

Abschlussbericht zum Projekt

Aufbau eines multizentrischen, altersübergreifenden, klinischen ME/CFS-Registers (MECFS-R) sowie einer multizentrischen, altersübergreifenden ME/CFS-Biobank (MECFS-Bio) mit Auswertung der epidemiologischen, klinischen und Versorgungsdaten aus dem MECFS-R

Laufzeit des Projekts: 01.01.2022 - 31.12.2024

Datum des Abschlussberichts: 22.10.2025, Version 5

Zuwendungsempfänger	1) TUM Klinikum München (TUM K)	2) Charité - Universitätsmedizin Berlin (Charité)
Förderkennzeichen	2522FSB60A	2522FSB60B
Fördersumme	401.000 €	499.002 €
	Prof. Dr. med. Uta Behrends (uta.behrends@mri.tum.de)	Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen (carmen.scheibenbogen@charite.de)

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	4
2.1 Problemhintergrund	4
2.2 Konzeption des Projekts	6
2.3 Ziele des Projekts	9
2.4 Kooperationen	10
2.5 Genderaspekte	11
3 Durchführung des Projekts	12
3.1 Stand der Arbeiten im Vergleich zum geltenden Arbeits-/Zeitplan	12
3.2 Abweichungen gegenüber der ursprünglichen Projektplanung	15
3.3 Erreichbarkeit der Projektziele	16
4 Ergebnisse	17
4.1 Harmonisierung der Diagnosestellung und Datenerfassung	17
4.2 Entwicklung eines Registerstudienkonzepts	18
4.3 Entwicklung eines Bioprobenkonzepts	19
4.4 Implementierung der webbasierten ME/CFS-Datenbank	20
4.5 Implementierung der Patientenrekrutierung und Datendokumentation, Subkohorten	20
4.6 Implementierung der Bioprobensammlung	21
4.7 Statistische Auswertung und Publikation	21
4.7.1 Publikationen	21
4.7.2 Unveröffentlichte, exemplarische statistische Datenauswertung	22
4.8 Vernetzung mit weiteren Standorten und Schulung neuer Zentren	29
4.9 Vernetzung mit dem Multizentrischen Long COVID Register (MLC-R)	29
4.10 Vernetzung mit dem Projekt CoverChild des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM)	30
4.11 Vernetzung mit den BMFTR-geförderten Verbundprojekten IMMME und CURE-ME	30
4.12 Vernetzung mit dem bayerischen Verbundprojekt „BAYNET FOR ME/CFS“	31
4.13 Vernetzung mit dem BMFTR geförderten Verbundprojekt „BioSig-PEM“	31
4.14 Vernetzung mit dem BMG-geförderten Projektverbund „LongCARE“	31
4.15 Vernetzung mit dem StMWK-geförderten Projektverbund „BZI“	31
4.16 Vernetzung mit den IMMUC- und Help-Studien	32
5 Gender Mainstreaming Aspekte	32
6 Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	32
6.1 Limitierter Rekrutierungserfolg	33
6.2 Erfolgreiche Ausrollung der harmonisierten Diagnosestellung und Datenerfassung	33
6.3 Erfolgreicher Aufbau und Ausrollung eines multizentrischen Register- u. Biobankkonzepts	34
7 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Ergebnisse	34
7.1 Webseiten	34
7.2 Vortragsveranstaltungen	34
7.3 Handlungsempfehlungen	35

7.4	Publikationen in internationalen Fachzeitschriften.....	35
8	Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit/ Transferpotential).....	35
9	Literaturverzeichnis	36

1. Zusammenfassung

Das Chronische Fatigue-Syndrom (syn. Myalgische Enzephalomyelitis bzw. ME/CFS) ist eine häufige, komplexe, schwere, chronische Erkrankung mit weitgehend ungeklärter Pathogenese (ICD-10 G93.3). Sie kann sich in jedem Alter manifestieren, wird meist durch akute Infektionserkrankungen (z.B. Influenza, Epstein-Barr-Virus-assoziierte Infektiöse Mononukleose oder Coronaviruserkrankung 2019) getriggert und resultiert häufig in einem hohen Grad der Behinderung. Einige Betroffene sind bettlägerig und pflegebedürftig. Kennzeichnend sind Fatigue und eine Belastungsintoleranz mit post-exertioneller Malaise (PEM) sowie eine Dysregulation des Stoffwechsels, Nerven- und Immunsystems. Biomarker und kausale Therapieansätze fehlen. Die biomedizinische Forschung ist weltweit unterfinanziert und die Versorgungslage ungenügend.

Zu Beginn des Projekts gab es in Deutschland nur zwei auf ME/CFS spezialisierte universitäre Einrichtungen, das Charité Fatigue Centrum (CFC) und das Münchner Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) am Klinikum der Technischen Universität München (TUM). Beide Zentren engagieren sich seit mehreren Jahren gemeinsam für interdisziplinäre, intersektorale, partizipatorische Krankenversorgung, Forschung, Lehre und Öffentlichkeitsarbeit zu ME/CFS.

Ziel des Projekts war es - aufbauend auf den Vorarbeiten beider Zentren - ein multizentrisches, altersübergreifendes, klinisches ME/CFS-Register mit Biobank zu etablieren sowie epidemiologische, klinische und Versorgungsdaten aus dem MECFS-R auszuwerten.

Durch das ME/CFS-Register mit Biobank konnte eine translationale Basis für die Identifikation von diagnostischen Markern, Risikofaktoren, neuen Therapieansätzen und präventiven Strategien für ME/CFS geschaffen und damit ein wesentlicher Meilenstein für eine verbesserte Versorgung und Forschung im Kontext von ME/CFS für Deutschland erreicht werden. Das ME/CFS-Register mit Biobank lieferte eine Vorlage für eine vernetzte multizentrische Infrastruktur zur Erfassung von medizinischen Routinedaten und Bioproben, die in Nachfolgeprojekten genutzt werden kann. Mehrere Projekte bauen inzwischen auf diese Infrastruktur auf oder werden darauf aufbauen, darunter modulare Registerformate im Kontext des vom BMG geförderten „Pädiatrischen Netzwerk zur Versorgung und Erforschung von postakuten Folgen von COVID-19, ähnlichen postakuten Infektions- und Impfsyndromen sowie ME/CFS bei Kindern und Jugendlichen (PEDNET-LC)“ und des vom Bayerischen Staat geförderten „Bayerischen Zentrums für präventive Infektionsmedizin (BZI)“.

2. Einleitung

2.1 Problemhintergrund

Bei Myalgischer Enzephalomyelitis/ Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) handelt es sich um eine schwere, komplexe, chronische Erkrankung mit Dysregulation des Immunsystems, Nervensystems und Energiestoffwechsels. Das Krankheitsbild findet sich unter Verwendung verschiedener Synonyme seit 1969 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Erkrankung des Nervensystems im ICD-Katalog unter der Position G93.3 erfasst.

Die beiden Leitsymptome von ME/CFS sind krankhafte Erschöpfung (Fatigue) und Belastungsintoleranz. Letztere resultiert in einer inadäquaten, oft verzögert auftretenden und lange anhaltenden Verschlechterung der Symptomatik nach Anstrengung, der sogenannten post-exertionellen Malaise (PEM). Die PEM kann Tage, Wochen oder Monate andauern und abhängig vom Schweregrad der Erkrankung bereits durch eine sehr geringe Aktivität ausgelöst werden.

Weitere charakteristische Symptome des ME/CFS sind Schlafstörungen, Muskel-, Gelenk- und/oder Kopfschmerzen, Konzentrations- und/oder Gedächtnisstörungen, Licht- und/oder Lärmintoleranz, Kreislaufprobleme, Temperaturregulationsstörungen sowie wiederkehrende grippeähnliche Symptome wie Halsschmerzen und Lymphknotenschwellungen.

Die international geschätzte Prävalenz betrug zum Startzeitpunkt des Projekts 0,3 % (0,1-1,0 %). ME/CFS ist somit keine seltene Erkrankung. Weltweit wurde mit etwa 17 Millionen Betroffenen gerechnet, in Deutschland umgerechnet mit etwa 250.000 Erkrankten, darunter 40.000 Kindern und Jugendlichen. Für den Beginn der ME/CFS-Erkrankung wurden zwei Altersgipfel bei 10–19 und 30–39 Jahren beschrieben. Postpubertäre Mädchen und Frauen sind häufiger betroffen als Jungen bzw. Männer.

Der Beginn ist meist akut aus guter Gesundheit, seltener schleichend oder episodisch. In der Mehrzahl der Fälle wird ME/CFS durch eine Virusinfektion getriggert (postvirales ME/CFS), seltener durch andere infektiöse und nicht-infektiöse Trigger wie z.B. Unfälle oder Operationen. Bislang ist die Pathogenese nicht ausreichend verstanden. Für das postinfektiöse ME/CFS wird ein kausales Zusammenspiel aus genetischen Faktoren, Infektion und Stress postuliert. Diskutiert werden Autoimmunmechanismen.

Einer der häufigsten infektiösen Trigger ist das Epstein-Barr Virus (EBV), welches zu Beginn des Projekts im wissenschaftlichen Fokus der Antragstellerin lag. 6, 12 und 24 Monate nach Pfeiffersches Drüsenfieber (syn. Infektiöse Mononukleose) durch EBV manifestierte sich bei 13%, 7% bzw. 4% der betroffenen amerikanischen Adoleszenten ein ME/CFS. ME/CFS manifestierte sich auch bei Teilnehmenden an der von der Antragstellerin koordinierten und vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) geförderten IMMUC-Studie zum Pfeifferschen Drüsenfieber.

ME/CFS kann sich darüber hinaus bei Erwachsenen und Minderjährigen nach milder oder moderater Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) durch das Schwere Akute Respiratorische Syndrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) manifestieren. Am Charité Fatigue Centrum (CFC) und am MCFC werden Kohorten mit dieser schweren Form von Long COVID (Post-COVID-ME/CFS) behandelt und in Studien untersucht.

Diagnostische Biomarker für ME/CFS sind bislang nicht verfügbar. Die Diagnose erfolgt daher im Ausschlussverfahren nach symptomorientierter, aufwändiger Differenzialdiagnostik und anhand von international etablierten, altersadaptierten klinischen Diagnosekriterien. Für die Diagnose wird eine Krankheitsdauer von sechs Monaten bei Erwachsenen bzw. drei Monaten bei Minderjährigen gefordert.

Kausale Therapieansätze sind nicht etabliert. Die Behandlung erfolgt deshalb aktuell symptomorientiert, inklusive medizinischer und psychosozialer Aspekte. Ziel ist es, die Symptome von ME/CFS bestmöglich zu lindern. Im Gegensatz zur erfolgreichen Aktivierungsstrategie bei Fatigue im Kontext von Krebs, Depression, rheumatischen Erkrankungen oder Multipler Sklerose bergen strikte Aktivierungsprogramme bei ME/CFS ein hohes Risiko der Krankheitsverschlechterung. Hilfreich zeigt sich eine Strategie des konsequenten „Pacings“ (Schritthalten mit den individuellen Energiereserven). Sie wird daher von den amerikanischen „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) sowie dem europäischen Netzwerk für ME/CFS (EUROMENE), der die Leitungen von CFC und MCFC angehören, empfohlen.

Eine Genesung ist vor allem bei Erkrankung im Kindes- und Jugendalter prinzipiell möglich, der Verlauf zeigt sich aber in der Regel langwierig über Jahre oder Jahrzehnte. In einer pädiatrischen Studie aus Australien ergab sich eine subjektive Genesung bei ca. einem und zwei Drittel der Fälle nach fünf bzw. zehn Jahren, mit mittlerer Krankheitsdauer von fünf (1-15) Jahren. Die meisten Erwachsenen erleiden eine dauerhafte Chronifizierung. Viele Betroffene sind ganz oder teilweise schul- bzw. arbeitsunfähig, einige an Haus oder Bett gebunden und auf Pflege angewiesen. Die von ME/CFS betroffenen Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen angegebene Lebensqualität ist niedriger als die von Gleichaltrigen mit anderen, schweren chronischen Erkrankungen.

Die medizinische Versorgungslage für ME/CFS-Erkrankte ist bis dato weltweit ungenügend. Mangelndes Wissen zu ME/CFS resultiert nicht selten in einer Stigmatisierung der Betroffenen und verstärkter Chronifizierung. Zudem ist die sozioökonomische Belastung durch ME/CFS besorgniserregend. Das Europäische Parlament verabschiedete daher in 2020 eine Resolution, die Anerkennung, Aufklärung und Forschungsförderung durch die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) im Kontext von ME/CFS forderte. Das für ME/CFS-Forschung verfügbare Forschungsbudget liegt international weit unter dem, welches für andere chronische Erkrankungen von staatlichen Geldgebern zur Verfügung gestellt wurde. In den USA hatte das Nationale Gesundheitsinstitut (NIH) deshalb in 2017 eine Aufstockung des Forschungsbudgets für ME/CFS mit Gründung von ME/CFS-Forschungszentren beschlossen. Viele der bislang verfügbaren Studien basierten jedoch bis zum Projektstart auf kleinen, heterogenen Kohorten und Querschnittsanalysen, die keinen hinreichenden Erkenntnisgewinn zulassen.

Zu Beginn des Projekts waren in Deutschland nur zwei Hochschulambulanzen auf das Krankheitsbild ME/CFS spezialisiert. Das Charité Fatigue Centrum (CFC) in Berlin behandelte erwachsene Betroffene aus Berlin und Brandenburg. Im Münchner Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum der Technischen Universität München (TUM) wurden Betroffene aus ganz Deutschland bis zu einem Alter von 25 Jahren versorgt. Beide Zentren engagierten sich in enger Abstimmung mit Betroffenenorganisationen für innovative Versorgungskonzepte und Fortbildungsprogramme. Beide Zentren haben die in der Einleitung oben genannten Evidenzen in gemeinsamen Vorarbeiten zusammengefasst (**1-6**). Auf Basis dieser Sachlage und Vorarbeiten sollte dem Versorgungs- und Forschungsdefizit durch das beantragte Projekt entgegengewirkt werden.

2.2 Konzeption des Projekts

Das Projekt adressierte die wesentlichen Forschungsfragen nach Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Gene, Umweltfaktoren etc.), Biomarkern (Funktionstests, Laborwerte etc.) sowie medizinischer und psychosozialer Versorgungssituation (Diagnoselatenz, Fehldiagnosen, heimatnahe Ansprechpartner, Grad der Behinderung, Pflegegrad, Nachteilsausgleich) der von ME/CFS Betroffenen in Deutschland.

Das Projekt basierte auf der Hypothese, dass große, multizentrische, alters- und sektorenübergreifende, klinisch und im Labor nach Standardverfahren feintypisierte Kohorten und deren nach Standardverfahren gewonnene und verarbeitete Blutproben hilfreich oder notwendig sind, um zuverlässige epidemiologische Daten zu erheben, Biomarker zu identifizieren, wirksame therapeutische und präventive Strategien zu entwickeln und diese in aussagekräftigen klinischen Studien zu überprüfen.

Es handelte sich bei dem Projekt um eine nationale, multizentrische, prospektive Registerstudie, die vom Münchner MCFC der TUM in enger Kooperation mit dem Berliner CFC der Charité koordiniert und von der Ethikkommission der TUM (Vorsitzender Prof. Dr. med. Georg Schmidt) genehmigt wurde. In einer einjährigen Pilotphase sollte die Registerstudie am MCFC und CFC sowie je einer Schwerpunktpraxis in München und Berlin etabliert und anschließend auf zusätzliche Zentren ausgeweitet werden. Eine erste Datenauswertung und Publikation waren für das erste Studienjahr vorgesehen.

