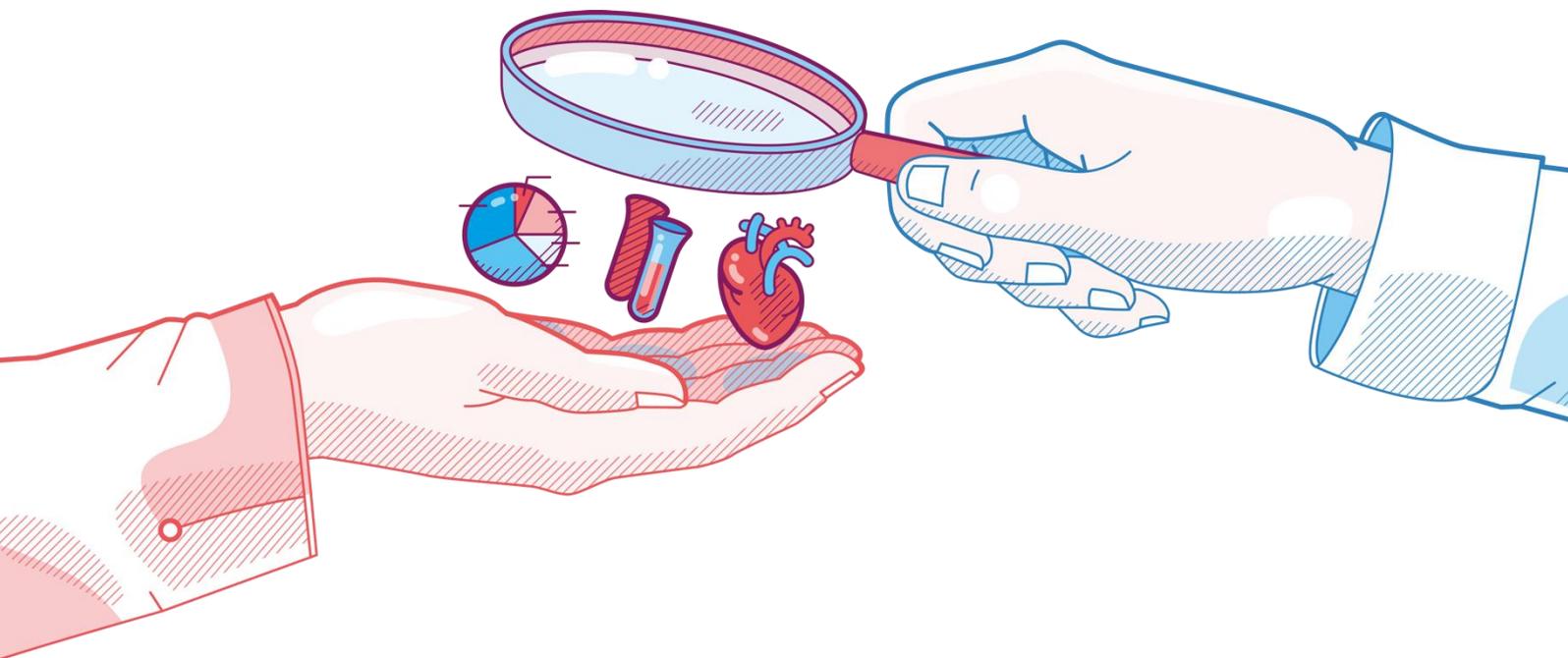


**EVIDENZ AUSFÜHRLICH**

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



**Stand: 29. August 2023**

## **Autorinnen**

Dr. rer. medic. Andrea Lichterfeld-Kottner

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Dr. med. Lina Chittka

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

## **Reviewerin**

Dr. med. Michaela Eikermann

Bereichsleitung Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Immunapherese 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](mailto:office@md-bund.de)

