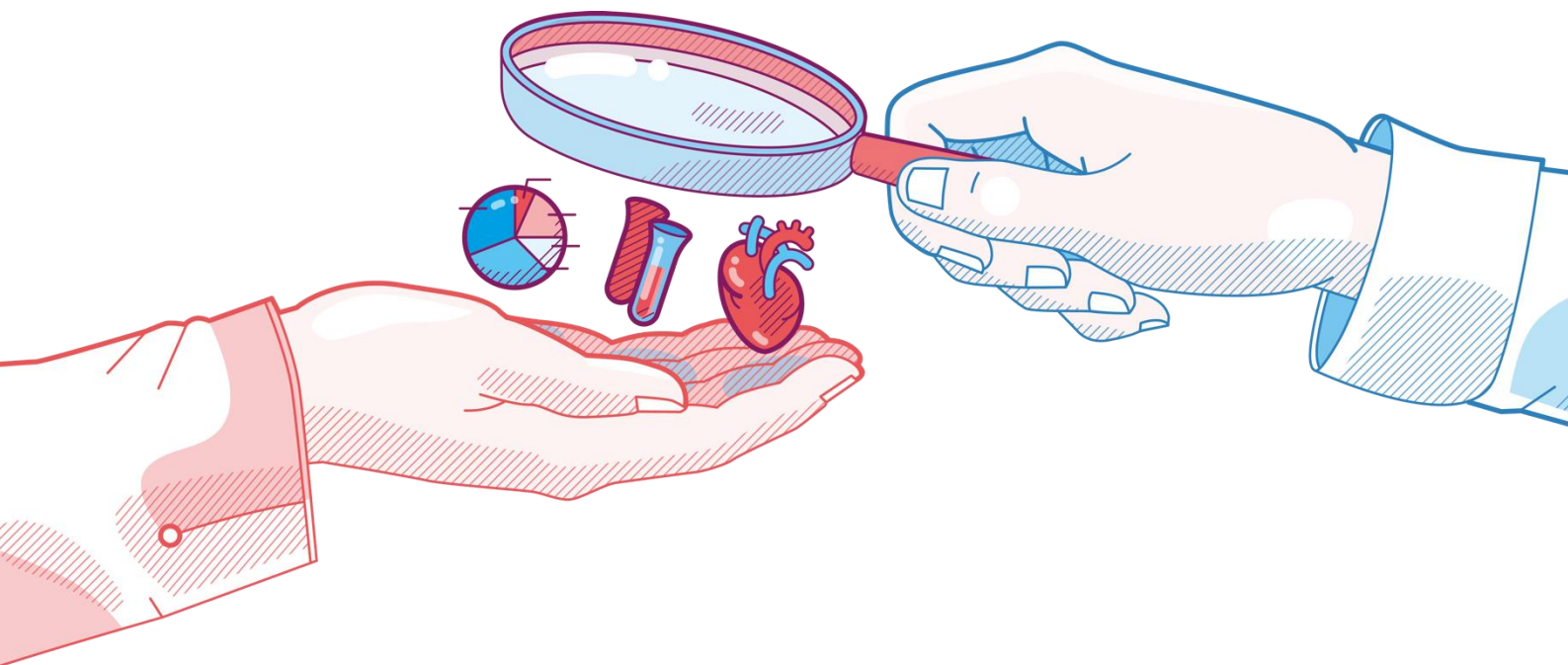


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

Hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)



Stand: 27.04.2023

Autorinnen

Dr. rer. medic. Andrea Lichterfeld-Kottner

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Ute Hansen

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Dr. med. Lina Chittka

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Dr. Sandra Janatzek

Teamleitung Methodik/Methodenberatung, Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Reviewerin

Dr. med. Michaela Eikermann

Bereichsleitung Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)*. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2023

Herausgeber



Medizinischer Dienst Bund (KÖR)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@md-bund.de

Internet: <https://www.md-bund.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Problemstellung	8
1.1 COVID-19-Erkrankung	8
1.2 Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion.....	8
1.2.1 Definition und Begrifflichkeiten: Long-COVID/Post-COVID	9
1.2.2 Symptome von Long-/Post-COVID	10
1.2.3 Epidemiologie.....	10
1.2.4 Ätiologie	12
1.2.5 Diagnostik und Management von Long-/Post-COVID.....	13
1.3 Rationale für die IGeL	13
1.4 Methode	14
1.5 Kosten	14
2 Methoden	15
2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	15
2.2 Recherche	15
2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien.....	15
2.4 Datenextraktion und -synthese	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Ergebnisse der Recherchen.....	17
3.2 Ergebnis der Recherche in Studienregistern.....	19
3.3 Datenbasis der IGeL-Bewertung	20
3.3.1 Relevante Evidenzsynthesen.....	20
3.3.2 Relevante Primärstudien.....	20
3.4 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	24
4 Zusammenfassung.....	30
4.1 Evidenz zum Nutzen.....	31
4.2 Evidenz zum Schaden.....	33
5 Empfehlungen aktueller Leitlinien	34

6 Diskussion	35
7 Fazit	37
8 Literaturverzeichnis.....	39
Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	43
Anhang 2: Recherchestrategien.....	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses	18
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess	16
Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Einzelstudien	21
Tabelle 3: Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der RCT (Gesamteinschätzung) mittels des revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)	22
Tabelle 4: Ergebnisübersicht Intervention (n = 37) vs. Sham (n = 36)	27
Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse zu Nutzenendpunkten	31
Tabelle 6: Aktuelle Leitlinienempfehlungen	34
Tabelle 7: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....	37

Abkürzungsverzeichnis

ATA	Atmosphären absolut
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BPI	Brief Pain Inventory
BSI-18	Brief Symptom Inventory
bzw.	beziehungsweise
CCT	Controlled clinical trial
COVID	Corona Virus Disease
DE	Deutschland
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
E-ISFA	European Group - International Society for Apheresis e. V.
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU/EWR	Europäische Union/Europäischer Wirtschaftsraum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärztinnen und Ärzte
HBO-Therapie	hyperbaric oxygen therapy/Hyperbare Sauerstofftherapie
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

o. g.	oben genannte
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
PCS	Post-COVID-Syndrom
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RCT	randomized controlled trial
RoB 2	Risk of bias 2 Tool
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SF-36	Short form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
Sham (Behandlung)	Scheinbehandlung
u. a.	unter anderem
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
VOC	variants of concern
vs	versus
WHO	World Health Organisation
WHO ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation
z. B	zum Beispiel

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO-Therapie) zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)“ bei Erwachsenen. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen wird in diesem Bericht nicht thematisiert.

1.1 COVID-19-Erkrankung

Die ersten Fälle der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) traten Ende 2019 auf und führten schnell zu einer weltweiten Ausbreitung der Erkrankung, der COVID-19-Pandemie. Als Auslöser wurde der Erreger SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) identifiziert [1]. Im Dezember 2020 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) der erste Impfstoff gegen COVID-19 zugelassen [2].

Der Hauptübertragungsweg der SARS-CoV-2-Infektion findet über Tröpfchen oder Aerosole statt, die eingeatmet werden [1] oder direkten Kontakt mit den Schleimhäuten haben, wobei die Übertragung auch schon stattfinden kann, bevor Symptome auftreten bzw. bei vollkommen asymptomatischen Verläufen [3]. Frauen und Männer sind etwa gleich häufig von der Infektion betroffen [1]. COVID-19 kann sich in vielfältiger Weise durch Symptome einer Atemwegsinfektion sowie in anderen Organsystemen manifestieren. Hierbei gibt es große Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung, die von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schweren und kritischen Verläufen reichen. Die meisten Menschen mit Symptomen haben milde und moderate Krankheitsverläufe [4, 5]. Zu den häufigsten Symptomen einer akuten COVID-19-Erkrankung gehören Husten, Fieber, Schnupfen, Kopfschmerzen, Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns, anhaltende Erschöpfung (Fatigue), Halsschmerzen, Muskel- oder Körperschmerzen sowie gastrointestinale Symptome [1]. Es können zahlreiche weitere auch schwerwiegendere Symptome oder Komplikationen auftreten [1].

Alle Viren, auch SARS-CoV-2, verändern sich mit der Zeit. Seit Beginn der Pandemie wurden daher verschiedene SARS-CoV-2-Varianten beobachtet. Als sogenannte besorgniserregende Varianten (variants of concern, VOC) gelten entsprechend der World Health Organisation (WHO): Alpha, Beta, Gamma, Delta und die Omicron-Elternlinie. Darüber hinaus gibt es weitere sogenannte interessierende bzw. zu überwachende Varianten [6]. Die Virusvarianten können sich in ihren Erregereigenschaften wie beispielsweise der Übertragbarkeit, der Virulenz oder der Suszeptibilität gegenüber der Immunantwort von genesenen oder geimpften Personen oder der Nachweisbarkeit durch diagnostische Verfahren, unterscheiden [7].

1.2 Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion

Nach einer akuten Phase einer COVID-19-Erkrankung können längerfristig anhaltende oder neue physische und psychische Beeinträchtigungen auftreten, die die Lebensqualität reduzieren und den Alltag stark einschränken können. Diese längerfristigen gesundheitlichen Folgen können sowohl nach einer schweren als auch nach einer milden COVID-19-Erkrankung oder auch nach einer unbemerkten Infektion auftreten [8] und zum Teil über mehrere Wochen oder Monate anhalten [9]. Erstmals wurden solche anhaltenden Beschwerden bereits im Frühjahr 2020 in der wissenschaftlichen Fachliteratur

beschrieben [10]. Trotzdem wurde diesen zunächst weniger Aufmerksamkeit gewidmet als den Infektionszahlen oder den schweren und letalen Verläufen einer akuten COVID-19-Erkrankung [11]. Seit September 2020 wurde die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) dahingehend angepasst, dass zusätzliche Codes geschaffen wurden, um zwischen akuter COVID-19-Erkrankung, Spätfolgen oder längerem Verlauf unterscheiden zu können [12].

Im Juli 2021 wurde von zahlreichen deutschen medizinischen Fachgesellschaften unter Federführung der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) die erste Version der AWMF S1-Leitlinie „Long-/Post-COVID“ entwickelt, die als sogenannte „living guideline“ einem kontinuierlichen Aktualisierungsprozess unterliegt [13].

1.2.1 Definition und Begrifflichkeiten: Long-COVID/Post-COVID

Im Oktober 2021 wurde von der WHO in einem umfassenden Konsensusprozess eine klinische Falldefinition entwickelt, um eine einheitliche Terminologie und Falldefinition zu schaffen [14].

„Ein Post-COVID-19-Zustand tritt bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese auf, in der Regel drei Monate nach Ausbruch der COVID-19-Erkrankung und mit Symptomen, die mindestens zwei Monate lang anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können. Zu den häufigen Symptomen gehören Müdigkeit, Kurzatmigkeit, kognitive Störungen, aber auch andere [...], die sich im Allgemeinen auf das Alltagsleben auswirken. Die Symptome können neu auftreten, nachdem sie sich von einer akuten COVID-19-Episode erholt haben, oder sie können nach der ersten Erkrankung fortbestehen. Die Symptome können auch schwanken oder im Laufe der Zeit zurückkehren. [...]“[15]

Basierend auf dieser Falldefinition und einer bereits Ende 2020 veröffentlichte Leitlinienempfehlung des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ist aktuell folgende Einteilung gebräuchlich [13, 16, 17, 18]:

- Dauern die Beschwerden/Krankheitssymptome länger als vier Wochen nach Infektion an oder treten erneut auf und sind nicht anderweitig erklärbar, bezeichnet man die Folgen als Long-COVID.
- Dauern die gesundheitlichen Beschwerden länger als 12 Wochen nach Infektion an oder treten erneut auf und sind nicht anderweitig erklärbar, bezeichnet man die Folgen als Post-COVID.

In Studien wird zwar zunehmend die Falldefinition der WHO zugrunde gelegt, trotzdem sind in der wissenschaftlichen Literatur auch andere Bezeichnungen, Definitionen und Abgrenzungszeiträume in Gebrauch [8, 19].

Aufgrund dieser Heterogenität wird im folgenden Bericht nur dann spezifisch von Long-COVID oder Post-COVID gesprochen, wenn dies eindeutig dem o. g. Zeitraum zuzuordnen ist. Ansonsten wird allgemeiner von Long-/Post-COVID gesprochen.