Zielpopulation waren Betroffene jeden Alters und Geschlechts, bei denen stationär oder ambulant in universitären und nicht-universitären Krankenhäusern oder Arztpraxen anhand international etablierter Kriterien ME/CFS (G93.3) diagnostiziert wurde und die bzw. deren Sorgeberechtigte in die Studienteilnahme eingewilligt haben. Die Zahl der Teilnehmenden und Studienzentren war nicht begrenzt. Langfristig sollten möglichst alle Betroffenen registriert werden. In Deutschland wurden bis 2020 ca. 250.000 an ME/CFS Erkrankte (davon 40.000 Kinder und Jugendliche) geschätzt. Im Kontext der Pandemie wurde mit einem signifikanten Anstieg der Zahl der Betroffenen in Folge von COVID-19-getriggertem ME/CFS gerechnet.

Zu Projektbeginn versorgte das CFC in Berlin jährlich ca. 500-600 Erwachsene, das MCFC der TUM ca. 50-60 Minderjährige und junge Erwachsene mit ME/CFS. Pandemiebedingt wurde an beiden Standorten eine Zunahme der Fallzahlen mit postviralem ME/CFS erwartet, am MCFC mindestens eine Verdreifachung. Durch Personalzuwachs an beiden spezialisierten Zentren, Aufbau weiterer Zentren und Etablierung der Zusammenarbeit spezialisierter Zentren mit niedergelassenen Praxen sollten zunehmend mehr Betroffene erfasst werden.

Die Rekrutierung der Teilnehmenden sollte nach Aufklärung im Rahmen neuer medizinischer Kontakte oder nach Information bekannter Patientinnen und Patienten durch Briefsendung erfolgen. Begleitend geplant war eine aktive Öffentlichkeitsarbeit mit Werbung für das Projekt z.B. durch Vorträge, Pressemitteilungen und Webseiten in Kooperation mit Betroffenenorganisationen, Sponsoren, etablierten internistischen, pädiatrischen oder psychosozialen Netzwerken sowie krankheitsspezifisch engagierten öffentlichen Personen. Die Fallschätzung für das Register war als konservativ betrachtet worden. Von den aktuellen Patientinnen- und Patientenzahlen an beiden Zentren waren jeweils 40-50 % abgezogen, die evtl. keine Einwilligung zur Datenerfassung geben.

Die notwendigen hohen Qualitätsstandards für die Werkzeuge der klinischen Phänotypisierung und Blutprobengewinnung sollten auf Basis unserer langjährigen einschlägigen Fachexpertise und durch fein ausgearbeitete Standardprozeduren für die Routineversorgung (spezifische Fragebögen, standardisierte Funktionstests, standardisierte Laboruntersuchungen) gewährleistet werden. Unsere Handlungsempfehlungen sollten im Rahmen der Zentrumsschulung an die kooperierenden Zentren im Sinne von Transferhilfen weitergegeben werden.

Die Bioproben (Restblutproben) sollten nach Einholung eines ‚Broad Consent‘ und in Anlehnung an das altersübergreifende Protokoll Version 3.0 der sektorenübergreifenden Plattform (SÜP) des Nationalen Pandemie Kohorten Netz (NAPKON) des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) ausschließlich in ausgewiesenen Biobanken von Universitätsklinikum gelagert und in einem zentralen Bioprobenregister analog dem ZBR des DZIF und in Kooperation mit der Leitung des NAPKON Bioprobenkerns (Prof. Dr. med. Thomas Illig, Med. Hochschule Hannover) erfasst werden. Am CFC sollten die Blutproben zunächst innerhalb der Institution aufgearbeitet und dann an die zentrale Biobank weitergeleitet werden. Am MCFC war eine direkte Weiterleitung an die Biobank und Aufarbeitung dort vorgesehen.

Die medizinischen Daten sollten aus der Routineversorgung übernommen werden. Die Datenerhebung sollte über verschiedene „Clinical and Laboratory Report Forms“ (CRFs, LRFs) mit drei unterschiedlichen Granularitätsstufen auf Level 1 bis Level 3 erfolgen, um den personellen Kapazitäten und Datensätzen von Schwerpunktpraxen bis hin zu spezialisierten Hochschulambulanzen gerecht zu werden. Das Angebot unterschiedlicher Datenerfassungslevel hatte sich z.B. beim Europäischen Register für angeborene Immundefekte (ESID-R) gut bewährt. Die spezialisierten Hochschulambulanzen sollten allen mitwirkenden Institutionen anwendungsorientierte strukturierte Fragebögen für die Versorgung anbieten sowie die mitwirkenden Zentren zum klinischen Standardprozedere schulen.

Als klinische Datenquellen der Routineversorgung vorgesehen waren die Patientenakte mit Fragebögen, das persönliche Patientengespräch, die körperliche Untersuchung, interne und externe Laborberichte, interne und externe Berichte von organspezifischen Funktionstests (Lungenfunktionstest, 10-Minuten-Stehtest, Handkraftmessung, EKG, EEG), interne und externe Berichte von bildgebenden Verfahren (z.B. Magnetresonanztomografie, Röntgen-Thorax, Echokardiografie) sowie interne und externe Arztberichte. Erfasst werden sollten neben den Stammdaten Daten zu Nebendiagnosen, Familienanamnese, psychosozialer Anamnese, Art und Ort der Diagnosestellung, Art und Ergebnis der Differentialdiagnostik, Krankheitsbeginn und -verlauf, Symptome, Schweregrad der Erkrankung, erfolgter medizinische Behandlung, psychosozialer und sozialmedizinischer Versorgung sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität (siehe zum Datensatz auch beigelegten Ethikantrag).

Die Datenarchivierung sollte analog derjenigen der Transplantationskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) in einem webbasierten Datenintegrationssystem (DIS) der Münchner Bitcare GmbH erfolgen. Mit finanzieller Unterstützung von „Menschen für Kinder e.V.“ (Unterauftrag mit der IT-Firma Bitcare) und der Lost Voices Stiftung (Promotionsstipendium) war das Datenerfassungssystem in 2020/2021 von der Firma Bitcare in Zusammenarbeit mit dem MCFC des TUM Klinikums in München programmiert worden und stand in erster Version für die Dateneingabe bereit.

Für die lokale Bitcare GmbH hatten wir uns aufgrund der bereits zuvor über viele Jahre im Kontext des DZIF bestehenden und erfolgreichen Zusammenarbeit entschieden. Die Bitcare GmbH sollte die Wartung und ggf. Überarbeitung der geschaffenen IT-Struktur während der geplanten Projektlaufzeit übernehmen.

Das Datenschutzkonzept der Registerstudie orientierte sich maßgeblich an den einschlägigen Konzepten der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF). Zum Schutz der IT-Systeme sollten zudem Standard- bzw. „State-of-the-Art“ IT-Sicherheitsmaßnahmen eingesetzt werden. Ein positives Votum des Datenschutzbeauftragten des TUM Klinikums lag vor.

Die Speicherung und Verwaltung von identifizierenden Daten und medizinischen Daten war in separaten Datenbanksystemen vorgesehen, die organisatorisch und räumlich getrennt bleiben. Diese Trennung sollte sicherstellen, dass ein Angreifer sich unerlaubten Zugang auf mindestens drei räumlich und organisatorisch getrennte Subsysteme verschaffen müsste, um medizinische und identifizierende Daten gemeinsam und zugeordnet sehen zu können. Damit ist für die erhobenen Daten im IT-System eine zweistufige Pseudonymisierung gewährleistet. Die getrennten Datenbanksysteme beinhalteten die Teilnehmendenliste, die Forschungsdatenbank und den Pseudonymisierungsdienst. In der Teilnehmendenliste finden sich die identifizierenden Daten der Patientinnen und Patienten verschlüsselt und einem Pseudonym zugeordnet. Im Teilsystem der Forschungsdatenbank werden die medizinischen Daten gespeichert und internen Pseudonymen zugewiesen. Durch den Pseudonymisierungsdienst erfolgt die Zuordnung zwischen den in den verschiedenen Teilsystemen verwendeten internen und den in der Teilnehmendenliste gesicherten Pseudonymen. Diese Zuordnung ist nur mittels Pseudonymisierungsdienst möglich. So wird insgesamt eine sichere zweistufige Pseudonymisierung der Daten gewährleistet. Durch die Trennung der Datenbanken hat auch IT-Personal mit Zugriff auf den Pseudonymisierungsdienst keinen Zugriff auf die medizinischen und identifizierenden Daten und umgekehrt. Nur berechtigte Personen haben Zugriff auf die Datenbanken. Dabei wird ein rollenbasiertes, personenbezogenes Zugriffsberechtigungssystem eingesetzt.

Eine Weitergabe von Daten war nur auf Basis von Einwilligungserklärungen vorgesehen und sollte in anonymisierter oder - bei entsprechender Begründung - pseudonymisierter Form (projektspezifische Pseudonyme) erfolgen, mit Verpflichtung jeder empfangenden Stelle zur Einhaltung strenger Datenschutzmaßnahmen (Datennutzungsvertrag). Die Auswertung der medizinischen Daten war ausschließlich pseudonymisiert der Studienleitung oder ausdrücklich von der Studienleitung autorisierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern vorbehalten. Alle Pseudonyme sind eindeutig und bedeutungsfrei. Der Zugriff auf die Studiendaten war ausschließlich projektbezogen vorgesehen. Die im Rahmen der Registerstudie gespeicherten Daten sollten auch künftigen, von der zuständigen Ethikkommission genehmigten Forschungsvorhaben zur Verfügung stehen. Alle Teilnehmenden müssen in diesem Falle der Nutzung der im Rahmen der ME/CFS-R-Studie erhobenen Daten für eine andere Studie explizit zugestimmt haben. Die Veröffentlichung in einem wissenschaftlichen Magazin war ausschließlich in anonymisierter Form geplant. Die Daten sollten maximal für 30 Jahre aufgehoben und nach Studienende gelöscht werden.

Alle Patientinnen und Patienten sollten das Recht erhalten, Auskunft über die sie betreffenden Daten einzuholen, auch in Form einer unentgeltlichen Kopie. Sie sollten ihr Einverständnis mit der Teilnahme an diesem Projekt jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen können. Im Falle des Widerrufs sollten die Daten gelöscht werden. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten die Berichtigung oder Löschung ihrer Daten verlangen können. Sie sollten darüber aufgeklärt werden, dass eine Datenlöschung nur erfolgen kann, soweit dies mit zumutbarem, technischem Aufwand möglich ist und die Daten noch nicht in anonymisierter Form publiziert sind. Eine Löschung sollte nur möglich, soweit gesetzliche Vorgaben keine längere Archivierungspflicht vorsehen.

2.3 Ziele des Projekts

Primäre Ziele des Projekts waren a) die feingranuläre Phänotypisierung von ME/CFS durch eine altersübergreifende, longitudinale Erfassung von epidemiologischen, medizinischen und Versorgungsdaten in einer webbasierten, deutschlandweiten, multizentrischen Registerstudie und b) die Sammlung von Bioproben nach standardisiertem Protokoll in dezentralen durch ein zentrales Register integrierten Biobanken der teilnehmenden Zentren.

Sekundäre Ziele beinhalteten c) die Harmonisierung der Diagnosestellung, d) die Harmonisierung der epidemiologischen und klinischen Datenerfassung, e) die Vernetzung engagierter Behandlungszentren, f) die Definition von Subkohorten und Basisdaten für klinische Studien, g) die Erfassung der Häufigkeit von Komorbiditäten, h) die Abschätzung der Prognose, i) die Verbesserung der Versorgung durch Schulung neuer Zentren bezüglich der standardisierten Datenerfassung, j) die Generierung epidemiologischer, medizinischer und Versorgungsdaten als Basis für innovative Versorgungskonzepte, politische Maßnahmen und Öffentlichkeitsarbeit, k) die Bereitstellung von exzellent charakterisierten Bioproben für die biomedizinische Forschung.

Mit diesem Vorhaben sollten erstmals in Deutschland medizinische Daten und Bioproben von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS zentral und gemäß standardisiertem Protokoll erfasst und standortübergreifend nach konsentiertem Protokoll genutzt und damit eine essentielle Voraussetzung für erfolgreiche klinische, biomedizinische und Versorgungsforschung in Deutschland zum Thema ME/CFS geschaffen werden.

Der Datensatz aus der Registerstudie hat hohe klinische Relevanz für die Etablierung geeigneter Versorgungsstrukturen und Therapiekonzepte sowie für die öffentliche Aufklärung. Die Bioprobensammlung liefert eine essentielle Grundlage für erfolgreiche biomedizinische Forschung zum Krankheitsbild ME/CFS.

Tabelle 1 Tabellarische Zusammenfassung der Projektziele.

Übergeordnete(s) Ziel(e):	Wie wird die Zielerreichung gemessen? Bitte nennen Sie konkrete Planzahlen!
<i>Etablierung eines Registers mit feingranulären Daten von ME/CFS-Pat.</i>	<i>Erfassung der medizinischen Daten von jährlich 300 erwachsenen und 150 minderjährigen Pat.</i>
<i>Etablierung einer Bioprobensammlung von ME/CFS-Pat.</i>	<i>Archivierung von Bioproben von jährlich 300 erwachsenen und 150 minderjährigen Pat.</i>
<i>Statistische Auswertung der medizinischen Daten</i>	<i>Jahresstatistik</i>
Teilziele:	
<i>Harmonisierung der Diagnosestellung</i>	<i>Bereitstellung eines standardisierten Arbeitsblatts mit einem diagnostischen Algorithmus</i>
<i>Harmonisierung der epidemiologischen und klinischen Datenerfassung</i>	<i>Bereitstellung eines standardisierten Arbeitsblatts zu Anamnese und Ergebnissen aller notwendigen Basisuntersuchungen</i>
<i>Vernetzung engagierter Behandlungszentren</i>	<i>Vertraglicher Zusammenschluss von Charité und TUM Klinikum</i>
<i>Definition von Subkohorten und Basisdaten für klinische Studien</i>	<i>Zwei Subkohorten à jeweils mindestens 50 Patientinnen und Patienten mit EBV- bzw. SARS-CoV-2-getriggertem ME/CFS</i>
<i>Erfassung der Häufigkeit von Komorbiditäten</i>	<i>Bereitstellung eines standardisierten Arbeitsblatts zur Erfassung von Komorbiditäten</i>
<i>Abschätzung der Prognose</i>	<i>Jährliche Auswertung des Anteils von Pat. mit Voll- oder Teilremission</i>
<i>Verbesserung der Versorgung durch Schulung neuer Zentren</i>	<i>Schulung der beiden angegliederten Praxen und ggf. aller weiteren Zentren</i>
<i>Bedarfsgerechte Anpassung der medizinischen Datenbankstruktur</i>	<i>Jährliche Adaptation & bedarfsgerechter Service</i>
<i>Generierung epidemiologischer, medizinischer und Versorgungsdaten als Basis für innovative Versorgungskonzepte, politische Maßnahmen und Öffentlichkeitsarbeit</i>	<i>Mindestens zwei Publikationen zum Datensatz während der Projektlaufzeit</i>
<i>Bereitstellung von exzellent charakterisierten Bioproben für die biomedizinische Forschung</i>	<i>Bereitstellung der Bioproben von 300 Patientinnen/Jahr (Charité) und von 150 Patientinnen/Jahr (TUM) für Forschung (in 2022 – 2024 Bereitstellung von 420 Proben für das BMFTR-Verbundforschungsprojekt IMMME)</i>

2.4 Kooperationen

Es handelte sich um ein Verbundprojekt mit etwa gleichteiligen Zuwendungen an das koordinierende MCFC in München sowie das kooperierende CFC in Berlin. Eine Kooperationsvereinbarung liegt vor.