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

## Gliederung

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b>   | <b>5</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1 Problemstellung</b>   | <b>9</b>  |
| 1.1 COVID-19-Erkrankung  | 9         |
| 1.2 Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion                                | 9         |
| 1.2.1 Definition und Begrifflichkeiten: Long-COVID/Post-COVID                | 10        |
| 1.2.2 Symptome von Long-/Post-COVID  | 11        |
| 1.2.3 Epidemiologie  | 12        |
| 1.2.4 Ätiologie  | 13        |
| 1.2.5 Diagnostik und Management von Long-/Post-COVID                         | 14        |
| 1.3 Rationale für die IGeL   | 15        |
| 1.4 Methode  | 15        |
| 1.4.1 Immunapherese  | 15        |
| 1.4.2 Wirkmechanismus  | 16        |
| 1.4.3 Anwendungsgebiete der Immunapherese                                    | 16        |
| 1.4.4 Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse der Immunapherese               | 17        |
| 1.5 Kosten   | 17        |
| <b>2 Methoden</b>  | <b>18</b> |
| 2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien                                 | 18        |
| 2.2 Recherche  | 18        |
| 2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien | 19        |
| <b>3 Ergebnisse</b>  | <b>20</b> |
| 3.1 Ergebnisse der Recherchen  | 20        |
| 3.2 Ergebnis der Recherche in Studienregistern                               | 22        |
| 3.3 Datenbasis der IGeL-Bewertung  | 23        |
| 3.3.1 Relevante Evidenzsynthesen   | 23        |
| 3.3.2 Relevante Primärstudien  | 23        |
| 3.4 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden   | 23        |
| <b>4 Zusammenfassung</b>   | <b>24</b> |
| <b>5 Empfehlungen aktueller Leitlinien</b>                                   | <b>24</b> |
| <b>6 Diskussion</b>  | <b>26</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>7 Fazit</b>   | <b>28</b> |
| <b>8 Literaturverzeichnis</b>  | <b>29</b> |
| <b>Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur</b> | <b>34</b> |
| <b>Anhang 2: Recherchestrategien</b>   | <b>35</b> |

## Abbildungsverzeichnis

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Abbildung 1: | Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses ..... | 21 |
|--------------|---|----|

## Tabellenverzeichnis

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabelle 1: | Einschlusskriterien für den Selektionsprozess..... | 19 |
| Tabelle 2: | Aktuelle Leitlinienempfehlungen .....              | 25 |
| Tabelle 3: | Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....          | 28 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| AAK    | Autoantikörper  |
| AWMF   | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| bzw.   | beziehungsweise   |
| ca.    | circa   |
| CCC    | Canadian consensus criteria   |
| CCT    | Controlled clinical trial   |
| c-HUS  | durch Chemotherapie induziertes hämolytisch-urämisches Syndrom                    |
| CIDP   | Chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie                         |
| cm     | Centimeter  |
| COVID  | Corona Virus Disease  |
| DE     | Deutschland   |
| DGfN   | Deutsche Gesellschaft für Nephrologie   |
| 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                                    |
| FDA    | Food and Drug Administration  |
| G-BA   | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GBS    | Guillain-Barré-Syndrom  |
| ggf.   | gegebenenfalls  |
| GKV    | Gesetzlichen Krankenversicherung  |
| GKV-SV | Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung                               |
| GOÄ    | Gebührenordnung für Ärztinnen und Ärzte   |
| HTA    | Health Technology Assessments   |
| i. v.  | intravenös  |
| ICD    | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems  |

|            |   |
|------------|---|
| IGeL       | Individuelle Gesundheitsleistung  |
| km         | Kilometer   |
| LL         | Leitlinie   |
| ME/CFS     | Myalgische Enzephalomyelitis/ chronisches Fatiguesyndrom                        |
| MFI-20     | Multidimensional Fatigue Inventory  |
| MG         | Myasthenia gravis   |
| ml         | Milliliter  |
| MoCA       | Montreal cognitive assesment  |
| NICE       | National Institute for Health and Care Excellence UK                            |
| NIH        | National Institutes of Health USA   |
| o. g.      | oben genannte   |
| OECD       | Organization for Economic Co-operation and Development                          |
| PASC       | Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection                                      |
| PCFS       | Post-COVID Functional Scale   |
| PCS        | Post-COVID-Syndrom  |
| RCT        | randomized controlled trial   |
| SARS-CoV-2 | severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2                            |
| SF-36      | Short Form 36 Health Survey Questionnaire                                       |
| SGB        | Sozialgesetzbuch  |
| SLE        | Systemischer Lupus erythemotides (SLE)  |
| TTP        | Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura  |
| u. a.      | unter anderem   |
| UE         | unerwünschte Ereignisse   |
| USA        | United States of America  |
| v. a.      | vor allem   |
| 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            |
| ZVK   | Zentraler Venenkatheter |

## 1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Immunapherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)“ bei Erwachsenen. Andere Arten der Apherese werden in diesem Bericht nicht bewertet. Auch 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. 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 Deutschen 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 veröffentlichten 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.

