet wurden. In einem ersten Schritt wurde geprüft, welche Gesundheitsprobleme signifikant häufiger bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen mit einer dokumentierten SARS-CoV-2 Infektion (COVID-Kohorte) neu diagnostiziert werden als bei nicht infizierten Kontrollpersonen (Kontrollkohorte). Zur Definition der gesundheitlichen Zielgrößen wurde auf Basis von Literaturrecherchen vorab eine Auswahl von bislang mit PCS in Zusammenhang gebrachten Symptomenkomplexen und Erkrankungen getroffen. Für Analysen zu PASC bei Kindern und Jugendlichen wurde zusätzlich klinische

Expertise von Kolleginnen und Kollegen der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden einbezogen.

Berechnet wurden Neuerkrankungsraten (Inzidenz-Raten, IR) und 95%-Konfidenzintervalle für beide Gruppen sowie IR-Differenzen zur Einschätzung absoluter Neuerkrankungsfälle, die auf eine SARS-CoV-2 Infektion zurückgehen und das Verhältnis der IR in der COVID-Kohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte (Incidence Rate Ratios, IRR) als Maß für die Stärke des Zusammenhanges zwischen SARS-CoV-2 Infektion und dem betrachteten gesundheitlichen Endpunkt. Da GKV-Daten zu Abrechnungszwecken quartalsweise dokumentiert werden, wurden zur Berechnung von IR nur Personen gezählt, bei denen die entsprechenden Symptome und Erkrankungen im zweiten Quartal nach Index-Datum neu diagnostiziert wurde, um die Definition von PCS in jedem Fall zu erfüllen. Vorarbeiten zu diesem Analyseschritt waren bereits zum Zeitpunkt der Antragstellung geleistet worden. In die Analyse gingen Daten der Jahre 2019 (zur Erfassung von Vorerkrankungen, Inanspruchnahme von gesundheitlicher Versorgung vor der COVID-19-Pandemie) und des Jahres 2020 ein (Erfassung der Exposition, d. h. SARS-CoV-2 Infektion und neu diagnostizierter Symptome, Erkrankungen). In die COVID-Kohorte wurden durchgängig in beiden Jahren versicherte Personen aufgenommen, die sich bis Ende Juni 2020 mit SARS-CoV-2 infiziert hatten. Ihnen wurden im Verhältnis 1:5 Kontrollen zugeordnet. Die Nachbeobachtungszeit endete am 31. Dezember 2020 und war damit insgesamt auf weniger als ein Jahr begrenzt.

In zwei anschließenden Analysen wurde gemäß Teilziel 3 mit einer längeren Nachbeobachtungszeit geprüft, für welche Erkrankungen und Beschwerden sich Unterschiede in den Neuerkrankungsraten zwischen COVID-Kohorte und Kontrollkohorte angleichen bzw. wo deutliche Unterschiede bestehen bleiben. Dabei wurden zum einen Gruppenvergleiche zu unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitpunkten durchgeführt, um Veränderungen der IR und der IRR über die Zeit darzustellen. Zum anderen wurden individuelle Verläufe analysiert, um den Anteil von Personen mit persistierenden gesundheitlichen Einschränkungen nach SARS-CoV-2 Infektion zu schätzen und Aufschluss darüber zu erhalten, welche Symptome und Erkrankungen dabei im Vordergrund stehen, und welche Gruppen der Bevölkerung möglicherweise besonders von gesundheitlichen Langzeitfolgen betroffen sind. Aufgrund der komplexen Auswertungen wurden die Analysen für Erwachsene und für Kinder und Jugendliche getrennt durchgeführt. Da systematische Verzerrungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Diagnosewahrscheinlichkeiten oder auch unterschiedlichen Zugang zur Versorgung bei Personen mit und ohne eine SARS-CoV-2 Infektion möglich sind, wurden Analysen gesundheitliche Zielgrößen mitgeführt, die als negative Kontrollen („negative outcome controls“) dienen, um einen solchen Bias („detection bias“) anzuzeigen. Für negative Kontrollen ist kein Zusammenhang zu einer SARS-CoV-2 Infektion zu erwarten. Auf Basis von Literaturrecherchen und fachwissenschaftlichem Austausch wurden die Diagnosen „Melanom“ und „Tinea pedis (Fußpilz)“ als negative Kontrollen bei Erwachsenen sowie die Diagnose „Akne“ und die Verordnung von Sehhilfen als negative Kontrollen bei Kindern und Jugendlichen ausgewählt.

Für die Analysen bei Erwachsenen wurde zusätzlich zur Kontrollkohorte nicht infizierter Personen eine Kontrollgruppe von Erwachsenen mitgeführt, für die während der besonders schwerwiegend verlaufenden Grippewelle 2017/2018 zwischen 01. Januar und 30. Juni 2018 eine Influenza-Infektion nach ICD-10-GM kodiert wurde. Da über den Weiterbeobachtungszeitraum 2020/2021 ein zunehmender Anteil der Bevölkerung mit SARS-CoV-2 infiziert wurde, standen nicht infizierte Kontrollpersonen nicht mehr in gleichem Umfang wie bei der auf 2020 begrenzten vorhergehenden Analyse zur Verfügung. Ein Matching zwischen infizierten und nicht infizierten Personen erfolgte im Verhältnis 1:3. Personen für die zusätzliche Kontrollkohorte mit Influenza-Infektion im ersten Halbjahr 2018 bei Erwachsenen wurde aufgrund der begrenzten Fallzahlen ein 1:1 Matching durchgeführt.

Aufgrund der wachsenden wissenschaftlichen Evidenz für einen direkten Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2 Infektionen und ansteigender Neuerkrankungsraten für bestimmte chronische Krankheiten wurden drei weitere Analysen durchgeführt, bei denen hypothesengestützt jeweils bestimmte Krankheitsgruppen als gesundheitliche Zielgrößen betrachtet wurden. In die Vergleiche zwischen COVID-Kohorte und Kontrollkohorte wurden alle Altersgruppen eingeschlossen und nach Alter und Geschlecht stratifizierte Ergebnisse dargestellt. Als erstes untersucht wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2 Infektion und neu diagnostizierten Autoimmunerkrankungen. Autoimmunprozesse gelten als eine mögliche wichtige Ursache von PASC. Die Gruppe der Autoimmunerkrankungen umfasst Erkrankungen unterschiedlicher Organsysteme, die überwiegend eher selten auftreten, aber chronisch fortschreitend verlaufen, mit schwerwiegenden Einschränkungen der Lebensqualität, zum Teil auch mit verkürzter Lebenserwartung einhergehen und zumeist schon im jüngeren Lebensalter auftreten. Ein Zusammenhang zwischen Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus und dem Auftreten von Multipler Sklerose (EBV) ist inzwischen gut belegt [4]. Kontrollierte Studien zum Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und SARS-CoV-2 Infektion lagen zu Beginn der Analyse nicht vor. In einer zweiten gezielten Analyse wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2 Infektion und neu diagnostizierter atopischer Dermatitis geprüft. Die atopische Dermatitis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die ebenfalls mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht. Neben einer starken genetischen Komponente werden als mögliche Auslöser auch Virusinfektionen diskutiert. In einer dritten umfangreichen Analyse wurde der Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2 Infektion und neu auftretendem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 untersucht. Diese Analyse greift eine aus Public Health Sicht sehr relevante Fragestellung auf, da in verschiedenen Ländern, darunter in Deutschland seit der COVID-19-Pandemie für beide Diabetestypen ein Anstieg der Neuerkrankungsraten beobachtet wird. Für die Autoimmunerkrankung Diabetes mellitus Typ 1, die zumeist im Kindes- und Jugendalter auftritt, wird eine durch Virusinfektionen ausgelöste Zerstörung von insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse schon lange diskutiert. Zum Zusammenhang mit SARS-CoV-2 liegen nur wenige Analysen mit sehr widersprüchlichen Ergebnissen vor. Diabetes mellitus Typ 2 ist als Zivilisationskrankheit, die stark durch Adipositas, Bewegungsmangel und ungesunde Ernährungsweise aber auch durch soziale Faktoren befördert wird, weltweit bei Erwachsenen und zunehmend auch in jüngerem Lebensalter verbreitet. Auch hier ist bislang unklar ob ein direkter Zusammenhang zwischen einer SARS-CoV-2 Infektion und dem Risiko eines neu auftretenden Diabetes mellitus Typ 2 besteht. Obwohl eine ganze Reihe bisheriger Studien einen Zusammenhang aufgezeigt hat, liegen möglicherweise andere Ursachen zugrunde, die in früheren Studien nicht immer berücksichtigt wurden. Hierzu zählen z. B. „detection bias“, weil Diabetes mellitus Typ 2 ein Risikofaktor für schwere Verläufe einer SARS-CoV-2 Infektion ist. Zudem ist bekannt, dass auch andere schwere Infektionen schwere Entgleisungen des Blutzuckerstoffwechsels auslösen können, die sich möglicherweise nicht immer zurückbilden. Methodischen Herausforderungen bei den Analysen zu SARS-CoV-2 und Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 wurde soweit wie möglich begegnet, z. B. durch Einbeziehen zusätzlicher Kontrollgruppen nicht infizierter Personen aus der Zeit vor der Pandemie („historical controls“) und den zusätzlichen Vergleich zu einer Influenza-Kontrollkohorte bei Erwachsenen.

## **5.2. Arbeitspaket 2: Ausbau der Wissenschaftskommunikation zu Post COVID 19 am RKI**

Übergeordnetes Ziel in Arbeitspaket 2 war der Ausbau von Wissenschaftskommunikation und Aufbau eines projekteigenen Webauftritts zu Post-COVID-19 eingebettet in die RKI-Website. Dies sollte in enger Zusammenarbeit mit relevanten Einrichtungen und Netzwerken erfolgen, z. B. der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), dem Nationalen Pandemie Kohorten Netz (NAPKON) als Teil des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM), der Leitliniengruppe „Post-COVID“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der hausärztlichen Versorgungsforschung wie dem Institut für Allgemeinmedizin der Charité.

Zu den Teilzielen gehörten: (1) Erstellung eines projekteigenen Webauftritts zu Post-COVID-19, der Informationen zu Post-COVID-19 für die Fachöffentlichkeit bündelt; (2) fortlaufende Aktualisierung des Webauftritts zu Post-COVID-19 basierend auf neuen Forschungsergebnissen und Verlinkung der RKI-eigenen bzw. unter Mitwirkung des RKI erstellten Publikationen (z. B. GKV-Datenanalysen); (3) begleitende Öffentlichkeitsarbeit in Zusammenarbeit mit der Pressestelle des RKI, der Projektgruppe Risikokommunikation (P1) am RKI, der BZgA sowie weiteren externen Kooperationspartnern; (4) Identifikation von bestehenden Kommunikationsbedarfen und der Risikowahrnehmung von Post-COVID-19 durch Online-Befragungen an Gesundheitspersonal (Post-COVID-19 Survey Gesundheitspersonal) in zwei Wellen; (5) Unterstützung der BZgA bei der Identifikation von bestehenden Kommunikationsbedarfen und der Risikowahrnehmung von Post-COVID-19 in der Allgemeinbevölkerung. Zielerreichungskriterien umfassten: die Freischaltung und fortlaufende Aktualisierung der projekteigenen Webseite mit Verlinkung der Ergebnispublikationen; die Durchführung der begleitenden Öffentlichkeitsarbeit in Zusammenarbeit mit der BZgA und weiteren Kooperationspartnerinnen und Kooperationspartnern anhand eines Strategieplanes; der Abschluss aller Arbeiten sowie die Publikation und Kommunikation von Ergebnissen der Befragungen von Gesundheitspersonal zu Long COVID/PCS; die erfolgte wissenschaftliche Unterstützung der BZgA bei der Entwicklung von Informationsangeboten für die Öffentlichkeit und zur inhaltlichen Ausgestaltung von Befragungen zu Risikowahrnehmung und Informationsbedarf zu Long COVID/PCS in der Bevölkerung.

Die Planung, Erstellung und fortlaufende Aktualisierung des projekteigenen Webauftritts erfolgte entsprechend der zwei ersten Teilziele des Arbeitspakets 2 in enger Abstimmung mit der Pressestelle des RKI. Für eine erste Planung und technische Umsetzung der projekteigenen Webseite als Domain der RKI Webseite ([www.rki.de/long-covid](http://www.rki.de/long-covid)) wurde die Expertise eines externen IT-Dienstleisters sowie eines externen Lektorats eingebunden. In der Grundversion wurden über die Webseite Informationen zu Hintergrund, Struktur, Zielsetzung, Methoden und beteiligten Institutionen im Vorhaben bereitgestellt. Die fortlaufende Aktualisierung umfasste die Beschreibung der erzielten Projektergebnisse und Verlinkung von Publikationen. Zusätzlich wurde ein Link auf die am RKI vom Projektteam erstellten und auf der RKI Webseite in Form von FAQ bereit gestellten Fachinformationen zu Long COVID/PCS gesetzt. Diese Informationsangebote richteten sich primär an Ärztinnen und Ärzte in der medizinischen Versorgung, den Öffentliche Gesundheitsdienst (ÖGD) und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Public Health. Die technische Umsetzung eines Studien- und Ergebnisrepositoriums erfolgte mit Unterstützung durch das Fachgebiet MF4 (Fach- und Forschungsdatenmanagement) der Abteilung MFI (Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie) des RKI aus Eigenmitteln des RKI.