Das Projekt wurde in enger Abstimmung von MCFC und CFC geplant und vorbereitet. In der Pilotphase sollten neben MCFC und CFC auch je eine Schwerpunktpraxis in München und Berlin eingebunden werden, um die interuniversitäre und intersektorale Zusammenarbeit zu implementieren. Geplant war jeweils eine Pauschale von 500 Euro pro Jahr für rekrutierte 10-15 Fälle. Diese Aufwandsentschädigung sollte die Entwicklungsarbeit abbilden, die die Praxen für das Projekt leisteten. Langfristig waren keine Fallpauschalen für rekrutierende Zentren vorgesehen.

In der Anschlussphase sollte die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose G93.3 für weitere universitäre und nicht-universitäre Kliniken und Praxen freigegeben werden, die bereit sind mindestens mit Granularität von Level 1 medizinische Daten zu erfassen. Bioproben sollten nur von Zentren und Praxen rekrutiert werden, die zusagten, die medizinischen Daten mindestens auf Level 2 zu dokumentieren, um einen ausreichenden medizinischen Datensatz zu den Proben zu gewährleisten. Auf Basis der gegebenen internationalen Vernetzung des antragstellenden Teams, sollte das Register langfristig auch europäische Standorte außerhalb Deutschlands einbinden.

Die Datenerfassung erfolgte in einer von der Bitcare GmbH programmierten Datenbank, die im Verlauf an den Bedarf angepasst werden sollte. Schnittstellen zu Daten- und Biobanken an den jeweiligen Standorten sowie zum NAPKON, DZIF und zum Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ) sollten möglichst synergistisch genutzt und Redundanzen bestmöglich vermieden werden.

2.5 Genderaspekte

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass nach der Pubertät deutlich mehr weibliche als männliche Personen von dem Krankheitsbild ME/CFS betroffen sind. Die Ursachen dafür sind nicht ausreichend bekannt und waren neben anderen epidemiologischen Fragen Gegenstand dieses Forschungsprojekts. Möglicherweise spielen Autoimmunmechanismen mit Prädisposition von postpubertären Mädchen und Frauen bei postinfektiöser/m ME/CFS eine ursächliche Rolle. Zur Bedeutung anderer Genderkonstellationen im Kontext von ME/CFS gibt es in der internationalen Literatur keine Angaben.

Im beantragten Projekt sollte das Geschlecht, abhängig von den Angaben in der medizinischen Akte, als männlich, weiblich, sonstige oder unbekannt dokumentiert und alle Daten unter Berücksichtigung des Geschlechts ausgewertet werden. Die Rekrutierung der Betroffenen sollte unabhängig vom Geschlecht erfolgen. Die beteiligten Institutionen waren allen Geschlechtern zugänglich.

Sowohl bezüglich Häufigkeit und Schweregrad einzelner Symptome, Therapiecompliance, Therapieansprechen, Versorgungslage und Lebensqualität waren Unterschiede zwischen den Geschlechtern erwartet worden. Darauf sollte bei der Datenauswertung ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Die Ergebnisse der medizinischen und epidemiologischen Daten sollten eine Basis dafür liefern, das klinische Vorgehen in Deutschland bestmöglich an die Bedürfnisse der Betroffenen jeden Geschlechts anzupassen und eine gesundheitliche Chancengleichheit aller Geschlechter zu gewährleisten.

Im Titel des Vorhabens wurde kein Geschlecht explizit benannt. Der Titel implizierte, dass alle Geschlechter in dem Vorhaben altersübergreifend berücksichtigt werden. In die Literaturübersicht wurden Evidenzen zu allen Geschlechtern mit einbezogen und gemäß der aktuellen internationalen Datenlage dargestellt.

In der Projektorganisation war eine angemessene Vertretung von Frauen und Männer vorgesehen. Die Leitung von MFC und CFC war durch weibliche Personen vorgesehen und ihre Teams jeweils gemischt geplant. Die in der Pilotphase als Partner vorgesehenen Schwerpunktpraxen wurden und werden von männlichen Personen geleitet. Die partizipierenden Betroffenenorganisationen wurden und werden von Frauen und/oder Männern geleitet. Somit wurde ein „männlicher“ und „weiblicher“ Blick auf das Thema sichergestellt.

3 Durchführung des Projekts

3.1 Stand der Arbeiten im Vergleich zum geltenden Arbeits-/Zeitplan

Tabelle 2 Tabellarische Zusammenfassung zur Erreichung der Meilensteine.

Meilensteine	Wie wird die Zielerreichung gemessen? Bitte nennen Sie konkrete Planzahlen!	Status
Etablierung eines Registers mit feingranulären Daten von ME/CFS-Pat.	Erfassung der medizinischen Daten von jährlich 300 erwachsenen und 150 minderjährigen Pat.	Ein Register mit feingranulären Daten von ME/CFS-Pat. wurde erfolgreich etabliert. Bis zum Projektende wurden insgesamt 54% (CFC 68%, MCFC 25%) der Planzahlen erreicht. <u>01.01.-31.12.2022:</u> n=151 (n=57 MCFC, n=94 CFC), (n=40 Minderjährige, n= 111 Erwachsene). <u>01.01.-31.12.2023:</u> n=320 (n=26 MCFC, n=294 CFC) (n=19 Minderjährige, n= 301 Erwachsene). <u>01.01.-31.12.2024:</u> n=253 (n=28 MCFC, n=225 CFC) (n=21 Minderjährige, n= 232 Erwachsene).
Etablierung einer Bioproben-sammlung von ME/CFS- Pat.	Archivierung der Bioproben von jährlich 300 erwachsenen und 150 minderjährigen Pat.	Eine standardisierte Bioprobensammlung wurde erfolgreich etabliert. Bis zum Projektende wurden insgesamt 52% (CFC 69%, MCFC 18%) der Planzahlen erreicht. <u>01.01.-31.12.2022:</u> n=111 (n=20 MCFC, n=91 CFC). <u>01.01.-31.12.2023:</u> n=308 (n=25 MCFC, n=283 CFC) (n=290 Erwachsene, n=18 Minderjährige). <u>01.01.-31.12.2024:</u> n=283 (n=34 MCFC, n=249 CFC) (n=265 Erwachsene, n=18 Minderjährige).
Statistische Auswertung der medizinischen Daten	Jahresstatistik	siehe Daten zur Rekrutierungsstatistik oben.

Teilziele:		
Harmonisierung der Diagnosestellung	Bereitstellung eines standardisierten Arbeitsblatts mit einem diagnostischen Algorithmus	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde vollumfänglich erreicht. Die Projektpartner haben gemeinsam einen einheitlichen Symptomfragebogen (MBSQ) erstellt, welcher eine harmonisierte Diagnosestellung garantiert. Dieser war die Grundlage für die Rekrutierung von Betroffenen für das ME/CFS-R. Er wurde von beiden Partnern genutzt und im Register strukturiert erfasst. Das Manuskript zum MBSQ konnte in 2023 erstellt und in 2024 veröffentlicht werden (Peo et al. 2024).
Harmonisierung der epidemiologischen und klinischen Datenerfassung	Bereitstellung eines standardisierten Arbeitsblatts zu Anamnese und Ergebnissen aller notwendigen Basisuntersuchungen	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde vollumfänglich erreicht. Umfassende, harmonisierte, strukturierte und standardisierte Arbeitsblätter zur Erfassung der Anamnese und alle Basisuntersuchungen wurden bereitgestellt und als Formulare im DIS abgebildet.
Vernetzung engagierter Behandlungszentren	Vertraglicher Zusammenschluss von Charité und MRI TUM	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde vollumfänglich erreicht. Ein Kooperationsvertrag zwischen MCFC und CFC zu ME/CFS-R und -Biobank wurde in 2022 abgeschlossen. Während der Projektlaufzeit konnten bundesweit zahlreiche universitäre und nicht universitäre Partner für die Etablierung harmonisierter, standardisierter, strukturierter, klinischer Abläufe (z.B. Einsatz des MBSQ, DSQ-PEM, Bell-Score, 10-Minutenstehtest) sowie für eine Teilnahme am Nachfolgeregister PAIVS-MECFS-R im Rahmen von staatlich geförderten Nachfolgeprojekten gewonnen werden. Der ME/CFS-Registerdatensatz wurde zudem als Vorlage für Datensammlungen in den Niederlanden und Österreich verwendet.

Definition von Subkohorten und Basisdaten für klinische Studien	Zwei Subkohorten a jeweils mindestens 50 Pat. mit EBV- bzw. SARS-CoV-2-geriggetem ME/CFS	Subkohorten und Basisdaten für klinische Studien wurden definiert. Die Planzahlen wurden für beide Trigger mehr als vollumfänglich erreicht. <u>01.01.-31.12.2022:</u> n=81 SARS-CoV-2 (n=11 MCFC, n=70 CFC) n=13 EBV (n=11 MCFC, n=2 CFC) <u>01.01.-31.12.2023:</u> n=264 SARS-CoV-2 (n=23 MCFC, n=241 CFC) n=24 EBV (n=12 MCFC, n=12 CFC) <u>01.01.- 31.12.2024:</u> n=201 SARS-COV2 (n=28 MCFC, n=173 CFC) n=21 EBV (n=13 MCFC, n=8 CFC)
Erfassung der Häufigkeit von Komorbiditäten	Bereitstellung eines standardisierten Arbeitsblatts zur Erfassung von Komorbiditäten	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde vollumfänglich erreicht. Ein standardisiertes Arbeitsblatt zur Erfassung der Komorbiditäten wurde erstellt und im Register abgebildet.
Abschätzung der Prognose	Jährliche Auswertung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit Voll- oder Teilremission	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde nicht erreicht. Aufgrund ungenügender personeller Ressourcen und hohem Bedarf an Primärdiagnostik konnten an CFC und MCFC nur ausnahmsweise persönliche Follow-up-Termine mit umfassendem Work-up angeboten werden. Eine wissenschaftliche Auswertung der wenigen Follow-Up-Daten wurde wegen ungenügender Repräsentativität als nicht sinnvoll erachtet.
Verbesserung der Versorgung durch Schulung neuer Zentren	Schulung der beiden angegliederten Praxen und ggf. aller weiteren Zentren	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde vollumfänglich erreicht. Die kooperierenden Praxen in Berlin und München wurden bezüglich der harmonisierten strukturierten Versorgung geschult, aber aus organisatorischen Gründen nicht an das Register angegliedert. Zahlreiche weitere Praxen und Kliniken wurden bzgl. des harmonisierten diagnostischen Procedere geschult.

Bedarfsgerechte Anpassung der medizinischen Datenbankstruktur	Jährliche Adaptation & bedarfsgerechter Service	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde vollumfänglich erreicht. Die medizinische Datenbankstruktur wurde jährlich adaptiert und ein bedarfsgerechter Service durch den IT-Anbieter Bit-care GmbH geleistet.
Generierung epidemiologischer, medizinischer und Versorgungsdaten als Basis für innovative Versorgungskonzepte, politische Maßnahmen und Öffentlichkeitsarbeit	Mindestens zwei Publikationen zum Datensatz während der Projektlaufzeit	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde vollumfänglich erreicht. Die ME/CFS-Registerziele und -struktur sowie Daten erster Pat. wurden auf zwei Kongressen (5/2024: ME/CFS, Berlin (11/2023: Long COVID, Jena) vorgestellt und in zwei internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht (Hieber 2024, Peo 2024).
Bereitstellung von exzellent charakterisierten Bioproben für die biomedizinische Forschung	Bereitstellung der Bioproben von 300 Pat./Jahr (Charité) und von 150 Pat./Jahr (MRI TUM) für Forschung.	Das Ziel dieses Teilprojekts wurde mit reduzierter Probenzahl erreicht. Die Bereitstellung aller passenden, verfügbaren (siehe oben) Bioproben des MCFC und CFC für die BMFTR-geförderten, von der Charité koordinierten registerbasierten Verbundprojekte IM-MME und CURE-ME ist erfolgt.

Tabelle 3 Tabellarische Zusammenfassung zum Rekrutierungserfolg.

	2022	2023	2024	Projektlaufzeit
Pat. gesamt	151	320	253	724
Pat. MCFC	57	26	28	111
Pat. CFC Berlin	94	294	225	613
Pat. SARS-CoV-2 gesamt	81	264	201	546
Pat. SARS-CoV-2 MCFC	11	23	28	62
Pat. SARS-CoV-2, CFC	70	241	173	484
Pat. EBV gesamt	13	24	21	58
Pat. EBV MCFC	11	12	13	36
Pat. EBV CFC	2	12	8	22
Pat. mit Bioproben gesamt	111	308	283	702
Pat. mit Bioproben MCFC	20	25	34	79
Pat. mit Bioproben CFC	91	283	249	623

3.2 Abweichungen gegenüber der ursprünglichen Projektplanung

Die Zahlen der für das ME/CFS-R rekrutierten Patientinnen und Patienten lag insgesamt unter der Planzahl, wobei die Planzahl für die beiden EBV- bzw. SARS-CoV-2-getriggerten Subko-

horten erreicht werden konnten. Ersteres lag am CFC darin begründet, dass das positive Ethikvotum der Charité erst zur Mitte des Jahres 2022 verfügbar war und zum anderen in 2024 die Kapazität der Spezialsprechstunde aufgrund von Personalmangel reduziert war. Am MCFC lag ersteres vor allem daran, dass die Räumlichkeiten begrenzter als geplant waren und die verfügbaren Plätze aus ethischen Gründen auch an schwer von Post-COVID-Syndrom Betroffene vergeben werden mussten, die die Diagnosekriterien für ME/CFS nicht voll erfüllten.

Insgesamt gab es an beiden Standorten sehr viel mehr von Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und PEM schwer Betroffene, die die ME/CFS-Kriterien nicht erfüllten, als zunächst angenommen wurde. An der Charité wurde die Diagnose ME/CFS bei etwa der Hälfte der insgesamt einbestellten Fälle gestellt, am MCFC bei etwa einem Viertel der Fälle. Da die Diagnose erst nach Eingang aller Befunde gestellt werden kann, mussten die Bioproben initial von allen Patientinnen und Patienten abgenommen und eingelagert werden, die einbestellt wurden.

Unter den Schwerbetroffenen zeigten viele erhebliche Kreislaufprobleme, so dass die Blutabnahmen nicht immer eine Bereitstellung von Restmaterial für die Biobank ermöglichten. Das galt insbesondere für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Des Weiteren standen aufgrund Post-COVID-spezifischer Fördergelder weniger Behandlungsplätze für Betroffene mit ME/CFS nach EBV-Primärinfektion zur Verfügung als ursprünglich pädiatrisch geplant.

Aufgrund ungenügender personeller Ressourcen und eines hohen Bedarfs an Primärdiagnostik (lange Wartelisten von bislang ungenügend diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit V.a. ME/CFS) konnten an CFC und MCFC nur ausnahmsweise persönliche Follow-up-Termine mit umfassendem Work-up angeboten werden. Eine Auswertung der wenigen Follow-Up-Daten wurde wegen ungenügender Repräsentativität als nicht sinnvoll erachtet. Eine Prognoseabschätzung war anhand des bis zum Projektende verfügbaren Datensatzes daher nicht möglich.

