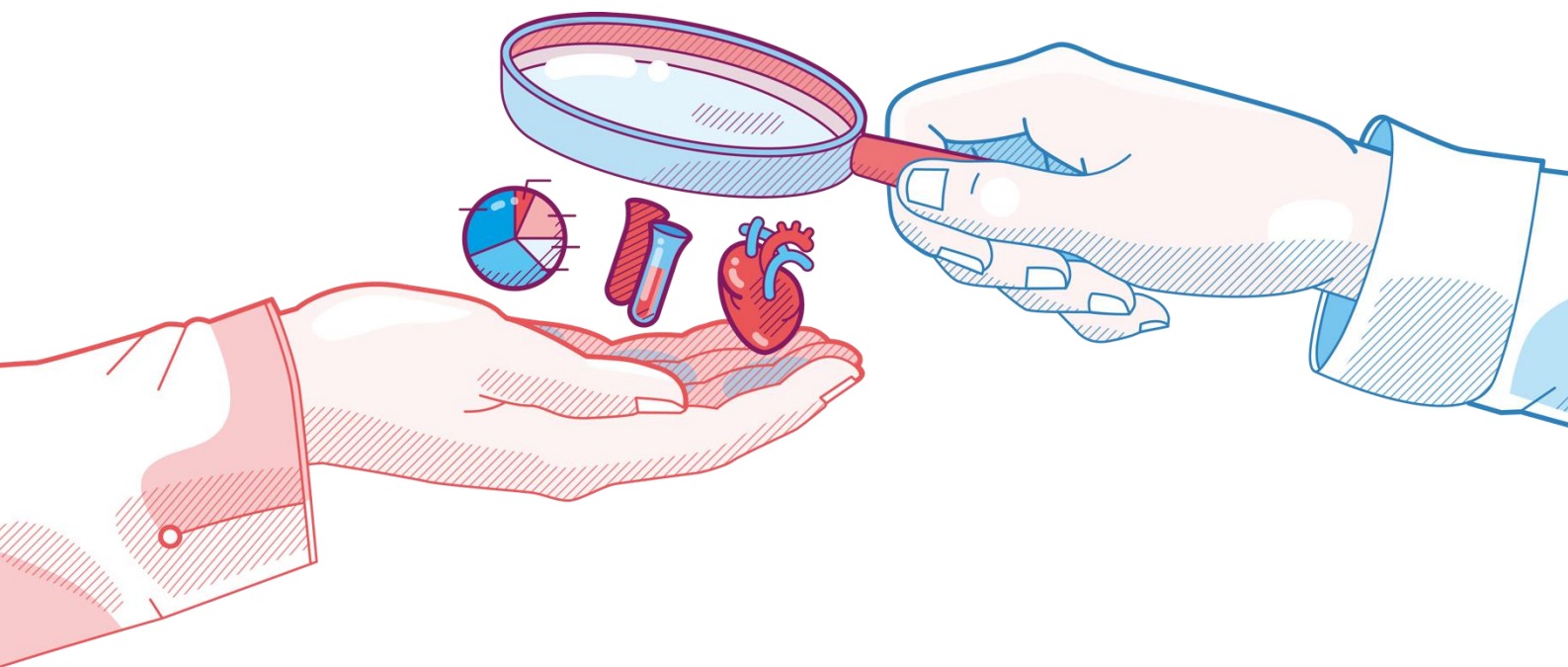


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

H.E.L.P.-Apherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS- CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)



Autorinnen

Dr. med. Lina Chittka

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Ute Hansen

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Dr. rer. medic. Andrea Lichterfeld-Kottner

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Reviewerin

Dr. med. Michaela Eikermann, Bereichsleitung Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *H.E.L.P.-Apherese 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	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Problemstellung	7
1.1 COVID-19-Erkrankung	7
1.2 Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion.....	7
1.2.1 Definition und Begrifflichkeiten: Long-COVID/Post-COVID	8
1.2.2 Symptome von Long-/Post-COVID	8
1.2.3 Epidemiologie.....	9
1.2.4 Ätiologie	11
1.2.5 Diagnostik und Management von Long-/Post-COVID.....	12
1.3 Rationale für die IGeL	12
1.4 Methode	13
1.4.1 H.E.L.P.-Apherese.....	13
1.4.2 Unerwünschte Ereignisse H.E.L.P.-Apherese	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
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Ergebnisse der Recherchen.....	17
3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung	19
3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen.....	19
3.2.2 Relevante Primärstudien.....	19
3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	19
4 Zusammenfassung.....	20
5 Empfehlungen aktueller Leitlinien	20
6 Diskussion	21
7 Fazit	22