Im weiteren Verlauf wurde die Projekt-Webseite sukzessive zum Teil auch mit interaktiven Funktionen und Datenvisualisierungen ausgebaut, um Informationen zu weiteren, separat geförderten wissenschaftlichen Arbeiten am RKI zu Long COVID/PCS zu bündeln. Hierzu zählen die im Rahmen des Corona-Monitorings vom RKI mit Förderung des BMG durchgeführten epidemiologischen Studien zu Long COVID/PCS sowie die in Zusammenarbeit mit externen Expertinnen und Experten durchgeführten systematischen Literaturreviews zur Epidemiologie von Long COVID/PCS, die durch den 9-Punkte-Plan am RKI zur Forschungsförderung ermöglicht wurden. Das durch den 9-Punkte-Plan geförderte Projekt wurde in Zusammenarbeit mit der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group (CMED) am Institut für Allgemeinmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie dem assoziierten Cochrane-Zentrum, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentinien durchgeführt. Darüber hinaus wurden spezialisierte Suchinstrumente für systematische Literaturrecherchen zu Long COVID/PCS verfügbar gemacht. Diese Tools wurden im Rahmen des Vorhabens zu Post-COVID-19 in Zusammenarbeit mit dem COVID-19 Service der ZB MED – Informationszentrum Lebenswissenschaften („preVIEW“) und dem Narrativen Service des Fachinformationsdienstes

Pharmazie („PubPharm“) entwickelt, um fortlaufende systematische Literaturrecherchen zu Long COVID/PCS zu ermöglichen.

Gemäß Teilziel 3 erfolgte die Öffentlichkeitsarbeit zu Long COVID/PCS projektbegleitend in enger Zusammenarbeit des Projektteams mit der Pressestelle des RKI und der Projektgruppe Risikokommunikation (P1) am RKI sowie mit der BZgA und weiteren externen Kooperationspartnern. Innerhalb des RKI wurde ein Jour fixe für wöchentliche Projekttreffen festgelegt, an denen neben dem Projektteam Kolleginnen und Kollegen aus verschiedenen Fachbereichen und Abteilungen des RKI nach Bedarf entsprechend ihrer zeitlichen Ressourcen teilnahmen. Die Beantwortung von Presseanfragen und Erlassen an das RKI sowie die Aktualisierung der Fachinformationen des RKI zu Long COVID/PCS erfolgte nach einem festen Ablaufplan in enger Zusammenarbeit zwischen Projektteam, Pressestelle, Lagezentrum des RKI und je nach fachlicher Zuständigkeit zusätzlich einzubeziehender Kolleginnen und Kollegen aus verschiedenen Fachbereichen, z. B. Fachgebiet 33 (Impfprävention, STIKO), Fachgebiet 36 (Respiratorisch übertragene Erkrankungen ) der Abteilung 3 (Infektionsepidemiologie) des RKI und das Sachgebiet ZBS.7.1 (Klinisches und seuchenhygienisches Management) im Fachgebiet ZBS.7 (Strategie und Einsatz) des ZBS (Zentrum für biologische Gefahren und spezielle Pathogene) des RKI. Außerhalb des RKI wurden Kontakte zu Vertreterinnen und Vertretern des ÖGD, zur bundesweiten Betroffenen-Initiative Long COVID Deutschland und zur Long COVID Plattform der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe aufgebaut.

Zwischen Mitgliedern des RKI Post-COVID-19-Projektteams und der BZgA fand ein regelmäßiger Austausch statt. Videokonferenzen wurden im Zwei-Wochen-Rhythmus durchgeführt und nach Bedarf durch zusätzliche Termine, telefonische Absprachen und Austausch per E-Mail ergänzt, um Bedarfe die BZgA beim Ausbau ihrer Informationsangebote zu Long COVID/PCS für die Öffentlichkeit über die Landingpage ([www.longcovid-info.de](http://www.longcovid-info.de)) zu unterstützen (Teilziel 5). Vom RKI-Team fortlaufend erarbeitete wissenschaftliche Erkenntnisse und Bestandsaufnahmen der Literatur wurden der BZgA zur Verfügung gestellt und nach Bedarf ergänzt. Mit Etablierung der „BMG-Initiative Long COVID“ im Juli 2023 wurden Informationsangebote der BZgA und des BMG zu Long COVID/PCS für die Öffentlichkeit in einem einheitlichen Informationsportal ([www.bmg-longcovid.de](http://www.bmg-longcovid.de)) zusammengeführt, so dass sich die wissenschaftliche Unterstützung durch das RKI-Projektteam entsprechend auf dieses gebündelte Informationsangebot verlagert hat. In diesem Zusammenhang wurden vom RKI-Projektteam seit Mitte 2023 monatlich systematische Literaturrecherchen zu Epidemiologie, Definition und Auswirkungen von Long COVID/PS auf Public Health und gesundheitliche Versorgung durchgeführt. Zudem war das RKI-Projektteam in die vom BMG koordinierte und zwischen Februar und August 2023 monatlich per Video-Konferenz durchgeführte Steuerungsgruppe „Long COVID“ eingebunden und nahm an Präsenztreffen („Runder Tisch“) zur Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Long COVID/PCS teil, zu dem das BMG Betroffenenorganisationen, Patientenvertreterinnen und -vertreter, behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Selbstverwaltung und politisch Verantwortliche aus Bund und Ländern seit Herbst 2023 zusammenbringt.

Um Informationsbedarfe zu identifizieren und die Risikowahrnehmung des Gesundheitspersonals in Deutschland zu Long COVID/PCS zu erfassen, wurde im September 2022 gemäß Teilziel 4 eine bundesweite Onlinebefragung durchgeführt. Ambulant tätige Hausärztinnen und Hausärzte (HÄ) und Kinderärztinnen und Kinderärzte (KÄ) spielen für Patientinnen und Patienten mit unspezifischen und ungeklärten langanhaltenden Beschwerden – und so auch für Long COVID/PCS eine Schlüsselrolle. Dies gilt für die Beratung, diagnostische und differenzialdiagnostische Abklärung ebenso wie für die Therapie und vor allem die Koordination der Versorgung und Gewährleistung von Nachbeobachtung und Versorgungskontinuität. Aus diesem Grunde wurden hausärztlich und kinderärztlich in der kassenärztlichen Versorgung tätige Ärztinnen und Ärzte als Zielgruppe für die Befragung ausgewählt. Dabei wurde kinderärztliche

Expertise bei der Planung und Durchführung des Surveys durch Einbindung von Kolleginnen und Kollegen der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden eingebunden, insbesondere durch Frau PD Dr. med. Nicole Töpfner, die auch Koautorin der deutschen S1-Leitlinienempfehlungen zu Long COVID/PCS sowie Autorin klinischer Ratgeber zur kinderärztlichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID/PCS in Deutschland ist [5].

Gemeinsam wurde ein Fragebogeninstrument entwickelt, welches vier Themenbereiche zur Versorgung von Patientinnen und -Patienten mit Long COVID/PCS umfasste: (1) Häufigkeit, Symptome und Charakteristika von Patientinnen und Patienten mit Long COVID/PCS; (2) Erfahrungen und Herausforderungen in der diagnostischen Abklärung; Auswahl von Behandlungsmaßnahmen und Versorgungscoordination; (3) Wahrnehmung der Auswirkungen von Long COVID/PCS auf Patientinnen und Patienten sowie (4) Informationsquellen und -bedarfe. Fragebogeninhalte und -formate wurden im Austausch mit Vertreterinnen und Vertretern von hausärztlichen und kinderärztlichen Fachgesellschaften und Berufsverbänden stufenweise weiterentwickelt. In einer letzten Stufe wurde der Fragebogen in einem Netzwerk von Kolleginnen und Kollegen des Hausärzterverbandes und des List-Servers Allgemeinmedizin pilotiert, um Verständlichkeit, Zeitaufwand und Verwertbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen.

Durch Einbeziehen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) konnte eine anonymisierte Online-Befragung aller in Deutschland niedergelassenen HÄ und KÄ im Sinne einer Vollerhebung angestrebt werden. Ein Einladungsschreiben an alle HÄ und KÄ zur Teilnahme an der anonymen Online-Befragung wurde zwischen allen Teilprojektpartnern abgestimmt und enthielt neben Informationen zum Vorhaben und datenschutzrechtlichen Hinweisen auch den direkten Link zur Befragung. Die Verteilung der Einladung erfolgte zentral über die KBV an die 17 regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) mit der Bitte um Weiterleitung an die jeweils im KV-Bezirk an HÄ und KÄ. Parallel wurden Studienprotokoll, Datenschutzkonzept und Ethikantrag erarbeitet. Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission an der Charité, Universitätsmedizin, Berlin wurde am 27.06.2022 erteilt (EA2/088/22). Ethikvotum, Studienprotokoll, Fragebogen und Studieninformationen für teilnehmende Ärztinnen und Ärzte sind diesem Sachbericht zum Abschluss des Vorhabens in Anlage 2-5 beigefügt.

### **5.3. Arbeitspaket 3: Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern auf nationaler und internationaler Ebene**

Für eine verbesserte und fortlaufend am Stand der Forschung aktualisierte Wissenschaftskommunikation zu Long COVID/PCS ist neben eigenen wissenschaftlichen Analysen und systematischen Bestandsaufnahmen der verfügbaren Evidenz zur epidemiologischen Lage vor allem ein kontinuierlicher wissenschaftlicher Austausch zu laufenden Forschungsaktivitäten und zentralen Forschungsergebnissen notwendig. Aus dem übergeordneten Ziel des Arbeitspakets, dem Ausbau der Zusammenarbeit zwischen dem RKI und Partnern im Bereich Public Health, leiten sich vier Teilziele ab: (1) regelmäßiger Austausch mit verschiedenen externen Expertengruppen in Deutschland, z. B. im NAPKON/NUM, hausärztlichen und kinderärztlichen Fachgesellschaften, Berufsorganisationen und Forschungsgruppen, (2) eine regelmäßige Teilnahme und Ergebnispräsentation bei relevanten wissenschaftlichen Kongressen im In- und Ausland, (3) die Organisation einer Webseminar-Reihe zu Post-COVID-19, die sich an die Fachwelt richten, in Zusammenarbeit mit externen Partnerinnen und Partnern (auch unter Einbeziehung internationaler Partnerinnen und Partner), (4) Dokumentation der Zusammenarbeit durch gemeinsame Publikationen. Zielerreichungskriterien waren die erfolgte Teilnahme an wissenschaftlichen Tagungen zu Long COVID/PCS, die Durchführung eigener Veranstaltungen (Videokonferenzen, Präsenztreffen) und gemeinsame Publikationen mit wissenschaftlichen Kooperationspartnern.

Um diese Ziele zu erreichen wurden über die gesamte Projektlaufzeit Übersichten zu wissenschaftlichen Tagungen erstellt, die für die Vorstellung von Projektergebnissen in Frage kamen. Hierzu zählten Jahrestagungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften für Epidemiologie, Public Health, des ÖGD und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Im Projektverlauf erfolgten zunehmend auch Einladungen zu speziell auf Long COVID/PCS fokussierte einmalige Veranstaltungen. Um wissenschaftlichen Austausch und nach Möglichkeit wissenschaftliche Kooperationen zu Long COVID/PCS innerhalb und außerhalb des RKI zu etablieren, wurde das Vorhaben innerhalb des RKI (z. B. im Krisenstab und bei den Kolleginnen und Kollegen der Pressestelle) vorgestellt und Kontakt zu externen Arbeitsgruppen und Institutionen aufgenommen. Mit den einzelnen Gruppen wurden Informations- und Forschungsbedarfe und Möglichkeiten zur Zusammenarbeit erörtert.

Aufbauend auf diesen Aktivitäten wurde ab Juli 2023 das Long COVID Forschungsnetzwerk entsprechend der Teilziele 1 und 3 in Arbeitspaket 3 etabliert. Das Netzwerk strebt die Weiterentwicklung von Falldefinitionen zu PCS, die Harmonisierung von Instrumenten zur systematischen Erfassung von Patientinnen und Patienten mit PCS und den gemeinsamen Ausbau von Datengrundlagen und Analysemethoden an. Teilnehmende Arbeitsgruppen und Institutionen umfassten das NAPKON/NUM, NAKO Gesundheitsstudie, verschiedene universitäre Partnerinnen und Partner aus Versorgungsforschung, Rehabilitationsforschung, klinischer Forschung, ÖGD sowie Vertreterinnen und Vertreter von Krankenkassen und aus verschiedenen Fachbereichen des RKI. Monatliche Online-Veranstaltungen wurden bis November 2023 abgehalten. Die etwa einstündigen Veranstaltungen bestanden aus jeweils 2-3 kurzen Vorträge von ca. 10-Minuten zur Vorstellung und Diskussion von laufenden und geplanten Forschungsprojekten aus dem Forschungsnetzwerk. Beiträge wurden vorher angemeldet. Koordination und Moderation übersah das RKI-Projektteam.