1.2.2 Symptome von Long-/Post-COVID

Als Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion werden sehr unterschiedliche Symptome berichtet, die allein oder in Kombination auftreten, die verschieden stark ausgeprägt sein können und die von stark unterschiedlicher Dauer sein können [8].

Zu den häufigsten Symptomen gehören [9, 20, 21]:

- Erschöpfung und geringe Belastbarkeit, Fatigue
- Schmerzen und Unwohlsein
- Schlafstörungen
- Kurzatmigkeit
- persistierender Husten
- Brustschmerzen
- Palpitationen
- Konzentrationsstörungen, „Nebel im Gehirn“ („brain fog“),
- Kognitive Einschränkungen und Gedächtnisstörungen
- Kopfschmerzen
- Einschränkungen bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben
- Muskelschwäche und Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Geruchs- und Geschmacksstörungen
- psychische Symptome (Depressionen, Angsterkrankungen)
- Haarverlust
- Gastrointestinale Symptome

In dem Bericht der Interministeriellen Arbeitsgruppe Long-COVID an den Bundestag wurde festgestellt, dass sich unter der Vielzahl in der internationalen Literatur genannten Symptome zu Long-COVID drei Symptomkomplexe besonders hervorheben: (1) schnelle und schwerwiegende Erschöpfbarkeit (Fatigue), (2) Kurzatmigkeit und Husten, (3) Beeinträchtigung der Konzentrations- und Merkfähigkeit („Brain Fog“) [22]. Dies wird auch in einigen systematischen Übersichtsarbeiten so eingestuft [11, 21, 23].

1.2.3 Epidemiologie

Aufgrund der methodischen Unterschiede zwischen den Primärstudien sowie der Heterogenität der verwendeten Begrifflichkeiten, der Populationen, der Beobachtungszeiträume, der betrachteten Symptome und der Erhebungsinstrumente ist es schwierig verlässliche Angaben über die Häufigkeit von Long-/Post-COVID allgemein und einzelner Symptome und Risikofaktoren zu erhalten. Daher muss die begrenzte direkte Vergleichbarkeit und Kombinierbarkeit von Studien beachtet werden und die Daten müssen vorsichtig und im jeweiligen Kontext interpretiert werden [20, 24, 25].

Darüber hinaus werden in systematischen Übersichtsarbeiten teilweise Einzelsymptome betrachtet, teilweise aber auch Symptomkomplexe. Insgesamt mangelt es an großen, bevölkerungsrepräsentativen Erhebungen [24], was u. a. auch zur Folge hat, dass vulnerable Bevölkerungsgruppen unzureichend abgebildet sind. In den meisten Studien wurden keine Kontrollgruppen betrachtet, die nicht infiziert waren und es fehlt häufig an Angaben darüber, welche Symptome bereits vor der SARS-CoV-2-Infektion (z. B. aufgrund von Vorerkrankungen) bestanden [20, 23, 24]. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass der Krankheitsprozess dynamischen Veränderungen unterliegt, die insbesondere von den Virusvarianten und dem Immunisierungsgrad der Bevölkerung abhängen [9, 26, 27], was

Auswirkungen auf die Häufigkeit und Dauer von Long-/Post-COVID sowie die Symptome und deren Schweregrad haben könnte, so dass Daten aus den ersten Infektionswellen ggf. nur eingeschränkt auf die aktuelle Situation übertragbar sind.

Die Schätzungen der Prävalenz von Long-/Post-COVID variieren aufgrund der beschriebenen Heterogenität und Limitationen der Studien stark und werden in einer systematischen Übersichtsarbeit zwischen 7,5 % und 41 % bei nicht hospitalisierten Erwachsenen, zwischen 2,3 % und 53 % bei gemischten Erwachsenenstichproben, sowie 37,6 % (nur eine Studie) bei hospitalisierten Erwachsenen angegeben [24].

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von O'Mahoney et al. [20] (Publikation Dezember 2022, Recherchezeitraum bis Ende Januar 2022) wurden 194 Studien mit insgesamt 735.000 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens über 100 Menschen berichteten, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion (selbstberichtet oder durch positiven Test diagnostiziert) längerfristige Symptome über mindestens 28 Tage hinaus haben. Es wurden sowohl Studien mit hospitalisierten oder nicht-hospitalisierten Betroffenen sowie mit gemischten Populationen eingeschlossen. Hierin wurde festgestellt, dass bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 126 Tagen 44,8 % (95 % CI 38,6 % - 51,2 %) der COVID-19-Überlebenden, unabhängig vom Status der Hospitalisierung, weiterhin mindestens ein Symptom aufweisen. Die Prävalenz anhaltender Symptome scheint in den Kohorten der Menschen mit Krankenhausaufenthalt höher zu sein als bei nicht hospitalisierten Populationen und lag in den Studien an hospitalisierten Patientinnen und Patienten bei 52,6 % (95 % CI 43,5 % - 61,6 %), in denen mit ausschließlich nicht-hospitalisierten Menschen bei 34,5 % (95 % CI 21,9 % - 49,7 %) [20]. Der systematischen Übersichtsarbeit kann nicht entnommen werden, wie schwer die berichteten Symptome bei den Betroffenen waren und ob und wie stark der Alltag dadurch eingeschränkt wurde.

In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [23] (Publikation November 2022, Recherchezeitraum bis Februar 2022) wurde die Prävalenz der Post-COVID-19-Symptome geschätzt und untersucht, welchen Einfluss der Schweregrad der COVID-19-Erkrankung auf die Symptomprävalenz in Patientenkohorten hat. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die Nutzbarkeit für europäische Kliniker und politische Entscheidungsträger zu verbessern, wurden nur prospektive und retrospektive Kohortenstudien berücksichtigt, die in Europa, den EU/EWR-Ländern, dem Vereinigten Königreich, den USA, Kanada, Australien und Neuseeland durchgeführt wurden, da diese Länder über ähnliche Ressourcen im Gesundheitswesen verfügen [23]. In die Analyse wurden 61 Kohortenstudien aus 15 Ländern eingeschlossen, insgesamt 74.213 Patientinnen und Patienten mit Post-COVID-19-Symptomen, die mindestens 12 Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion untersucht worden waren. Insgesamt wurde die Prävalenz von Symptomen, die auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen sind, auf 50,6 % (95 % CI: 41,1 % - 60,2 %, moderate Studienqualität) in den Kohorten geschätzt, die in der Gemeinde rekrutiert wurden; 66,5 % (95 % CI: 56,0 % - 76,3 %, moderate Studienqualität) in den Kohorten, die im Krankenhaus rekrutiert wurden; und 73,8 % (95 % CI: 62,3 % - 83,9 %, geringe Studienqualität) in den Kohorten, die auf der Intensivstation rekrutiert wurden. Die Autoren gehen aufgrund fehlender Kontrollgruppen jedoch selbst von einer Überschätzung der Häufigkeit der Symptome aus [23]. So wird auf eine aktuelle niederländische Studie von Ballering et al. [28] hingewiesen, die zwischen März 2020 und August 2021 im Rahmen einer bestehenden multidisziplinären, prospektiven, bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie zum gesundheitsbezogenen Verhalten Daten zu COVID-19 erhoben haben. Bei den Teilnehmenden, die 90 - 150 Tage nach einer SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich

zu vor der Infektion oder im Vergleich zu einer gematchten Kontrollperson Symptome berichteten, traten insbesondere Brustschmerzen, Atembeschwerden, Schmerzen beim Atmen, schmerzende Muskeln, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Kribbeln in den Extremitäten, Kloß im Hals, abwechselndes Gefühl von Hitze und Kälte, schwere Arme oder Beine und allgemeine Müdigkeit auf. Diese als Kernsymptome bezeichneten Beschwerden konnten bei 12,7 % der Patientinnen und Patienten auf einen mindestens mittleren Schweregrad festgestellt werden [28].

1.2.4 Ätiologie

Die genauen Ursachen und Entstehungsmechanismen von Long-/Post-COVID sind bisher nicht hinreichend geklärt, es existieren jedoch Hypothesen zur Pathophysiologie. Festzustehen scheint, dass es sich um eine Multisystemerkrankung handelt, die sich unabhängig von der anfänglichen Schwere der COVID-19-Erkrankung entwickelt, deren zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen jedoch noch unklar sind [29]. Castanares-Zapatero et al. folgern in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zu möglichen pathophysiologischen Mechanismen die den verbleibenden Symptomen nach COVID-19 zugrunde liegen, dass die verantwortlichen Mechanismen wahrscheinlich zahlreich und miteinander verflochten sind [29]. Hierbei könnten sowohl Organschäden aus der akuten Infektionsphase als auch spezifische langanhaltende Entzündungsmechanismen eine Rolle spielen [29]. In den der systematischen Übersichtsarbeit zugrunde liegenden Studien wird vermutet, dass virusbedingte zelluläre Veränderungen im Zusammenhang mit dem Neurotropismus möglicherweise zur Pathophysiologie von Long-/Post-COVID beitragen, beispielsweise bei Riechstörungen oder bei Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems. Weiterhin wird angenommen, dass eine dysregulierte Immunreaktion als Reaktion auf eine Erstinfektion oder eine okkulte Viruspersistenz schädliche Veränderungen hervorruft, einschließlich Autoimmunreaktionen, Aktivierung von Gerinnungs- und Fibrosewegen oder metabolischen Störungen. Darüber hinaus lieferten mehrere Studien Hinweise auf die Hypothese einer persistierenden und okkulten Viruspräsenz, die zu langfristigen Symptomen führen könnte [29]. Auch wird die Rolle von Antikörpern gegen den ACE2-Rezeptor thematisiert, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion vorhanden sein können und die eine Rolle bei zahlreichen Entzündungsreaktionen spielen könnten [9, 30].

Die Risikofaktoren für das Auftreten von Langzeitfolgen nach COVID-19-Erkrankung sind nach wie vor unzureichend beschrieben [23]. Betrachtet man die Hospitalisierung als ein Surrogat für die Erkrankungsschwere, so scheint eine schwerere Erkrankung das Risiko für Langzeitfolgen zu erhöhen [11, 20, 23], wobei hierbei auch Alter, Sozialstatus und Vorerkrankungen Einflussfaktoren sein könnten [23]. Obwohl Männer häufiger schwerer an COVID-19 erkranken, scheinen an Long-/Post-COVID mehr Frauen insgesamt betroffen zu sein [11, 21, 31] bzw. länger davon betroffen zu sein [28]. Raucher (einschließlich früherer Raucher) und Menschen mit Übergewicht/Adipositas sowie mit bestimmten chronischen und psychischen Vorerkrankungen scheinen ebenfalls ein höheres Risiko für Long-/Post-COVID zu haben [21, 31]. Während in einigen Arbeiten ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für das Berichten von Post-COVID-Symptomen über einen Zeitraum von 12 Wochen hinaus eingestuft wird, zeigten Subramanian et al. in einer großen britischen Routinedatenanalyse, dass die Häufigkeit mit einem niedrigeren Alter höher war. Dies wurde zumindest teilweise darauf zurückgeführt, dass eine Adjustierung für ein breites Spektrum von Begleiterkrankungen sowie den Ausschluss hospitalisierter Patientinnen und Patienten erfolgte [31]. Generell scheinen auch Unterschiede zwischen dem Einfluss von möglichen begünstigenden Faktoren und einzelnen Symptomen/Symptomclustern zu bestehen.

So zeigte sich beispielsweise in der Studie von Hartung et al., dass die Symptome Müdigkeit und kognitive Beeinträchtigung unterschiedliche Altersverteilungen aufwiesen: Während die relative Häufigkeit von Müdigkeit bei Betroffenen unter 25 Jahren am höchsten war und mit dem Alter abnahm, nahm die Häufigkeit kognitiven Beeinträchtigungen mit dem Alter zu [32].