8 Literaturverzeichnis.....	23
Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	26
Anhang 2: Recherchestrategien.....	27

Abbildungsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess.....	16
Tabelle 2: Aktuelle Leitlinienempfehlungen	20
Tabelle 3: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL	22

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
bzw.	Beziehungsweise
CCT	Controlled clinical trial
COVID	Corona Virus Disease
CRP	C-reaktives Protein
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
etc.	etcetera
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärztinnen und Ärzte
H.E.L.P.	Heparininduzierte extrakorporale Lipidpräzipitation (auch: heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation)
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, deutsch: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
LDL	Low density lipoproteine
LL	Leitlinie
LP (a)	Lipoprotein a

MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
o. g.	oben genannte
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
RCT	randomized controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
vgl.	vergleiche
VOC	variants of concern
WHO	World Health Organisation
WHO ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „H.E.L.P.-Apherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)“ bei erwachsenen Personen. Neben der H.E.L.P.-Apherese gibt es weitere Arten der Apherese, die nicht Gegenstand dieser Bewertung sind.

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, 20, 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 [21, 24, 25].

Darüber hinaus werden in systematischen Übersichtsarbeiten teilweise Einzelsymptome betrachtet, teilweise aber auch Symptomkomplexe. Insgesamt mangelt es an großen, bevölkerungsrepräsentativen Erhebungen [25], 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 [21, 23, 25]. 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 [25].

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von O'Mahoney et al. [21] (Publikation Dezember 2022, Recherchezeitraum bis Ende Januar 2022) wurden n = 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 %) [21]. 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 n = 61 Kohortenstudien aus n = 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-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, 21, 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, 20, 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 [20, 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]. 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, 26]. 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 hohen 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) angeboten.

Neben der Akupunktur gehören Apherese zu den interventionellen Therapieverfahren bei Long-/Post-COVID, die Versicherte in einer aktuellen Befragung des IGeL-Monitors angaben, als IGeL angeboten bekommen oder selber nachgefragt zu haben [34].

1.4 Methode

Die Apherese, die umgangssprachlich auch als „Blutwäsche“ oder „Blutreinigung“ bezeichnet wird, ist eine Methode zur extrakorporalen Entfernung ausgewählter pathogener oder überzähliger Blutbestandteile, entweder bestimmter Zellen oder bestimmter Bestandteile des Plasmas. Die therapeutische Apherese ist ein anerkanntes Therapieverfahren, welches unterschiedliche methodische Techniken umfasst. Die verschiedenen Arten der Apherese beruhen hauptsächlich auf drei physikalischen Mechanismen: Filtration, Ausfällung und Adsorption, wobei Lipide, Immunglobuline, Entzündungsstoffe und weitere Moleküle aus dem Blut entfernt werden [35].

Apheresen sind in der vertragsärztlichen Versorgung nur bei ausgewählten Indikationen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar und können nach Erteilung der Genehmigung durch die Kassenärztliche Vereinigung durchgeführt werden. Für die LDL-Apheresen sind bestimmte Formen der Hypercholesterinämie bzw. der Lipoprotein (a)-Erhöhung. Darüber hinaus bestehen Vorgaben zur ärztlichen Qualifikation für die Erbringung von Apheresen [36].

1.4.1 H.E.L.P.-Apherese

Die H.E.L.P.-Apherese (Heparin induzierte extrakorporale Lipoprotein/Fibrinogen Präzipitation) ist eine selektive Apherese-Methode zur Filtration bestimmter im Blutplasma gelöster Stoffe und wurde zur Behandlung therapierefraktärer Lipidstoffwechselstörungen entwickelt und wird mittlerweile auch für andere Indikationen, wie z. B. dem Hörsturz oder dem diabetischen Fußsyndrom, genutzt [37].