Im Juni 2023 wurde im Rahmen einer groß angelegten Beobachtungsstudie des National Institutes of Health (NIH) in den USA eine neue Definition von postakuten Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion (Post-acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, PASC) publiziert. Die Definition sieht vor, dass ein

Symptomscore aus den 12 Symptomen: Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinns, postexertioneller Malaise, chronischer Husten, Brain Fog (Hirnebel), Durst, Palpitationen, Brustschmerz, Fatigue, Störungen der Sexualfunktion, Schwindel, gastrointestinale Symptome oder Bewegungsstörungen gebildet wird. Die einzelnen Scores zu den jeweiligen Symptomen können von 1 bis 8 bewertet werden. PASC liegt vor, wenn der Symptomscore mindestens 12 Punkte umfasst. Dieser Score soll zur Diagnosestellung von PASC herangezogen werden. Es ist somit zu erwarten, dass diese Definition in Zukunft als Grundlage, zum Beispiel in klinischen Studien, zur Erkrankungsdefinition von Long-/Post-COVID genutzt werden wird [20].

### 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, 21, 22]:

- 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“) [23]. Dies wird auch in einigen systematischen Übersichtsarbeiten so eingestuft [11, 22, 24].

### 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, 25, 26].

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, 24, 25]. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass der Krankheitsprozess dynamischen Veränderungen unterliegt, die insbesondere von den Virusvarianten und dem Immunisierungsgrad der Bevölkerung abhängen [9, 27, 28], 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 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) [24] (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

Entscheidungssträger 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 [24]. 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 Autorinnen/Autoren gehen aufgrund fehlender Kontrollgruppen jedoch selbst von einer Überschätzung der Häufigkeit der Symptome aus [24]. So wird auf eine aktuelle niederländische Studie von Ballering et al. [29] 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 bis 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 [29].

#### 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 [30]. 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 [30]. Hierbei könnten sowohl Organschäden aus der akuten Infektionsphase als auch spezifische langanhaltende Entzündungsmechanismen eine Rolle spielen [30]. 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 [30]. 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, 31].

Die Risikofaktoren für das Auftreten von Langzeitfolgen nach COVID-19-Erkrankung sind nach wie vor unzureichend beschrieben [24]. Betrachtet man die Hospitalisierung als ein Surrogat für die Erkrankungsschwere, so scheint eine schwerere Erkrankung das Risiko für Langzeitfolgen zu erhöhen [11, 21, 24], wobei hierbei auch Alter, Sozialstatus und Vorerkrankungen Einflussfaktoren sein könnten [24]. Obwohl Männer häufiger schwerer an COVID-19 erkranken, scheinen an Long-/Post-COVID mehr Frauen insgesamt betroffen zu sein [11, 22, 32] bzw. länger davon betroffen zu sein [29]. 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 [22, 32]. 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 [32]. 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 [33].

### 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, 27]. 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, 27]. 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 [34].

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. Ozontherapie, 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 Apheresen 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 [35].

Verschiedene Praxen und ambulante Kliniken werben für die Immunapherese auf ihren Webseiten. Wie häufig die Behandlungen angeboten oder nachgefragt werden, ist allerdings nicht bekannt.