1.2.5 Diagnostik und Management von Long-/Post-COVID

Da die genauen Ursachen für Long-/Post-COVID nicht bekannt sind und es bislang keine spezifischen diagnostischen Marker gibt und auch normale Laborwerte das Vorliegen einer Long-/Post-COVID-Erkrankung nicht ausschließen, muss die Diagnose von Long-COVID klinisch gestellt werden [13, 26]. Es können vielfältige Symptome auftreten, die auch bei anderen Erkrankungen eine Rolle spielen. Daher sollte eine differentialdiagnostische Abklärung, ggf. auch eine weiterführende spezialärztliche Abklärung durchgeführt werden [13] (S1 LL). Hierbei ist es auch von Bedeutung Vorerkrankungen zu erfassen und festzustellen, ob die Symptome bereits vor der SARS-CoV-2-Infektion bestanden haben und ob und inwiefern diese zu belastenden Einschränkungen im Alltag führen [9]. In der aktuellen deutschen Leitlinie „Long-/Post-COVID“ werden Diagnostikempfehlungen für verschiedene Symptome und Symptomkomplexe dargelegt [13].

Die Behandlung vor allem von Post-COVID erfolgt derzeit symptomorientiert sowie mit physio- und ergotherapeutischen bzw. rehabilitativen Maßnahmen, da die zugrundeliegenden Mechanismen bisher nur unzureichend verstanden sind [9, 26]. Evidenzbasierte, spezifische Behandlungsmöglichkeiten sind bisher nicht bekannt [9, 13]. Da es sich bei Long-COVID in der Regel um eine Multisystemerkrankung handelt, erscheint eine interdisziplinäre Versorgung mit enger Kooperation zwischen hausärztlicher und fachärztlicher Versorgung sinnvoll [33].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in § 92 Absatz 6c SGB V den gesetzlichen Auftrag erhalten, bis spätestens Ende 2023 in einer Richtlinie Regelungen für eine berufsgruppenübergreifende, koordinierte und strukturierte Versorgung für Versicherte mit Verdacht auf Long-COVID auszuarbeiten. Dies umfasst insbesondere eine interdisziplinäre und standardisierte Diagnostik und den zeitnahen Zugang zu einem multimodalen Therapieangebot.

1.3 Rationale für die IGeL

Aufgrund der bisher fehlenden kausalen, spezifischen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID bei gleichzeitig bestehendem hohem Leidensdruck vieler Betroffener, werden derzeit zahlreiche medikamentöse Behandlungsansätze oder andere therapeutische Verfahren (z. B. Immunadsorption, hyperbare Sauerstofftherapie) in klinischen Studien überprüft [13]. Zum Teil werden diese und andere Verfahren auch außerhalb klinischer Studien (z. B. als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL)) angeboten.

Verschiedene Praxen und ambulante Kliniken werben für diese Leistung auf ihren Webseiten. Wie häufig die Behandlung angeboten oder nachgefragt wird, ist allerdings nicht bekannt.

Die hyperbare Sauerstofftherapie ist in der vertragsärztlichen Versorgung nur zur zusätzlichen Behandlung des diabetischen Fußsyndroms unter bestimmten Bedingungen zugelassen [34]. Im Rahmen der Krankenhausbehandlung ist die Methode für viele Indikationen von der Erbringung zu

Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen. Für das diabetisches Fußsyndrom gelten auch hier bestimmte Bedingungen in Bezug auf die Indikation sowie die Qualitätssicherung [35].

1.4 Methode

Die hyperbare Sauerstofftherapie ist (HBO = hyperbaric oxygen therapy) eine medizinische Behandlungsmethode, die sich aus zwei wesentlichen Komponenten zusammensetzt, aus dem Atmen von in der Regel reinem Sauerstoff und der Anwendung von Überdruck, d. h. einem Druck der über dem normalen atmosphärischen Druck liegt [36]. Die Patientinnen und Patienten befinden sich bei der HBO-Therapie in einer speziellen Druckkammer, wobei es sowohl Einpersonenkammern als auch Mehrpersonenkammern gibt. In Mehrpersonenkammern erfolgt die Atmung des Sauerstoffs grundsätzlich über ein Atmungssystem mit Maske, häufig auch in Einpersonenkammern, kann jedoch auch durch Füllung der gesamten Kammer mit Sauerstoff durchgeführt werden [37, 38].

Unter Normalbedingungen wird ein Großteil des eingeatmeten und vom Körper aufgenommenen Sauerstoffs an das Hämoglobin gebunden und die Sauerstoffmenge, die sich physikalisch im Plasma löst, ist sehr gering [39]. Durch die HBO-Therapie kommt es u. a. zu einer deutlichen Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) und es liegt mehr Sauerstoff im Blut in physikalischer Lösung vor. Dadurch soll Gewebe, das unter normobaren Bedingungen unzureichend oxygeniert ist, besser mit Sauerstoff versorgt werden [39].

Es gibt grundsätzlich verschiedene Therapieschemata für verschiedene Erkrankungen [37]. Für die Wundheilung finden sich Angaben für die Dauer der Therapiesitzung zwischen 45 bis 120 Minuten, die täglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen durchgeführt werden [36, 38]. Häufig erfolgen während der Sitzung kurze Pausen, in denen normale Atemluft geatmet wird [38]. Für Studien an Menschen mit Long-/Post-COVID wird eine ähnliche Behandlungsdauer angesetzt [40, 41], aber auch kürzere Therapieregimes wurden ausprobiert [42].

Als Nebenwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie können beispielsweise Barotraumen (z. B. Mittelohr, Nasennebenhöhlen, Lunge) oder toxische Sauerstoffwirkungen (Krampfanfall, kollabierende Lungenabschnitte, Sehstärkestörungen) auftreten, gelten aber als selten [43, 44]. Insgesamt wird z. B. bei orthopädischen Indikationen von einer Rate der Nebenwirkungen unter 2 % ausgegangen [44]. Inwiefern diese auf die für diesen Bericht relevante Population übertragbar ist, ist unklar.

1.5 Kosten

Wie hoch die Kosten für eine hyperbaren Sauerstoffbehandlung sind, hängt von der Anzahl der Sitzungen und den Kosten für eine Einzelsitzung ab. Die Praxen und ambulanten Kliniken, die diese Methode auf ihren Webseiten anbieten, machen ebenfalls nur selten Angaben zu den Kosten der Behandlung. Nach unseren Recherchen werden zwischen 15 und 40 Sitzungen zu einem Preis von 325 € bis 375 € je Einzelsitzung veranschlagt.

2 Methoden

2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt.

Population: Erwachsene mit längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion, die über die akute Krankheitsphase von vier Wochen hinaus vorliegen

Intervention: Hyperbare Sauerstofftherapie

Kontrollintervention: Symptomatische Therapie (care as usual), keine Therapie oder Sham/Placebo

Zielgrößen (outcome): gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität (Fatigue, Dyspnoe und weitere Symptome), (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Komplikationen, Mortalität

Studiendesign (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien (RCT), CCT oder systematisches Review basierend auf CCTs

2.2 Recherche

Die letzte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten, Health Technology Assessments (HTA) und Primärstudien erfolgte am 14.04.2023.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 07.03.2023 und 08.03.2023. Hierbei werden Leitlinien recherchiert und ausgewählt, die aus Deutschland stammen oder auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Daher erfolgt eine Einschränkung auf Leitlinien, aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

Der Suchzeitraum wurde auf die Zeit ab Januar 2019 eingeschränkt und die Publikationen mussten in Englisch oder Deutsch zur Verfügung stehen.

Außerdem wurde eine Studienregisterrecherche zuletzt am 14.04.2023 in Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) und im Meta-Register ICTRP der WHO (<http://www.who.int/ictcp/en/>) durchgeführt.

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in *Anhang 2* dargestellt.

2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte durch zwei Autorinnen unabhängig voneinander.

Die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien sind in Tabelle 1 dargestellt. Für den Einschluss musste eine Vollpublikation in englischer oder deutscher Sprache vorliegen.

Die relevanten Primärstudien wurden mit dem Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) [45] Tool bewertet.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess

Einschlussgrund	Erläuterung
E1	Erwachsene mit längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion, die über die akute Krankheitsphase von vier Wochen hinaus vorliegen (Long- bzw. Post-COVID)
E2	Intervention: Hyperbare Sauerstofftherapie
E3	Kontrollintervention: Symptomatische Therapie (care as usual), keine Therapie oder Sham/Placebo
E4	Mindestens eines der folgenden Outcomes: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität (Fatigue, Dyspnoe und weitere Symptome), (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Komplikationen, Mortalität
E5	Studiendesign: Prospektive kontrollierte klinische Studie, idealerweise randomisiert (RCT) oder systematische Übersichtsarbeit auf Basis dieser Studientypen
E6	Vollpublikation
E7	Deutsch oder Englisch

2.4 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion erfolgte durch eine Person in standardisierte Tabellen. Die Qualitätssicherung der Daten erfolgte durch eine zweite Person. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Ein Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle, ein Effekt, wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn in der herangezogenen Analyse der P-Wert unter 5 % lag.

Bei statistisch signifikanten Ergebnissen in stetigen Endpunkten (insbesondere von Patientinnen und Patienten selbst berichtete Endpunkte bzw. komplexe Skalen) wurde die klinische Relevanz des Unterschiedes bewertet. Die Bewertung erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [46]. Dazu wurde das 95 % Konfidenzintervall zur standardisierten Mittelwertsdifferenz, operationalisiert als Cohen's d, herangezogen.

Der Effekt wurde dann als *klinisch relevant* bewertet, wenn das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 oder vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

In allen anderen Fällen wurde der Effekt als *klinisch nicht relevant* betrachtet, da ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden konnte. Dies wurde in der Ergebnistabelle mit „klinische Relevanz unklar“ gekennzeichnet.

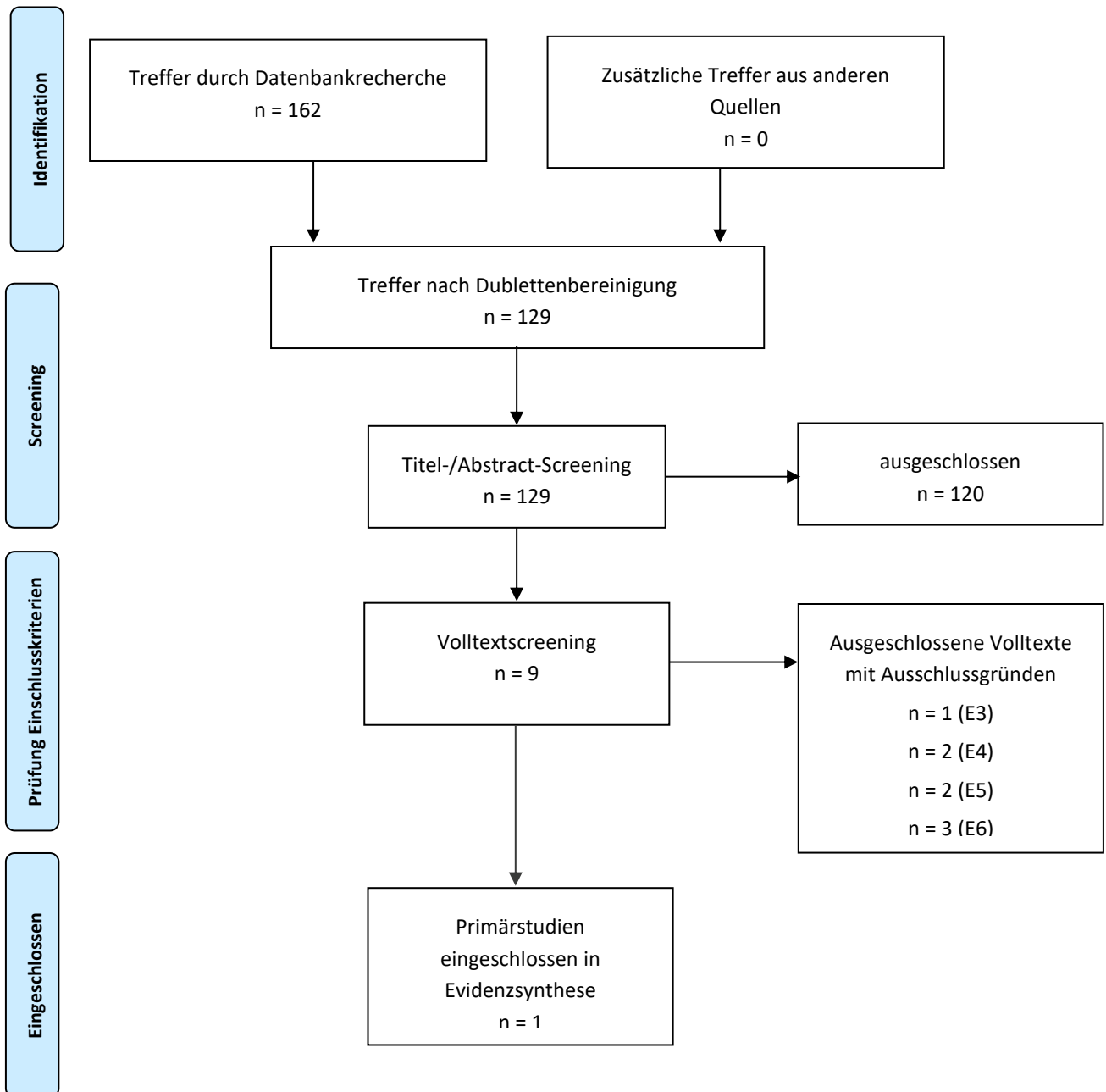
Falls Responderanalysen zu den stetigen Endpunkten vorlagen, wurden vorzugsweise diese für die Bewertung der klinischen Relevanz herangezogen. Bei geeignetem Responsekriterium genügte ein statistisch signifikanter Effekt, um die klinische Relevanz festzustellen.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen wurden insgesamt $n = 162$ Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess $n = 9$ Studien im Volltext von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft wurden. Von diesen $n = 9$ Studien konnte lediglich eine Primärstudie als potenziell relevant identifiziert werden (siehe Abbildung 1). Die verbleibenden $n = 8$ Primärstudien sind in *Anhang 1* mit den jeweiligen Ausschlussgründen dargestellt.