3.3 Erreichbarkeit der Projektziele

Innerhalb des Projektzeitraums wurden die Gesamt-Planzahlen und Daten zur Prognose aus den oben genannten Gründen nicht erzielt. Allerdings konnten die Planzahlen für repräsentative Subkohorten sowie alle übergeordneten Projektziele erreicht werden. Zu letzteren zählt die Harmonisierung und Ausrollung eines standardisierten und strukturierten Procedere für die ME/CFS-Diagnostik, der Aufbau eines feingranulären, umfassenden Registers für Routinedaten von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS, sowie die Gewinnung zahlreicher neuer Zentren für eine zukünftige gemeinsame Registerstruktur, eine harmonisierte, standardisierte Netzwerkarbeit und Beantragung von Verbundprojekten zum Thema ME/CFS.

ME/CFS-Register und -Biobank lieferten mit einem harmonisierten, standardisierten Procedere zur Diagnostik und Bioprobensammlung wesentliche Voraussetzungen für weitere Ver-

bundprojekteanträge mit staatlicher Förderung in Deutschland, z.B. „POST-COVID Kids Bavaria“ und „BAYNET FOR MECFS“ (Bayern), „MOVE COVID“ (Baden-Württemberg), „IMMME“ und „CURE-ME“ (BMFTR), „PEDNET-LC“ (BMG) und einigen Nachbarländern (z.B. in den Niederlanden und Österreich). Der in diesem Projekt entwickelte Fragebogen „MBSQ“ zur standardisierten Erfassung von ME/CFS-Symptomen sowie weitere Elemente des erarbeiteten Standardprocedures (z.B. 10-Minuten-Stehetest, PEM-Screening) wurden in Leitlinien, Konsenspapiere oder Übersichtsarbeiten aufgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Harmonisierung der Diagnosestellung und Datenerfassung

Um eine multizentrisch harmonisierte und standardisierte ME/CFS-Diagnostik zu erreichen, wurden in Kooperation von MCFC und CFC ab 2022 zunächst der komplexe, quantitative Fragebogen „*Munich Berlin Symptome Questionnaire*“ (MBSQ) entwickelt und an beiden Zentren in der Routinediagnostik evaluiert. Dieser Fragebogen wurde in 09/2023 zusammen mit medizinischen Routinedaten von Patientinnen und Patienten des MCFC zur Publikation eingereicht sowie in 12/2023 online und in 03/2024 final publiziert (7) (s. **Kapitel 4.7**).

Der MBSQ erlaubt es, mehrere international empfohlene ME/CFS-Diagnose-Scores abzufragen und mittels Algorithmus zu berechnen. Er erfasst die „*Kanadischen Konsensus-Kriterien*“ (CCC), die Kriterien des „*Institutes of Medicine*“ (IOM), die pädiatrischen Kriterien des „*klinisch diagnostischen Arbeitsblatts*“ der Arbeitsgruppe von P.C. Rowe (Baltimore) sowie die „*pädiatrische Falldefinition*“ der Arbeitsgruppe von L.A. Jason (Chicago).

Der MBSQ wird inzwischen an vielen Zentren in Deutschland und darüber hinaus eingesetzt. Er wird von den Konventgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) (8), der AWMF-S3-Leitlinie Nr. 053-002 (DEGAM-Leitlinie Nr. 2) „*Müdigkeit*“ (Stand 2022) (9), der überarbeiteten AWMF S1-Leitlinie Nr. 020-027 „*Long/Post-COVID*“ (Stand 30.05.2024) (10,11), sowie der AWMF S2k-Leitlinie Nr. 080-008 „*COVID-19 und (Früh) Rehabilitation*“ (Stand 01.12.2023) (12) als ME/CFS-Screening-Werkzeug empfohlen. Ebenso ist eine Empfehlung in der angemeldeten AWMF-Leitlinie Nr. 027-077 „*Diagnostik und Therapie von Long COVID im Kindes- und Jugendalter*“ (13) vorgesehen.

In 2024 wurde der MBSQ in Absprache mit dem CFC und pädiatrischen Zentren, die unsere Fragebögen nutzen, mit einem weiteren, vom MCFC entwickelten Fragebogen, dem „*Munich Long COVID Symptom Questionnaire*“ (MLCSQ), fusioniert, um Redundanzen der beiden Fragebögen und somit die Belastung der Familien bei der Befragung zu reduzieren. Der fusionierte „*MBSQ Plus*“ ist ein wesentliches diagnostisches Instrument in dem kürzlich angelaufe-

nen, BMG-finanzierten bundesweiten „Pädiatrischen Netzwerk zur Versorgung und Erforschung von postakuten Folgen von COVID-19, ähnlichen postakuten Infektions- und Impfsyndromen sowie ME/CFS (PEDNET-LC)“.

Während der Projektlaufzeit wurden weitere standardisierte und harmonisierte Assessment-Werkzeuge in die Routinediagnostik an MCFC und CFC eingeführt. Zum Teil wurden sie aus dem Englischen übersetzt, zum Teil neu entwickelt und vollumfänglich im ME/CFS-Register erfasst. Beispielsweise wurde eine deutsche Übersetzung des „*DePaul Symptom Questionnaire für post-exertionelle Malaise*“ (DSQ-PEM) durch das MCFC erstellt und für die multizentrische Nutzung freigegeben. Zudem wurde am MCFC eine „Aktivitätsskala“ (ACT-S) entwickelt, die eine harmonisierte, teilhabeorientierte Erfassung des Gesundheitszustands erlaubt und inzwischen insbesondere von Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) als standardisiertes Follow-Up-Werkzeug geschätzt wird. Am MCFC wurde weiterhin ein standardisiertes Protokoll für die Diagnostik des „*Posturalen Tachykardie-Syndroms*“ (PoTS) (ICD-10 G90.80) generiert, welches den „*Passiven 10-Minuten Stehtest (NASA Lean Test)*“ mit quantitativer Auswertung beinhaltet; dieses Protokoll wird inzwischen ebenfalls multizentrisch eingesetzt und trägt zu einer vereinheitlichten PoTS-Diagnostik bei. In den Registerdatensatz eingeführt wurden darüber hinaus der „*Beighton Score*“ für die Erhebung einer Gelenküberstreckbarkeit, die standardisierte *Handdynamometrie* sowie zusätzliche *Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)* wie die „*Child Behavior Checklist (CBCL)*“, der „*Youth Self-Report 11 – 18*“ (YSR).

Diese und andere neue diagnostischen Werkzeuge liefern nun die Grundlage für eine harmonisierten Diagnosestellung und Datenerfassung bezüglich ME/CFS und ähnlichen Erkrankungen in verschiedenen neuen Verbundprojekten. Unter diesen ist das vom BMG geförderte Versorgungs- und Forschungsnetzwerk „PEDNET-LC“ sowie das in Jena koordinierte, vom BMFTR-geförderte Projekt „*BioSigPEM: Identifizierung biopathologischer Signaturen von Post-Exertional Malaise bei ME/CFS*“, bei dem das MCFC die Datenharmonisierung koordiniert, und das im Aufbau befindliche, vom MCFC-koordinierte Long COVID-Netzwerk im neuen „*Bayerischen Zentrum für präventive Infektionsmedizin*“ (BZI). In PEDNET-LC werden alle Versorgungszentren („*Comprehensive Care Center für Long COVID*“, CCC-LC) seit 04/2025 systematisch zur harmonisierten Diagnosestellung und Datenerfassung geschult.

4.2 Entwicklung eines Registerstudienkonzepts

Anhand des von MCFC und CFC konsentierten Datensets wurde in 2022 die erste Deutsche Registerstudie zu ME/CFS (ME/CFS-R) konzipiert, das Konzept publiziert (14) sowie in 2023 und 2024 weiterentwickelt. Das Studienprotokoll erlaubt antragsgemäß eine feingranuläre, longitudinale Erfassung epidemiologischer, medizinischer und versorgungsrelevanter Daten von Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen (ClinicalTrials.gov ID NCT05778006) (15).

Das Registerstudienkonzept war Vorlage für ein am MCFC zunächst monozentrisch, dann deutschlandweit multizentrisch etabliertes Registerkonzept zur Erfassung der Routinedaten von Patientinnen und Patienten mit Long COVID/Post-COVID-Syndrom und/oder Post-COVID-19-Vakzinierungssyndrom (Post-VAC). Die Implementierung dieses „*Münchner Long COVID-Registers*“ bzw. später „*Multizentrischen Long COVID-Registers*“ (MLC-R) wurde vom „*Bayerischen Ministerium für Gesundheit und Pflege (StMGP)*“ bis 12/2024 gefördert.

In 2024 wurden die Routinedatensätze beider Register mit zahlreichen klinischen und wissenschaftlichen Partnern im Kontext der Vorbereitungen für nachfolgende Verbundanträge diskutiert. Dabei handelte es sich vor allem um Verbundanträge im Kontext der BMG-Ausschreibungen von 03/2024 mit dem Titel „*Erforschung und Stärkung einer bedarfsgerechten Versorgung rund um die Langzeitfolgen von COVID-19 (Long COVID)*“ und von 07/2024 mit dem Titel „*Modellmaßnahmen zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID und Erkrankungen, die eine ähnliche Ursache oder Krankheitsausprägung aufweisen*“.

Das auf beiden Registerstudienkonzepten (MECFS-R und MLC-R) aufbauende, final konsentrierte Registerstudienkonzept wird nun seit 2025 als nachfolgende, fusionierte „*PAIVS-MECFS-Registerstudie*“ umgesetzt und repräsentiert das Herzstück des BMG-geförderten Verbundprojekts „*PEDNET-LC*“. Mit diesem fusionierten Registerstudienkonzept können nun alle nach harmonisiertem Standard diagnostizierten Patientinnen und Patienten erfasst werden, die sich mit Verdacht auf ME/CFS, Long/Post-COVID oder anderen „*post-akuten Infektions- bzw. Vakzinierungs- Syndromen*“ (PAIVS) in spezialisierten Einrichtungen vorstellen, darunter alle Patientinnen und Patienten mit bestätigten Diagnosen, aber auch alle Patientinnen und Patienten mit Differenzialdiagnosen, bei den die Zieldiagnosen ausgeschlossen wurden, und die daher sehr wichtige Krankheitskontrollen darstellen.

4.3 Entwicklung eines Bioprobenkonzepts

Parallel zum Register-Studienprotokoll wurde in 2022 ein gemeinsames Bioprobenkonzept etabliert sowie in 2023 und 2024 weiterentwickelt. Das Konzept beinhaltet die standardisierte Asservierung von Blutserum und peripheren Blutzellen unter Berücksichtigung kleiner Probenmengen von sehr jungen Patientinnen und Patienten sowie von Betroffenen mit geringem Körpergewicht. Die Bioprobensammlung wurde an die für Analyse von Routinelaborparameter notwendigen Probenmengen sowie zusätzlicher Bedarfe aus wissenschaftlicher Sicht angepasst, so dass ein Bioprobengesamtkonzept für die verschiedenen Altersgruppen vorliegt, welches beispielsweise in dem Nachfolgeprojekt „*PEDNET-LC*“ eingesetzt werden konnte.

4.4 Implementierung der webbasierten ME/CFS-Datenbank

Mit Unterstützung der Bitcare GmbH und in engster Abstimmung der beiden Kooperationspartner MCFC und CFC wurde in 2022 eine komplexe, webbasierte Datenbank für das MECFS-R im Datenintegrationssystem (DIS) der Bitcare GmbH entwickelt sowie anhand der praktischen Erfahrungen im Studienteam und internationaler Evidenz überarbeitet. Die DIS-basierte Datenbank umfasst ein sehr breites Set an strukturierten, anamnestischen und klinischen Daten, inklusive Daten aus Funktionstests, Bildgebung und Labor. Das Datenset berücksichtigt somatische, psychologische und sozialmedizinische Aspekte der Erkrankung sowie mögliche Komorbiditäten. Screenshots reichen wir auf Wunsch sehr gerne nach.

Die Bitcare GmbH hat sich als äußerst kompetenter, flexibler und bezüglich klinischer Anliegen offener IT-Partner erwiesen, so dass die hervorragende Zusammenarbeit in dem gemeinsamen Folgeprojekt „PEDNET-LC“ verstetigt wurde. In „PEDNET-LC“ wurden seit 02/2025 inzwischen alle im fusionierten „PAIVS-MECFS-Register“ erfassten Fragebögen auch als strukturierte PDF- und REDCap-Version für die Aussendung an die Betroffenen programmiert und mit den entsprechenden Register-Items gemappt. So müssen die Daten nicht mehr, wie in den beiden Vorläuferregistern MECFS-R und MLC-R, händisch und sehr aufwändig anhand der komplexen Versorgungsakten durch studentische Hilfskräfte bzw. Study Nurses in die Registerdatenbanken eingegeben werden.

Bislang ist die Sprache der Fragebögen und Registerstrukturen Deutsch, jedoch sind multilinguale Fragebögen für die Routinediagnostik und eine entsprechend gemappte, englischsprachige Version der neuen PAIVS-MECFS-Registerstruktur geplant.

4.5 Implementierung der Patientenrekrutierung und Datendokumentation, Subkohorten

An beiden Standorten wurden während der Projektlaufzeit bis Ende 2024 insgesamt 724 Patientinnen und Patienten mit einem komplexen Datenset im ME/CFS-R erfasst (MCFC: n=111, CFC: n=613) (siehe Tabelle 2 und **Tabelle 3**).

Darunter waren n=546 (MCFC: n=62, CFC: n=484), Patientinnen und Patienten die ein ME/CFS infolge einer gesicherten oder wahrscheinlichen SARS-CoV-2-Infektion entwickelt hatten, und n=58 (MCFC: n=36, CFC: n=22) Patientinnen und Patienten, die infolge einer gesicherten oder wahrscheinlichen EBV-Infektion an ME/CFS erkrankt waren. Die Planzahl für SARS-CoV-2-getriggertes ME/CFS wurde bereits in 2022, die Planzahl für EBV-getriggertes ME/CFS in 2024 überschritten. Aufgrund von Fördermitteln für die spezialisierte Versorgung von Menschen mit Verdacht auf Post-COVID-Syndrom und dem signifikanten Fallzahlenanstieg von ME/CFS im Kontext von Post-COVID-Syndrom übertraf die Zahl der SARS-CoV-2-getriggerten Fälle mit n= 546 (MCFC: n=62, CFC n=484) die geringe Planzahl bei Weitem.

Die Datensammlung lieferte eine vielversprechende Basis für das neue, vom BMG finanzierte Verbundprojekt „*Entwicklung einer KI-assistierten Diagnose-Software zur Evaluation klinischer Typologien von ME/CFS-Patient*innen (DETECT-ME/CFS)*“ (Partner: CFC der Charité, MCFC und Helmholtz Zentrum Braunschweig) sowie – zusammen mit der Bioprobensammlung - für das BMFTR-geförderte Projekt „*Immune Mechanisms*“ (*IMMME*) 1.0 und 2.0“ (Partner: Charité, MCFC, Univ. zu Lübeck, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE) und Julius-Maximilians-Universität Würzburg) und für das BMFTR-geförderte Projekt „*Charakterisierung von Autoimmunantworten zur Identifizierung von Targets in ME/CFS (CURE-ME)*“ (Partner: Charité, MCFC).

4.6 Implementierung der Bioprobensammlung

Die Bioprobensammlung umfasst Proben von n=702 Patientinnen und Patienten mit ME/CFS, die ins MECFS-R eingewilligt haben (MCFC: n=79, CFC: n=623). Die Probeneinlagerung am MCFC erfolgte plangemäß nach Probenasservierung am MCFC (München-Schwabing) in der zentralen Biobank des TUM Klinikums (München-Haidhausen) für alle einbestellten Patientinnen und Patienten mit dringendem Verdacht auf ME/CFS bei Aufnahme (z.B. 111 in 2024). Falls sich die ME/CFS-Diagnose nicht bestätigte, wurden die Proben mit „Broad Consent“ weiter gelagert, um zukünftigen Studien mit non-MECFS-Kontrollkohorten zugänglich zu sein. Letztere sind für die Identifikation von ME/CFS-Biomarkern als Kontrollen unerlässlich. Die Probeneinlagerung des CFC erfolgte an der Zentralen Biobank Charité (ZeBanC).