Auf internationaler Ebene wurde der Kontakt zu internationalen Gesundheitsorganisationen und Forschungsgruppen zu Long COVID/PCS stufenweise ausgebaut. Das Projektteam am RKI hat z. B. regelmäßig an Expertinnenrunden der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu Long COVID/PCS und seit April 2023 am Long COVID Public Health Netzwerk der Europäischen Kommission (Network of Expertise on Long COVID under the Commission Expert Group on Public Health, NELC) unter der Leitung von DG Sante teilgenommen (s. Punkt 7.3).

## **6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan**

### **6.1. Arbeitspaket 1: Ausbau der Public-Health-Forschung zu Post COVID 19 am RKI mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung**

In Arbeitspaket 1 konnten die Teilziele 1,3 und 4 vollständig, Teilziel 2 und 5 teilweise erreicht werden. Aufbereitung und Analyse der GKV-Daten zur Definition, Art und Häufigkeit von COVID-19-Folgeerkrankungen (Teilziel 1) wurden mit einer internationalen Publikation im November 2022 (Roessler et al. 2022[6]) etwas später als nach Zeitplan vorgesehen (Quartal 4 im Vergleich zu Quartal 2 2022) abgeschlossen. Grund waren zum einen Verzögerungen im Peer-Review, zum anderen notwendige Überarbeitungen des Manuskripts anhand der Gutachten. Die Publikation dieser ersten GKV-Analyse entspricht Meilenstein 3 des Vorhabens. Ein Schwerpunkt lag darauf, Unterschiede in der Manifestation von PASC bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen herauszuarbeiten. In drei zusätzlichen Analysen wurden hypothesengestützt mögliche Zusammenhänge zwischen SARS-CoV-2 Infektion und dem vermehrten Auftreten bestimmter chronischer Erkrankungen untersucht. Die Ergebnisse zu Autoimmunerkrankungen und zur atopischen Dermatitis sind bereits publiziert (Tesch et al. 2023[7]; Schmitt et al. 2023[8]). Analysen zu den Zusammenhängen zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 konnten bis zum Ende der Projektlaufzeit weitgehend abgeschlossen werden. Eine Publikation der Ergebnisse in

einer internationalen Fachzeitschrift ist geplant. Das Manuskript ist weitgehend erarbeitet und derzeit in der Endabstimmung.

Für Teilziel 3 (Längsschnittliche Weiterbeobachtung der Post-COVID-Kohorte) wurden die Datenanalysen noch im Jahre 2023 abgeschlossen und mit der Manuskripterstellung begonnen. Ergebnisse für Erwachsene und für Kinder und Jugendliche wurden dabei in zwei getrennten Manuskripten aufbereitet, um Ergebnisdarstellung und Diskussion ausreichend Raum geben können. Zudem hatte sich die wissenschaftliche Evidenz zu PASC bei Kindern und Jugendlichen zwischenzeitlich weiterentwickelt und bestätigt, dass bei Kindern und Jugendlichen alters- und entwicklungspezifische Aspekte berücksichtigt werden müssen. Eine erste Darstellung der Ergebnisse für Erwachsene wurden im Februar 2024 als Preprint veröffentlicht (s. Publikationsverzeichnis). Beide Manuskripte haben in der ersten Jahreshälfte 2024 ein Peer-Review-Verfahren bei internationalen Fachzeitschriften durchlaufen und wurden entsprechend der in den Gutachten ausgesprochenen Empfehlungen überarbeitet und wieder eingereicht (s. Anlage 6 und 7).

Im Kontext der umfangreichen Arbeiten wurde auch Teilziel 2 (Durchführung einer Validierungsstudie zu Unterschieden in der Inanspruchnahme in Bezug auf die Vorjahre) teilweise umgesetzt. Unterschiede in der Inanspruchnahme stationärer und ambulanter Versorgung zwischen COVID-19-Kohorten und Kontrollkohorten in den vier Quartalen vor Beginn der Weiterbeobachtungszeit (Index Datum) wurden ermittelt und in den statistischen Analysen berücksichtigt. Eine konsequente Weiterbeobachtung der COVID-Kohorten und Kontrollkohorten in Bezug auf die Veränderung der Inanspruchnahme von gesundheitlicher Versorgung über September 2021 hinaus war aus zwei Gründen nicht möglich. Zum einen war mit stark zunehmenden Infektionsraten, die Zuordnung von nicht infizierten Kontrollen stark eingeschränkt. Zum anderen musste innerhalb der Kontrollgruppe ab diesem Zeitpunkt auch von einer hohen Anzahl unentdeckt infizierter Personen ausgegangen werden, da Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 verfügbar wurden, neu Virusvarianten mit mildereren Krankheitsverläufen einhergingen und sich das Testverhalten änderte. In allen im Rahmen von Teilprojekt 1 durchgeführten Arbeiten wurden gemäß Teilziel 4 sowohl Erwachsene als auch Kinder und Jugendliche berücksichtigt. Soweit wie möglich wurden dabei auch stratifizierte Analysen für jüngere (0-11 Jahre) und ältere Kinder und Jugendliche (12-17 Jahre) vorgenommen (Teilziel 4). Unterschiede in der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen für Post-COVID Patientinnen und Patienten über die Zeit konnten in Arbeitspaket 1 nicht durchgeführt werden.

Bezüglich Teilziel 5 (Übergreifende Datenauswertungen, Synthesen) muss gesagt werden, dass eine zusammenfassende Einschätzung von Krankheitslast im Zusammenhang mit Long COVID/PCS nach wie vor nicht möglich ist. Es gab und gibt nur vorläufige Falldefinitionen zur Erfassung von Patientinnen und Patienten mit PCS. In den GKV-Analysen wurde ein PCS auf Basis von Krankheitsendpunkten betrachtet, die nach bisherigem Kenntnisstand und aktuellen Empfehlungen der WHO zu PCS bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen in Frage kommen können [1, 2, 9]. Zusammenhänge zwischen diesen Diagnosen mit dem im Januar 2021 eingeführten Diagnoseschlüssel U09.9! (Post-COVID-19-Zustand) nach ICD-10-GM waren sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen nur gering ausgeprägt. Die in den GKV-Analysen verwendeten Modelle haben daher stets geschätzte Neuerkrankungsraten auf Basis der vorab ausgewählten Diagnosen zwischen sicher infizierten Personen relativ zur Vergleichsgruppe der nicht infizierten Versicherten bzw. der Influenza-Kontrollkohorte der ersten Jahreshälfte 2018 in Bezug gesetzt um indirekt mit PCS assoziierte Krankheitslast zu messen.

## **6.2. Arbeitspaket 2: Ausbau der Wissenschaftskommunikation zu Post COVID-19 am RKI**

In Arbeitspaket 2 konnten alle Teilziele erreicht werden. Die Freischaltung des projekteigenen Webauftritts (Teilziel 1) stellte der einen wichtigen Meilenstein (Meilenstein 1) des Vorhabens

dar. Die Freischaltung verzögerte sich vom ersten auf das dritte Quartal 2022, da die Projektkoordinatorin (Frau Silva de Almeida) aufgrund einer arbeitsvertraglichen Bindung erst zum 15. Februar an das RKI wechseln konnte.

Die begleitende Öffentlichkeitsarbeit, Bereitstellung von Fachinformationen zu Long COVID/PCS und wissenschaftliche Unterstützung von Informationsangeboten für die Öffentlichkeit wurde im Projektverlauf fortlaufend in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern innerhalb und außerhalb des RKI umgesetzt. Eine Herausforderung ergab sich zeitweise dadurch, dass zunächst parallel Informationsangebote durch die BZgA und das BMG entwickelt wurden, die jedoch im Rahmen der BMG-Initiative Long COVID zusammengeführt wurden. Für die fortlaufend notwendigen systematischen Literaturrecherchen zur Epidemiologie und zu den gesellschaftlichen Auswirkungen von Long COVID/PCS erwiesen sich Synergien mit dem im RKI zeitgleich durchgeführten und aus RKI Eigenmitteln finanzierten systematischen Evidenzsynthesen zu Long COVID/PCS als außerordentlich hilfreich.

Die Befragung von Gesundheitspersonal zu Versorgungserfahrungen und Informationsbedarf im Zusammenhang mit Long COVID/PCS wurde wie geplant in Zusammenarbeit zwischen dem RKI und dem Institut für Allgemeinmedizin an der Charité durchgeführt. Abweichend vom Projektantrag wurde in Zusammenarbeit mit der KBV eine voll anonymisierte Online-Befragung durchgeführt, um möglichst allen an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden haus- und kinderärztlich tätigen Ärztinnen und Ärzte die Chance einer Teilnahme zu ermöglichen. Die Auswertung und Ergebnisaufbereitung der Befragung erfolgten wie geplant bis zum im zweiten Quartal 2023 (Meilenstein 2). Entgegen der ursprünglichen Planung wurde auf die Durchführung einer zweiten Welle verzichtet. Das hatte zwei Gründe. Zum einen hatte sich der Start der ersten Befragungswelle aufgrund der umfangreichen Vorarbeiten und notwendigen Absprachen mit Fachgesellschaften, Berufsverbänden und der KBV um von Juni auf September 2022 verschoben. Zum anderen ließen die Ergebnisse der ersten Befragungsrunde eine dringliche Verbesserung der haus- und kinderärztlichen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit LC/PCS erkennen. Entsprechend wurde entschieden, in der verbliebenen Projektzeit auf Diskussion und Publikation der Befragungsergebnisse und den Ausbau versorgungsrelevanter Forschung zu Long COVID/PCS in Arbeitspaket 3 mit Kooperationspartnerinnen und Kooperationspartnern innerhalb und außerhalb des RKI zu fokussieren.

### **6.3. Arbeitspaket 3: Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern auf nationaler und internationaler Ebene**

Die Veröffentlichung eines Positionspapiers (Meilenstein 4) im Rahmen von Arbeitspaket 3, das ursprünglich für das zweite Quartal 2023 geplant war, ist bereits im letzten Quartal 2022 durch die Veröffentlichung des Artikels „Long COVID – eine Herausforderung für Public Health und Gesundheitsforschung“ im Epidemiologischen Bulletin des RKI erfolgt.

Der Vernetzungsaufbau innerhalb Deutschlands und international war aufgrund der zahlreichen unterschiedlichen Gruppen parallel zu eigenen Aufgaben und Forschungsaktivitäten sehr schwierig und erst ab Juli 2023 kam ein Netzwerk Long COVID innerhalb Deutschlands mit Fokus auf Harmonisierung von Definitionen und Instrumenten sowie Fokus auf Etablierung von gemeinsamen Forschungsprojekten und Forschungsinfrastruktur zustande. Die Fortsetzung dieser Aktivitäten wurde unterbrochen, weil die Anschlussförderung nicht unmittelbar erfolgen konnte und somit keine Kontinuität in der Projektkoordination gegeben war. Auch für die externen Kooperationspartnerinnen und Kooperationspartner war die Zusammenarbeit durch ungesicherte Forschungsförderung erschwert. Dennoch war die Zusammenarbeit erfolgreich, indem Forschungsbedarfe und gemeinsame Forschungsansätze zu Long COVID/PCS eindeutig identifiziert und gemeinsame Forschungsvorhaben bereits beantragt werden konnten. Die umfasst zwei Anträge im Forschungsprogramm des BMBF zur „Förderung von interdisziplinären

Projekten zur Entwicklung und Erprobung von neuen Ansätzen der Datenanalyse und des Datenteilens in der Long-/Post-COVID-Forschung“ (Ausschreibung vom 07.09.2023) sowie einen Antrag im Förderungsprogramm des BMG „Funding Initiative Research and Strengthening of Patient Care for Post-Acute Sequelae of COVID-19 (Long-COVID)“ mit Fokus auf Kinder und Jugendliche mit Long COVID/PCS (s. Punkt 7, Ergebnisse). Hierbei kam auch dem Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und BZgA, RKI und ÖDG sowie RKI und primärärztlicher Versorgung sowie klinischer Forschung zu Long COVID und Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) große Bedeutung zu, z. B. im Austausch mit Forschungsgruppen zu Long COVID im NAPKON/NUM sowie zu Long COVID und postviralen Syndromen wie ME/CFS.

Im Rahmen von Arbeitspaket 3 wurde die Durchführung einer RKI-eigenen Webseminar-Reihe zu Long COVID/PCS (Meilenstein 5) anders umgesetzt als ursprünglich angedacht. Im Netzwerks Long COVID bestand Konsens, dass ein Austausch auf Arbeitsebene zu laufenden Projekten, Projektideen und zur Identifizierung von Forschungslücken als Grundlage für zukünftige Zusammenarbeit gegenüber rein wissenschaftlichen Veranstaltungen präferiert wurde (s. Abschnitt 7.3).