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses



3.2 Ergebnis der Recherche in Studienregistern

Durch die Studienregisterrecherchen wurden insgesamt n = 38 Treffer erzielt. In diesen n = 38 Registereinträgen fanden sich Einträge zu drei für diesen Evidenzbericht relevanten Studien:

- 1) die bereits durch die bibliographische Recherche identifizierte abgeschlossene Studie Zilberman-Itskovich (2022), NCT04647656, zu der Ergebnisse publiziert sind,
- 2) die bereits durch die bibliographische Recherche identifizierte laufende Studie Kjellberg (2023) („HOT-LoCO“), NCT04842448, zu der bisher noch keine verwendbaren Ergebnisse vorliegen, siehe Abschnitt 6,
- 3) die geplante Studie NCT05715801, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen.

Die abgeschlossene Studie Zilberman-Itskovich (2022) [41] wird in Abschnitt 3.3.2 beschrieben. Die laufende und die geplante Studie werden nachfolgend kurz dargestellt.

Die Studie NCT04842448 (Kjellberg 2023, „HOT-LoCO“ [40]) ist eine laufende randomisierte Studie zum Vergleich der HBO-Therapie mit Sham bei Long-/Post-COVID-Patientinnen und -Patienten. Die Rekrutierung der Studie läuft derzeit (Registereintrag vom 12.04.2023). Es handelt sich um eine schwedische Studie, die offenbar monozentrisch geplant ist. In die Studie sollen n = 80 Patientinnen und Patienten (n = 40 HBO, n = 40 Sham) eingeschlossen und über eine Dauer von 46 Wochen nach Therapieende beobachtet werden. Die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ist vorgesehen. Die HBO-Therapie umfasst maximal 10 Sitzungen à 90 Minuten über sechs Wochen und wird bei einem Überdruck von 2,5 ATA durchgeführt [47]. Die Sham-Kontrolle umfasst maximal 10 Sitzungen à 90 Minuten über sechs Wochen und wird bei einem Überdruck von 1,4 ATA durchgeführt [47]. Das geplante Studienende ist laut Registereintrag am 30.09.2024.

Die Studie NCT05715801 ist eine geplante randomisierte Studie zum Vergleich der HBO-Therapie mit Sham bei Long-COVID-Patientinnen und -Patienten. Die Rekrutierung der Studie hat noch nicht begonnen (Registereintrag vom 08.02.2023). Es handelt sich um eine chinesische Studie, die offenbar monozentrisch geplant ist. In die Studie sollen n = 80 Patientinnen und Patienten mit kognitiven Einschränkungen vier Wochen nach der Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen und über eine Dauer von drei Monaten nach Therapieende beobachtet werden. Die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ist geplant. Die HBO-Therapie soll 10 Sitzungen à 60 Minuten über vier Wochen umfassen und mit 100 % Sauerstoff bei 2 ATA durchgeführt werden. Die Sham-Kontrolle soll 10 Sitzungen à 60 Minuten über vier Wochen umfassen und mit 25 % Sauerstoff bei 1,03 ATA durchgeführt werden (Kammerdruck wird in den ersten 5 Minuten auf 1,2 ATA erhöht und dann auf 1,03 ATA reduziert). Das geplante Studienende ist laut Registereintrag am 31.01.2024.

3.3 Datenbasis der IGeL-Bewertung

3.3.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden keine relevanten Evidenzsynthesen identifiziert, die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden.

3.3.2 Relevante Primärstudien

Durch die Recherche wurde eine Publikation identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllte:

- Zilberman-Itskovich et al 2022 [41]

Die Charakteristika dieser Publikation sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Einzelstudien

Studie	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer/Forschungsfrage	Anzahl Patienten (Intervention/Kontrolle)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
Zilberman-Itskovich et al 2022	RCT, Shamir Medical Center (SMC), Israel, 14. Dezember 2020 bis 27. Dezember 2021, Evaluation bei Einschluss und 1 bis 3 Wochen nach der letzten HBO-Therapie, bzw. Sham, Untersuchung des Effekts von HBO-Therapie bei Post-COVID Patientinnen und Patienten mit andauernden Symptomen länger als drei Monate nach akuter Infektion	n = 79 (randomisiert) (n = 37/n = 36) (n = 91 eingeschl., n = 79 random., n = 6 ausgeschieden)	Einschluss: > 18 Jahre, post-COVID kognitive Verschlechterung, die die Lebensqualität beeinträchtigt seit mindestens drei Monaten, bestätigte COVID-19 Infektion (positiver PCR Test mit klinischen Anzeichen und Symptomen) Ausschluss: traumatische Hirnverletzung oder andere pathologische Hirnveränderungen, Schwere oder instabile körperliche Beeinträchtigungen oder erhebliche kognitive Defizite bei Studienbeginn aktive bösartige Erkrankung; Drogenkonsum; HBO-Therapie aus irgendeinem Grund vor der Teilnahme an der Studie; Erkrankungen des Brustkorbs, die mit Druckveränderungen unvereinbar sind (einschließlich mittelschweres bis schweres Asthma); Erkrankungen des Ohrs oder der Nasennebenhöhlen, die mit Druckveränderungen unvereinbar sind	n = 40 tägliche Behandlungseinheiten, fünf pro Woche über 2 Monate, verabreicht in einer Multi-Place Starmed-2700 Kammer (HAUX, Deutschland). 100 % Sauerstoff über eine Maske bei einem Druck von 2 ATA. Pro Behandlung 90 Minuten mit fünfminütigen Pausen nach jeweils 20 Minuten. Kompressions-/Dekompressionsrate 1.0 m/min.	SHAM-Behandlung: ebenfalls 40 tägliche Behandlungseinheiten, fünf pro Woche über zwei Monate; 21 % Sauerstoff über eine Maske bei einem Druck von 1.03 ATA für 90 Minuten, in einer Multi-Place Starmed-2700 Kammer verabreicht (HAUX, Deutschland). In den ersten fünf Minuten wurde der Druck auf 1.2 ATA angehoben mit Luftgeräuschen gefolgt von der Dekompression (0.4 m/min) bis 1.03 ATA.	neurokognitive Leistungsfähigkeit (Gedächtnis, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten) erhoben mittels eines computergestützten kognitiven Testverfahrens (NeuroTrax, NeuroTrax Corporation, Bellaire, TX) Depression, Angstzustände und Somatisierung (BSI-18); Schmerz-Intensität und Schmerz-Interferenz (BPI); Schlafqualität (PSQI); Soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeiner Gesundheitszustand (SF-36) Geruch- und Geschmackssinn	Kurze Beobachtungszeit, heterogene Studienpopulation,

Tabelle 3: Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der RCT (Gesamteinschätzung) mittels des revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

Endpunkt (Instrument)	Verzerrungspotential durch:					Gesamt- einschätzung
	Randomisie- rungsprozess	Abweichung von beabsichtigter Intervention	Fehlende Outcome- Werte	Endpunkt- erhebung	Selektives Berichten	
Bewertung für Gesamtpopulation						
NeuroTrax						
Gesamt-Score	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Gedächtnis (<i>memory</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Exekutive Funktionen (<i>executive function</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Aufmerksamkeit (<i>attention</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Informationsverarbei- tungsgeschwindigkeit (<i>information processing speed</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Motorische Fähigkeiten (<i>motor skills</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
SF-36						
Körperliche Funktionsfähigkeit (<i>physical functioning</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Soziale Funktionsfähigkeit (<i>social functioning</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
allgemeiner Gesundheitszustand (<i>general health</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
PSQI						
Schlafqualität insgesamt (<i>global score</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
BSI-18						
Gesamt Score	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>low</i>	<i>low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>

Verzerrungspotential durch:						
Endpunkt (Instrument)	Randomisierungsprozess	Abweichung von beabsichtigter Intervention	Fehlende Outcome- Werte	Endpunkt- erhebung	Selektives Berichten	Gesamt- einschätzung
Somatisierung (<i>somatization</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Depression (<i>depression</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Angzustände (<i>anxiety</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
BPI						
Schmerz-Intensität (<i>pain severity</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>
Schmerz-Interferenz (<i>pain interference</i>)	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Some concerns</i>

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studie wurde endpunktspezifisch bewertet. Dazu wurde das revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2 Tool) verwendet [45]. Das Tool sieht eine Einschätzung zum Verzerrungsrisiko in fünf verschiedenen Domänen (Randomisierungsprozess, Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, fehlende Endpunktwerte, Endpunktmessung, selektives Berichten) sowie eine Gesamteinschätzung zum Verzerrungsrisiko des jeweiligen Endpunkts vor. Als Bewertungsoptionen stehen die drei Einschätzungen niedriges Verzerrungspotential („low“), Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials („some concerns“) und hohes Verzerrungspotential („high“) zur Verfügung.

Die Bewertung erfolgte für alle relevanten Endpunkte, siehe Tabelle 3. Bei allen Endpunkten bestehen in der Gesamteinschätzung Bedenken hinsichtlich des Verzerrungspotentials („some concerns“). Die Endpunkte, die mit den Instrumenten PSQI, BSI-18, BPI [48] und NeuroTrax [49] erhoben wurden, zeigten in den Domänen 1 bis 4 (Randomisierungsprozess, Abweichung von beabsichtigter Intervention, Fehlende Outcomewerte und Endpunkterhebung) ein niedriges Verzerrungspotential. In der Domäne „selektives Berichten“ bestanden bei allen Endpunkten Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials („some concerns“). Die zu erhebenden Endpunkte wurden zwar im Studienregistereintrag [50] kurz vor Beginn der Rekrutierung veröffentlicht und stimmen mit den berichteten Ergebnissen überein. Jedoch konnte weder das Studienprotokoll noch ein statistischer Analyseplan gefunden werden. Deshalb kann nicht nachvollzogen werden, welche Analysen a priori geplant waren und welche evtl. nachträglich nachberechnet wurden.

Für alle erhobenen Endpunkte wurden in der Gesamteinschätzung Bedenken hinsichtlich des Verzerrungspotentials festgestellt, deshalb sollten die Ergebnisse unter Vorbehalt interpretiert werden. Hinzu kommt, dass die Nachbeobachtungszeiten von 1 bis 3 Wochen nach Therapieende als deutlich zu kurz bewertet werden, um langfristige Effekte ableiten zu können.

3.4 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Die Ergebnisse der identifizierten Primärstudie [41] sind in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt.

Bei allen Endpunkten handelt es sich um von den Patientinnen und Patienten selbst berichtete Endpunkte (patient reported outcome). Die Datenbank ePROVIDE wurde genutzt, um Informationen zu den verwendeten Erhebungsinstrumenten zu erhalten und um zu prüfen, ob die Erhebungsinstrumente als validiert gelten.