Der Stand der Probensammlung ist jederzeit an beiden Standorten abrufbar. Die asservierten Bioproben wurden zusammen mit den notwendigen Versanddaten zentral im Datenintegrationssystem (DIS) der Bitcare GmbH erfasst. Sie sind im Falle von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ME/CFS mit den klinischen Daten des ME/CFS-R sowie mit den Prozessierungs- und Archivierungsdaten der Biobanken verlinkt.

Proben aus der ME/CFS-Biobank und die zugehörigen medizinischen Daten wurden bereits für erste register- und biobankbasierte Nachfolgeprojekte bereitgestellt, so beispielsweise für die oben genannten BMFTR-geförderten Projekte „*IMMME*“ und „*CURE-ME*“. Die restlichen Proben stehen weiteren, zukünftigen Projekten zur Verfügung.

4.7 Statistische Auswertung und Publikation

4.7.1 Publikationen

Pilotdaten des MECFS-R wurden durch MCFC und CFC erstmalig auf dem Long COVID Kongress in Jena (11/2023) und dem ME/CFS-Kongress in Berlin (05/2023) präsentiert. In zahlreichen nachfolgenden Vorträgen der beiden Standortkoordinatorinnen am MCFC und CFC für medizinische Fachberufe oder Politik wurden sowohl das MECFS-R mit Biobank als auch das Konzept der Harmonisierten, standardisierten Diagnostik erwähnt und die informative Projektwebseite des BMG eingeblendet.

Ein Manuskript zur Struktur des Registers und zu Pilotdaten beider Zentren wurde mit dem Titel „*The German Multicenter Registry for ME/CFS (MECFS-R)*“ im Jahr 2024 in einem angesehenen internationalen Journal mit Peer Review-Verfahren veröffentlicht (*Hieber H et al., J Clin Med. 2024, 13(11), 3168; doi.org/10.3390/jcm13113168*). Die Erstautorin ist Doktorandin des MCFC und hat das ME/CFS-Register mit aufgebaut.

Der im Kontext des Projekts entwickelte und inzwischen vielerorts eingesetzte Fragebogen „MBSQ“ wurde ebenfalls in 2024 in einem angesehenen internationalen Journal mit Peer Review-Verfahren und zusammen mit den ersten pädiatrischen Fällen von Post-COVID-ME/CFS publiziert. Der Artikel trägt den Titel „*Pediatric and adult patients with ME/CFS following COVID-19: A structured approach to diagnosis using the Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ)*“ (*Peo LC et al., Eur J Pediatr. 2024;183(3):1265-1276. doi: 10.1007/s00431-023-05351-z.*). Die Erstautorin ist ebenfalls Doktorandin des MCFC, die Fallberichte zusammengestellt sowie den MBSQ für die Publikation finalisiert. Es handelt sich unseres Wissens um die erste Publikation von ME/CFS nach COVID-19 im Kindes- und Jugendalter weltweit. Vorangegangen war lediglich ein Fallbericht von P.C. Rowe und Kollegen zu einem 19-Jährigen Patienten neben ersten Berichten zu ME/CFS nach COVID-19 bei Erwachsenen.

Zahlreiche weitere Arbeiten unserer beiden Arbeitsgruppen in München und Berlin in deutsch- und englischsprachigen Fachjournalen basieren auf dem hier entwickelten Vorgehen zur Standardisierung und Harmonisierung der Diagnosestellung und Datenerfassung im Kontext von ME/CFS und ME/CFS-ähnlichen Erkrankungen (**16-25**).

Unter anderem konnten wir, wie oben erwähnt, die im Kontext des MECFS-R von uns zusammengestellten bzw. entwickelten und harmonisierten Werkzeuge für die ME/CFS- und Post-COVID-Diagnosestellung in die Diagnosekapitel themenspezifischer AWMF-Leitlinien (**9-13**), in das Konsensuspapier der Bundesärztekammer (BÄK) zu Post-COVID (**6**), in Übersichtsartikel im Deutschen Ärzteblatt (**16-18**) sowie in ein Konsensuspapier in der von allen Pädiatrinnen und Pädiatern der DGKJ bezogenen „Monatsschrift Kinderheilkunde“ (**8**) einarbeiten.

4.7.2 Unveröffentlichte, exemplarische statistische Datenauswertung

Die komplexen Datensätze des Registers sind noch nicht final ausgewertet.

Aktuell befindet sich unter anderem ein Manuskript in Arbeit, das Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-getriggertem (n = 35), EBV-getriggertem (n = 37) und durch andere Infektionserkrankungen getriggertem ME/CFS (n = 50) bezüglich zahlreicher klinischer und verschiedener Versorgungsaspekte miteinander vergleicht. Einige Ergebnisse dieser Analysen möchten wir im Folgenden als Beispiel für noch nicht publizierte Auswertungen zu den vom Projekt adressierten Fragestellungen präsentieren.

Im Folgenden gezeigt sind Auswertungen ausgewählter Daten von n=122 ME/CFS-Patienten des MCFC, wobei n=24 Patientinnen und Patienten der von uns in Vorarbeiten initiierten und zum Teil publizierten MUC-CFS-Kohorte (23) entstammten, nicht Teil der Registerkohorte waren, aber in die Auswertungen miteingeschlossen wurden, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Die nachfolgenden Ergebnisse sind als vorläufig anzusehen und wurden noch keinem „Peer Review“ unterzogen.

Die Geschlechterverteilung der hier untersuchten Kohorte (n=122) zeigte eine weibliche Prädominanz (67.2%). Diese war bei den durch SARS-CoV-2 oder EBV getriggerten ME/CFS-Subkohorten stärker ausgeprägt als bei der durch anderen Infektionskrankheiten getriggerten ME/CFS-Patientinnen. Hinsichtlich des Alters waren die Patientinnen mit SARS-CoV-2-getriggertem ME/CFS etwas jünger (42.9% Adoleszente) als die mit EBV-getriggertem ME/CFS (22.8% Adoleszente) oder durch andere Infektionserkrankungen getriggertem ME/CFS (30.6% Adoleszente; P=0.036) (siehe **Abbildung 1**).

Hinsichtlich weitere PROMs zeigte sich, dass der Bell-Score zum allgemeinen Aktivitätsniveau signifikant zwischen den Patientinnen und Patienten mit ME/CFS nach COVID-19 *versus* anderen Infektionserkrankungen unterschied. Bei den übrigen Vergleichen zwischen den drei Subkohorten zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede, weder für den Bell-Score, noch für den COMPASS-31 zu Erfassung von autonomen Dysfunktionen, für die Fatigue Severity Scale (FSS), die PEM-Dauer oder die von der Short Form-36 (SF36) abgebildete physische bzw. psychische Summenskala (siehe **Tabelle 4** und **Abbildung 2**).

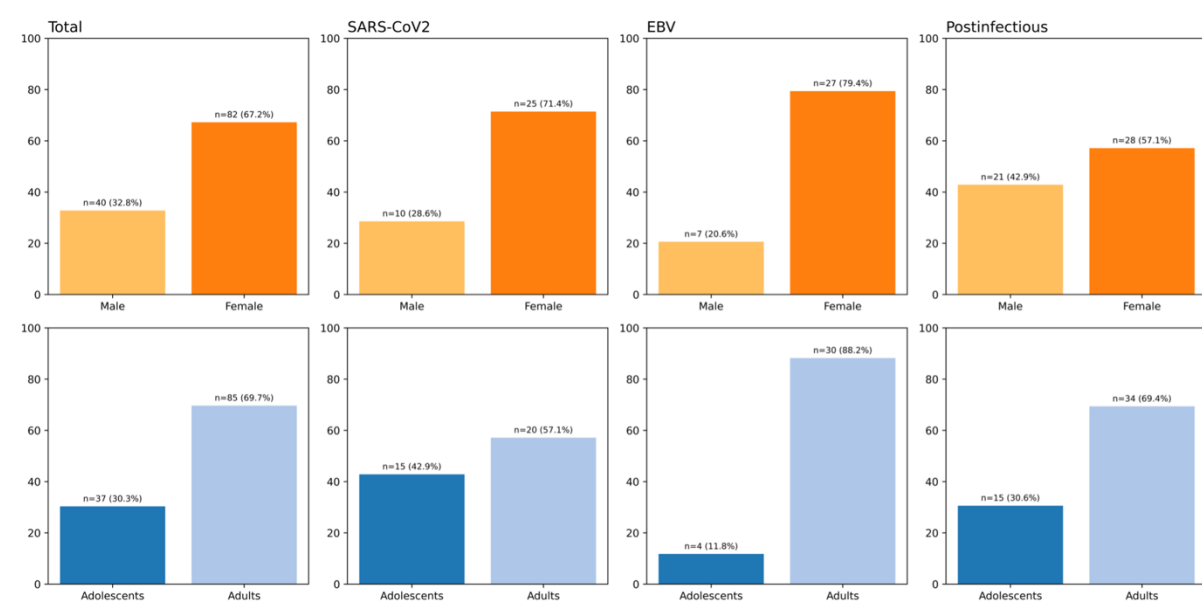


Abbildung 1 Geschlechts- (Orange) und Alters- (Blau) Verteilung von Subkohorten mit SARS-CoV-2-, EBV- oder durch andere Infektionserreger getriggertem ME/CFS bei Erstvorstellung am MCFC.

Tabelle 4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit durch SARS-CoV-2, EBV oder andere Infektionserkrankungen getriggertem ME/CFS bei Diagnosestellung und im Vergleich zu einer deutschen Normpopulation (25). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des „Short Form-36 Health Survey“ (SF-36) erhoben. Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 100. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand. P-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-, Kruskal-Wallis-Rangsummen- oder Fisher's Exakt-Test berechnet. Die Kontrolle entspricht der Deutschen Normalpopulation gemäß (25).

	Gesamt (n = 78)	SARS-CoV-2 (n = 27)	EBV (n = 29)	Andere Trigger (n = 22)		Kontrolle (n = 228)
SF36-Subskala	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	P-Value	Mean (SD)
Allgemeiner Gesundheitszustand	27.7 (14.2)	29.0 (16.1)	26.2 (11.9)	28.0 (15.1)	0.809	81.1 (13.4)
Körperliche Schmerzen	39.0 (28.3)	36.9 (27.5)	41.3 (28.3)	38.4 (30.2)	0.836	89.6 (22.8)
Vitalität	14.6 (12.7)	10.7 (11.2)	19.7 (13.4)	12.5 (11.7)	0.025	72.5 (15.4)
Körperliche Rolle	8.7 (21.3)	5.6 (20.0)	11.2 (21.7)	9.1 (22.6)	0.490	95.1 (16.8)
Körperliche Funktionsfähigkeit	43.7 (25.2)	38.5 (26.2)	54.7 (23.1)	35.7 (22.3)	0.010	95.4 (14.3)
Emotionale Rolle	69.6 (41.7)	71.6 (44.1)	69.0 (40.8)	68.1 (41.8)	0.116	94.7 (17.9)
Psychische Gesundheit	63.5 (16.4)	63.4 (14.4)	59.9 (18.4)	68.2 (15.4)	0.258	76.0 (13.8)
Soziale Funktionsfähigkeit	29.6 (24.1)	26.9 (22.4)	34.9 (27.0)	26.1 (21.8)	0.579	93.3 (13.9)

Die Vielfalt der vorliegenden Symptome in allen drei Subkohorten zeigte sich anhand des mittels des MBSQ erhobenen Datensatzes (**Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5**). Insbesondere „Fatigue“ und eine „Verschlechterung der Symptome bei Alltagsaktivität“ (PEM) waren die Symptome, die bei allen drei Subkohorten am häufigsten und am schwersten auftraten. Das war nicht verwunderlich, weil wir gezielt schwer Betroffene mit diesen beiden Schlüssel-symptomen zur Versorgung einbestellt hatten.

Zur Untersuchung des Einflusses der Art des infektiösen Triggers auf die Symptomatik wurden mithilfe von Strukturgleichungsmodellen latente Variablen spezifiziert. **Abbildung 6** zeigt die latente Variable „*Immunologische Symptomatik*“, die durch sechs kategoriale Indikatoren gebildet wird, darunter „*Grippales Gefühl*“ (Häufigkeit und Schwere), „*Schmerzhafte Lymphknoten*“ (Häufigkeit und Schwere) und „*Rezidivierende Halsschmerzen*“ (Häufigkeit und Schwere).

Die Art des Triggers wurde als Prädiktor in das Modell aufgenommen, um ihren Einfluss auf die latente Immunaktivität zu quantifizieren.

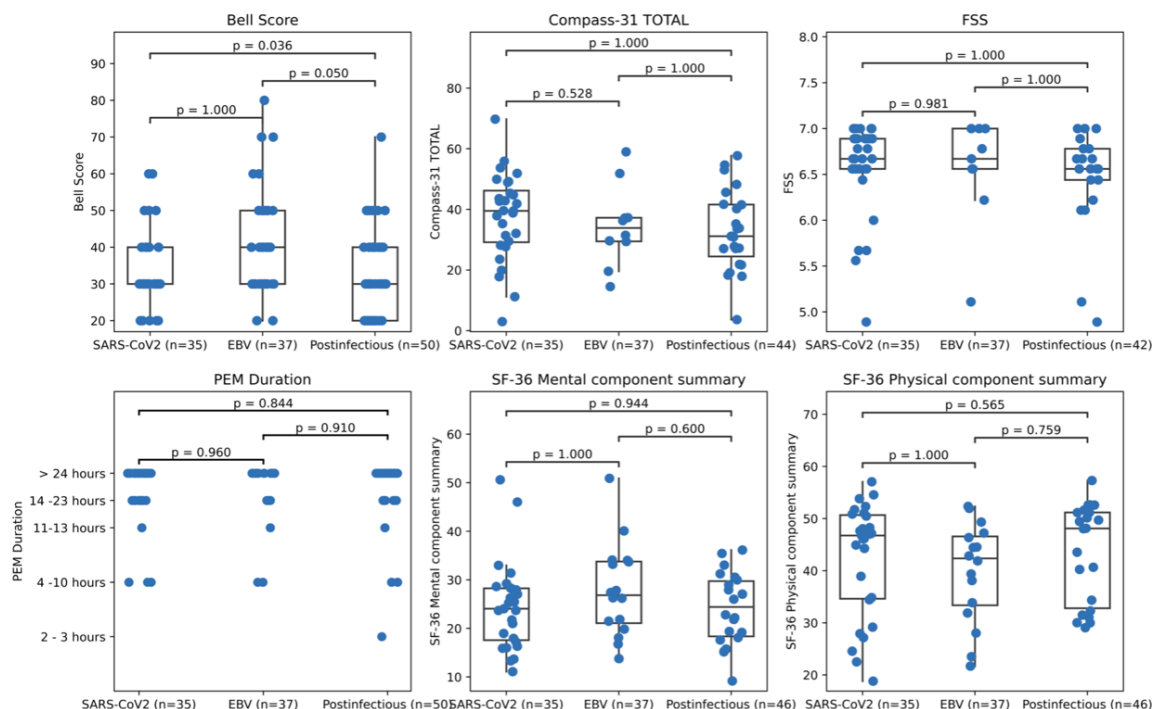


Abbildung 2 Patient-reported Outcome Measures (PROMS) im Vergleich von Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-, EBV- und durch andere Infektionserreger getriggertem ME/CFS bei Diagnosestellung im MCFC.