Es ist hervorzuheben, dass sich in der internationalen Ebene im Long COVID Public Health Netzwerk der Europäischen Kommission die Schwerpunktsetzung zu Forschungsbedarfen und Forschungsstrategie internationale Zusammenarbeit eine ganz ähnliche Entwicklung zeigt ähnliche Entwicklung wie in Deutschland. Der Fokus der Zusammenarbeit liegt auf der Zusammenführung von Forschungsaktivitäten, Weiterentwicklung von Falldefinitionen und Harmonisierung von Erhebungsmethoden sowie der Ausbau von kontinuierlichen Datengrundlagen zur Etablierung einer versorgungsrelevanten Forschung zu Long COVID/PCS und Postinfektions-Syndrome (post-acute infection syndromes, PAIS).

## **7. Ergebnisse**

### **7.1. Arbeitspaket 1: Ausbau der Public-Health-Forschung zu Post COVID 19 am RKI mit Analysen von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung**

Die erste Analyse von Daten des Jahres 2020 zeigte, dass bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern und Jugendlichen mehr als drei Monate nach einer COVID-19-Infektion häufiger neue Symptome und Erkrankungen diagnostiziert wurden als in den Kontrollkohorten. Signifikante Zusammenhänge mit COVID-19 wurden auch bei milden Verläufen von COVID-19 sowohl für physische als auch psychische Erkrankungen sowie für eine Vielzahl unterschiedlicher Organsysteme und Symptomkomplexe beobachtet.

Die Stärke der Assoziation nahm mit zunehmendem Schwere- bzw. Behandlungsgrad (ambulante, stationäre, intensivmedizinische Behandlung) von COVID-19 zu, relative Unterschiede in den Neuerkrankungsraten (Incidence Rate Ratios) waren bei Erwachsenen am deutlichsten ausgeprägt für Riech- und Schmeckstörungen, Fieber und Atemnot, bei Kindern und Jugendlichen Unwohlsein und Ermüdung (ICD-10-GM-Code: R53), Husten sowie Hals- und Brustschmerzen. Die Diagnose einer Myalgischen Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ICD-10-GM-Code: G93.3) wurde bei Erwachsenen, nicht jedoch bei Kindern und Jugendlichen signifikant häufiger in der COVID-Kohorte als in der Kontrollkohorte gestellt.

Bei der zweiten Analyse wurde geprüft, ob Autoimmunerkrankungen bei Personen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion signifikant häufiger diagnostiziert werden (stationäre Diagnose oder ambulante Diagnose in zwei unterschiedlichen Quartalen) als bei nicht infizierten Kontrollpersonen. Die minimale Nachbeobachtungszeit seit Infektion wurde im Sinne der Definition von Post-COVID-19-Syndrom auf 3 Monate festgelegt. Insgesamt konnte der Nachbeobachtungszeitraum bis zum 30. Juni 2021 erweitert werden. Autoimmunprozesse stellen

einen der möglichen Krankheitsmechanismen für postakute gesundheitliche Langzeitfolgen von COVID-19 dar. Große kontrollierte Studien zur Assoziation zwischen COVID-19 und einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen lagen kaum vor. Insgesamt 640.000 Personen mit labormedizinisch nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion im Jahr 2020 und Nachbeobachtungszeit zwischen drei und 15 Monaten wurden je drei nicht infizierte Personen zugeordnet, die hinsichtlich Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Nachbeobachtungszeit vergleichbar waren. Unter Berücksichtigung von vorab ausgewählten Autoimmunerkrankungen wurden für die COVID-19-Kohorte und die Kontroll-Kohorte Raten neu dokumentierter Autoimmunerkrankungen (Inzidenzraten, IR) bezogen auf 1.000 Personenjahre berechnet ebenso wie die „Incidence Rate Ratios“ (IRR) als Maß für die Stärke der Assoziation zwischen COVID-19 und neu diagnostizierten Autoimmunerkrankungen.

Insgesamt lag die Rate neu diagnostizierter Autoimmunerkrankungen rund 43% höher in der COVID-19-Kohorte (IR = 15.05, 95% KI: 14.69-15.42) als in der Kontrollkohorte (IR = 10.55, 95% KI: 10.25-10.86). Nach Untergruppen stratifizierte Analysen zeigten, dass diese Ergebnisse durch Geschlecht und Alter nicht wesentlich modifiziert wurden. Die höchsten IRR wurden für Autoimmunerkrankungen beobachtet, die mit Entzündungen der kleinen Gefäße einhergehen, z. B. Wegenersche Granulomatose (IRR = 2.51, 95% CI = 1.42-4.46) oder Morbus Behçet (IRR = 2.42, 95% CI = 1.10-5.35). Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Beobachtungen aus der Grundlagenforschung, wonach Autoimmunprozesse zu den möglichen Mechanismen für gesundheitliche Langzeitfolgen von COVID-19 zählen. Auch für Neurodermitis konnten mehr neue Diagnosen nach einer SARS-CoV-2 Infektion gefunden werden. Die Basisperiode um inzidente Erkrankungen zu erfassen betrug 1 Jahr.

In einer dritten Analyse wurde die Persistenz von Post-COVID-Symptomen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen untersucht. Ausgehend von SARS-CoV-2-Fällen des Jahres 2020 wurde die Kohorte bis September 2021 nachverfolgt, womit sie die ersten zwei SARS-CoV-2-Wellen einschließt. Zur Absicherung der Ergebnisse wurden negative Kontrollendpunkte verwendet, um die mögliche Aufdeckung weiterer bereits vorhandener Symptome/Erkrankungen nach Infektion zu kontrollieren (Detection Bias).

Bei Erwachsenen verloren sich die Post-COVID Symptome der meisten Betroffenen gemessen an den in der Definition der WHO beschriebenen Komplexen (Erschöpfung, Kurzatmigkeit, Kognitive Einschränkungen) innerhalb von 18 Monaten. Schwerwiegendere Symptome wie ME/CFS waren in der COVID Gruppe weit häufiger und persistierten länger als in der Kontrollgruppe ohne bekannte SARS-CoV-2 Infektion. Im Jahr 2021 waren im Vergleich zu 2020 weit mehr Diagnosen für Chronisches Fatigue-Syndrom (ICD-10-GM-Code: G93.3) in der Kontrollgruppe ohne SARS-CoV-2 Infektion dokumentiert. Dies mag mit dem zunehmenden Bewusstsein für diese Erkrankung in der Ärzteschaft zusammenhängen. Im Vergleich zur Influenzakoohorte aus der ersten Hälfte des Jahres 2018 (die Influenzawelle des Jahres 2017/2018 verlief bis Mitte des Jahres 2018 besonders schwer) traten die Unterschiede bei Post-COVID spezifischen Symptomen weniger deutlich hervor als in der kontemporären Kontrollgruppe nicht mit SARS-CoV-2 infizierter Personen. Seltene Organschädigungen waren in der COVID-19-Gruppe weit häufiger als in den Kontrollgruppen von nichtinfizierten- oder mit Influenza infizierten Kontrollpersonen. Die Persistenz der Symptome ähnelte sich zwischen COVID-19 und Influenza Gruppe, wobei der initial betroffene Anteil der COVID-19-Infizierten größer war.

Kinder und Jugendliche mit einer Infektion des Wildtyps des SARS-CoV-2-Virus waren häufiger von COVID-19-Symptomen betroffen als jene in der Kontrollgruppe. Die Persistenz zeigte sich jedoch für die meisten betrachteten Symptome ähnlich. Lediglich Erschöpfung, seltenere aber schwerwiegende Erkrankungen wie ME/CFS und die Gruppe der systementzündlichen Erkrankungen waren persistenter. Der Verlauf war für Kinder unter 12 Jahre milder als für

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren. Weniger als 1 von 10 Kindern und Jugendlichen mit Erschöpfung und/oder Riech-/Schmeckstörungen bei Erkrankung mit COVID-19 litt ein Jahr nach Infektion noch darunter. Dies betrifft weniger als 1 von 500 Kindern und Jugendlichen mit SARS-CoV-2-Infektion. Im Vergleich zu Befragungsdaten etwa der CLoCk Studie zeigen GKV Routinedaten ein weit positiveres Bild der Genesung. Dies kann an einer Negativselektion der Befragungsteilnehmenden und/oder einer Verbesserung der Symptomatik in den subklinischen Bereichen liegen.

## **7.2. Arbeitspaket 2: Ausbau der Wissenschaftskommunikation zu Post COVID-19 am RKI**

Die projekteigene Webseite ging als Unter-Domain der RKI-Webseite am 21. Juli 2022 online ([www.rki.de/long-covid](http://www.rki.de/long-covid)) und führt seitdem Projektergebnisse, die vom RKI bereit gestellten Fachinformationen ([Long COVID FAQs](#)) sowie Ergebnisse weiterer am RKI durchgeführter Arbeiten zu Long COVID/PCS zusammen. Der Launch wurde von einer Social-Media-Kampagne begleitet, woraufhin das Portal knapp 1.300 Zugriffe in der auf den Launch folgenden KW (30, 2022) erfuhr. Nach dem anfänglichen Schub an Zugriffen, hat sich die Besuchszahl auf durchschnittlich 370 Besuche pro Woche stabilisiert. Der komplette Inhalt des Webauftritts ist seit dem 23. November 2022 auch auf Englisch verfügbar.

Drei Unterseiten sind im Webauftritt angesiedelt. Die erste Unterseite stellt das BMG-Projekt Post-COVID-19 vor, inklusive detaillierter Angaben zur GKV-Daten-Analyse (Arbeitspaket 1) und zur Befragung der Gesundheitspersonal zu Long COVID/PCS (Arbeitspaket 2). Eine zweite Unterseite wurde zur Darstellung der durch den 9-Punkte-Plan am RKI geförderten systematischen Evidenzsynthesen zu Symptomen und langfristigen Folgen von Long COVID/PCS erstellt. Neben allgemeinen Informationen über das Projekt bietet diese Unterseite auch Ergebnisvisualisierungen in Form von Evidence Maps und ein interaktiv nutzbares institutionelles Studien- und Ergebnisrepositorium für die Fachöffentlichkeit. Als letztes wurde die Unterseite „Erweiterte Möglichkeiten der Literaturrecherche zu Long COVID“ im November 2022 freigeschaltet. Auf der Seite sind spezialisierte Suchinstrumente für Long COVID-Literatur zu finden. Diese Tools wurden aus einer Zusammenarbeit der Long COVID-Gruppe des RKI, dem COVID-19 Service der ZB MED – Informationszentrum Lebenswissenschaften („preVIEW“) und dem Narrativen Service des Fachinformationsdienstes Pharmazie („PubPharm“) entwickelt. Die über die Projekt-Webseite verfügbaren Fachinformationen wurden im Projektzeitraum fünfmal ausführlich überarbeitet, um aktuelle Informationen und Erkenntnisse zu Long COVID zu vermitteln.

Entwicklung und Aktualisierungen der Projekt-Website mit Fachinformationen zu Long COVID/PCS waren auch ein wichtiger Beitrag für die Entwicklung und Überarbeitung von Informationsangeboten an die Öffentlichkeit. Im Rahmen der BMG-Initiative Long COVID unterstützte das RKI-Projektteam mit wissenschaftlichen Fachinformationen über Arbeitspaket 2 des Vorhabens die Entwicklung und Aktualisierung des Informationsportals ([www.bmg-longcovid.de](http://www.bmg-longcovid.de)), welches im Juli 2023 erstmals freigeschaltet wurde. Auch die im Informationsportal zusammengeführten, zuvor parallel von der BZgA über die BZgA-Landing-Page und vom BMG über das Gesundheitsportal (<https://gesund.bund.de/>) angebotenen Informationen zu Long COVID/PCS für die Öffentlichkeit waren entsprechend im Jahre 2022 durch das Vorhaben wissenschaftlich unterstützt worden. Die Zusammenarbeit zwischen RKI und BZgA wurde im Rahmen des 72. Kongress des Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes e. V. (BVÖGD) Ende April 2023 in Form eines Posters vorgestellt (s. Punkt 10: Verbreitung und Vorstellung der Projektergebnisse). Im Kontext der Long COVID Initiative des BMG und der dazugehörigen Webseite [www.bmg-longcovid.de](http://www.bmg-longcovid.de), wurden wie bereits für die BZgA-Landing-Page die inhaltliche Ausgestaltung der neuen Webseite unterstützt. Da [www.longcovid-info.de](http://www.longcovid-info.de) zu Ende 2023 eingestellt wurde, wurde die Zusammenarbeit mit der BZgA im Oktober 2023 abgeschlossen.