Zur Erfassung des primären Endpunkts neurokognitive Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ein computergestütztes Instrument zur Erfassung von kognitiven Beeinträchtigungen bei gesunden und kognitiv leicht beeinträchtigten Personen genutzt (NeuroTrax Corporation, Bellaire, TX). Dieser Test umfasst mehrere Domänen, die verschiedene Bereiche der Hirnleistung evaluieren: Erinnerungsvermögen, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und motorische Fähigkeiten, sowie die Zusammenfassung dieser Domänen in einem Gesamtscore. Das Instrument NeuroTrax ist nicht in ePROVIDE gelistet. Somit konnten der Datenbank keine Informationen zur Validität des Instrumentes entnommen werden. Zilbermann et al. beschreiben das Instrument als valide und zitieren dazu eine Validierungsstudie [51]. Eine genaue Testbeschreibung findet sich in Doninger et al. 2007 [49]. Um eine Mittelung der Ergebnisse über verschiedene Arten von Ergebnisparametern (u. a. Genauigkeit oder Reaktionszeit) zu ermöglichen, wurden der Gesamtscore sowie auch die fünf einzelnen Domänen an eine standardisierte Skala angepasst mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 [52, 53]. Je höher der Wert ist, desto besser ist die kognitive Leistungsfähigkeit. Folgende Grenzwerte wurden in einer Studie beschrieben: ein Wert von 85 oder geringer wurde für das Vorliegen von kognitiven Beeinträchtigungen festgelegt. Werte von 70 oder geringer wurden für das Vorliegen von schwerwiegenden kognitiven Beeinträchtigungen definiert [53].

Zur Erhebung der sekundären Endpunkte wurden vier standardisierte Fragebögen angewendet, um die selbstberichtete Lebensqualität (short form-36, SF-36), die Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), die psychische Belastung (Brief Symptom Inventory, BSI-18) und die Schmerzintensität und -interferenz (Brief Pain Inventory, BPI) zu ermitteln. Die Validität dieser Instrumente wurde in der Datenbank ePROVIDE überprüft. Bei allen vier Erhebungsinstrumenten handelt es sich um etablierte und validierte Instrumente.

Der zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzte Fragebogen SF-36 setzt sich aus acht Domänen zusammen, die unterschiedliche Anzahlen von Items umfassen. Jede Domäne kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Ein höherer Score steht für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Datenbank ePROVIDE konnten bei dem SF-36 Fragebogen nur drei übereinstimmende Domänen identifiziert werden (Soziale Funktionsfähigkeit, allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktionsfähigkeit). Daher wurden auch nur diese in die Ergebnisauswertung einbezogen, da die Validität der übrigen Domänen nicht gewährleistet ist und unklar bleibt, was sich hinter diesen Domänenbezeichnungen verbirgt [54].

Der PSQI wurde zur Untersuchung der Schlafqualität eingesetzt. Er umfasst insgesamt sieben Domänen, wie z. B. Schlafdauer, Einnahme von Schlafmedikamenten und subjektive Schlafqualität. Aus den Domänen wird ein Gesamtscore berechnet. Für diese Bewertung wurde der Gesamtscore herangezogen. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 21 annehmen. Je niedriger der Zahlenwert ist, desto besser ist die Schlafqualität [55].

Zur Evaluation der psychischen Belastung wurde die Kurzform des BSI, der BSI-18, genutzt. Er besteht aus 18 Items, wobei jeweils sechs Items der Somatisierung, der Depressivität und der Ängstlichkeit zugeordnet sind. Die Items des BSI-18 werden mit Hilfe einer fünfstufigen Likert-Skala kodiert (0 = überhaupt nicht bis 4 = sehr stark). Die Itemwerte werden addiert, so dass ein maximaler Wert von 24 Punkten pro Subskala erreicht werden kann. Der Gesamtscore kann als Maximalwert 72 Punkte annehmen [56]. Je geringer die Werte, desto geringer ist die psychische Belastung.

Der BPI setzt sich aus zwei Subskalen zusammen. Eine Subskala untersucht die Schmerzintensität und eine weitere die Auswirkungen der Schmerzen auf den Alltag. Beide Subskalen können Werte zwischen 0 und 10 annehmen. Ein geringerer Wert ist mit weniger Schmerzen verknüpft [57].

Für die **neurokognitive Leistungsfähigkeit** zeigte sich im Gesamtscore des Instrumentes NeuroTrax sowie in der Domäne „exekutive Funktionen“ ein statistisch signifikanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber der Sham-Kontrolle. Der Vorteil war jedoch in beiden Fällen klinisch nicht relevant. Für die weiteren vier Domänen des NeuroTrax wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle beobachtet.

Hinsichtlich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** zeigte sich in keiner der drei hier betrachteten Domänen des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle.

Hinsichtlich der **Schlafqualität** wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber der Sham-Kontrolle beobachtet. Dieser war jedoch klinisch nicht relevant.

Für die **psychische Belastung** zeigte sich im Gesamtscore sowie in den beiden Domänen „Somatisierung“ und „Depression“ ein statistisch signifikanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber Sham. Der Vorteil war jedoch in allen drei Fällen klinisch nicht relevant. In der Domäne „Angstzustände“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle beobachtet.

Hinsichtlich des Endpunktes **Schmerzen** (BPI) zeigte sich für die Schmerzinterferenz ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber der Sham-Kontrolle. Die Schmerzinterferenz quantifiziert, inwieweit die Person durch die Schmerzen im Alltag beeinträchtigt ist. Bezüglich des Verzerrungspotentials bestehen bei diesem Endpunkt jedoch Bedenken („some concerns“), siehe Tabelle 3. Ferner kann angesichts der geringen Nachbeobachtungszeit von 1 bis 3 Wochen nach Therapieende nicht auf einen langfristigen Vorteil der HBO-Therapie gegenüber Sham hinsichtlich der Schmerzinterferenz geschlossen werden.

Für die zweite Domäne des BPI, die Schmerzintensität, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle festgestellt.

Zum **Geruchssinn** sowie zum **Geschmackssinn** wurden ebenfalls Ergebnisse berichtet (hier nicht dargestellt, siehe Publikation Table 8 im Supplement). Für keine der hierzu berichteten Skalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle.

Auch mögliche **Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse** wurden berichtet und für beide Studiengruppen gelistet. Am häufigsten trat in beiden Gruppen das Barotrauma (I: n = 4, K: n = 3) auf. In der Interventionsgruppe wurde zudem in drei Fällen von Palpitationen berichtet (vs. K: n = 1). Ohrenscherzen ohne Barotrauma traten bei einem Patienten der HBO-Gruppe auf, in der Sham-Gruppe traten sie nicht auf. Kopfschmerzen traten ebenfalls bei einer Patientin/einem Patienten der

HBO-Gruppe auf und kamen in der Sham-Gruppe nicht vor. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen kam in keiner der beiden Gruppen vor.

Beim Vergleich von HBO- und Sham-Gruppe hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ist zu beachten, dass die Sham-Kontrollgruppe ebenfalls in der Druckkammer einem Überdruck ausgesetzt wurde, der allerdings geringer war als der Überdruck der HBO-Therapie (1,2 ATA in den ersten 5 Minuten und 1,03 ATA in der restlichen Behandlungszeit vs. 2 ATA bei der Interventionsgruppe) [41].

Tabelle 4: Ergebnisübersicht Intervention (n = 37) vs. Sham (n = 36)

Endpunkt	Zilbermann-Itskovich et al. 2022: n = 73: HBO (n = 37) vs. Sham (n = 36)						Unsere Zusammenfassung [#]
	Zeitpunkt						
	Baseline (Mittelwert, ±SD)	1 – 3 Wochen nach letzter Behandlung (Mittelwert, ±SD)	Veränderung prä-post-Behandlung (Mittelwert, ±SD)	Cohen´s d (aus Publikation entnommen)	Cohen´s d mit 95%-Konfidenzintervall (eigene Berechnung~)	ANOVA (Gruppe-Zeit Interaktion)	
NeuroTrax (Neurokognitive Leistungsfähigkeit)							
Gesamt (Score)	Intervention: 98,3 ± 11,1	Intervention: 104,1 ± 7,2	5,8 ± 7,9	0,495	0,501 (0,035 ; 0,967)	p = 0,038	sign. Vorteil, klinische Relevanz unklar
	Kontrolle: 98,9 ± 8,5	Kontrolle: 101,3 ± 8,9	2,4 ± 5,4				
Gedächtnis (memory)	Intervention: 93,7 ± 13,4	Intervention: 102,0 ± 10,9	8,3 ± 11,2	0,111	0,110 (-0,349 ; 0,570)	p = 0,636	keine Signifikanz
	Kontrolle: 94,9 ± 12,2	Kontrolle: 102,1 ± 8,7	7,2 ± 8,5				
Exekutive Funktionen (executive function)	Intervention: 103,5 ± 13,1	Intervention: 109,0 ± 8,2	5,6 ± 10,6	0,477	0,481 (0,016 ; 0,947)	p = 0,045	sign. Vorteil, klinische Relevanz unklar
	Kontrolle: 102,5 ± 10,3	Kontrolle: 103,8 ± 10,5	1,3 ± 6,8				
Aufmerksamkeit (attention)	Intervention: 97,3 ± 16,0	Intervention: 101,9 ± 9,0	4,6 ± 12,4	0,463	0,463 (-0,002 ; 0,928)	p = 0,052	keine Signifikanz
	Kontrolle: 99,6 ± 8,2	Kontrolle: 99,4 ± 10,1	- 0,3 ± 8,3				
Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Information processing speed)	Intervention: 94,8 ± 14,2	Intervention: 102,4 ± 13,0	7,6 ± 11,4	0,303	0,307 (-0,155 ; 0,768)	p = 0,200	keine Signifikanz
	Kontrolle: 94,4 ± 14,2	Kontrolle: 98,3 ± 17,7	3,9 ± 12,7				

Endpunkt	Zilbermann-Itskovich et al. 2022: n = 73: HBO (n = 37) vs. Sham (n = 36)						Unsere Zusammenfassung [#]
Motorische Fähigkeiten (motor skills)	Intervention: 102,4 ± 12,6	Intervention: 105,3 ± 8,3	2,9 ± 10,0	0,338	0,328 (-0,134 ; 0,790)	p = 0,154	keine Signifikanz
	Kontrolle: 102,9 ± 8,4	Kontrolle: 102,9 ± 9,0	0,1 ± 6,7				
SF-36* (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)							
Soziale Funktionsfähigkeit (social function)	Intervention: 47,6 ± 25,5	Intervention: 67,6 ± 25,7	19,9 ± 25,6	0,391	0,389 (-0,075 ; 0,852)	p = 0,099	keine Signifikanz
	Kontrolle: 51,4 ± 26,3	Kontrolle: 61,5 ± 26,9	10,1 ± 24,8				
Allgemeiner Gesundheitszustand (general health)	Intervention: 51,5 ± 18,3	Intervention: 60,9 ± 20,4	9,5 ± 18,2	0,338	0,342 (-0,121 ; 0,804)	p = 0,153	keine Signifikanz
	Kontrolle: 46,5 ± 13,5	Kontrolle: 49,4 ± 18,6	2,9 ± 20,4				
Körperliche Funktionsfähigkeit (physical functioning)	Intervention: 60,3 ± 24,7	Intervention: 63,0 ± 29,3	2,7 ± 21,0	- 0,269	-0,269 (-0,73 ; 0,192)	p = 0,254	keine Signifikanz
	Kontrolle: 50,7 ± 24,4	Kontrolle: 58,6 ± 26,9	7,9 ± 17,5				
PSQI (Schlafqualität)							
Schlafqualität insgesamt	Intervention: 10,6 ± 4,0	Intervention: 8,1 ± 4,1	- 2,6 ± 3,1	- 0,486	-0,500 (-0,966 ; -0,034)	p = 0,042	sign. Vorteil, klinische Relevanz unklar
	Kontrolle: 10,3 ± 4,2	Kontrolle: 9,2 ± 4,3	- 1,0 ± 3,3				
BSI-18 (Psychische Belastung)							
Gesamt (Score)	Intervention: 25,1 ± 13,6	Intervention: 16,2 ± 13,2	- 8,9 ± 10,6	- 0,636	-0,636 (-1,107 ; -0,166)	p = 0,008	sign. Vorteil, klinische Relevanz unklar
	Kontrolle: 22,3 ± 12,3	Kontrolle: 20,5 ± 15,8	- 1,8 ± 11,7				
Somatisierung (somatization)	Intervention: 9,3 ± 6,0	Intervention: 6,2 ± 5,9	- 3,1 ± 3,8	- 0,588	-0,587 (-1,055 ; -0,118)	p = 0,014	sign. Vorteil, klinische Relevanz unklar
	Kontrolle: 8,3 ± 4,5	Kontrolle: 7,7 ± 5,5	- 0,5 ± 5,0				