Zunächst wird das Blutplasma von den übrigen Blutbestandteilen getrennt. Danach werden Heparin und ein Azetatpuffer hinzugefügt, wodurch der pH-Wert des Plasmas sinkt. Durch die sich dadurch verändernde Oberflächenladung des Low-Density-Lipoprotein (LDL) Lipoprotein(a) (Lp(a)) und anderen Stoffen kommt es zu einer verstärkten Bindung an das eingesetzte Heparin. Auf diese Weise werden LDL aber u. a. auch verschiedene Entzündungsmediatoren wie das C-reaktive Protein (CRP) oder Zytokine oder auch Virusbestandteile hinausgefiltert. Die entstehenden Präzipitate werden herausgefiltert und aus dem Plasma entfernt. Das überschüssige Heparin wird durch Adsorption eliminiert und durch Entfernen der Pufferlösung wird im Anschluss der physiologische pH-Wert wiederhergestellt. Das gereinigte Blut wird der Patientin oder dem Patienten schließlich am Ende der Behandlung wieder zugeführt [37, 38].

Auch wenn die pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung von Long-/Post-COVID bisher nicht ausreichend erklärt sind, geht man davon aus, dass Autoimmunität, Entzündungsreaktion, oxidativer Stress sowie Veränderungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes eine Rolle spielen könnten, was einen Ansatz für den therapeutischen Einsatz der H.E.L.P.-Apherese bietet [35]. Die Rationale für den Einsatz der Methode bei Long-/Post-COVID basiert auf der Annahme, dass durch die Entfernung bestimmter Stoffe, wie bestimmte Toxine und immunologische Proteine (Interleukine, Cytokine) oder C-reaktive Proteine (CRP) sowie durch die Verbesserung der Blutviskosität positive Auswirkungen auf die Symptome erzielt werden können [35]. Durch die Heparinisierung soll die Koagulabilität und Viskosität beeinflusst werden und Mikrothromben aufgelöst werden [39].

1.4.2 Unerwünschte Ereignisse H.E.L.P.-Apherese

Es gibt in mehreren Ländern Register, in denen Daten zur Apherese gesammelt werden, in denen jedoch auch Daten zu anderen Aphereseformen als der H.E.L.P.-Apherese gesammelt werden. Insgesamt erscheint die Anzahl unerwünschter Ereignisse (UE) eher gering (zwischen 3 % und 6 %) und nicht schwerwiegend. So kommen z. B. neben technischen Schwierigkeiten, Schwierigkeiten bei der Punktion, Hämatome an der Einstichstelle, Kribbeln, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel, Fieber/Schüttelfrost, Hypo- oder Hypertension, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen vor [40, 41].

Grundsätzlich scheinen sich die UE je nach zugrunde liegender Erkrankung und Apherese-Verfahren zu unterscheiden. Auch Medikamente könnten Unterschiede ausmachen [40]. Daher können die Daten aus anderen Indikationen und von anderen Aphereseformen nicht ohne Weiteres auf die Population der Long-/Post-COVID Betroffenen, die eine H.E.L.P.-Apherese erhalten, übertragen werden.

1.5 Kosten

Wie hoch die Kosten für eine Apherese-Behandlung sind, hängt von der Anzahl der Sitzungen und den Kosten für eine Einzelsitzung ab. Nach unseren Recherchen auf Praxis-Internetseiten und Berichterstattungen liegen die Kosten der H.E.L.P.-Apherese bei Long-/Post-COVID schätzungsweise zwischen 1.300,00 € bis 2.300,00 € pro Behandlung und bei insgesamt ca. 5 Behandlungen als Behandlungsschema. Es wurden jedoch auch eine höhere Anzahl an Sitzungen gefunden.

2 Methoden

2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt (vgl. auch **Tabelle 1**).

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: Therapie mittels H.E.L.P.-Apherese

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) oder kontrollierte klinische Studien (CCT)

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 am 08.03.2023. Hierbei wurden Leitlinien recherchiert, die aus Deutschland stammen oder auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Daher erfolgte bei der Recherche eine Einschränkung auf Leitlinien, aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

Zusätzlich 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/ictrp/en/>) durchgeführt.