### 1.4 Methode

Verfahren, bei denen extrakorporal Blut gereinigt wird, nennt man therapeutische Hämapheresen, kurz Apheresen. Die verschiedenen Apherese-Arten basieren hauptsächlich auf drei physikalischen Mechanismen: die Filtration, die Ausfällung und die Adsorption. Dabei werden Lipide, Immunglobuline, Entzündungsstoffe, Autoantikörper (AAK) und weitere Moleküle aus dem Blut entfernt. Apheresen lassen sich grob in Vollblut- und Plasmamethoden einteilen. Bei der Plasmamethode müssen die Blutzellen zuerst vom Plasma getrennt werden [36]. Nach der extrakorporalen Entfernung bestimmter vordefinierter Blutbestandteile wird das Plasma wieder mit den Blutzellen vermischt und in den Körper zurückgeführt.

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 Immunapherese beschränkt sich die Zulassung auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis unter bestimmten Voraussetzungen [37, 38]. Darüber hinaus bestehen Vorgaben zur ärztlichen Qualifikation für die Erbringung von Apheresen [38].

#### 1.4.1 Immunapherese

Die Immunapherese, auch Immunadsorption genannt, ist ein selektives Verfahren zur Entfernung von Autoantikörpern aus dem Blut. Dazu wird Blut über einen Gefäßzugang entnommen und die Blutbestandteile werden in Blutzellen und Blutplasma getrennt. Im Anschluss werden dem Plasma mit Hilfe eines speziellen Adsorbers selektiv Autoantikörper entfernt. An den Adsorber sind spezielle Liganden gekoppelt, die bestimmte Zielproteine, z. B. einen Rezeptor, spezifisch binden können. Das „gereinigte“ Plasma wird dann wieder mit den Blutzellen vermischt und in den Körper zurückgeführt.

Eine Behandlung dauert ungefähr zwei bis drei Stunden. Immunapherese kann zur Entfernung von Autoantikörpern bei verschiedenen durch Autoantikörper vermittelten Erkrankungen eingesetzt werden (z. B. rheumatoide Arthritis, Guillian-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose).

### 1.4.2 Wirkmechanismus

Auch wenn die pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung von Long-/Post-COVID bisher nicht ausreichend erklärt sind, geht man davon aus, dass Autoimmunität, Entzündungsreaktionen, oxidativer Stress sowie Veränderungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes eine Rolle spielen könnten. Die Rationale für den Einsatz der Immunapherese bei Long-/Post-COVID basiert auf der Annahme, dass durch die Entfernung bestimmter Stoffe, wie bestimmter Autoantikörper, positive Auswirkungen auf die Symptome erzielt werden können [36].

In zwei kleinen Fallserien wurde ein enger Zusammenhang zwischen  $\beta$ 2-Adrenorezeptor Autoantikörpern mit dem Schweregrad der Symptome von ME/CFS festgestellt [39, 40]. ME/CFS ist eine schwere, neuroimmunologische Multisystemerkrankung, deren Symptomatik Parallelen zu Long-/Post-COVID aufweist. Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte Autoantikörper, die bei ME/CFS eine Rolle spielen könnten, auch beim Post-COVID-Syndrom in größerer Anzahl vorhanden sind und Symptome auslösen könnten [41, 42, 43, 44]. Insbesondere scheinen das die adrenergen  $\beta$ 1 und  $\beta$ 2 Autoantikörper zu sein [45].

Diesen Zusammenhang zeigte auch eine Untersuchung, die Blutseren von 80 Personen mit Post-COVID-Syndrom evaluierte. Die Personen wiesen eine verbleibende mittlere bis schwere Fatigue mit Belastungsintoleranz nach bestätigter COVID-19-Erkrankung auf und die Hälfte dieser Personen war zusätzlich von „Myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Fatigue-Syndrom“ (ME/CFS, Diagnose definiert nach Canadian Consensus Criteria Kriterien (CCC) 2003 [46]) betroffen. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Long-/Post-COVID eine Dysregulation von bestimmten Autoantikörpern vorlag [47], hauptsächlich gegen Rezeptoren des autonomen Nervensystems. Insgesamt unterschieden sich die AAK-Werte zwischen den beiden Gruppen (PCS ohne ME/CFS vs. PCS mit ME/CFS) kaum voneinander. Jedoch konnten einige Autoantikörper mit der Symptomschwere von Long-/Post-COVID in Zusammenhang gebracht werden. Die Autoantikörper, die signifikant mit klinischen Symptomen assoziiert waren, unterschieden sich dabei je nach Vorliegen von ME/CFS oder nicht-Vorliegen von ME/CFS.