Endpunkt	Zilbermann-Itskovich et al. 2022: n = 73: HBO (n = 37) vs. Sham (n = 36)						Unsere Zusammenfassung [#]
Depression	Intervention: 7,4 ± 6,1	Intervention: 4,1 ± 4,7	- 3,2 ± 5,4	- 0,491	-0,487 (-0,952 ; -0,021)	p = 0,041	sign. Vorteil, klinische Relevanz unklar
	Kontrolle: 6,3 ± 5,1	Kontrolle: 5,6 ± 6,3	- 0,8 ± 4,4				
Angstzustände (Anxiety)	Intervention: 8,4 ± 4,6	Intervention: 5,9 ± 4,7	- 2,5 ± 4,5	- 0,417	-0,407 (-0,871 ; 0,056)	p = 0,079	keine Signifikanz
	Kontrolle: 7,7 ± 5,3	Kontrolle: 7,2 ± 6,3	- 0,5 ± 5,3				
BPI (Brief Pain Inventory) (Schmerzen)							
Schmerz-Intensitäts- Score (pain severity score)	Intervention: 1,6 ± 2,3	Intervention: 1,4 ± 2,5	- 0,2 ± 1,8	- 0,024	-0,049 (-0,507 ; 0,410)	p = 0,917	keine Signifikanz
	Kontrolle: 1,5 ± 1,7	Kontrolle: 1,3 ± 2,2	- 0,1 ± 2,3				
Schmerz-Interferenz- Score (pain interference score)	Intervention: 4,5 ± 3,0	Intervention: 2,6 ± 2,8	- 1,9 ± 2,3	- 0,784	-0,75 (-1,225 ; -0,275)	p = 0,001	sign. Vorteil, klinisch relevant
	Kontrolle: 3,7 ± 2,8	Kontrolle: 3,6 ± 2,5	- 0,1 ± 2,5				
Es wurden nur die Domänen in die Tabelle aufgenommen, die mit dem in ePROVIDE identifizierten Manual identisch sind.							
Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenz nach Cohen's d erfolgte für die prä-post-Veränderungen. Als zugrundeliegende Patientenzahlen wurden n = 37 für die HBO-Gruppe und n = 36 für die Sham-Gruppe verwendet. Eine eigene Berechnung war erforderlich, da in der Publikation zwar der Punktschätzer, nicht aber das zugehörige Konfidenzintervall berichtet ist. Das Konfidenzintervall wurde für die Bewertung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede benötigt, siehe Abschnitt 2.4. Die numerischen Abweichungen zwischen dem in der Publikation berichteten Wert und dem selbst berechneten Wert für Cohen's d könnten dadurch verursacht sein, dass die Anzahl der tatsächlich ausgewerteten Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte möglicherweise von den hier verwendeten Anzahlen (37 und 36) abwich.							
Bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes (p < 0,05) wurde seine klinische Relevanz bewertet. Die Bewertung erfolgte, wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, anhand des Konfidenzintervalls zu Cohen's d, da Responderanalysen nicht vorlagen. Ein statistisch signifikanter Vorteil galt dann als <i>klinisch relevant</i> , wenn das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 oder vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag. Andernfalls wurde der Effekt als <i>klinisch nicht relevant</i> betrachtet; dies ist mit „klinische Relevanz unklar“ gekennzeichnet.							

4 Zusammenfassung

Insgesamt konnte zur Bewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie zur Behandlung von längerfristigen gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID) nur eine Primärstudie identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllte. Es handelt sich um eine randomisierte, Sham-kontrollierte, monozentrische Studie mit insgesamt n = 79 Patientinnen und Patienten.

Bei der eingeschlossenen Studie bestehen für alle Endpunkte Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials. Deshalb und angesichts der sehr kurzen Beobachtungszeit von 1 bis 3 Wochen nach Therapieende ist die Aussagekraft der aktuell einzigen abgeschlossenen Studie begrenzt.

Nachfolgend wird die Evidenz zum Nutzen und Schaden dargestellt und erläutert.

4.1 Evidenz zum Nutzen

Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse zu Nutzenendpunkten

Neurokognitive Leistungsfähigkeit (NeuroTrax)									
Gesamtbewertung (Score) *	Gedächtnis*	Exekutive Funktionen*	Aufmerksamkeit*	Informations-verarbeitungs-geschwindigkeit*	Motorische Fähigkeiten*				
↔	↔	↔	↔	↔	↔				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)			Schlafqualität (PSQI)	Psychische Belastung (BSI-18)				Schmerzen (BPI)	
Soziale Funktionsfähigkeit*	Allgemeiner Gesundheitszustand *	Körperliche Funktionsfähigkeit *	Schlafqualität insgesamt*	Somatisierung*	Depression*	Angstzu-stände*	Gesamt-Score*	Schmerz-Intensität*	Schmerz-Interferenz*
↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ Hinweise *

↑ Vorteil der HBO-Therapie gegenüber Sham

↔ weder Vorteil noch Nachteil der HBO-Therapie gegenüber Sham gezeigt, d. h. kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied festgestellt

↓ Nachteil der HBO-Therapie gegenüber Sham

* nur 1 monozentrische Studie; es bestehen Bedenken hinsichtlich des Verzerrungspotentials („some concerns“ im RoB 2 Tool); die Beobachtungszeit von 1 – 3 Wochen nach Therapieende ist zu kurz, um beurteilen zu können, ob der Vorteil der HBO-Therapie gegenüber Sham längerfristig fortbesteht

Die Ergebnisse der Nutzenendpunkte sind in Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt.

Zur Bewertung der Nutzenendpunkte lag eine randomisierte Sham-kontrollierte Studie vor. Diese Studie wurde monozentrisch durchgeführt, weist eine sehr kurze Nachbeobachtungszeit auf und für alle Endpunkte wurden Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials festgestellt.

Hinsichtlich der **neurokognitiven Leistungsfähigkeit** zeigte sich im Gesamtscore des Instrumentes NeuroTrax sowie in der Domäne „exekutive Funktionen“ ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber der Sham-Kontrolle. Für die weiteren vier Domänen des NeuroTrax wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle beobachtet. Insgesamt ergeben sich somit keine Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Hinsichtlich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** zeigte sich in keiner der drei betrachteten Domänen des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle. Somit ergeben sich keine Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Hinsichtlich der **Schlafqualität** wurde ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber der Sham-Kontrolle beobachtet. Somit ergeben sich keine Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham hinsichtlich der Schlafqualität.

Für die **psychische Belastung** zeigte sich im Gesamtscore sowie in den beiden Domänen „Somatisierung“ und „Depression“ ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber Sham. In der Domäne „Angstzustände“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle beobachtet. Insgesamt ergeben sich somit keine Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham hinsichtlich der psychischen Belastung.

Hinsichtlich des Endpunktes **Schmerzen** (BPI) zeigte sich für die Schmerzinterferenz ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber der Sham-Kontrolle. Für die Schmerzintensität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle festgestellt. Angesichts der Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials in der einzigen Studie ergeben sich somit **Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham hinsichtlich der Schmerzinterferenz**. Aufgrund der sehr kurzen Nachbeobachtungszeit von 1 bis 3 Wochen nach Therapieende kann jedoch nicht auf einen längerfristigen Nutzen geschlossen werden. Hinsichtlich der Schmerzintensität ergeben sich keine Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham.

Zum **Geruchssinn** sowie zum **Geschmackssinn** zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der HBO-Therapie und der Sham-Kontrolle. Somit ergeben sich keine Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham hinsichtlich des Geruchs- oder Geschmackssinnes.

4.2 Evidenz zum Schaden

In der eingeschlossenen Studie traten Barotraumen (n = 4 in der HBO-Gruppe, n = 3 in der Sham-Gruppe), Palpitationen (n = 3 in der HBO-Gruppe, n = 1 in der Sham-Gruppe), Ohrenscherzen (n = 1 in der HBO-Gruppe, n = 0 in der Sham-Gruppe) und Kopfschmerzen (n = 1 in der HBO-Gruppe, n = 0 in der Sham-Gruppe) auf. Dies sind bekannte Nebenwirkungen einer HBO-Therapie [58]. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen kam in keiner der beiden Gruppen vor.

Ein Nachteil der HBO-Therapie gegenüber der Sham-Kontrolle ist hieraus nicht abzuleiten. Zu beachten ist allerdings, dass auch die Sham-Kontrollgruppe einem geringen Überdruck ausgesetzt wurde.

Bei den berichteten Zahlen ist ferner zu beachten, dass sie sich möglicherweise nicht auf Patientinnen und Patienten, sondern auf Ereignisse beziehen. Dies lässt sich anhand der publizierten Informationen nicht klären. Insofern ist es denkbar, dass Barotraumen nicht bei 11 % (4/37) und Palpitationen nicht bei 8 % (3/37) der mit HBO behandelten Patientinnen und Patienten auftraten, sondern deutlich seltener.

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden n = 10 potenziell relevante Leitlinien identifiziert, die sich mit Long- bzw. Post-COVID befassen. Nur in einer dieser Leitlinien wurde die hyperbare Sauerstofftherapie erwähnt. Der in der Leitlinie enthaltene Abschnitt ist in Tabelle 6 dargestellt. Es handelte sich dabei nicht um eine Empfehlung, sondern lediglich um eine Zusammenfassung, bei der von Therapien, wie beispielsweise der hyperbaren Sauerstofftherapie, außerhalb von klinischen Studien abgeraten wurde.

Tabelle 6: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID (Stand 17.08.2022) [13]	DE	„Zurzeit werden eine Vielzahl von medikamentösen Behandlungsansätzen oder andere therapeutische Verfahren (Immunabsorption, Lipidapherese, hyperbare Sauerstofftherapie, etc.) in klinischen Studien überprüft. Wenn es auch positive Fallberichte und kleiner Fallserien geben mag, ist aktuell von einer generellen Anwendung dringend abzuraten. Hier sind die Ergebnisse randomisierter-kontrollierter Studien abzuwarten.“	<i>S1 Leitlinie, enthält keine Empfehlung, Leitlinie wird regelmäßig aktualisiert. Die in diesem Bericht zugrundeliegende Studie wurde in der S1 Leitlinie nicht berücksichtigt, da sie einen Monat vor Veröffentlichung der S1 LL publiziert wurde.</i>

6 Diskussion

Aufgrund der bislang fehlenden Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, die an Long-/Post-COVID erkrankt sind, werden eine Reihe von medikamentösen und nicht-medikamentösen Verfahren in Studien untersucht, aber auch außerhalb von Studien angeboten. Dazu gehören auch aufwendige und zeit- und kostenintensive Verfahren, wie unter anderem die H.E.L.P.-Apherese, die Ozon-Eigenbluttherapie sowie die hier untersuchte HBO-Therapie.

Zur Behandlung von Post-COVID mittels HBO-Therapie konnten in dem vorliegenden Evidenzbericht lediglich Ergebnisse aus einer vergleichenden Studie identifiziert werden [41]. Diese wurde in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Die Studie wurde monozentrisch durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit von 1 bis 3 Wochen nach Therapieende erscheint zu kurz, um langfristige Therapieerfolge ableiten zu können. Bisher liegen keine Daten dazu vor, welche Nachbeobachtungszeit erforderlich ist, um nachhaltige Therapieerfolge der HBO-Therapie bei Long-/Post-COVID abbilden zu können. Dennoch werden 1 bis 3 Wochen als deutlich zu kurz bewertet. Zudem bestehen für alle Endpunkte der Studie Bedenken hinsichtlich des Verzerrungspotentials. Insgesamt wird die Ergebnissicherheit der Studie deshalb als gering eingeschätzt.