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in *Anhang 2* dargestellt.

2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion potentiell relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte durch zwei Autorinnen unabhängig voneinander. Für den Einschluss musste eine Vollpublikation in englischer oder deutscher Sprache vorliegen.

Die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess

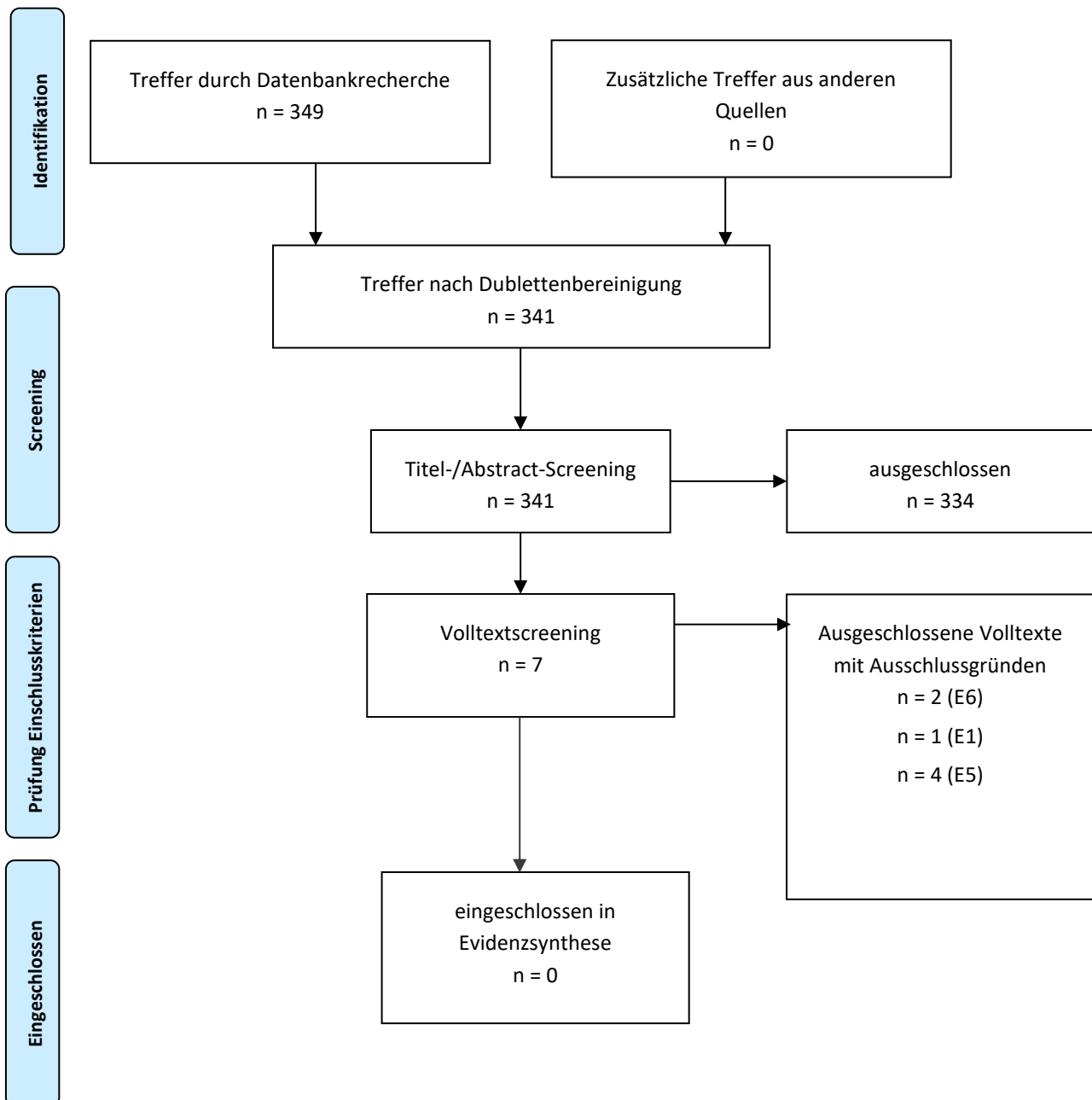
Einschlussgrund	Erläuterung
E1	Erwachsene mit längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion, die über die akute Krankheitsphase von vier Wochen hinaus vorliegen (Long- bzw. Post-COVID)
E2	Intervention: H.E.L.P.-Apherese
E3	Kontrollintervention: Symptomatische Therapie (care as usual), keine Therapie
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	Englisch oder Deutsch