Insgesamt folgern die Autoren, dass es für die verschiedenen Personengruppen Muster für bestimmte Autoantikörper gibt und diese mit der Symptomschwere korrelieren [47]. Demnach wäre es möglich, dass Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID, bei denen eine Dysregulation von Autoantikörpern vorliegt, von einer Reduktion dieser Antikörper in Form einer Immunapherese profitieren [43, 48] und eine Verbesserung der Symptome erlangen könnte.

### 1.4.3 Anwendungsgebiete der Immunapherese

Die Immunapherese wird in unterschiedlichen Anwendungsgebieten und Indikationen genutzt. Im Folgenden werden mögliche Anwendungsgebiete genannt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit und ohne Einordnung der zu den einzelnen Anwendungsgebieten bestehenden Evidenz:

- Transplantation: Verhinderung einer Transplantatabstoßung
- Kardiologie: Dilatative Kardiomyopathie
- Dermatologie: z. B. atopische Dermatitis, Pemphigus vulgaris/foliaceus und bullöses Pemphigoid
- Neurologie: Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Myasthenia gravis (MG), Chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), Multiple Sklerose, Lambert-Eaton-Syndrom, Stiff-Man-Syndrom, Morvan-Syndrom, Autoimmunenzephalitis
- Hämatologie: Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), durch Chemotherapie induziertes hämolytisch-urämisches Syndrom (c-HUS)
- Rheumatologie: Systemischer Lupus erythematosus (SLE), Wegener-Granulomatose, Rheumatoide Arthritis, Anti-Phospholipid-Syndrom [49, 50]

#### 1.4.4 Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse der Immunapherese

Generell sind laut den Empfehlungen für Therapeutische Hämapheresen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie bei Apheresen folgende Komplikationen möglich: zitratbedingte Reaktionen, vasovagale Reaktionen, Hypothermie, allergische Reaktionen (z. B. bei Einsatz von Filtern), sowie Interaktionen mit der Medikation (v. a. ACE-Hemmer). Seltener seien Komplikationen durch die Venenpunktion (z. B. Paravasat, arterielle Punktion, Nervenpunktion), Komplikationen im Zusammenhang mit den Gefäßzugängen, Gerinnungsstörungen, Hypervolämie durch zu raschen Volumenersatz, Hämolyse sowie Blutverlust durch technische oder Schlauchset-Defekte und Eisenmangel bei Dauertherapie. Möglich ist ferner eine Luftembolie, insbesondere bei therapeutischen Hämapheresen über einen ZVK [51].

Es gibt in mehreren Ländern Register, in denen Daten zur Apherese gesammelt werden. In diese Register gehen jedoch auch Daten zu anderen Aphereseformen als der Immunapherese ein. Insgesamt erscheint die Anzahl unerwünschter Ereignisse (UE) eher gering (zwischen 3 % und 6 %) und nicht schwerwiegend. Mögliche Komplikationen, die in den Registern in einer Häufigkeit über 10-mal pro 10.000 Prozeduren vorkommen, sind: Hypertension, Kribbeln, Phlebitis, Übelkeit/Erbrechen, generalisierter Juckreiz, Urtikaria und Konjunktivitis [52, 53].

Grundsätzlich scheinen sich die UEs je nach zugrunde liegender Erkrankung und Apherese-Verfahren zu unterscheiden. Auch Medikamente könnten Unterschiede ausmachen [52]. Daher können die Daten aus anderen Indikationen und von anderen Aphereseformen nicht ohne Weiteres auf die Population der Long-/Post-COVID Betroffenen, die eine Immunapherese erhalten, übertragen werden.

## 1.5 Kosten

Die Kosten für die Leistung der Immunapherese hängen von der Anzahl der Sitzungen und den Kosten für eine Einzelsitzung ab. Nach unseren Recherchen auf Praxis-Internetseiten und Berichterstattungen liegen die Kosten der Immunapherese bei Long-/Post-COVID schätzungsweise zwischen 2.300,00 € bis 2.600,00 € pro Behandlung und bei insgesamt ca. 7 Behandlungen als Behandlungsschema. Es wurden jedoch auch eine höhere Anzahl an Sitzungen empfohlen.