Weitere Evidenz zur HBO-Therapie bei Long-/Post-COVID

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden zwei weitere Publikationen identifiziert, die jedoch nicht alle Einschlusskriterien des vorliegenden Evidenzberichtes erfüllten. Dabei handelte es sich um eine weitere Publikation zu der hier eingeschlossenen Studie [59], die jedoch keine patientenrelevanten Endpunkte berichtete und deshalb aus der Bewertung ausgeschlossen wurde.

Bei der zweiten Publikation [40] handelte es sich um eine Zwischenanalyse des laufenden Sham-kontrollierten RCTs „HOT-LoCO“, der in Abschnitt 3.2 beschrieben wurde. Diese Zwischenanalyse lieferte jedoch keine vergleichenden Daten. Es wurden lediglich unerwünschte Ereignisse der ersten 20 Teilnehmenden gesammelt, die aber keinen Rückschluss auf die Gruppenzugehörigkeit (HBO-Therapie, bzw. Sham) erlaubten. Aus diesem Grund konnte die Studie bislang nicht eingeschlossen werden.

Ein weiterer Sham-kontrollierter RCT wurde durch die Studienregisterrecherche identifiziert, siehe Abschnitt 3.2. Diese Studie (NCT05715801) ist derzeit in Planung, die Rekrutierung hat noch nicht begonnen.

Die HBO-Behandlungsschemata unterscheiden sich zwischen den drei identifizierten Studien erheblich. In der hier eingeschlossenen Studie [41] wurde die HBO-Therapie über acht Wochen mit 40 Sitzungen à 90 Minuten bei einem Überdruck von 2 ATA durchgeführt. In der laufenden Studie [40] wird die HBO-Therapie über sechs Wochen mit maximal 10 Sitzungen à 90 Minuten bei einem Überdruck von 2,4 ATA durchgeführt [47]. In der geplanten Studie NCT05715801 soll die HBO-Therapie über vier Wochen mit 10 Sitzungen à 60 Minuten bei einem Überdruck von 2 ATA durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.2). Es scheint bisher nicht geklärt zu sein, welches Behandlungsschema der HBO-Therapie zur Behandlung von Long-/Post-COVID eingesetzt werden sollte. Auch die Autoren der hier eingeschlossenen Studie weisen darauf hin, dass die optimale Anzahl von Therapiesitzungen noch ermittelt werden müsse.

Inwieweit die Ergebnisse der bislang einzigen abgeschlossenen vergleichenden Studie [41] auf aktuell in Deutschland durchgeführte HBO-Therapien anwendbar/übertragbar sind, dürfte davon abhängen,

ob diese HBO-Therapien Behandlungsschemata folgen, die dem in dieser Studie verwendeten ähnlich sind.

Auch die Nachbeobachtungszeit unterscheidet sich zwischen den drei identifizierten Studien erheblich. In der eingeschlossenen Studie betrug die Nachbeobachtungszeit 1 bis 3 Wochen nach Therapieende. In der noch laufenden Studie ist eine Nachbeobachtungszeit bis 46 Wochen nach Therapieende vorgesehen. In der geplanten Studie NCT05715801 ist eine Nachbeobachtungszeit von drei Monaten nach Therapieende beschrieben. Die Tatsache, dass in der laufenden Studie der letzte Beobachtungszeitpunkt fast ein Jahr nach Beendigung der HBO-Therapie vorgesehen ist, stützt die Einschätzung, dass die Nachbeobachtungszeit der eingeschlossenen Studie unzureichend ist. Auch die Autoren der eingeschlossenen Studie weisen darauf hin, dass Langzeitergebnisse noch erhoben werden müssten.

Insgesamt ist festzuhalten, dass es aktuell eine laufende und eine geplante vergleichende Studie gibt, die die Anwendung der HBO-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID untersuchen. Hier sind zum Teil auch lange Nachbeobachtungszeiträume geplant. Daher ist zu erwarten, dass es nach Abschluss dieser Studien (laut Registereintrag geplant für Ende Januar 2024 bzw. Ende September 2024) relevante Daten geben wird, die möglicherweise im Rahmen einer Nutzenbewertung veränderte Aussagen zum Nutzen und Schaden der HBO-Therapie bei Long-/Post-COVID erlauben.

7 Fazit

Zur Bewertung des Nutzens und Schadens der HBO-Therapie bei Long-/Post-COVID liegt aktuell eine vergleichende Studie vor. Es handelt sich um eine monozentrische, randomisierte, Sham-kontrollierte Studie mit n = 79 Patientinnen und Patienten, sehr kurzer Beobachtungsdauer und eingeschränkter Ergebnissicherheit.

In dieser Studie wurden eine Vielzahl von **Nutzenendpunkten** untersucht. Dies waren Endpunkte zur kognitiven Leistungsfähigkeit, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Schlafqualität, zur psychischen Belastung, zu Schmerzen sowie zum Geruchs- und Geschmackssinn.

In der Zusammenschau aller Ergebnisse zu diesen Nutzenendpunkten lassen sich aktuell keine Hinweise auf einen Nutzen der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham ableiten. Zwar zeigte sich für einen der Endpunkte, die Schmerzzinterferenz (eine Domäne des Erhebungsinstrumentes für Schmerz), ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber Sham. Jedoch basiert dieser Vorteil auf einer nach unserer Einschätzung deutlich zu kurzen Beobachtungszeit. Für keinen der anderen Endpunkte konnte bislang ein klinisch relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber Sham festgestellt werden. Gerade für die vordringlich erscheinenden Therapieziele, wie die Erhöhung der Belastbarkeit bzw. Reduzierung der Erschöpfbarkeit (Fatigue), die Besserung von Kurzatmigkeit und Husten sowie die Besserung der Konzentrations- und Merkfähigkeit (vgl. Abschnitt 1.2.2) liegen aktuell entweder keine Daten vor oder zeigte sich bislang kein klinisch relevanter Vorteil der HBO-Therapie gegenüber einer Sham-Kontrolle.

Im Hinblick auf **Schadensendpunkte** wurden in der Studie insbesondere die folgenden Nebenwirkungen berichtet: Barotraumen (n = 4 in der HBO-Gruppe, n = 3 in der Sham-Gruppe), Palpitationen (n = 3 in der HBO-Gruppe, n = 1 in der Sham-Gruppe), Ohrenschmerzen (n = 1 in der HBO-Gruppe, n = 0 in der Sham-Gruppe) und Kopfschmerzen (n = 1 in der HBO-Gruppe, n = 0 in der Sham-Gruppe). Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen kam in keiner der beiden Gruppen vor.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lassen sich keine Hinweise auf einen Schaden der HBO-Therapie im Vergleich zu Sham ableiten.

Tabelle 7: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>Negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)“ als „unklar“.

Angesichts der bislang unzureichenden Datenlage empfehlen wir, die HBO-Therapie bei Long-/Post-COVID aktuell nicht außerhalb von klinischen Studien anzuwenden. Diese Empfehlung ist in Übereinstimmung mit der deutschen S1-Leitlinie zu Long-/Post-COVID [13].

Zwei weitere vergleichende Studie zur HBO-Therapie bei Long-/Post-COVID laufen derzeit. In diesen Studien werden die Patientinnen und Patienten deutlich länger nachbeobachtet als in der aktuell vorliegenden Studie. Möglicherweise werden die Ergebnisse dieser Studien eine Änderung der hier getroffenen Aussagen zum Nutzen und Schaden erlauben.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 2021. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 05.04.2023. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888
- [2] Europäische Kommission. Europäische Kommission erteilt erste Zulassung für sicheren und wirksamen Impfstoff gegen COVID-19. 2020. Brüssel: Europäische Kommission; Letzter Aufruf: 07.04.2023. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/ip_20_2466
- [3] McIntosh, K., Hirsch, M.S., Bloom, A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate, 2023; Letzter Aufruf: 14.04.2023
- [4] World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 13 January 2023. 2023. Genf: WHO; Letzter Aufruf: 17.03.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>
- [5] Raveendran, A.V., Jayadevan, R., Sashidharan, S. Long COVID: An overview. Diabetes Metab Syndr, 2021; 15 (3): 869-875
- [6] World Health Organization. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. 2023. Genf: WHO; Letzter Aufruf: 05.04.2023. <https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>
- [7] Robert Koch Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. 2022. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 07.04.2023. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=13490888#doc14716546bodyText9
- [8] Robert Koch Institut. Was ist Long COVID? 2023. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 08.04.2023. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Long-COVID_Definition.html
- [9] Hallek, M., Adorjan, K., Behrends, U., Ertl, G., Suttorp, N., et al. Post-COVID Syndrome. Dtsch Arztebl Int, 2023; 120 (4): 48-55
- [10] Akbarialiabad, H., Taghrir, M.H., Abdollahi, A., Ghahramani, N., Kumar, M., et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. Infection, 2021; 49 (6): 1163-1186
- [11] Wulf Hanson, S., Abbafati, C., Aerts, J.G., Al-Aly, Z., Ashbaugh, C., et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. JAMA, 2022; 328 (16): 1604-1615
- [12] World Health Organization. It all starts with a code. 2023. Genf: WHO; Letzter Aufruf: 08.04.2023. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>
- [13] Koczulla, A.R., Ankermann, T., Behrends, U., Berlit, P., Berner, R., et al. S1-Leitlinie Long/ Post-COVID. 2022. AWMF-Registernummer: 020-027.
- [14] Soriano, J.B., Murthy, S., Marshall, J.C., Relan, P., Diaz, J.V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis, 2022; 22 (4): e102-e107
- [15] World Health Organization. Corrigenda; A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 (WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1). 2021. Genf: WHO; Letzter Aufruf: 07.04.2023. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/corrigendum-2021.1-post-covid-19-clinical-case-definition-2021-10-06-corr-2021-10-06-en.pdf?sfvrsn=1ebb697c_5

- [16] Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M.V., McGroder, C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*, 2021; 27 (4): 601-615
- [17] Robert Koch Institut. Informationsportal des RKI zu Long COVID. 2023. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 06.03.2023. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Long_COVID/Inhalt-gesamt.html
- [18] National Institute for Health and Care Excellence, Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of General Practitioners. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2022. London: NICE; letzter Aufruf: 30.01.2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
- [19] Franco, J.V.A., Garegnani, L.I., Oltra, G.V., Metzendorf, M.I., Trivisonno, L.F., et al. Long-Term Health Symptoms and Sequelae Following SARS-CoV-2 Infection: An Evidence Map. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19 (16): 9915
- [20] O'Mahoney, L.L., Routen, A., Gillies, C., Ekezie, W., Welford, A., et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2023; 55: 101762
- [21] Peter, R.S., Nieters, A., Kräusslich, H.G., Brockmann, S.O., Göpel, S., et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ*, 2022; 379: e071050
- [22] Deutscher Bundestag. Bericht der Interministeriellen Arbeitsgruppe Long-COVID. 2021. Drucksache 19/32659.
- [23] European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort study data, stratified by recruitment setting. 2022. Stockholm: ECDC; Letzter Aufruf: 11.04.2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevalence-post-covid-19-condition-symptoms-systematic-review-and-meta-analysis>
- [24] Nittas, V., Gao, M., West, E.A., Ballouz, T., Menges, D., et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*, 2022; 43: 1604501
- [25] Expert Panel on effective ways of investing in health. Opinion on Facing the impact of post-COVID-19 condition (Long COVID) on health systems. 2022. Brüssel: European Commission; Letzter Aufruf: 09.04.2023. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/031_longcovid_en.pdf
- [26] Robert Koch Institut. Long COVID (Stand: 31.1.2023). 2023. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 10.04.2023. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html
- [27] Mikkelsen, M.E., Abramoff, B. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("Long COVID"). *UpToDate*, 2023; 1
- [28] Ballering, A.V., van Zon, S.K.R., Olde Hartman, T.C., Rosmalen, J.G.M. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*, 2022; 400 (10350): 452-461
- [29] Castanares-Zapatero, D., Chalon, P., Kohn, L., Dauvrin, M., Detollenaere, J., et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*, 2022; 54 (1): 1473-1487
- [30] Arthur, J.M., Forrest, J.C., Boehme, K.W., Kennedy, J.L., Owens, S., et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS ONE*, 2021; 16 (9): e0257016
- [31] Subramanian, A., Nirantharakumar, K., Hughes, S., Myles, P., Williams, T., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*, 2022; 28 (8): 1706-1714