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) und die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden n = 349 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Studien/Publicationen die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden, identifiziert wurden

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses



Die Registerrecherche in Clinical Trials und WHO ICTRP nach laufenden oder unpublizierten Studien ergab n = 32 Treffer. Darunter fand sich keine zur Fragestellung der vorliegenden IGeL-Bewertung passende Studie.

3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung

3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen

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

3.2.2 Relevante Primärstudien

Es wurden keine Primärstudien gefunden, die für die Bewertung relevant waren.

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Es wurden keine Studienergebnisse zum Nutzen oder zum Schaden der H.E.L.P.-Apherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID) gefunden.

4 Zusammenfassung

Für die in der vorliegenden IGeL-Bewertung betrachtete Anwendung der H.E.L.P.-Apherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID), konnten keine Studien identifiziert werden, aus denen sich Daten zum Nutzen und Schaden der Intervention ableiten lassen. Darüber hinaus wurden zu der Fragestellung keine laufenden oder abgeschlossenen Studien in den Studienregistern identifiziert.

Daten zu möglichen Nebenwirkungen liegen für die Apherese grundsätzlich vor, scheinen aber nicht ohne Weiteres auf die H.E.L.P.-Apherese bei Long-/Post-COVID übertragbar zu sein.

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden n = 10 potenziell relevante Leitlinien identifiziert, die sich mit Long- bzw. Post-COVID befassten. Die H.E.L.P.-Apherese als spezifisches Verfahren wird in keiner der Leitlinien explizit erwähnt. In der S1-Leitlinie zu Long-/Post-COVID gibt es eine negative Empfehlung zur Gruppe der Lipidapheresen, denen die H.E.L.P.-Apherese zugerechnet werden kann, bzw. eine Empfehlung zu deren Anwendung nur im Rahmen von Studien, vgl. Tabelle 2 [13].

Tabelle 2: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
AWMF S1-Leitlinie Long/ Post- COVID Stand 17.08.2022	DE	<p>„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.“</p> <p>„Empfehlung: Die Effektivität einer frühzeitigen therapeutischen Vakzinierung bei Patient*innen mit Long/Post-COVID-Syndrom oder anderer Interventionen (z. B. Immunabsorption, Lipidapherese, hyperbare Sauerstofftherapie, etc.) ist nicht gesichert. Diese sollte vorerst nur in Studien erfolgen.“</p>	S1-Leitlinien stellen Handlungsempfehlungen von Experten dar und sind daher nicht evidenzbasiert. Es handelt sich aktuell um die einzige verfügbare Leitlinie für Long-/Post-COVID in Deutschland.

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 z. B. die H.E.L.P.-Apherese.

In der Vorliegenden Evidenzbewertung wurde festgestellt, dass es bisher keinerlei Daten aus vergleichenden Studien gibt, aus denen Aussagen zum Nutzen und Schaden ableitbar wären. Darüber hinaus wurden auch keine Registerdaten, Kohortenstudien oder Fallserien identifiziert.

Entsprechend rät auch die aktuelle deutsche S1-Leitlinie davon ab, diese Intervention außerhalb klinischer Studien durchzuführen. Dies entspricht auch einer Positionierung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), die grundsätzlich randomisierte, kontrollierte Studien über den Nutzen einer Apheresetherapie fordert [42].

In den Studienregistern konnte keine laufende oder unpublizierte Studie zur H.E.L.P.-Apherese identifiziert werden. Lediglich zu einer anderen Aphereseform, der Immunadsorption, ist aktuell eine randomisierte kontrollierte Studie zur Behandlung des chronischen Fatigue-Syndroms bei Patientinnen und Patienten mit Post-COVID geplant (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05710770 [43]).