Die latente Variable zeigte durchweg sehr hohe standardisierte Ladungen (zwischen 0.92 und 1.02), was auf eine starke gemeinsame Dimension der immunologischen Marker hinweist. Der Einfluss von EBV auf die latente Immunaktivität war signifikant positiv ($\beta = -0.74$, $P = 0.028$), was auf eine erhöhte Ausprägung des immunologischen Faktors bei exponierten Personen hindeutet. Das entspricht der klinischen Wahrnehmung, dass Patientinnen und Patienten mit EBV-getriggertem ME/CFS häufiger über „immunologische Symptome“ wie Grippegefühl, Lymphknotenschwellungen und wiederkehrende Halsschmerzen berichten. Der Befund könnte auf teilweise verschiedene, erregerabhängige Pathomechanismen hinweisen und bestätigt die Rationale, erregerabhängige Unterschiede in der Pathogenese in translationalen, immunologischen Projekten wie „IMME“ oder „CURE-ME“ genauer zu untersuchen.

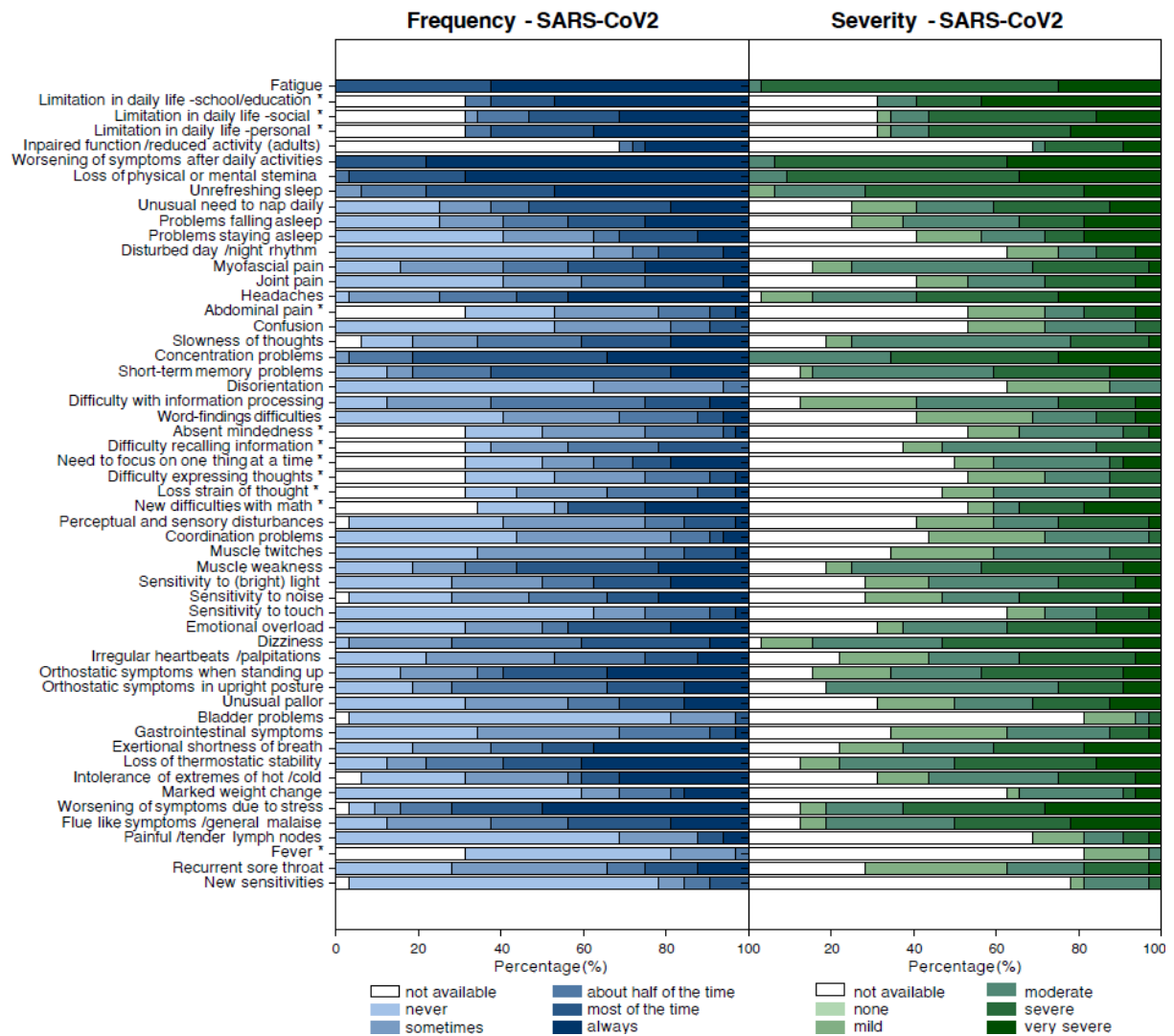


Abbildung 3 Häufigkeit (blau) und Schwere (grün) der mittels MBSQ erhobenen Symptome der Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-getriggertem ME/CFS.

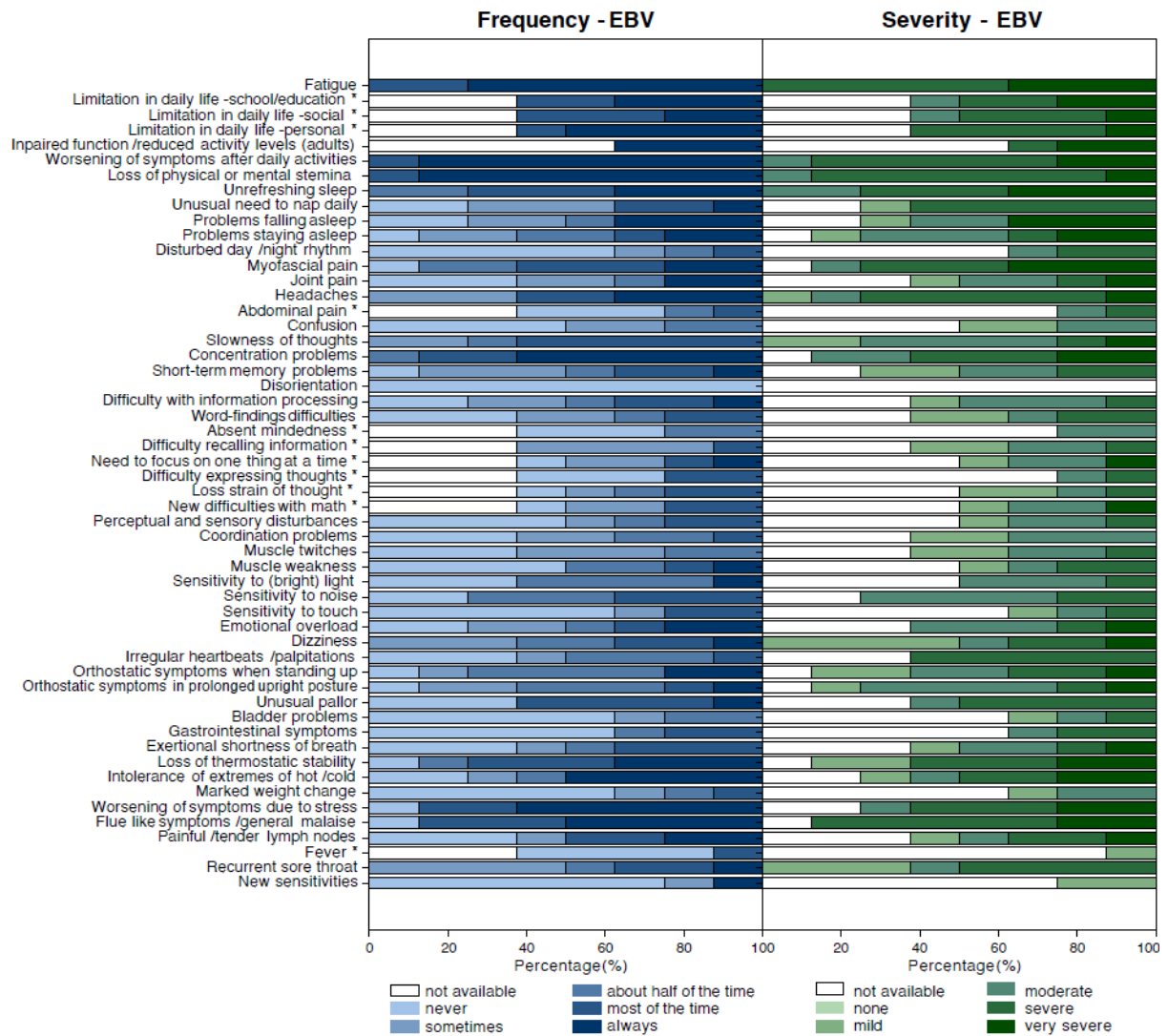


Abbildung 4 Häufigkeit (blau) und Schwere (grün) der mittels MBSQ erhobenen Symptome der Patientinnen und Patienten mit EBV-getriggertem ME/CFS.

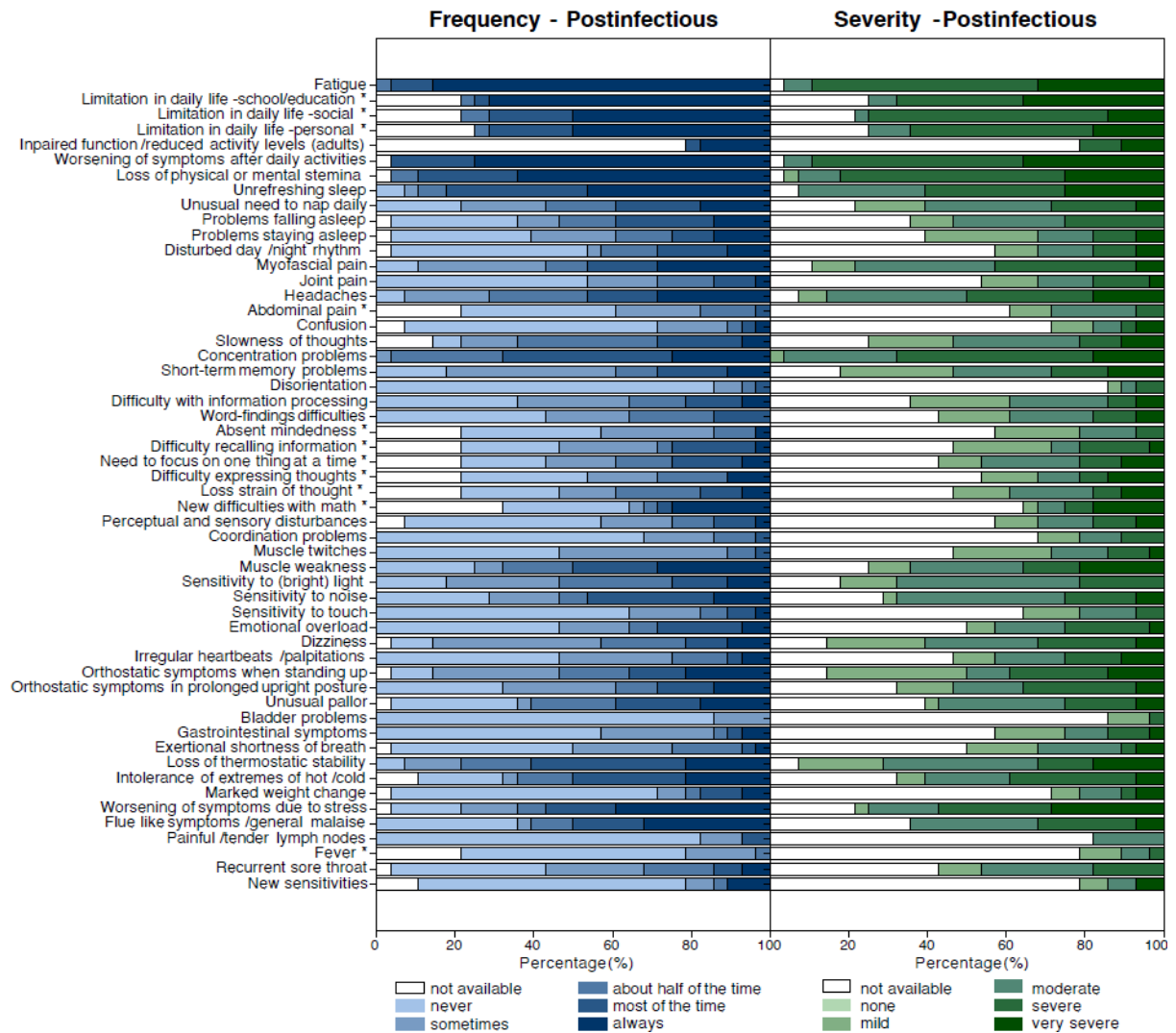


Abbildung 5 Häufigkeit (blau) und Schwere (grün) der mittels MBSQ erhobenen Symptome der Patientinnen und Patienten durch andere Infektionserreger (als SARS-CoV-2 und EBV) getriggertem ME/CFS.

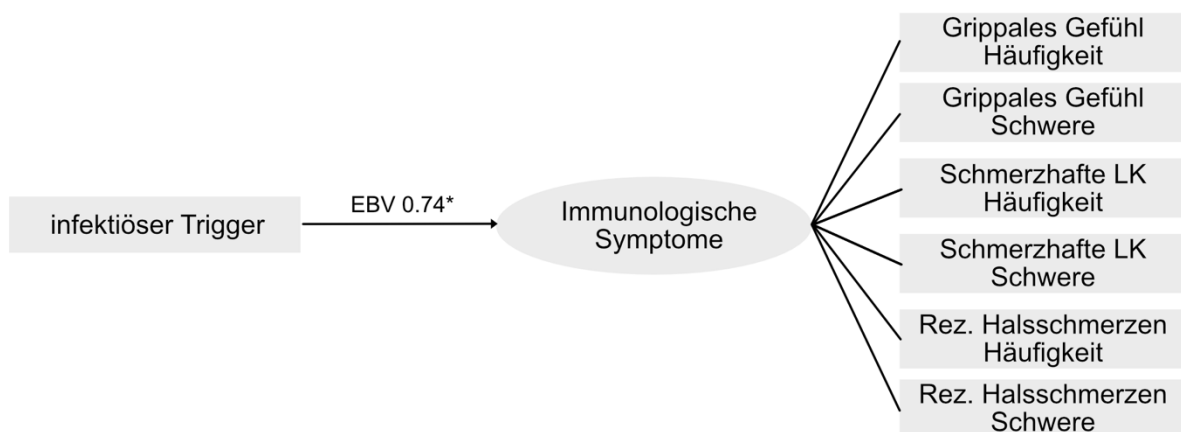


Abbildung 6 Pfaddiagramm eines Strukturgleichungsmodells. Die immunologischen Symptome des MBSQ bilden eine robuste latente Variable. Das Strukturmodell modelliert den Einfluss von EBV ($n = 8$) vs. SARS-CoV-2 als Trigger des ME/CFS. ($n = 32$).

4.8 Vernetzung mit weiteren Standorten und Schulung neuer Zentren

Inzwischen wurde das konsentrierte diagnostische Procedere, inklusive diverser „*patient-reported outcome measures*“ (PROMs), Funktionstests (z.B. *NASA lean test*) sowie Set von Basislaborparametern von zunehmend vielen anderen Institutionen übernommen, die im Kontext der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit PAIVS auch Betroffene mit ME/CFS sehen, darunter pädiatrische und internistische sowie universitäre und nicht-universitäre Einrichtungen bundesweit. Einige von diesen haben sich im letzten Jahr zu Verbundprojekten im Kontext der BMG-Fördermaßnahmen zu Long COVID-ähnlichen Erkrankungen zusammengeschlossen, beispielsweise zum Verbund im PEDNET-LC.