Über die bundesweite Befragung von Hausärztinnen und Hausärzten, Kinderärztinnen und Kinderärzten konnten wichtige Einblicke in Risikowahrnehmung, Informationsbedarf und Herausforderungen in der Primärversorgung von Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID gewonnen werden. Insgesamt gingen 1.461 gültige Antworten ein. Nach Ausschluss von Fragebögen, die durch Angehörige anderer Gesundheitsberufe oder auch Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen ausgefüllt worden waren, verblieben gültige Rückmeldungen von N=885 kassenärztlich tätigen Hausärztinnen und Hausärzten (Rücklaufquote bezogen auf die Gesamtheit aller in Deutschland kassenärztlich niedergelassenen Hausärztinnen und Hausärzte: 2,1 %). Von diesen gaben N=819 oder rund 93 % der Hausärztinnen und Hausärzte an, bereits Patientinnen und Patienten mit Long COVID/PCS versorgt zu haben. Insgesamt erhielten wir gültige Fragebögen von N=132 Kinderärztinnen und Kinderärzten, von denen N=90 oder rund 68 % angaben, bereits Kinder und Jugendliche mit Long COVID/PCS versorgt zu haben. Eine erste Analyse der Ergebnisse fokussierte auf die Gruppe der niedergelassenen Hausärztinnen und Hausärzte insgesamt 63,3% der der Hausärztinnen und Hausärzte halten Long COVID/PCS für ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem, welches mit starken Belastungen für die betroffenen Patientinnen und Patienten und Auswirkungen auf ihren Alltag einhergeht. 92,3 % auf Versorgungsbarrieren stießen, besonders aufgrund langer Wartezeiten und knapper Kapazitäten. Fast alle HÄ (98,3 %) suchten Informationen zu Long COVID/PCS, vor allem in Fachzeitschriften, im Austausch mit Kolleginnen und Kollegen sowie beim RKI. Ein Manuskript zur Publikation dieser Ergebnisse wurde im November 2023 bei der Zeitschrift für Allgemeinmedizin (ZfA) eingereicht, nach Begutachtung umfassend überarbeitet und im März 2024 zur Publikation angenommen. Die Publikation erfolgte im Juni 2024 (Gubernath et al. 2024, s. Publikationsverzeichnis). Eine separate Auswertung und Publikation von Befragungsergebnissen für die Zielgruppe der Kinderärztinnen und Kinderärzten ist geplant. Ethikvotum, Studienprotokoll, Fragebogen und Studieninformationen für teilnehmende Ärztinnen und Ärzte sind diesem Sachbericht zum Abschluss des Vorhabens in Anlage 2-5 beigelegt.

### **7.3. Arbeitspaket 3: Ausbau der Zusammenarbeit zwischen RKI und Partnern auf nationaler und internationaler Ebene**

In Arbeitspaket 3 erfolgte der schrittweise Aufbau von Forschungsk Kooperation zu Long COVID/PCS. Hierzu wurden im ersten Förderungsjahr zahlreiche Sondierungsgespräche durchgeführt. Im zweiten Förderungsjahr konnte auf dieser Basis eine Zusammenarbeit im Long COVID-Forschungsnetzwerk in Deutschland unter Beteiligung von Forschungsgruppen innerhalb und außerhalb des RKI etabliert werden. Parallel dazu wurde die RKI-Projektgruppe in internationale Public Health Netzwerke zu Long COVID/PCS eingebunden. Im Folgenden sind wesentliche Aktivitäten und erzielte Ergebnisse aus Arbeitspaket im Einzelnen gelistet:

#### **Sondierungsgespräche**

Februar 2022: Entwicklung und Durchsetzung eines semantischen Konzepts für die Suche von Pre-Print-Artikeln zu Long-COVID über die Plattform ZB MED in Kooperation mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des ZB MED und dem Institut für Informationssysteme der Technische Universität Braunschweig.

22.03.2022: Treffen mit Prof. Dr. med. Martin Scherer, Dr. med. Dagmar Lühmann Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE); Prof. Scherer, Präsident der Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

März 2022 zwei Fachbesprechungen – DACH – mit Vertretern der Bundesministerien und anderer regierungsnaher Institutionen im Bereich Public Health aus Deutschland, der Schweiz und Österreich. In den Gesprächen haben sich die Landesvertretungen zu Problemlagen und Herausforderungen zur Long COVID-Versorgung ausgetauscht.

02.05.2022: Kooperationsgespräch mit externen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus anderen nationalen Long- / Post-COVID Projekten: Prof. Dr. med. Ildikó Gágyor -> Institut für Allgemeinmedizin Uni Würzburg; Dr. Christian Förster in Vertretung von Prof. Dr. med. Stefanie Joos -> Universitätsklinikum Tübingen; Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz -> Institut für Allgemeinmedizin, Universität Kiel

20.06.2022: Sondierung Zusammenarbeit, Monitoring Post-Covid, Deutsche Stiftung für Allgemeinmedizin – Initiative Deutscher Forschungspraxennetze (DESAM ForNet) / RKI und Charité: Dr. Leonor Heinz (DESAM ForNet und HÄV)

23.06.2022, 08.09.2022 und 24.03.2023: Umsetzung, Verbreitung und Ausbau der Haus- und Kinderärztebefragung von Gesundheitspersonal mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), Dr. Bernhard Gibis, Dr. Anke Schliwen und Kathrin Taubert

02. August 2023 – Austausch mit dem U.S. Department of Health and Human Services zur Long COVID auf Einladung von Referat L6 des Bundesministeriums für Gesundheit. Teilnehmende aus der Long COVID Gruppe: Dr. Giselle Sarganas, Dr. Agata Mikolajewska und John Gubernath.

Teilnahme am Long COVID Steuerungskreis des Bundesministeriums für Gesundheit am 21. Februar, 14. April, 06. Juni und 07. Juli 2023. Teilnehmende aus der Long COVID Gruppe des RKI: Dr. Giselle Sarganas, John Gubernath und Maria Silva de Almeida

26.02.2024 - Online Meeting mit dem BMG zur Abstimmung des NELC Surveys zu Projektanträge: Identification of research needs and priorities; Case definition for LC; Surveillance system; Social and Economic Consequences of LC; International collaboration on LC; Guidelines, clinical recommendations, good clinical practice; Professional training for healthcare staff

### **Long COVID Forschungsnetzwerk**

Austausche des Netzwerks fanden monatlich vom 06. Juli bis 22. November 2023 statt. In jedem Meeting wurden zwei Kurzvorträge gehalten, wo die Forscherinnen und Forschern ihre Studien vorstellten und Feedback aus dem Plenum erhielten.

Das Netzwerk zählt 43 Teilnehmende: Arbeitsgruppen und Institutionen umfassten das NAPKON/NUM, NAKO Gesundheitsstudie, verschiedene universitäre Partnerinnen und Partner aus Versorgungsforschung, Rehabilitationsforschung, klinischer Forschung, ÖGD sowie Vertreterinnen und Vertreter von Krankenkassen und aus verschiedenen Fachbereichen des RKI.

### **Folgende Themen wurden in den Meetings vorgestellt:**

„Post-COVID-Forschung in NAPKON“ – Frau Karin Fiedler, Universitätsklinikum Köln; Prof. Dr. med. Thomas Bahmer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Frau Margarete Scherer, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

„EPILOC-Studien“ – Prof. Dr. med. Winfried Kern, Uniklinikum Freiburg

„Interventionsstudie mit Prednison und Vitamin B Komplex“ – Dr. med. Christian Förster, Universitätsklinikum Tübingen

„Ergebnisse zur Re-Infektion Studie“ – Frau Sophie Diexer, Universitätsmedizin Halle

„Vorstellung: Repositorium für Studien und Tools“ – Frau Maria Silva de Almeida für das RKI Post-COVID Team

"COVID-19 outcome prediction using machine learning - A perspective on the Lower Saxony MWK COVID-19 biobank data" – Dr. Maximilian Schieck, Medizinische Hochschule Hannover und Prof. Dr. Prasenjit Mitra, L3S Research Center

"COViK/VELoCO: Deutschlandweite Fall-Kontrollstudie zur Wirksamkeit der COVID-Impfstoffe gegen schwere COVID-19-Erkrankung und Long COVID" – Dr. Caroline Peine, FG 33 – Impfprävention, Robert Koch-Institut

„OptiCIRS – Patientenfeedback-Projekt. Techniker Krankenkasse.“ – Frau Dagmar Lüttel, Techniker Krankenkasse; Frau Kathrin Dornieden, Institut für Patientensicherheit und Teamtraining

„Erweiterte Möglichkeiten der Literaturrecherche zu Long COVID“ – Frau Katharina Heldt, MF 4 Fach- und Forschungsdatenmanagement / Bibliothek, FG25 Long COVID Projekt, Robert Koch-Institut; Prof. Dr. Juliane Fluck, Informationszentrum Lebenswissenschaften – ZB MED; Dr. Hermann Kroll, Institute for Information Systems (IfIS) – Technische Universität Braunschweig

### **Weitere (bilaterale) Gespräche und Projekttreffen mit Partnerinnen und Partnern des Netzwerks**

Ab März 2022 regelmäßige Gespräche mit PD Dr. med. Nicole Töpfer (Universitätsklinikum Dresden, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI); Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ); Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)) zur Erweiterung der Stichprobe in Arbeitspaket-2 (Befragung von Gesundheitspersonal) auf die Zielgruppe der niedergelassenen Kinderärztinnen und Kinderärzte und gemeinsame Kooperationsanträge zu Long COVID/PCS bei Kindern und Jugendlichen

Teilnahme an dem Projekttreffen des Projekts „OptiCIRS – Patientenfeedback“ der Techniker Krankenkasse am 04. Juli 2023 und in der Sitzung zur Konstituierung des Projektbeirats am 04. Oktober 2023 und am 19. Februar 2024. Teilnehmende aus der Long COVID Gruppe des RKI: Dr. Giselle Sarganas, Katharina Heldt und Hanna Buck.

### **Aus dem Netzwerk entstandene gemeinsame Projektanträge**

Dezember 2023 – BMBF (Richtlinie zur Förderung von interdisziplinären Projekten zum Thema Entwicklung und Erprobung von neuen Ansätzen der Datenanalyse und des Datenteilens in der Long-/Post-COVID-19-Forschung, Bundesanzeiger vom 07.09.2023) -Antrag aus dem RKI (Abt. 2, MF4; P5) mit Kooperationspartnern (FU Berlin, NAKO Gesundheitsstudie; Universität Freiburg; Institut für die Kassenärztliche Versorgung (Zi)): „Estimating the long-term public health burden of Long COVID“ (Quo Vadis Long COVID)

Dezember 2023 – BMBF (Richtlinie zur Förderung von interdisziplinären Projekten zum Thema Entwicklung und Erprobung von neuen Ansätzen der Datenanalyse und des Datenteilens in der Long-/Post-COVID-19-Forschung, Bundesanzeiger vom 07.09.2023) -Antrag NAPKON Gesamtkoordination mit verschiedenen universitären Partnern (LoS vom RKI): „National Post-COVID Dataset“ (NAPCODE) Hauptantragstellerin Dr. Ramsia Geisler, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, NAPKON Gesamtkoordination

Mai 2024 – BMG (Funding Initiative Research and Strengthening of patient care for post-acute sequelae of COVID-19 (Long-COVID)) - Antrag Pediatric Network for Care and Clinical Research on Post-Acute Sequelae of COVID-19 (Long COVID), similar Post-Acute Infection Syndromes, and ME/CFS (PAEDNET LONG COVID) Hauptantragstellerin Prof. Dr. Uta Behrends

### **Ausbau der Wissenschaftlichen Zusammenarbeit – Dokumentation durch Publikationen**

In Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Kooperationspartnerinnen und Kooperationspartnern innerhalb und außerhalb des RKI konnten systematische Evidenzsynthesen zur Epidemiologie von Long COVID/PCS weiter ausgebaut werden. Die Arbeiten selbst wurden nicht über das Vorhaben, sondern aus Eigenmitteln des RKI oder im Kontext anderer Forschungsvorhaben zu Auswirkungen der COVID-Pandemie in Deutschland gefördert. Es entstanden jedoch sehr wichtige Synergien mit dem Vorhaben, die zur Erreichung der Vorhabenziele in Teilprojekt 2 und Teilprojekt 3 beigetragen haben und wichtige Grundlagen für eine kontinuierliche evidenzbasierte Wissenschaftskommunikation zu Long COVID/PCS gelegt haben.

Franco JVA, Garegnani LI, Metzendorf MI, et al. Post-covid-19 conditions in adults: systematic review and meta-analysis of health outcomes in controlled studies. *BMJ Med.* 2024 Jan 29;3(1): e000723. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000723. eCollection 2024. PMID: 38293681

Franco JVA, Garegnani LI, Oltra GV, et al. Short and Long-Term Wellbeing of Children following SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 3;19(21):14392. doi: 10.3390/ijerph192114392. PMID: 36361269

Franco JVA, Garegnani LI, Oltra GV, et al. Long-Term Health Symptoms and Sequelae Following SARS-CoV-2 Infection: An Evidence Map. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 11;19(16):9915. doi: 10.3390/ijerph19169915. PMID: 36011562; PMCID: PMC9408764

Lammers N, Beese F, Hoebel J, et al. Social Inequalities in Long-Term Health Effects After COVID-19-A Scoping Review. *Int J Public Health.* 2024 Feb 7;69:1606739. doi: 10.3389/ijph.2024.1606739. PMID: 38384747; PMCID: PMC10878999.