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität Dresden weisen in einer Publikation ebenfalls auf die Notwendigkeit von Evidenz hin und berichten, dass sie eine multizentrische Placebo-kontrollierte Studie vorbereiten [37]. Weiterhin wird von der European Group - International Society for Apheresis e. V. (E-ISFA) angekündigt, ein Post-COVID-Aphereseregister zu starten [44]. Da hierzu noch keine konkreten Termine bekannt sind, ist unklar, wann frühestens mit Studien- oder zumindest Registerdaten zu der in dieser Bewertung interessierenden Fragestellung zu rechnen ist.

Auch wenn nachvollziehbar ist, dass Menschen verzweifelt sind, wenn sie über Wochen und Monate an den zum Teil stark den Alltag einschränkenden Symptomen leiden, überrascht es aufgrund der bisher fehlenden Evidenz aus klinischen Studien, dass so viele Betroffene sich dieser Maßnahme unterziehen und bereit sind, die hohen Kosten dafür zu bezahlen. Es überrascht aber ebenso, dass Ärztinnen und Ärzte, die sehr überzeugt von der Methode sind und dies auch medienwirksam kommunizieren, bisher nur wenige Anstrengungen unternommen zu haben scheinen, systematisch Daten zu den durchgeführten Behandlungen zu sammeln, idealerweise in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie.

7 Fazit

Da keine Studiendaten zum Nutzen oder zum Schaden der H.E.L.P.-Apherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID) vorliegen, können keine Hinweise oder Belege für einen Nutzen oder einen Schaden abgeleitet werden. Vorhandene Registerdaten zu unerwünschten Ereignissen legen nahe, dass es selten zu UE kommt und diese eher mild bis moderat sind. Darüber hinaus können diese nicht ohne Weiteres auf die vorliegende Fragestellung übertragen werden, so dass auch daraus kein Hinweis auf einen Schaden abgeleitet werden kann.

Tabelle 3: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen Keine Studienergebnisse	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden Keine Studienergebnisse Daten aus Registern nicht übertragbar	<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 „H.E.L.P.-Apherese 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 H.E.L.P.-Apherese 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].

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] 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
- [17] 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>
- [18] 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
- [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] 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
- [21] 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
- [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] 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
- [25] 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
- [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/sgb_5/_92.html
- [34] Medizinischer Dienst Bund. IGeL-Report 2023. Ergebnisse der Versichertenbefragung. 2023. Essen: MD Bund.
- [35] Steenblock, C., Walther, R., Tselmin, S., Jarzebska, N., Voit-Bak, K., et al. Post COVID and Apherese - Where are we Standing? *Horm Metab Res*, 2022; 54 (11): 715-720
- [36] 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>
- [37] Tselmin, S., Julius, U., Jarzebska, N., Rodionov, R.N. COVID-19 and Therapeutic Apherese. *Horm Metab Res*, 2022; 54 (8): 571-577
- [38] n.n. H.E.L.P. Therapie Medizinische Qualität aus Erfahrung. 2023. Melsungen: B. Braun SE; Letzter Aufruf: 13.04.2023. <https://www.bbraun.de/de/produkte-und-loesungen/therapien/extrakorporale-blutbehandlung/help-lipoproteinapherese/help-therapie.html>
- [39] Jaeger, B.R., Arron, H.E., Kalka-Moll, W.M., Seidel, D. The potential of heparin-induced extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation (H.E.L.P.)-apherese for patients with severe acute or chronic COVID-19. *Front Cardiovasc Med*, 2022; 9: 1007636
- [40] Mörtzell Henriksson, M., Newman, E., Witt, V., Derfler, K., Leitner, G., et al. Adverse events in apherese: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*, 2016; 54 (1): 2-15
- [41] Schettler, V.J.J., Neumann, C.L., Peter, C., Zimmermann, T., Julius, U., et al. The German Lipoprotein Apherese Registry (GLAR) - almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2017; 12 (Suppl 1): 44-49
- [42] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Apheresetherapie bei Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID-Syndrom. 2022. Berlin: DGfN; Letzter Aufruf: 14.04.2023. <https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/apheresetherapie-bei-patientinnen-und-patienten-mit-long-post-covid-syndrom.html>
- [43] NCT05710770. Randomized-controlled Trial of Immunoabsorption (IA) in Patients With Chronic Fatigue Syndrome (CFS) Including Patients With Post-COVID-19 CFS (PACS-CFS). 2023. Letzter Aufruf: 15.04.2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05710770>
- [44] International Society for Apherese. Post COVID-Aphereseregister. 2022. Rostock: ISFA; Letzter Aufruf: 14.04.2023. <https://e-isfa.eu/de-forschung>