## 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:** Immunapherese

**Kontrollintervention:** Symptomatische Therapie (care as usual) oder keine Therapie

**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 systematisches Review basierend auf RCTs oder kontrollierte klinische Studien (CCT) oder systematisches Review basierend auf CCTs

**Dokument:** Vollpublikation

**Sprache:** Englisch oder Deutsch

### 2.2 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 17.05.2023.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 17.05.2023.

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).

Außerdem wurde eine Studienregisterrecherche zuletzt am 17.05.2023 in Clinicaltrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) und im Meta-Register ICTRP der WHO (<http://www.who.int/ictrp/en/>) durchgeführt.

Die Publikationen mussten in Englisch oder Deutsch zur Verfügung stehen.

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 unabhängig durch zwei Autorinnen. Sollten mehrere potentiell relevante, systematische Übersichtsarbeiten existieren, erfolgt die Auswahl eines Leitreviews.

**Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess**

| Einschlussgrund | Erläuterung  |
|-----------------|--|
| <b>E1</b>       | 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) |
| <b>E2</b>       | Intervention: Immunapherese  |
| <b>E3</b>       | Kontrollintervention: Symptomatische Therapie (care as usual), keine Therapie oder Sham/Placebo  |
| <b>E4</b>       | Mindestens eines der folgenden Outcomes: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität (Fatigue, Dyspnoe und weitere Symptome), (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Komplikationen, Mortalität      |
| <b>E5</b>       | Studiendesign: Prospektive kontrollierte klinische Studie, idealerweise randomisiert (RCT) oder systematische Übersichtsarbeit auf Basis dieser Studientypen   |
| <b>E6</b>       | Vollpublikation  |
| <b>E7</b>       | Deutsch oder Englisch  |

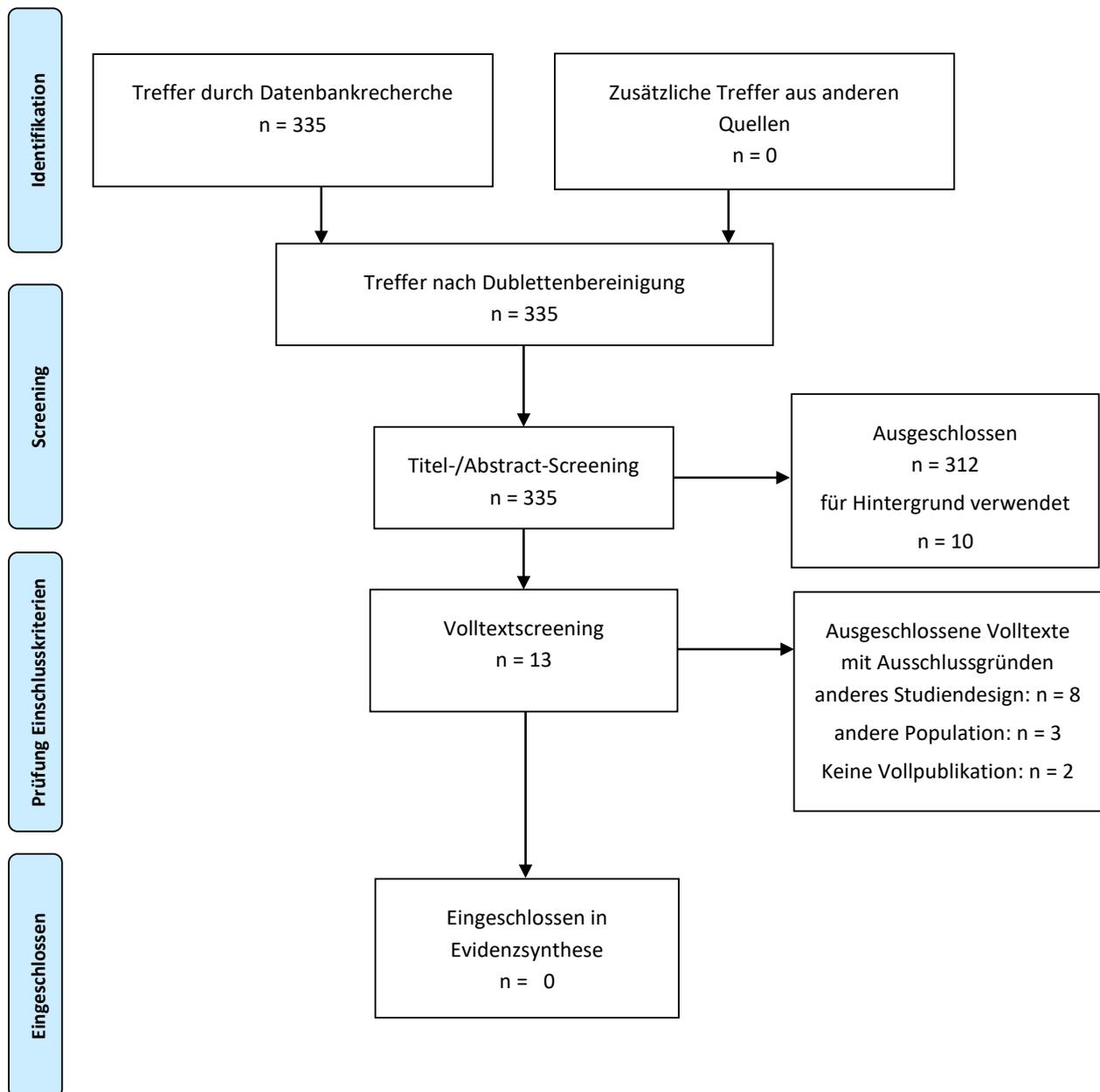
## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Ergebnisse der Recherchen**