Müller SA, Isaaka L, Mumm R, et al. Prevalence and risk factors for long COVID and post-COVID-19 condition in Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2023 Nov;11(11): e1713-e1724. doi: 10.1016/S2214-109X (23)00384-4. PMID: 37858583

### **Teilnahme an internationalen Expertinnen- und Expertentreffen**

Das Network of Expertise on Long COVID (NELC) kam bislang in fünf Videokonferenzen zusammen. Vorsitz: DG Sante. Vertreterinnen und Vertreter von neun Mitgliedstaaten nahmen an den Sitzungen teil, zusammen mit Vertreterinnen und Vertretern der WHO, OECD, DG ECFIN, DG RTD und des Cohort Coordination Board (CCB), dass die von Horizont Europa finanzierten Projekte zu COVID 19 koordiniert. Dr. Christa Scheidt-Nave nahm als Vertreterin der Long COVID-Gruppe des RKI an den ersten 4 Gesprächen teil und Dr. Giselle Sarganas nahm an dem 5. Gespräch teil.

International Paediatric Post-Covid Condition in Children Collaboration (IP4C). Die Gruppe besteht aus Forscherinnen und Forschern, Kinderärztinnen und Kinderärzten, Gesundheitsfachkräften sowie Betroffenen und hat als Ziele die Entwicklung einer internationalen Leitlinie zum Post-COVID-19-Zustand, die Förderung kollaborativer Forschungsprojekten und die Entwicklung eines „Core-Outcome-Sets“ sowie einer internationalen Falldefinition zu Long COVID bei Kindern und Jugendlichen. Gespräche fanden am 20. Februar, 06. April, 21. Juni 2022 und 29. März 2023 statt. Dr. Christa Scheidt-Nave und Dr. Christina Poethko-Müller nahmen als Vertreterinnen der Long COVID-Gruppe des RKI an diesen Gesprächen teil.

WHO Post COVID-19 Condition Case Definition for Children and Young People. Mitwirkung von Dr. Christa Scheidt-Nave als Expertin für die Entwicklung einer vorläufigen Falldefinition vom Post-COVID-Zustand bei Kindern und Jugendlichen. Eine Expertinnen- und Expertenrunde fand als Online-Konferenz am 13. September 2022 statt. Es folgte eine schriftliche Bewertungsrunde

der von der WHO-Gruppe zusammengestellten Kernaussagen über einen Online-Fragebogen. Die daraus resultierende vorläufige Definition wurde am 16. Februar 2023 veröffentlicht.

Teilnahme an Focus Group der US-Amerikanischen „National Academies of Science“ (USA-NAS) zur vorläufigen Definition von Long COVID. Sieben Fokus-Gruppen fanden zwischen 26. April und 08. Mai 2023 statt. Dr. Christina Poethko-Müller nahm als Vertreterin der Long-COVID-Gruppe des RKI an der Fokus-Gruppe für Forscherinnen und Forschern am 26. April 2023 teil.

Teilnahme an Meetings der WHO - Post COVID-19 condition (PCC) Monthly research updates. Dr. Giselle Sarganas nahm als Vertreterin der Long-COVID Gruppe des RKI am 11. April, 5. September, 11. Oktober, 7. November 2023 teil.

Teilnahme am Population Health Information Research Infrastructure (PHIRI) rapid exchange Forum zu Long COVID. Im Rahmen eines europäischen Forschungsprojektes zum Aufbau einer europäischen Plattform für Gesundheitsinformationen (PHIRI) [www.phiri.eu](http://www.phiri.eu) wurden im Projektzeitraum vier kurze Bestandsaufnahmen zum Stand der Forschung und der Maßnahmen zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Long COVID durchgeführt, an der sich das RKI beteiligt hat. Bei dem Austausch sind neben allen EU-Mitgliedsstaaten auch das ECDC sowie JRC und die OECD vertreten.

Treffen mit Vertretern der Children and Young People with Long COVID (CLOCK)-Studie. Vertreter: Prof. Sir Terence Stephenson, Prof. Roz Shafran, PhD, University College London (Mittwoch, 08. Dezember 2021 und Donnerstag, 20. Januar 2022). Teilnehmende: Prof. Dr. med. Jochen Schmitt, Dr. med. Martin Rössler, ZEGV, Universitätsklinikum Dresden; Dr. med. Nicole Töpfner, Universitätskinderklinik, Universitätsklinikum Dresden; Dr. med. Christa Scheidt-Nave, RKI.

## **Veranstaltungen und Workshops**

### **Eigene Veranstaltungen:**

24. November 2022 – Informationsveranstaltung „Erweiterte Möglichkeiten der Literaturrecherche zu Long COVID“. Die Veranstaltung wurde im Online-Seminar-Format durchgeführt. Das Programm umfasste Vorträge zur systematischen Evidenzsynthese zu Long COVID, die dadurch entwickelten Evidence Maps und das damit verbundene Data-Repository; dem Long COVID-Klassifikator der semantischen Suchmaschine preVIEW: COVID-19; und den voreingestellten Suchen zu Long COVID im Narrative Service der PubPharm-Datenbank. An der Veranstaltung haben 83 Personen teilgenommen.

### **Teilnahme an externen Veranstaltungen**

Ergebnisse des Projektes wurden in mehreren Kongressen und Veranstaltungen vorgestellt (s. Kongressbeiträge)

## **8. Gender Mainstreaming Aspekte**

Rücksicht auf geschlechterspezifische Unterschiede wird in allen Aktivitäten des Projekts genommen, um damit sicherzustellen, dass die Studienergebnisse gendergerecht aufbereitet werden können. Dies ist im Zusammenhang mit Long COVID besonders wichtig, weil Frauen nach bisherigen Erkenntnissen deutlich häufiger von Long COVID betroffen sind als Männer, jedoch die Ursachen und auch mögliche Verzerrungseffekte (z. B. gender-spezifische Unterschiede in der Wahrnehmung und Mitteilung von gesundheitlichen Beschwerden) noch unzureichend geklärt sind.

Darüber hinaus wurde darauf geachtet, dass eine gendergerechte und inklusive Sprache in allen Veröffentlichungen und Informationsmaterialien, die von der Gruppe produziert wurden, angewendet wurde.

## 9. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Das Projekt „Post-akute gesundheitliche Folgen von COVID-19“ (Akronym: Post COVID-19) wurde vom BMG über einen Zeitraum von 25 Monaten (Laufzeit: 01.12.2021-31.12.2023) gefördert. Hiermit sollte ein Beitrag zum Ausbau von Public Health Forschung und Wissenschaftskommunikation zu einem aktuellen Gesundheitsproblem mit noch nicht einschätzbaren Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung und die gesundheitliche Versorgung in Deutschland geleistet werden.

Das Vorhaben wurde federführend vom RKI in Zusammenarbeit mit drei externen Forschungsgruppen durchgeführt, die bereits zuvor erfolgreich mit dem RKI zusammengearbeitet hatten, über große Erfahrung im Bereich der Versorgungsforschung verfügen und in relevante Netzwerke eingebunden waren (z. B. Konsortium “Post-COVID-19 Monitoring in Routine Health Insurance Data“ (POINTED) als Teil des NUM, Post-COVID-19 Core Outcome Set ([PC-COS](#)) Study Groups) eingebunden waren [10-13].

Die Gliederung des Vorhabens in drei Arbeitspakete orientierte sich an Empfehlungen der Interministeriellen Arbeitsgruppe (IMA) Long-COVID im Oktober 2021 zur Stärkung und besseren Koordinierung der epidemiologischen und versorgungsrelevanten Forschung zu Long COVID/Post COVID Syndrom (PCS) sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen und zum Ausbau von Forschungsk Kooperationen in Deutschland und auf internationaler Ebene.

In Arbeitspaket 1 wurde erstmals in Deutschland ein großer Pool von GKV-Daten zur Durchführung gematchter retrospektiver Kohortenstudien zu Long COVID/PCS genutzt. Hiermit konnte untersucht werden, welche Gesundheitsprobleme bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen in Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion häufiger diagnostiziert werden, inwieweit sich Art und Stärke diese Zusammenhänge über die Zeit verändern, und in welchem Umfang sich Diagnosemuster bei Personen mit und ohne SARS-CoV-2 Infektion über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum entwickeln. Die Durchführung der Analysen wurde schrittweise und mit hohem methodischem Aufwand durchgeführt, z. B. im Hinblick auf die Definition von COVID-19 Kohorten mit gesicherter SARS-CoV-2 Infektion und kontemporären und historischen Kontrollkohorten. Bei Erwachsenen wurden zusätzliche Kontrollkohorten von Versicherten mitgeführt, die während der schweren Grippewelle 2017/2018 in der ersten Jahreshälfte 2018 mit Influenza diagnostiziert wurden. Vorbestehende Unterschiede in Gesundheitszustand und Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgung zwischen COVID-19 Kohorten und Kontrollkohorten wurden in den Analysen ebenso berücksichtigt wie mögliche Verzerrungen durch eine höhere Diagnose- oder Abklärungswahrscheinlichkeit bei Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu Personen in den Kontrollgruppen.

Die Ergebnisse in Arbeitspaket 1 zeigen, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen Zusammenhänge zwischen einer SARS-CoV-2 Infektion und zahlreichen neu diagnostizierten Gesundheitsproblemen bestehen, darunter unspezifische Symptomenkomplexe wie allgemeines Unwohlsein und Müdigkeit (ICD-10-GM-Code R53), aber auch schwerwiegende spezifische Syndrome wie das Chronische Fatigue-Syndrom (ICD-10-GM-Code G93.3) und chronische Krankheiten wie Autoimmunerkrankungen. Verlaufsanalysen mit einer längeren Weiterbeobachtungszeit von bis zu 18 Monaten nach SARS-CoV-2 zeigen, dass Zusammenhänge zwischen SARS-CoV-2 Infektion und neu diagnostizierten Gesundheitsproblemen zwar über die Zeit an Stärke abnehmen, aber ein insgesamt deutlich höheres Risiko für Personen mit SARS-CoV-2 Infektion im Vergleich zu Kontrollpersonen erkennbar bleibt. Das gilt auch für eine ganze Reihe

schwerwiegender Diagnosen, wobei sich charakteristische Unterschiede zwischen Erwachsenen, Jugendlichen und jüngeren Kindern zeigen. Bei Erwachsenen zeigte sich, dass auch Influenza mit einem im Vergleich zu nicht infizierten Kontrollpersonen erhöhten Risiko für zahlreiche neu diagnostizierte Gesundheitsprobleme einhergeht, auch wenn die Zusammenhänge mit Influenza in der Regel weniger ausgeprägt waren, als mit SARS-CoV-2.

Die Ergebnisse haben zu mehreren wissenschaftlichen Publikationen geführt, von denen drei nach Peer-Review in internationalen Fachzeitschriften und eine weitere als Preprint publiziert sind. Zwei weitere Publikationen befinden sich im Peer-Review-Verfahren und eine Publikation zu den Zusammenhängen zwischen SARS-CoV-2 Infektion und Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ist in Vorbereitung. Einschränkend ist zu beachten, dass zusammenfassende Analysen zur Krankheitslast im Zusammenhang mit Long COVID/PCS aus mehreren Gründen nicht möglich waren. Erstens sind Krankheitsbild und Krankheitsursachen von Long COVID/PCS nach wie vor unzureichend verstanden, so dass Falldefinitionen und Empfehlungen zur Berücksichtigung bestimmter Krankheitsbilder nach wie vor vorläufig sind. Für die GKV-Analysen wurden diejenigen Symptomenkomplexe und Krankheitsbilder ausgewählt, die bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen nach den existierenden Empfehlungen der WHO [2, 9, 14] als mögliche gesundheitliche Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2 Infektion berücksichtigt werden müssen. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen zeigte sich ein nur gering ausgeprägter Zusammenhang zwischen den ausgewählten und nach ICD-10-GM kodierten Diagnosen und dem im Januar 2021 in das ICD-10-GM Klassifikationssystem neu aufgenommene Diagnoseschlüssel U09.9! zur Erfassung eines „Post-COVID-19-Zustandes“. Zweitens waren Analysen mit Nachbeobachtung über September 2021 hinaus nicht möglich, weil das Studiendesign einer gematchten Kohortenstudie nicht aufrecht zu erhalten war. Mit zunehmenden Infektionsraten in der Bevölkerung und im weiteren Verlauf auch zunehmender Kontamination der Kontrollgruppen mit infizierten Personen durch mildere Krankheitsverläufe und abnehmende Testwahrscheinlichkeiten, standen sicher nicht infizierte Versicherte nicht mehr in ausreichendem Maße für die Zuordnung als Kontrollpersonen zur Verfügung (s. auch Punkt 6.1).

In Zusammenarbeit zwischen RKI, Versorgungsforschungsinstituten und mehreren Krankenkassen im POINTED-Konsortium konnten in Arbeitspaket 1 des Post-COVID-19-Projektes wichtige Grundlagen für die zukünftige Einbindung von routinemäßig erhobenen Gesundheitsdaten in eine Public Health Surveillance erarbeitet werden, die Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten im Kontext betrachtet und weiter ausgebaut werden muss, z. B. in Verknüpfung mit Primärdatenerhebungen (s. Punkt 11, Verwertung der Projektergebnisse).