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

Keine Vollpublikation

Griveas, I. Apheresis and Covid-19. *Transfus Apher Sci*, 2022; 61 (6): 103601

Yamaji, K. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Apheresis. *Ther Apher Dial*, 2021; 25 (4): 376

Andere Population

Julius, U., Schatz, U., Tselmin, S., Morawietz, H. COVID-19 and Lipid Disorders. *Horm Metab Res*, 2022; 54 (8): 514-521

Anderes Studiendesign

Bornstein, S.R., Voit-Bak, K., Donate, T., Rodionov, R.N., Gainetdinov, R.R., et al. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry*, 2022; 27 (1): 34-37

Jaeger, B.R., Arron, H.E., Kalka-Moll, W.M., Seidel, D. The potential of heparin-induced extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation (H.E.L.P.)-apheresis for patients with severe acute or chronic COVID-19. *Front Cardiovasc Med*, 2022; 9: 1007636

Steenblock, C., Walther, R., Tselmin, S., Jarzebska, N., Voit-Bak, K., et al. Post COVID and Apheresis - Where are we Standing? *Horm Metab Res*, 2022; 54 (11): 715-720

Tselmin, S., Julius, U., Jarzebska, N., Rodionov, R.N. COVID-19 and Therapeutic Apheresis. *Horm Metab Res*, 2022; 54 (8): 571-577

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]	132
2	"SARS-CoV-2"[mhe]	119
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	149
4	#3 OR #2 OR #1	152
5	H.E.L.P.	0
6	"Blood Component Removal"[mh]	9
7	apheresis OR aphereses	18
8	"heparin induced" OR "heparin mediated"	8
9	heparin AND precipitation	0
10	#9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5	28
11	#10 AND #4	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	321

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	covid-19[mh:noexp] OR sars-cov-2[mh]	223,052
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]	366,228
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"	7,662

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
	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 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]))	161,695
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	367,180
6	H.E.L.P.[tw]	56
7	blood component removal[mh:noexp]	5,070
8	apheresis[tiab] OR aphereses[tiab]	8,273
9	heparin induced[tw] OR heparin mediated[tw]	5,801
10	heparin[tw] AND precipitation[tw]	1,148
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	16,759
12	#5 AND #11	330
13	(#12) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	321

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	16

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	H.E.L.P.	13
6	MeSH descriptor: [Blood Component Removal] this term only	247
7	(apheresis OR aphereses):ti,ab	1225
8	("heparin induced" OR "heparin mediated"):ti,ab	289
9	heparin AND precipitation:ti,ab	41
10	{or #5-#9}	1590
11	#4 AND #10	32
12	pubmed:an	787813
13	#11 NOT #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Apr 2023, in Cochrane Reviews, Trials	23

Recherche in Epistemonikos

Datum	14.04.23
Datenbank(en)	Epistemonikos (https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	4

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:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR "heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)) OR abstract:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR "heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)))) 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:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR "heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)) OR abstract:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR "heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)))) / systematic review / no cochrane / no pmc	2
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:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR "heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)) OR abstract:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR	3

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
	"heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)))) 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:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR "heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)) OR abstract:(h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis OR "heparin induced" OR "heparin mediated" OR (heparin AND precipitation)))))) / primary study / 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	32

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	covid-19 OR sars-cov-2 h.e.l.p. OR aphereses OR apheresis	28
2	covid-19 AND h.e.l.p. OR covid-19 AND aphereses OR covid-19 AND apheresis OR sarc-cov-2 AND h.e.l.p. OR sars-cov-2 AND aphereses OR sars-cov-2 AND apheresis	7