Parallel zur Implementierung des ME/CFS-Registers haben wir interdisziplinäre, sektorenübergreifende, digitale Fallkonferenzen vierwöchentlich für erwachsene Patientinnen und Patienten (koordiniert durch das CFC gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für MECFS) und wöchentlich für pädiatrische Patientinnen und Patienten (koordiniert durch das MCFC in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Kolleginnen und Kollegen aus Freiburg, Würzburg und Neuburg) etabliert. Sie bauen auf unseren Vorschlägen zur strukturierten und harmonisierten Diagnosestellung und Datenerhebung auf. Der innovative „MBSQ“ und in PEDNET-LC bereits der „MBSQ Plus“ wird an allen kooperierenden Zentren zum ME/CFS-Screening eingesetzt. In PEDNET-LC wurde unser Konzept der harmonisierten Diagnosestellung und Datenerhebung zudem in Schulungsprogramme für medizinisches Personal aufgenommen. Sie beinhalten Übersichtsvorträge und praktische Übungen in Kleingruppen.

4.9 Vernetzung mit dem Multizentrischen Long COVID Register (MLC-R)

Parallel zum ME/CFS-R hatten wir in 2022 unter Koordination des MCFC und anhand der für das ME/CFS-R entwickelten diagnostischen Standardprozesse (SOPs) ein ebenfalls DIS-basiertes „Multizentrisches Long COVID Register“ (MLC-R) implementiert. Bis Ende 2024 wurden darin mehr als 400 junge Patientinnen und Patienten mit Long COVID erfasst. Eine Förderung dieses Vorhabens erfolgte synergistisch zum MECFS-R durch das bayerische Ministerium für Gesundheit und Pflege (StMGP) im Projekt „*Post-COVID Kids Bavaria*“ (27,28) sowie über das „*Deutsche Zentrum für Infektionsforschung*“ (DZIF, MD Stipendien).

Die Bitcare-Plattform DIS wurde mit Mitteln für das MLC-R dahingehend weiterentwickelt, dass im Falle von Patientinnen und Patienten mit Post-COVID und ME/CFS sowie Vorliegen der Einverständnisse für beide Register (ME/CFS-R und MLC-R) nur eine einmalige Dateneingabe erforderlich war, um beide Datenbanken zu speisen (gemeinsamer Datencontainer).

Unter den pädiatrischen Standorten, die am MLC-R teilnahmen, fanden sich einige, die auch an einer Teilnahme am ME/CFS-R interessiert waren. Wir hatten zunächst erwogen, die für niedergelassene Kollegen in Hausarztpraxen im ME/CFS-R-Projektantrag vorgesehenen Mittel an weitere Universitätskinderkliniken auszuschütten, weil wir in diesen Fällen eine genauere Phänotypisierung der Betroffenen und damit sicherere Diagnose erwarten durften.

Angesichts der möglichen Förderung im Kontext der neuen Förderrichtlinien des BMG im Jahre 2024 hatten wir dann jedoch zunächst auf die Anbindung neuer Zentren an das ME/CFS-R verzichtet und unsere ME/CFS-R-Projektressourcen auf Datenauswertungen und die Diskussion von Optimierungspotential der Registerstrukturen verwendet, um antragsgemäß eine optimale Basis für zukünftige Projekte zu liefern.

Im Fokus der Überlegungen stand die Idee, ein Nachfolgeregister zu konzipieren, dass alle Formen von PAIS, Post-VAC und MECFS erfasst und zusätzlich noch diejenigen Patientinnen und Patienten einschließt, die wegen des Verdachts auf diese Erkrankungen bei ähnlichen Symptomen ebenfalls der strukturierten, harmonisierten Diagnostik an den spezialisierten Zentren zugeführt werden, dort aber eine andere Diagnose erhalten („*disease controls*“).

Von einer Fusion der beiden Mutterregister MECFS-R und MLC-R vor Ablauf der jeweiligen Förderperioden bis 12/2024 haben wir abgesehen, weil zwar rechtzeitig eine Zustimmung des BMG, nicht aber des Bayerischen StMGP erzielt werden konnte. Die Fusion der beiden Registerkonzepte wurde dann erfolgreich ab 01/2025, also umgehend nach Ablauf beider Förderperioden, im Kontext des neuen Verbundprojekts PEDNET-LC in Angriff genommen. Inzwischen wurde die harmonisierte Datenerfassung für das fusionierte „PAIVS-MECFS-Register“ auf alle Standorte in PEDNET-LC ausgerollt.

4.10 Vernetzung mit dem Projekt CoverChild des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM)

Die für das ME/CFS-R erarbeiteten und konsentierten diagnostischen Standardprozeduren (SOPs) und Werkzeuge (MBSQ) waren eine sehr hilfreiche Grundlage für die Konsensfindungen und Etablierung von „Use Cases“ im Teilprojekt 3 des Projekts CoVerChild des NUM (29), an dem das MCFC beteiligt war.

4.11 Vernetzung mit den BMFTR-geförderten Verbundprojekten IMMME und CURE-ME

Antragsgemäß stellen das ME/CFS-R und die damit verbundene Biobank ein exzellent charakterisiertes Daten- und Bioprobenset für weitere Forschungsprojekte bereit. Exemplarisch und erfolgreich findet dies bereits im Kontext des in 2022 gestarteten und inzwischen mit einer zweiten Förderphase verlängerten, BMFTR-geförderten Verbundvorhabens „IMMME“ (30) sowie dem neueren Verbundvorhaben „CURE-ME“ (31) statt. Mit diesen Projekten sollen – unter Koordination des CFC und unter Beteiligung des MCFC – Immunmechanismen von ME/CFS aufgeklärt werden. Ein Teilziel beider Projekte ist die Bereitstellung der an CFC und MCFC asservierten ME/CFS-R-Daten und -Bioproben.

4.12 Vernetzung mit dem bayerischen Verbundprojekt „BAYNET FOR ME/CFS“

Mit Hilfe des vom bayerischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst (StMWK) geförderten Projekts „Bayerisches Netzwerk zur Erforschung von ME/CFS“ (BAYNET FOR MECFS) (32) sollten zum einen Biomarker für ME/CFS bei jungen Menschen identifiziert sowie die Versorgungsstrukturen für junge Menschen mit ME/CFS in Bayern optimiert werden. Der klinische Datensatz wurde anhand der ME/CFS-R-SOPs entwickelt. Alle im Projekt „BAYNET FOR ME/CFS“ behandelten Patientinnen und Patienten wurden gebeten, ihre Daten auch für das ME/CFS-R bereitzustellen und Restproben für die ME/CFS-Biobank freizugeben.

4.13 Vernetzung mit dem BMFTR geförderten Verbundprojekt „BioSig-PEM“

Im seit 2024 vom BMFTR geförderten Forschungsverbund „*BioSig-PEM*“ soll das umfassende diagnostische Konzept des MECFS-R zur Verfügung gestellt werden, um die klinische Phänotypisierung von ME/CFS-Patientinnen und Patienten in diesem neuen multizentrischen Verbund zu harmonisieren, auf diese Weise die Identifizierung zentraler pathologischer Signaturen von PEM-Phänotypen bei ME/CFS voranzutreiben und somit die Grundlage für neue diagnostische, präventive und therapeutische Ansätze zu schaffen (33).

4.14 Vernetzung mit dem BMG-geförderten Projektverbund „LongCARE“

Unser überarbeitetes Registerkonzept wird von den Koordinatorinnen und Koordinatoren der BMG-geförderten „*Platform for integrated Long-COVID Care And Research*“ (LongCARE) (34) als vielversprechend für eine gemeinsame verbundübergreifende Datenerfassung erachtet. Das koordinierende „Long CARE“-Team setzt sich aus Vertreterinnen und Vertretern der „*Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.*“ (TMF) und des „*Netzwerks Universitätsmedizin*“ (NUM) zusammen. Wir diskutieren derzeit die Anbindung von „LongCARE“-Projekten auf Basis eines konsentierten Core-Datensatzes.

4.15 Vernetzung mit dem StMWK-geförderten Projektverbund „BZI“

Im neuen „Bayerischen Zentrum für präventive Infektionsmedizin“ (BZI) (35) soll mit Start in 07/2025 unter anderem ein multizentrisches Long-COVID-Register aufgebaut werden, das spezialisierte internistische Abteilungen an den Bayerischen Universitätsklinika vernetzt und sie bei einer harmonisierten Diagnosestellung und Datenerfassung unterstützt. Wir wurden gebeten dieses Projekt auf Basis unseres „PAIVS-MECFS-Registers“ bzw. der erfolgreichen Mutterregister MECFS-R und MLC-R zu koordinieren.

4.16 Vernetzung mit den IMMUC- und HeIP-Studien

Im DZIF koordiniert das MCFC seit 2016 Studien zu Langzeitfolgen von EBV-Infektionen („*IMMUC-Infektiöse Mononukleose in München*“) (36). Diese richten sich seit der letzten Förderperiode sowie in der kommenden Förderperiode ab 01/2026 gezielt auf die Erforschung von ME/CFS nach EBV-Primärinfektion aus und setzen standardisierte Diagnoseinstrumente ein, die im Rahmen des MECFS-R-Projekts entwickelt wurden, wie beispielsweise den MBSQ oder den standardisierten 10-Minuten-Stehetest. Ab der nächsten Förderperiode soll das DZIF-geförderte, fusionierte IMMUC-HeIP-Projekt bizenitrisch vom MCFC auch an das CFC ausgerollt werden und eine gesunde Kontrollkohorte beinhalten, die auf der jetzigen HeIP-Kohorte des MCFC (37) basiert und mit den für ME/CFS harmonisierten und standardisierten strukturierten Tools untersucht wird. Die prospektiven IMMUC- und HeIP-Kohorten liefern wichtige Kontrolldatensätze, die die Interpretation der Routinedaten in den Registern erleichtern.

5 Gender Mainstreaming Aspekte

Im beantragten Projekt wird das Geschlecht, abhängig von den Angaben in der medizinischen Akte, als männlich, weiblich, sonstige oder unbekannt dokumentiert und alle Daten werden unter Berücksichtigung des Geschlechts ausgewertet (siehe auch **Abbildung 1**). Die Rekrutierung der Betroffenen erfolgt unabhängig vom Geschlecht. Die beteiligten Institutionen sind allen Geschlechtern zugänglich.

Soweit sich bei der Datenauswertung Unterschiede zwischen den Geschlechtern ergeben, werden geschlechterspezifische Verzerrungseffekte durch eine geschlechtsdifferenzierte Betrachtung der Daten bzw. Forschungsergebnisse vermieden. Eine Frauenwendigkeit von ME/CFS ist bekannt und zeigt sich erwartungsgemäß auch in den Daten des MECFS-R.

6 Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Wie oben in **Kapitel 3.1 und 3.2** ausführlich dargestellt und begründet, wurden die Rekrutierungsziele des Vorhabens insgesamt nicht vollständig erreicht und keine Prognoseabschätzung möglich, aber alle übergeordneten Projektziele vollumfänglich umgesetzt und vielversprechende Nachfolgeprojekte implementiert. Das Vorhaben kann aus unserer Sicht somit insgesamt erfolgreich abgeschlossen werden.

6.1 Limitierter Rekrutierungserfolg

Pandemiebedingt kam es an beiden Standorten zu einer Zunahme der Betroffenenanfragen mit dringendem Verdacht auf schwere postvirale Fatigue nach COVID-19. Sie erfüllten jedoch nach ausführlicher Differenzialdiagnostik nicht immer die Diagnosekriterien für ME/CFS und konnten daher in diesem Falle nicht in das ME/CFS-R aufgenommen werden. Am MCFC beobachteten wir eine etwa sechsfache Zunahme der Anfragen von präpandemisch etwa 11-12 auf aktuell etwa 70 bis 80 pro Monat. Am CFC kam es seit dem Sommer 2020 ebenfalls zu einer starken Zunahme der Anfragen. Im Jahre 2024 konnten von den am CFC vorstelligen ca. 600 Patientinnen und Patienten etwa die Hälfte, von den am MCFC vorstelligen 111 Patientinnen und Patienten etwa ein Viertel für das MECFS-R-Register rekrutiert werden. Die Sprechstundenangebote am CFC wurden im Kontext der Pandemie verdreifacht. Das war am MCFC unter anderem aus räumlichen Gründen nicht möglich. Der Umzug des pädiatrischen Teams auf die angekündigte neue Station hatte sich durch technische Probleme während der Pandemie bis 2024 verzögert und erlaubte erst jetzt eine offizielle Stationseröffnung (38). Wir sind jetzt sehr zuversichtlich, dass wir die Rekrutierungseffizienz des MCFC für ME/CFS-Studien steigern können. Anzumerken ist allerdings, dass die Fremdbeurteilung der Symptome von Minderjährigen durch die Eltern im Vorfeld der Visite nicht immer zuverlässig ist, was eventuell zu dem relativ geringeren Anteil der diagnostizierten MECFS-Fälle unter den einbestellten pädiatrischen Fällen am MCFC gegenüber dem CFC beitragen könnte. In dem vom BMG neu geförderten Projekt „DETECT MECFS“ sollen die verfügbaren Datensätze aus dem MECFS-R genutzt werden, um mittels KI unter anderem den Einbestellprozess zukünftig bestmöglich an die Versorgungsziele anzupassen.

6.2 Erfolgreiche Ausrollung der harmonisierten Diagnosestellung und Datenerfassung

Sehr erfolgreich war die Implementierung einer standardisierten, harmonisierten Diagnosestellung und Datenerfassung. Unser feingranuläres Phänotypisierungskonzept hat Eingang in verschiedene AWMF-Leitlinien gefunden und wurde durch Übersichtsarbeiten in weit verbreiteten und renommierten Journalen adressiert (z.B. Deutsches Ärzteblatt, Monatsschrift Kinderheilkunde, European Journal of Pediatrics). Es wird zusammen mit dem neuen, BMG-finanzierten Versorgungsnetzwerk „PEDNET-LC“ zudem als Thema in einem aktuellen, in der Monatsschrift Kinderheilkunde zur Publikation angenommenen Artikel aufgegriffen (*Schmidt J, int al., Behrends U, im Druck*). Des Weiteren werden die verfügbaren standardisierten und harmonisierten medizinischen Daten sowie Datenkonzepte derzeit erfolgreich für verschiedene staatlich geförderte, translationale und klinische, registerbasierte Verbundprojekte genutzt (z.B. „IMMME“, „CURE-ME“, „BioSigPEM“, „PEDNET-LC“).