In Arbeitspaket 2 waren kontinuierliche systematische Literaturrecherchen und Bestandsaufnahmen zur Epidemiologie und den Public Health Auswirkungen von Long COVID/PCS entscheidend für den Ausbau der Wissenschafts- und Risikokommunikation. Eine wichtige Synergie ergab sich zum parallel mit Eigenmitteln des RKI geförderten Projektes zur Durchführung systematischer Reviews in Kooperation zwischen RKI und erfahrenen externen Forschungsgruppen, die Teil des Cochrane-Netzwerkes sind. Ein systematisches Vorgehen war und ist unerlässlich, um die Fülle der wissenschaftlichen Informationen zu Long COVID/PCS und anderen Postinfektions-Syndromen (post-acute infection syndromes, PAIS) adäquat zu bewerten und qualitätsgesicherte Informationen sowohl auf Fachebene (z. B. ÖGD und Angehörige anderer Gesundheitsberufe) aber auch für die Öffentlichkeit bereit zu stellen. Eine Verstetigung von Fachexpertise zu systematischen wissenschaftlichen Bestandsaufnahmen ist daher entscheidend für eine erfolgreiche Fortsetzung der Kommunikation und Information zu Long COVID/PCS.

Die Befragung von Gesundheitspersonal wurde auf hausärztlich und kinderärztlich tätige Ärztinnen und Ärzte fokussiert, weil diese Gruppen eine Schlüsselrolle für die medizinische

Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Long COVID/PCS haben. Die Ergebnisse für die Gruppe der Hausärztinnen und Hausärzte bereits publizierten Ergebnisse liefern wichtige Einblicke in den Versorgungsalltag und den dringenden Bedarf an Empfehlungen für Versorgungsalgorithmen gerade auch in der hausärztlichen und kinderärztlichen Versorgung. Dies wird in der gerade aktualisierten S1-Leitlinie zu Long/Post-COVID (Koczulla et al. 2022) und aktuellen Empfehlungen für eine standardisierte Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit PCS (Töpfner et al. 2024) aufgegriffen. Enttäuschend war, dass die Beteiligung an der Befragung trotz der exzellenten Unterstützung durch die KBV, medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände vor allem bei den Hausärztinnen und Hausärzten mit insgesamt rund 2% sehr gering ausfiel. Bei den Kinderärztinnen und Kinderärzten lag die Rücklaufquote bezogen auf die wesentlich kleinere Grundgesamtheit etwas höher, allerdings waren die absoluten Fallzahlen auch wesentlich geringer. In Zusammenarbeit mit der KBV war eine anonymisierte Online-Befragung geplant worden, um allen hausärztlich und kinderärztlich tätigen Ärztinnen und Ärzten eine niedrigschwellige Teilnahme zu ermöglichen. Offenbar ist der Verteilungsschritt über die 17 KVen sehr unterschiedlich verlaufen, was regionale Unterschiede in den Rücklaufquoten zeigen. Da die Befragung von niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen in Deutschland bekannterweise schwierig ist, wäre wichtig zu klären, welche Barrieren genau überwunden werden müssen, um zukünftig bessere Rücklaufquoten zu erlangen.

Arbeitspaket 3 diente dem Ausbau der wissenschaftlichen Zusammenarbeit zu Long COVID/PCS in Deutschland. Hierzu war der Aufbau von Kooperationen innerhalb und außerhalb des RKI wesentlich. Der Aufbau eines Long COVID-Forschungsnetzes in Deutschland war aufgrund zahlreicher geförderter Einzelvorhaben und sehr unterschiedlicher Ziele und Datengrundlagen sehr schwierig. Durch eine Vielzahl von Sondierungsgesprächen gelang es im zweiten Förderungsjahr, Forschungsgruppen innerhalb und außerhalb des RKI zusammenzubringen, um gemeinsam Forschungsprioritäten zu Long COVID/PCS zu identifizieren und nachhaltige Ansätze für die wissenschaftliche Zusammenarbeit zu diskutieren. Im Ergebnis dieser Zusammenarbeit wurden insgesamt drei gemeinsame Forschungsanträge erstellt, von denen einer unter Federführung des RKI beim BMBF und je einer unter Federführung des NAPKON-NUM beim BMBF bzw. unter Federführung von Prof. Uta Behrends beim BMG eingereicht worden sind (s. Punkt 7.3.).

Für den Aufbau von Kooperationen in Deutschland erwies sich als sehr hilfreich, dass die RKI-Projektgruppe zunehmend auch regelmäßig in internationale Public Health Netzwerke eingebunden war, in der ganz ähnliche Fragestellungen, Herausforderungen und Vorgehensweisen thematisiert wurden. Hierzu zählten z. B. das Public Health Netzwerk Long COVID der EU (NELC) sowie die von der WHO initiierte wissenschaftliche Konsensfindung zur vorläufigen Falldefinition eines Post-COVID-Zustandes bei Kindern und Jugendlichen.

Ebenso kam der Arbeit in Arbeitspaket 3 zugute, dass über Arbeitspaket 1 und Arbeitspaket 2 der Kontakt zwischen RKI und wichtigen Forschungsgruppen und Netzwerken (z. B. POINTED Konsortium, Universitätskinderklinik Dresden) bereits etabliert war. Innerhalb des RKI erwiesen sich Synergien zu zwei parallel am RKI finanzierten Projekten entscheidend. Hierzu zählten das aus Eigenmitteln des RKI über den 9-Punkte-Plan zur Forschungsförderung finanzierte Projekt zur Durchführung systematischer Literaturreviews zur Epidemiologie von Long COVID/PCS „Public Health relevante Auswirkungen von Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2 Infektion“ sowie das im Fachgebiet 28 (Soziale Determinanten der Gesundheit) über die DFG (DFG 458531028) geförderte Vorhaben „Sozioökonomische Gesundheit während der COVID-19-Pandemie (INHECOV): Empirische Analysen und Analysen für die Pandemieplanung“.

Insgesamt können aus den Ergebnissen und Erfahrungen des Vorhabens drei Schlussfolgerungen gezogen werden. Erstens wird deutlich, dass Postinfektions-Syndrome (post-acute infection syndromes, PAIS) auch bei zukünftigen Infektionswellen, Epidemien oder Pandemien gezielt und

umfassend beobachtet und dokumentiert werden müssen. Derzeit steht zwar die COVID-19--Pandemie im Vordergrund, es ist jedoch lange bekannt, dass auch andere Virusinfektionen ähnliche Symptomkomplexe oder auch bestimmte chronische Krankheiten auslösen können. Eine sich deutlich verzögernde Genesung oder bleibende Beeinträchtigungen von Gesundheit, Lebensqualität und Funktionsfähigkeit im Alltag belastet die Gesellschaft insgesamt zusätzlich zu den Auswirkungen der akuten Krankheitsfolgen. Zweitens haben die Arbeiten aufgezeigt, dass weiterhin hoher Forschungsbedarf besteht, und unser Verständnis von Krankheitsbild, Krankheitsmechanismen und vor allem der Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten für Long COVID/PCS und andere PAIS noch sehr eingeschränkt ist. Neben der Grundlagenforschung müssen vor allem auch epidemiologische und versorgungsrelevante Forschung und die dazu benötigten Datengrundlagen, Methoden und Strukturen weiter ausgebaut werden. Maßnahmen zur Prävention und Behandlung von post-akuten Folgen von Infektionskrankheiten müssen dabei fest in Pandemiepläne und bestehende Versorgungsstrukturen integriert werden

Nur so lässt sich im Sinne der „pandemic preparedness“ sicherstellen, dass die komplexen Zusammenhänge zwischen übertragbaren und nicht übertragbaren Erkrankungen besser verstanden und können. Nicht zuletzt zählt hierzu auch der Ausbau einer evidenzbasierten Wissenschaftskommunikation an Ärztinnen und Ärzte in der Primärversorgung, den Öffentlichen Gesundheitsdienst und die Öffentlichkeit.

## **10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse**

Der Webauftritt zum Projekt bündelt alle Informationen zu Projektergebnissen und zu Ergebnissen weiterer Arbeiten zu Long COVID/PCS am RKI ([www.rki.de/long-covid](http://www.rki.de/long-covid)). Dies umfasst auch die Fachinformationen zu Long COVID/PCS, die vom RKI in Form von FAQ ([Long COVID FAQs](#)) bereitgestellt werden und einen wesentlichen Teil des Online-Informationsangebotes darstellen.

Mehrere Aktivitäten der Projektgruppe wurden durch Social Media Maßnahmen begleitet. Mit der Unterstützung der Social-Media-Taskforce des RKI, wurden 34 Posts auf Twitter, Instagram, LinkedIn und Mastodon veröffentlicht. Themen der Beiträge waren unter anderem der Launch und die Aktualisierung der Webseite sowie der FAQ, allgemeine Informationen zu Long COVID und die Veröffentlichung von Artikeln im Rahmen des Projekts.

Im Projektzeitraum wurden die Posts insgesamt 947.674 Mal von Nutzenden in Sozialen Medien gesehen und haben dabei 21.874 Interaktionen verursacht, davon 687 Kommentare. Ein Twitter-Thread über die Veröffentlichung des Artikels zu mit SARS-CoV-2 assoziierten Autoimmunerkrankungen war mit 215.160 Impressions und 6.517 Interaktionen (Likes und Kommentare) besonders erfolgreich.

Außerdem wurden die im Projekt erworbenen Erkenntnisse und Ergebnisse in Form von Vorträgen und Postern in insgesamt 12 Konferenzen, Seminaren und Symposien vorgestellt. Die Ergebnisse wurden darüber hinaus in wissenschaftlichen Publikationen zusammengefasst, von denen einige veröffentlicht sind. Andere befinden sich im wissenschaftlichen Review-Prozess und in Arbeit (s. Punkt 12, Publikationsverzeichnis).

### **10.1. Pressemitteilungen der Kooperationspartner am Universitätsklinikum Dresden**

27.10.2021 „Post-COVID: Analysen von Krankenversicherungsdaten zeigen mögliche Langzeitfolgen auch bei Kindern- und Jugendlichen“ <https://tu-dresden.de/tu-dresden/newsportal/news/post-covid-analysen-von-krankenversicherungsdaten-zeigen-moegliche-laengerfristige-gesundheitliche-auswirkungen-von-covid-19-auch-bei-kindern-und-jugendlichen>

30.01.2023 „Post-COVID: Versichertendaten zeigen Assoziation mit Autoimmunerkrankungen“  
<https://www.uniklinikum-dresden.de/de/presse/aktuelle-medien-informationen/post-covid-versichertendaten-zeigen-assoziation-mit-autoimmunerkrankungen>

## 10.2. Kongressbeiträge

23. März 2022 – Kongress Armut und Gesundheit in Berlin. Vortrag “Was wissen wir über Long COVID?”

28. – 29. März 2022 - 14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie in Hamburg. Symposium mit vier Projektvorträgen „GKV-Versicherte im dynamischen Kontext von COVID-19“ <https://www.dggoe.de/konferenzen/2022/programm/28/sitzung/108>

15.-17. September 2022 – 56. Jahreskongress der Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) in Greifswald. Vortrag „Postakute gesundheitliche Folgen von COVID-19 in der hausärztlichen Versorgung – Erfahrungen und Informationsbedarfe aus der ersten Welle der bundesweiten Onlinebefragung „Post- / Long COVID-19““

17. September 2022 – European Public Health Conference (EPH), Pre-Conference: Bridging primary care and public health: revisiting the priorities of practitioners in the aftermath of COVID. Vortrag “Long-/Post-Covid-19 – Perspectives from family doctors and pediatricians on experiences and need for information – results from a nationwide survey in Germany”

31. Oktober 2022 – Konferenz der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) in Frankfurt am Main. Vorstellung von zwei Postern. Eines zu der Evidenzsynthese zu Long COVID „Epidemiologie und Public Health von Long COVID – Systematische Evidenzsynthesen und Aufbau eines Repositoriums am Robert Koch-Institut“ und das Zweite zu Ergebnisse der „Corona Monitoring bundesweit-II“ (CoMobu-II) Studie mit dem Titel „Prevalence and determinants of Post-COVID-19 condition in Germany: results of the second wave of the study “Corona Monitoring bundesweit” (RKI-SOEP-2-study)“. De CoMobu-II Poster wurde mit dem Poster-Preis der Konferenz ausgezeichnet.

9. – 12. November 2022 – European Public Health Conference (EPH) in Berlin, Pre-Conference: Bridging primary care and public health: revisiting the priorities of practitioners in the aftermath of COVID. Vortrag “Long /Post-Covid-19 – Perspectives from family doctors and pediatricians on experiences and need for information – results from a nationwide survey in Germany”

18. – 19. November 2022 – 1. Kongress des Ärzte- und Ärztinnenverbandes Long COVID in Jena. Vortrag „Prävalenz Long COVID – Evidenz aus GKV Routinedaten“.