- [32] Hartung, T.J., Neumann, C., Bahmer, T., Chaplinskaya-Sobol, I., Endres, M., et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EClinicalMedicine*, 2022; 53: 101651
- [33] Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 92 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2023. Berlin: Bundesministerium der Justiz; Letzter Aufruf: 11.04.2023. https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_92.html
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 48 (S. 1 523) vom 9. März 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 20. Oktober 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.01.2023 B3), in Kraft getreten am 14. Januar 2023. 2023. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 12.04.2023. <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3029/MVV-RL-2022-10-20-iK-2023-01-14.pdf>
- [35] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466), in Kraft getreten am 1. April 2006, geändert am 15. September 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.12.2022 B2), in Kraft getreten am 7. Dezember 2022. 2022. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 14.04.2023. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3003/KHMe-RL_2022-09-15_iK-2022-12-07.pdf
- [36] Hess, C.L., Howard, M.A., Attinger, C.E. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation. *Ann Plast Surg*, 2003; 51 (2): 210-218
- [37] Universitätsklinikum Düsseldorf. Fachinformationen über HBO. 2023. Letzter Aufruf: 14.04.2023. <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/hyperbare-sauerstofftherapie-hbo/informationen-fuer-fachkreise-ueber-die-hbo>
- [38] Thom, S.R. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*, 2011; 127 (Suppl 1): 131s-141s
- [39] Jaeger, K., Jüttner, B., Franko, W. Hyperbare Sauerstofftherapie (Möglichkeiten und Grenzen). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2002; 37 (1): 38-42
- [40] Kjellberg, A., Hassler, A., Boström, E., El Gharbi, S., Al-Ezerjawi, S., et al. Hyperbaric oxygen therapy for long COVID (HOT-LoCO), an interim safety report from a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*, 2023; 23: 33
- [41] Zilberman-Itskovich, S., Catalogna, M., Sasson, E., Elman-Shina, K., Hadanny, A., et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep*, 2022; 12 (1): 11252
- [42] Robbins, T., Gonevski, M., Clark, C., Baitule, S., Sharma, K., et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clin Med (Lond)*, 2021; 21 (6): e629-e632
- [43] Universitätsklinikum Halle (Saale). HBO-Therapie. 2023. Letzter Aufruf: 14.04.2023. <https://www.medizin.uni-halle.de/en/einrichtungen/kliniken-und-departments/anaesthesiologie-und-operative-intensivmedizin/klinisches-leistungsspektrum/zentrum-fuer-tauch-und-ueberdruckmedizin/hbo-therapie>
- [44] Huang, K.C., Hsu, W.H., Peng, K.T., Huang, T.J., Hsu, R.W. Hyperbaric oxygen therapy in orthopedic conditions: an evaluation of safety. *J Trauma*, 2006; 61 (4): 913-917

- [45] Higgins, J.P.T., Savović, J., Page, M.J., Sterne, J.A.C. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019. letzter Aufruf: 24.11.2022. https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view
- [46] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2022. Köln: IQWiG; Version 6.1, letzter Aufruf: 15.03.2023. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>
- [47] Kjellberg, A., Abdel-Halim, L., Hassler, A., El Gharbi, S., Al-Ezerjawi, S., et al. Hyperbaric oxygen for treatment of long COVID-19 syndrome (HOT-LoCO): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase II clinical trial. *BMJ Open*, 2022; 12 (11): e061870
- [48] Mapi Research Trust. eProvide. 2023. Letzter Aufruf: 14.04.2023. <https://eprovide.mapi-trust.org/>
- [49] Doninger, G.M. NeuroTrax Mindstreams Computerized Cognitive Tests: Test Descriptions. 2007. Medina, New York: NeuroTrax Corporation.
- [50] NCT04647656. Hyperbaric Oxygen Therapy for Post-COVID-19 Syndrome (HBOTpCOVID). 2022. Letzter Aufruf: 13.04.2023. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04647656>
- [51] Doninger, G.M. NeuroTrax Guide to MindStreams Normative Data Normative Database: December 5, 2006. 2006. Medina, New York: NeuroTrax Corporation.
- [52] Bogaardt, H., Golan, D., Barrera, M.A., Attrill, S., Kaczmarek, O., et al. Cognitive impairment, fatigue and depression in multiple sclerosis: Is there a difference between benign and non-benign MS? *Mult Scler Relat Disord*, 2023; 73: 104630
- [53] Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS ONE*, 2013; 8 (8): e71058
- [54] Ware, J.E., Sherbourne, C.D. SF-36 Health Survey (SF-36® / SF-36v2®). 2023. Lyon: Mapi Research Trust; Letzter Aufruf: 13.04.2023. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-36-health-survey>
- [55] Buysse, D.J., Berman, S.R., Kupfer, D.J., Monk, T.H., Reynolds, C.F. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). 2023. Lyon: Mapi Research Trust; Letzter Aufruf: 13.04.2023 <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/pittsburgh-sleep-quality-index>
- [56] Hammer, S. Psychometrische Evaluation der deutschen Kurzversion des Brief Symptom Inventory (BSI-18). 2016. Hamburg: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin, Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. Dissertation.
- [57] Cleeland, C.S. Brief Pain Inventory (BPI). 2023. Letzter Aufruf: 13.04.2023. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/brief-pain-inventory>
- [58] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom. 2016. Köln: IQWiG; IQWiG-Berichte – Nr. 382, Abschlussbericht.
- [59] Catalogna, M., Sasson, E., Hadanny, A., Parag, Y., Zilberman-Itskovich, S., et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-COVID-19 condition patients: A randomized, sham-controlled trial. *Neuroimage Clin*, 2022; 36: 103218

Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

Ausschluss aufgrund der Kontrollintervention (E3)

Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2022 Aug 11;13:947973. doi: 10.3389/fpsy.2022.947973. PMID: 36032234; PMCID: PMC9403611.

Ausschluss aufgrund der gemessenen Endpunkte (E4)

Kjellberg A, Hassler A, Boström E, El Gharbi S, Al-Ezerjawi S, Kowalski J, Rodriguez-Wallberg KA, Bruchfeld J, Ståhlberg M, Nygren-Bonnier M, Runold M, Lindholm P. Hyperbaric oxygen therapy for long COVID (HOT-LoCO), an interim safety report from a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2023 Jan 20;23(1):33. doi: 10.1186/s12879-023-08002-8. PMID: 36670365; PMCID: PMC9854077.

Catalogna M, Sasson E, Hadanny A, Parag Y, Zilberman-Itskovich S, Efrati S. Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-COVID-19 condition patients: A randomized, sham-controlled trial. *Neuroimage Clin*. 2022;36:103218. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103218. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36208548; PMCID: PMC9528018.

Ausschluss aufgrund des Studiendesign (E5)

Wilmshurst P, Bewley S, Murray P. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID. *Clin Med (Lond)*. 2023 Jan;23(1):99-100. doi: 10.7861/clinmed.Let.23.1.2. PMID: 36697009.

Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Hyperbaric oxygen therapy to reverse post-COVID cognitive impairment. *Neurol Sci*. 2022 Nov;43(11):6185-6186. doi: 10.1007/s10072-022-06365-5. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36018403; PMCID: PMC9415253.

Keine Vollpublikation (E6)

Rosenberg K. Hyperbaric Oxygen Improves Neurocognitive Function and Symptoms of Post-COVID Condition. *Am J Nurs*. 2022 Nov 1;122(11):61-62. doi: 10.1097/01.NAJ.0000897152.36663.7a. PMID: 36261911.

Harch PG, Paul G, Harch, MD: Hyperbaric Oxygen Therapy and Coronavirus Application. *Altern Ther Health Med*. 2020 Aug;26(S2):84-88. PMID: 32918809

HBO2 for COVID-19: Clinical trials at clinicaltrials.gov. *Undersea Hyperb Med*. 2020 Second Quarter;47(2):299-307. PMID: 32574447.

Anhang 2: Recherchestrategien

Recherche in INAHTA

Datum	14.04.23
Datenbank(en)	INAHTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	"COVID-19"[mh]	126
2	"SARS-CoV-2"[mhe]	113
3	covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov	139
4	#3 OR #2 OR #1	142
5	"Hyperbaric Oxygenation"[mhe]	63
6	"hyperbaric oxygenation" OR "hyperbaric oxygen therapy" OR HBOT OR HBO2	65
7	#6 OR #5	67
8	#7 AND #4 / 2019-2023 / english OR german	0

Recherche in PubMed

Datum	14.04.23
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	100

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	covid-19[mh:noexp] OR sars-cov-2[mh]	223,321
2	covid-19[tw] OR "covid 19"[tw] OR covid19[tw] OR covid*[tw] OR long-covid*[tw] OR post-covid*[tw] OR sars-cov-2[tw] OR sars-cov2[tw] OR "covid virus"[tw] OR coronavirus[tw] OR "corona virus"[tw]	366,312
3	"COVID-19 sequela*" OR (("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2") AND sequela*) OR "post acute sequelae of Sars-CoV-2" OR ("PASC" AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "post acute sequelae of COVID" OR (("post-intensive care syndrome" OR "postintensive care syndrome") AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "post COVID condition*" OR ("PCC" AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "convalescent COVID-19" OR "long haul COVID" OR "COVID long haul*" OR "long COVID" OR "long term	7,667

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
	COVID" OR "COVID-19 survivor*" OR "post COVID-19 symptom*" OR "chronic COVID syndrome" OR "post COVID syndrome" OR "post COVID-19 neurological syndrome" OR "post acute COVID-19" OR "post-acute COVID-19 syndrome"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome"[Supplementary Concept]	
4	("COVID-19" OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Vaccines" OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "COVID-19 serotherapy" OR "COVID-19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing" OR "covid-19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Serological Testing" OR "covid-19 serological testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Testing" OR "covid-19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2" OR "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV" OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus" OR "COV") AND 2019/11/01[PDAT] : 3000/12/31[PDAT])) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields] OR "treat*" [All Fields] OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials"[All Fields]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields]) OR ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) OR ("therapeutical"[All Fields] OR "therapeutically"[All Fields] OR "therapeuticals"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields]))	161,773
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	367,180
6	Hyperbaric Oxygenation[mh]	12,650
7	hyperbaric[tiab] OR hbo[tw] OR hbot[tw] OR hbo2[tw]	17,443
8	#6 OR #7	20,628
9	#5 AND #8	102
10	(#9) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	100

Suchschritt 3: PubMed Filter für Long-Covid

Suchschritt 4: PubMed Filter für Covid Treatment

Recherche in Cochrane

Datum	14.04.23
Datenbank(en)	CCRCT93, CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4 of 12, April 2023 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 4 of 12, April 2023
Anzahl potentiell relevanter Treffer	22

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [COVID-19] this term only	4091
2	MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	2210
3	covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov	17361
4	{or #1-#3}	17362
5	MeSH descriptor: [Hyperbaric Oxygenation] explode all trees	529
6	hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2	4021
7	#5 OR #6	4021
8	#4 AND #7	45
9	pubmed:an	787813
10	#8 NOT #9	37

Recherche in Epistemonikos

Datum	14.04.23
Datenbank(en)	Epistemonikos (https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	7

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(title:(title:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov) OR abstract:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov)) AND (title:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2) OR abstract:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2))) OR abstract:(title:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov) OR abstract:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov)) AND (title:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2) OR abstract:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2)))) / systematic review / no pmc / no cochrane	4
2	(title:(title:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov) OR abstract:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov)) AND (title:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2) OR abstract:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2))) OR abstract:(title:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov) OR abstract:(covid-19 OR "covid 19" OR covid19 OR	23

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
	covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR sars-cov2 OR "covid virus" OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov)) AND (title:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2) OR abstract:(hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2)))) / systematic review / rct/ no pmc	

Recherche in Studienregistern

Datum	14.04.23
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	23

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	covid-19 OR sars-cov-2 hyperbaric OR hbo OR hbot OR hbo2	15
2	covid-19 AND hyperbaric OR covid-19 AND hbo OR covid-19 AND hbot OR covid-19 AND hbo2 OR sars-cov-2 AND hyperbaric OR sars-cov-2 AND hbo OR sars-cov-2 AND hbot OR sars-cov-2 AND hbo2	23