6.3 Erfolgreicher Aufbau und Ausrollung eines multizentrischen Register- u. Biobankkonzepts

Um zukünftig alle an MCFC, CFC und anderen spezialisierten Zentren phänotypisierten Patientinnen und Patienten in einem umfassenden feingranulären Register erfassen und im Vergleich der Subgruppen analysieren zu können, haben wir das Registerkonzept des „MECFS-R“ zum neuen „PAIVS-MECFS-R“-Registerkonzept weiterentwickelt. Mit Aussicht auf eine Anschlussfinanzierung des BMG zur Ausrollung von Registerstrukturen in größeren Verbundprojekten haben wir in 2024 diese Weiterentwicklung über die Anbindung weiterer Praxen und Kliniken priorisiert. Seit 2025 rekrutiert das BMG-geförderte Netzwerk „*PEDNET-LC*“ für das Nachfolgeregister „PAIVS-MECFS“ minderjährige Patientinnen und Patienten mit Long-COVID-ähnlichen Erkrankungen (LC), die gemäß dem aktualisierten, strukturierten, harmonisierten Diagnostikkonzept an einem „*PEDNET-LC*“-Versorgungszentrum (CCC-LC) untersucht wurden. Die aktualisierte DIS-basierte Registerstruktur mit angegliederter Bioprobensammlung soll darüber hinaus auch in dem Bayerischen „BZI“-Verbund implementiert werden. Sie wird außerdem für die Erfassung eines konsentierten Core Datensets des „LongCARE“-Verbundprojekts diskutiert. Es ist somit eine nachhaltige Registerstruktur und -kultur für die Erforschung von ME/CFS und verwandten Erkrankungen in Deutschland aus dem Projekt erwachsen.

7 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Ergebnisse

Zusammengefasst konnten die Ergebnisse des Projekts erfolgreich in unterschiedlichen Formaten verbreitet und der allgemeinen sowie fachspezifischen Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

7.1 Webseiten

Um die Öffentlichkeit über Inhalt und Ziele unseres Registerprojekts zu informieren, wurde Projekt-Webseiten am CFC der Charité (39) und am MCFC des TUM Klinikums (40) erstellt und gehostet sowie eine Webseite des BMG konsentiert und veröffentlicht (41). Informationen zum Register sind auch über die Webseiten „*Clinical Trials.gov*“ (15) sowie der ME/CFS Research Foundation (MRF) (42) einsehbar.

7.2 Vortragsveranstaltungen

Die Standortkoordinatorinnen an CFC und MCFC haben im Projektzeitraum zahlreiche Vorträge zu ME/CFS, Long/Post-COVID und sonstigen PAIVS mit Erwähnung des Registers gehalten, darunter Vorträge für medizinische Fachgesellschaften, Qualitätszirkel, Öffentlichkeit und Politik, beispielweise im Kontext von Anhörungen zu den Themen Post-COVID-Syndrom und ME/CFS in Landtagen und Bundestag.

Viele Vorträge wurden aufgezeichnet und waren für Interessierte im Nachgang abrufbar. Zuletzt wurde das MECFS-Register mit Biobank ausführlich als Ausgangsstruktur für das „PA-IVS-MECFS-Register“ im Verbundprojekt „*PEDNET-LC*“ in Englischer und Deutscher Sprache auf der „*ME/CFS Conference*“ und dem „*MECFS Symposium*“ in 05/2025 in Berlin präsentiert und die Präsentationen aufgezeichnet (**43,44**).

7.3 Handlungsempfehlungen

Wie in Kapitel 4.7.1 ausführlich dargestellt, fand das zwischen CFC und MCFC konsentierende diagnostische Vorgehen Eingang in diverse AWMF-Leitlinien (**9-12**) bzw. deren Vorbereitung (**13**) und Konsensuspapiere in renommierten Formaten (**6,8**). Zudem lieferte es die Basis für die strukturierte, harmonisierte Diagnostik an den bundesweiten „*PEDNET-LC*“-Versorgungszentren.

7.4 Publikationen in internationalen Fachzeitschriften

Wie in Kapitel 4.7.1 ausführlich dargestellt konnten die Struktur des Registers, der umfassende „*MBSQ*“ und Pilotdaten beider Zentren in 2024 in angesehenen internationalen Journalen mit Peer Review-Verfahren veröffentlicht werden (**7,14**). Zahlreiche weitere Veröffentlichungen von CFC und MCFC in angesehenen internationalen Fachzeitschriften basieren auf dem hier entwickelten Vorgehen zur Standardisierung und Harmonisierung der Diagnosestellung und Datenerfassung im Kontext von ME/CFS und ME/CFS-ähnlichen Erkrankungen (**16-25**).

8 Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit/ Transferpotential)

Die Erfahrungen und Ergebnisse in unserem Projekt haben die Diskussionen an den Runden Tischen des BMG zu Bedarfen und Chancen im Kontext der Versorgung und Erforschung Long-COVID-ähnlicher Krankheiten befruchtet (**45**) und sind auf diese Weise in die Konzeption der jüngsten BMG-Förderrichtlinien zu diesem Thema und BMG-geförderte Verbundprojekte eingeflossen, so z.B. „*PEDNET-LC*“ (**46, 47**).

Sie gingen auch in unsere Kommentare im Auftrage von Fachgesellschaften in die Vorbereitung der „Richtlinie über eine berufsgruppenübergreifende, koordinierte und strukturierte Versorgung für Versicherte mit Verdacht auf Long-COVID und Erkrankungen, die eine ähnliche Ursache oder Krankheitsausprägung aufweisen – LongCOV-RL“ des gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) ein (**48**).

Es darf angenommen werden, dass sich die im Projekt entwickelten Ansätze für eine standardisierte, harmonisierte Diagnosestellung und Datenerfassung kurz-, mittel- und langfristig po-

sitiv auf die bundesweite, sektorenübergreifende, interdisziplinäre und multiprofessionelle Gesundheitsversorgung und Forschung zu ME/CFS und ME/CFS-ähnlichen bzw. Long COVID-ähnlichen Erkrankungen auswirken.

Nach Projektende werden die aufgebauten Strukturen zunächst weitergeführt und zusätzlich als Basis für Nachfolgestrukturen verwendet. Im Mutterregister ME/CFS-R mit Biobank können weiterhin von beiden Partnern Daten bzw. Proben gesammelt sowie die archivierten Daten und Proben für laufende und zukünftige Projekte verwendet werden. Es ist jedoch unser Ziel, alle Daten des „ME/CFS-R“ in das neue „PAIVS-ME/CFS-R“ zu mappen, so dass bei Abfragen an das „PAIVS-ME/CFS-R“ auch auf die Daten aus dem „ME/CFS-R“ zugegriffen werden kann und die Datensätze nicht nach Export zusammengeführt werden müssen. Als nachhaltige Registerstruktur wollen wir uns zukünftig auf das modular erweiterbare „PAIVS-ME/CFS-R“ konzentrieren und dieses sowohl im Kontext des BMG-finanzierten „PEDNET-LC“-Verbundprojekts, aber auch darüber hinaus ausbauen und an den jeweils aktuellen Versorgungs- und Forschungsbedarf anpassen. Es wird angestrebt, im „PAIVS-ME/CFS-R“ nicht nur Daten aus der Routineversorgung zu sammeln, sondern ebenso Basisdaten aus prospektiven Studien. Das ist für verschiedene Verbundkontexten attraktiv (z.B. für LongCARE, das BZI, die ZSEs und/oder das DZKJ).

Wir gehen davon aus, dass sich aus der Auswertung aller verfügbaren Daten weitere Implikationen für Nachfolgeprojekte und weiterführende Fragestellungen ergeben. Auf Basis der Projektergebnisse haben wir bereits diverse Ergänzungen vorgenommen und so die Anwenderfreundlichkeit, Modularität, Flexibilität und Granularität der Registerstruktur optimiert.

9 Literaturverzeichnis

- (1) Nacul L, Authier FJ, **Scheibenbogen** C, et int., **Behrends** U, et al., European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina* (Kaunas). 2021;57(5):510. doi: 10.3390/medicina57050510. PMID: 34069603; PMCID: PMC8161074.
- (2) Loebel M, et int, **Behrends** U, et int., **Scheibenbogen** C. Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PLoS One*. 2017 Jun 12;12(6):e0179124. doi: 10.1371/journal.pone.0179124. PMID: 28604802; PMCID: PMC5467847.
- (3) Froehlich L, Hattesohl DB, Cotler J, Jason LA, **Scheibenbogen** C, **Behrends** U. Causal attributions and perceived stigma for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Health Psychol*. 2021 Jul 9:13591053211027631. doi: 10.1177/13591053211027631. Epub ahead of print. PMID: 34240650.
- (4) Froehlich L, Hattesohl DBR, Jason LA, **Scheibenbogen** C, **Behrends** U, Thoma M. Medical Care Situation of People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Germany. *Medicina* (Kaunas). 2021 Jun 23;57(7):646. doi: 10.3390/medicina57070646. PMID: 34201825; PMCID: PMC8306083.
- (5) Koczulla AR, Ankermann T, **Behrends** U, et int., **Scheibenbogen** C, et al.. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID [S1 Guideline Post-COVID/Long-COVID]. *Pneumologie*. 2021 Sep 2. German. doi: 10.1055/a-1551-9734. Epub ahead of print. PMID: 34474488.

- (6) https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/BAEK_Stellungnahme_Post-COVID-Syndrom_ONLINE.pdf
- (7) Peo LC, et int., **Scheibenbogen C**, et int., **Behrends U**. Pediatric and adult patients with ME/CFS following COVID-19: A structured approach to diagnosis using the Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ). *Eur J Pediatr*. 2024. doi:10.1007/s00431-023-05351-z.
- (8) Töpfner N; et int., **Behrends U**. Einheitliche Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long COVID: Stellungnahme einer multidisziplinären Arbeitsgruppe der DGKJ-Konvent-Gesellschaften (Stand: Februar 2022) *Monatsschr Kinderheilkd*. 2022;170(6):539-547. doi: 10.1007/s00112-021-01408-1. Epub 2022 May 25.
- (9) https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002I_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf
- (10) https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027I_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf
- (11) https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027p_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-12.pdf
- (12) <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/080-008>
- (13) <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/diagnostik-und-therapie-von-long-covid-im-kindes-und-jugendalter>
- (14) Hieber H, Pricoco R, Gerrer K, Heindrich C, Wiehler K, Mihatsch LL, Haegele M, Schindler D, Donath Q, Christa C, Grabbe A, Kircher A, Leone A, Mueller Y, Zietemann H, Freitag H, Sotzny F, Warlitz C, Stojanov S, Hattesoil DBR, Hausruckinger A, Mittelstrass K, **Scheibenbogen C**, **Behrends U**. The German Multicenter Registry for ME/CFS (MECFS-R). *J Clin Med*. 2024;13(11):3168. doi: 10.3390/jcm13113168.
- (15) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05778006>
- (16) **Scheibenbogen C**, et int., **Behrends U**, et al., Post COVID und Post-Vakzin-Syndrom: Die Pandemie nach der Pandemie. *Dtsch Arztebl* 2023.
- (17) **Scheibenbogen C**, et int., **Behrends U**. Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom: Interdisziplinär versorge. *Dtsch Arztebl* 2023.
- (18) Hallek M, et int., **Behrends U**, et al. Post-COVID-Syndrom. *Dtsch Arztebl Int* 2023; doi:10.3238/arztebl.m2022.0409.
- (19) Luchting B, **Behrends U**, et al.. Interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie bei postviralen Syndromen und ME/CFS: Besonderheiten, Fallstricke und Modellkonzept. *Schmerz*. 2023. doi:10.1007/s00482-023-00761-2
- (20) Steiner S, et int., **Behrends U**, **Scheibenbogen C**. Understanding, diagnosing, and treating Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - State of the art: Report of the 2nd international meeting at the Charité Fatigue Center. *Autoimmun Rev*. 2023 doi:10.1016/j.autrev.2023.103452.
- (21) Legler F, Meyer-Arndt L, Mödl L, Kedor C, Freitag H, Stein E, Hoppmann U, Rust R, Wittke K, Siebert N, Behrens J, Thiel A, Konietschke F, Paul F, **Scheibenbogen C**, Bellmann-Strobl J. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*. 2023
- (22) Gloeckl R, et int., **Behrends U**, **Scheibenbogen C**, Koczulla AR. Practical Recommendations for Exercise Training in Patients with Long COVID with or without Post-exertional Malaise: A Best Practice Proposal. *Sports Med Open*. 2024 doi:10.1186/s40798-024-00695-8.
- (23) Pricoco R, et int., **Scheibenbogen C**, et int., **Behrends U**. One-year follow-up of young people with ME/CFS following infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus. *Front Pediatr*. 2024. doi:10.3389/fped.2023.1266738.
- (24) Toepfner N, et int., **Behrends U**. Long COVID in pediatrics-epidemiology, diagnosis, and management. *Eur J Pediatr*. 2024. doi:10.1007/s00431-023-05360-y.
- (25) Paffrath A, Kim L, Kedor C, Stein E, Rust R, Freitag H, Hoppmann U, Hanitsch LG, Bellmann-Strobl J, Wittke K, **Scheibenbogen C**, Sotzny F. Impaired Hand Grip Strength Correlates with Greater Disability and Symptom Severity in Post COVID Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med*. 2024.

- (26) [Morfeld, M., I. Kirchberger, and M. Bullinger, SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Deutsche Version des Short Form-36 Health Survey. 2011](#)
- (27) https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/infektionsschutz/doc/post_covid_kids_bavaria_teilprojekt_2.pdf
- (28) https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/infektionsschutz/infektionskrankheiten_a_z/coronavirus/doc/post_covid_kids_bavaria_2_0.pdf
- (29) <https://www.gesundheitsforschung-bmfr.de/de/long-covid-post-covid-und-me-cfs-forschen-verstehen-besser-behandeln-14744.php>
- (30) <https://www.gesundheitsforschung-bmfr.de/de/immme-aufklarung-der-immunologischen-pathomechanismen-des-postinfektiosen-chronischen-15511.php>
- (31) <https://www.gesundheitsforschung-bmfr.de/de/cure-me-charakterisierung-von-autoimmunantworten-zur-identifizierung-von-targets-in-me-cfs-18118.php>
- (32) <https://mcfc.mri.tum.de/de/baynet-mecfs>
- (33) <https://www.gesundheitsforschung-bmfr.de/de/biosig-pem-identifizierung-biopathologischer-signaturen-von-post-exertional-malaise-bei-me-18111.php>
- (34) <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/forschungsschwerpunkte/long-/post-covid/modul-4/longcare.html>
- (35) <https://www.stmwk.bayern.de/allgemein/meldung/7108/neue-aera-medizinischer-spitzenversorgung-und-forschung-durch-highmed-agenda-bayern-und-muenchen-als-europas-medizinstandort-nr-1-minister-blume-stellt-massnahmen-fuer-die-medizin-in-bayern-vor.html>
- (36) <https://www.dzif.de/de/epstein-barr-virus-von-harmlos-bis-folgenschwer>
- (37) <https://mcfc.mri.tum.de/de/projektbeschreibung-help>
- (38) https://www.bayern.de/bayerns-gesundheitsministerin-judithgerlach-bayern-baut-versorgung-fuer-kinder-und-jugendliche-mit-corona-langzeitfolgen-aus-neue-post-covid-station-in-muenchen-eroeffnet/?utm_source=chatgpt.com
- (39) https://cfc.charite.de/klinische_studien/mecfs_registerbiobank/
- (40) <https://mcfc.mri.tum.de/de/mecfs-register>
- (41) <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/gesundheitsversorgung/mecfs.html>
- (42) <https://mrr.mecfs-research.org/en/projects/VK3YHkzITvy8o3t1jPLMgA>
- (43) https://events.mecfs-research.org/de/events/conference_2025/videos/uta-behrends-pednet-lc
- (44) https://events.mecfs-research.org/de/events/symposium_2025/speakers/uta-behrends
- (45) <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/fuenfter-runder-tisch-long-covid-bmg-zieht-positive-zwischenbilanz-pm-31-03-2025>
- (46) <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/forschungsschwerpunkte/long-/post-covid/modul-1-kiju/pednet-lc.html>
- (47) <https://pednet-lc.de/>
- (48) <https://www.g-ba.de/richtlinien/141/>