22. März 2023 – AGENS Methodenworkshop in Köln. Vortrag „Regression auf gruppierten Aggregatdaten als datenschutzsichere Analysemethode“

25. April 2023 – Symposium: Prävention von Long COVID. Organisiert von der Krankenhausbasierte Fall-Kontrollstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen (COViK Studie), im RKI. Vortrag: „Long COVID aus Public Health-Perspective“

26. – 29. April 2023 – Jahreskongress des Bundesverbands der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes e. V. (BVÖGD). Vorstellung des Posters: „Long COVID: Von der Wissenschaft zur Aufklärung“ in Zusammenarbeit mit der BZgA

30. Juni 2023 – Vorstellung der Ergebnisse aus der Befragung von Hausärztinnen und Hausärzten im Rahmen der Fortbildungsreihe Post-COVID-Netzwerkes der Charité (PCN) und Sondierung einer zukünftigen Zusammenarbeit

12. – 13. Juli 2023 – Symposium: Different perspectives on Long / Post COVID. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Vortrag „Epidemiology of Long/Post COVID in Germany“.

26 – 28. September 2023 – Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie in Würzburg. Poster “Incidence and persistence of post COVID-19 condition in adults- one year after acute infection – a matched cohort study based on routine healthcare data” und Vortrag “Incidence and persistence of post-COVID condition in children one year after acute infection – a matched cohort study based on routine healthcare data”

8.-11. November 2023 – Jahrestagung der europäischen Gesellschaft für Public Health in Dublin. Poster “Incidence and persistence of post COVID-19 condition in adults- one year after acute infection – a matched cohort study based on routine healthcare data” und Vortrag “Incidence and persistence of post-COVID condition in children one year after acute infection – a matched cohort study based on routine healthcare data”

## **11. Verwertung der Projektergebnisse**

Die Projektergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, gesundheitliche Langzeitfolgen zukünftiger Epidemien oder Pandemien systematisch zu beobachten und zu dokumentieren. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen epidemiologische Studien und versorgungsrelevante Forschungsstrukturen ausgebaut und verstetigt werden. Eine flexible Anpassung und Erweiterung der bestehenden Versorgungsstrukturen ist erforderlich, um die spezifischen Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten mit einem Postinfektions-Syndrom (post-acute infection syndromes, PAIS) besser zu adressieren. Zudem ist der Ausbau einer schnell aktualisierten, evidenzbasierten Information und Kommunikation sowohl für medizinisches Fachpersonal als auch für die Öffentlichkeit von essenzieller Bedeutung.

In Zusammenarbeit zwischen RKI, Versorgungsforschungsinstituten und verschiedenen Krankenkassen (POINTED-Konsortium) konnte ein großer Datenpool von mehr als der Hälfte der GKV-Versicherten in Deutschland für dringend benötigte kontrollierte Kohortenstudien zu Long COVID/PCS genutzt werden. Die im POINTED-Konsortium etablierten Strukturen, Prozesse und Analysemethoden können auch in Zukunft für die Analyse von versorgungsrelevanten Studien zu Long COVID/PCS und anderen Postinfektions-Syndrom (post-acute infection syndromes, PAIS) nutzbar gemacht werden. Damit können wichtige Fragestellungen zur Versorgung von Patienten und Patienten mit Long COVID/PCS und anderen PAIS untersucht werden. Ebenso können Einschätzungen zu den gesundheitlichen Auswirkungen von Epidemien und Pandemien auf die Gesundheit der Bevölkerung unterstützt und damit einhergehende Anforderungen an Prävention und Versorgung deutlich gemacht werden. Mit Blick auf zukünftige Public Health Krisen ist entscheidend, die Nutzbarkeit dieser Datenquellen im Rahmen von Surveillance-Aktivitäten sicher zu stellen und Datengrundlagen weiter auszubauen. Von großem Wert wäre zukünftig sekundäre Analysen von GKV-Routinedaten mit primären Datenerhebungen zu verknüpfen, z. B. durch ergänzende Befragungen von Versicherten zu Symptombelastung, subjektiver Gesundheit und Lebensqualität und sozialen Determinanten der Gesundheit.

Während des Projekts wurden erlangte Ergebnisse der Arbeit kontinuierlich an die BZgA und das BMG kommuniziert. Durch die BZgA und das BMG wurden diese Daten für den Aufbau und steten Ausbau des Informationsangebotes für die Öffentlichkeit genutzt. Mit Etablierung der BMG-Initiative Long COVID wurden Informationen für die Öffentlichkeit im Informationsportal Long COVID des BMG (<https://www.bmg-longcovid.de/>) zusammengefasst und werden seither fortlaufend aktualisiert. Ebenso unterstützte das RKI den Runden Tisch Long-COVID, der als Teil der der BMG-Initiative Long COVID periodisch wiederkehrend durchgeführt wird. Die Projektergebnisse sind zudem fortlaufend in die vom RKI bereit gestellten Fachinformationen zu Long COVID/PCS für den ÖGD und behandelnde Ärztinnen und Ärzte auf der Projekt-Webseite und in Form von FAQ auf der RKI-Webseite eingeflossen. Das Vorhaben lieferte entscheidende

wissenschaftliche Grundlagen für die begleitende Öffentlichkeitsarbeit und in die Politikberatung. So wurden über die Projektlaufzeit insgesamt 124, zum Teil sehr umfangreiche Anfragen zu Long COVID/PCS an das RKI bearbeitet und beantwortet, darunter zahlreiche Presseanfragen, Bürgerinnen- und Bürgeranfragen und Erlasse des BMG zu Anfragen zu Long COVID/PCS an die Bundesregierung.

Das Vorhaben hat Forschungsk Kooperationen zu Long COVID/PCS und PAIS in Deutschland und auf internationaler Ebene befördert, die zukünftig weiter genutzt werden können. Sowohl im initiierten Forschungsnetzwerk Long COVID in Deutschland als auch im Long COVID Public Health Netzwerk der Europäischen Kommission (NELC) ist das RKI an Anschlussvorhaben bzw. der Planung von Folgeprojekten beteiligt. Gegenstand dieser Vorhaben sind zum einen die Weiterentwicklung von klinischen Falldefinitionen zu Long COVID/PCS und die Harmonisierung von Definitionsgrundlagen und Erhebungsinstrumenten zur Erfassung von subjektiver allgemeiner und psychischer Gesundheit, Symptombelastung und Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Long COVID/PCS. Zum anderen ist der Ausbau gemeinsam genutzter Datengrundlagen und Analysemethoden als fester Bestandteil einer Public Health Surveillance geplant. Damit soll sichergestellt werden, dass wesentliche Informationen zum Gesundheitszustand der Bevölkerung kontinuierlich und effizient erhoben werden, so dass für Krisenzeiten Vergleichsdaten zur Verfügung stehen und benötigte Informationen rasch erhoben, zusammengeführt und in enger Anbindung an das Infektionsgeschehen ausgewertet werden können. Verknüpfungen von bevölkerungsbezogenen Primärdatenerhebungen und routinemäßig erhobenen Gesundheitsdaten, die sekundär genutzt werden können, wären hierfür entscheidend. Ebenso spielen Modellierungen eine große Rolle, um akute wie post-akute gesundheitliche Folgen von Epidemien und Pandemien einschätzen und zeitnah Strategien zur Prävention und Versorgung entwickeln zu können.

In die Fortsetzung der Arbeiten zu Long COVID/PCS am RKI wurde ein Folgeprojekt beim BMG beantragt. Hiermit sollen die kontinuierliche Zusammenführung aktueller und wichtiger Erkenntnisse zu Long COVID/PCS für medizinisches Fachpersonal und die Öffentlichkeit sowie die Fortsetzung der wissenschaftlichen Zusammenarbeit im initiierten Forschungsnetzwerk Long COVID und im Long COVID Public Health Netzwerk der Europäischen Kommission sichergestellt werden.

## **12. Publikationsverzeichnis**

Scheidt-Nave C, Poethko-Müller C, Sarganas G, et al. Long COVID bei Kindern und Jugendlichen - ein kurzer Überblick. *Blickpunkt Öffentliche Gesundheit*. 2022;38(1):5.

Roessler M, Tesch F, Batram M, et al. Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with covid-19 in Germany. *PLOS Medicine*. 2022;19(11). doi:10.1371/journal.pmed.1004122

Nübel J, Sarganas G, Mikolajewska A, et al. Long COVID – eine Herausforderung für Public Health und Gesundheitsforschung. *Epid Bull* 2022; 44:3-9 | DOI 10.25646/10753

Tesch F, Ehm F, Vivirito A, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clin Rheumatol* 2023 Oct;42(10):2905-2914. doi: 10.1007/s10067-023-06670-0. Epub 2023 Jun 19. Erratum in: *Clin Rheumatol* 2023 Jul 5;: PMID: 37335408; PMCID: PMC10497688.

Schmitt J, Ehm F, Vivirito A, et al. Large cohort study shows increased risk of developing atopic dermatitis after COVID-19 disease. *Allergy*. 2023 Jul 20. doi: 10.1111/all.15827. Epub ahead of print. PMID: 37469301.

Tesch F, Ehm F, Loser F, et al. Post-viral symptoms and conditions are more frequent in COVID-19 than influenza, but not more persistent, 06 February 2024, PREPRINT (Version 1) available at Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3870058/v1>

Gubernath J, Mekkes S, Sarganas G, et al. Herausforderungen in der Primärversorgung von Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID. *Z Allg Med* (2024). <https://doi.org/10.1007/s44266-024-00233-5>

Tesch F, Ehm F, Loser F, et al. Post-viral symptoms and conditions are more frequent in COVID-19 than influenza, but not more persistent (manuscript under review).

Ehm F, Tesch F, Menzer S, et al. Long/post-COVID in children and adolescents: symptom onset and recovery after one year based on health care records in Germany (manuscript under review).

Reitzle L, Ehm F, Tesch F, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes following COVID-19: a matched cohort study based on routine health care data. (manuscript in preparation)

### 13. Referenzen

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2020) COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NICE Guideline NG188). National Institute for Health and Care Excellence (UK), London. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (Stand: 18.07.2024)
2. WHO (2021) A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1>
3. Koczulla A, Ankermann T, Behrends U et al. (2022) S1-Leitlinie "Long/Post-COVID" - Living guideline. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027> (Stand: 18.07.2024)
4. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC et al. (2022) Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375(6578):296-301. [10.1126/science.abj8222](https://doi.org/10.1126/science.abj8222)
5. Töpfner N, Alberer M, Ankermann T et al. (2022) [Recommendation for standardized medical care for children and adolescents with long COVID]. *Monatsschr Kinderheilkd* 170(6):1-9. <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01408-1>
6. Roessler M, Tesch F, Batram M et al. (2022) Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLoS Med* 19(11):e1004122. [10.1371/journal.pmed.1004122](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004122)
7. Tesch F, Ehm F, Vivirito A et al. (2023) Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clin Rheumatol* 10.1007/s10067-023-06670-0
8. Schmitt J, Ehm F, Vivirito A et al. (2024) Large cohort study shows increased risk of developing atopic dermatitis after COVID-19 disease. *Allergy* 79(1):232-234. [10.1111/all.15827](https://doi.org/10.1111/all.15827)
9. WHO (2023) A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1> (Stand: 18.07.2024)

10. Jacob J, Tesch F, Wende D et al. (2023) Development of a risk score to identify patients at high risk for a severe course of COVID-19. Z Gesundh Wiss:1-10. 10.1007/s10389-023-01884-7
11. Jacob J, Walker J, Swart E et al. (2023) [Recommendations for the Utilization of Claims Data During a Pandemic: Lessons Learned from the Project EgePan-Unimed of the Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)]. Gesundheitswesen 85(S 02):S171-S177. 10.1055/a-1915-4526
12. Gorst SL, Seylanova N, Dodd SR et al. (2023) Core outcome measurement instruments for use in clinical and research settings for adults with post-COVID-19 condition: an international Delphi consensus study. Lancet Respir Med 10.1016/s2213-2600(23)00370-3
13. Holmberg C, Sarganas G, Mittring N et al. (2014) Primary prevention in general practice - views of German general practitioners: a mixed-methods study. BMC Fam Pract 15:103. 10.1186/1471-2296-15-103
14. World Health Organization (WHO) (2021) Update on clinical long-term effects of COVID-19. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update54\\_clinical\\_long\\_term\\_effects.pdf?sfvrsn=3e63eee5\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update54_clinical_long_term_effects.pdf?sfvrsn=3e63eee5_8) (Stand:

#### **14. Anlagen**

Erläuterung zum Finanzierungsplan

Fragebogen Post COVID Befragung Gesundheitspersonal

Anschreiben Post COVID Befragung Gesundheitspersonal

Ethikvotum Befragung Gesundheitspersonal

Studienprotokoll Post COVID Befragung Gesundheitspersonal

Eingereichtes Manuskript GKV Post COVID Erwachsene

Eingereichtes Manuskript GKV Post COVID Kinder