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien wurden insgesamt  $n = 335$  Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Studien/Publicationen, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden, identifiziert wurden (siehe Abbildung 1).

Die Registerrecherche in Clinical Trials und WHO ICTRP nach laufenden oder unpublizierten Studien ergab  $n = 34$  Treffer. Darunter fanden sich  $n = 2$  zur Fragestellung der vorliegenden IGeL-Bewertung passende Studien.

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses



### 3.2 Ergebnis der Recherche in Studienregistern

In den Studienregistern konnten zwei laufende Studien zur Immunapherese bei Long-/Post-COVID identifiziert werden, die den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung entsprechen. Die Studien befinden sich aktuell in Vorbereitung bzw. in Durchführung.

Ein RCT mit der Registernummer NCT05710770 soll an der Charité – Universitätsmedizin Berlin – durchgeführt werden und n = 66 Erwachsene im Alter von 18 Jahre bis 64 Jahre mit ME/CFS mit oder ohne Long-/Post-COVID einschließen. ME/CFS-Diagnosen müssen nach den kanadischen Konsensuskriterien zur ME/CFS-Diagnostik (CCC) 2003 gesichert sein. Das Long-/Post-COVID-Syndrom muss einem Bell-Score, der den Grad der Beeinträchtigung durch Fatigue misst, von  $\geq 20$  und  $\leq 50$  entsprechen, wobei 100 für keine Beeinträchtigung steht und 0 für eine ständige und schwere Beeinträchtigung und ans Bett gefesselt sein. Des Weiteren muss zum Studieneinschluss bei allen Patientinnen oder Patienten mindestens ein Typ von Autoantikörpern im Blutserum oder Liquor nachweisbar sein. Die Patientinnen oder Patienten sollen im Verhältnis 2:1 einer Immunapherese bzw. im Kontrollarm einer Sham-Immunapherese zugelost werden. Über 10 Tage wird dazu ein Protokoll mit n = 5 Immunapheresen von je 2 bis 2,5 Plasmavolumenmengen an jedem zweiten Tag durchgeführt. Behandelte Personen und Behandelnde sollen gegenüber der Intervention verblindet werden. Primärer Endpunkt ist die Messung einer Veränderung auf der Chalder-Fatigue-Skala drei Monate nach der Immunapherese. Daneben sind einige weitere, klinisch relevante Messungen von Symptomen, zur Funktion, ebenso zur Sicherheit und Toleranz der Behandlung bis zu einem Zeitpunkt von sechs Monaten geplant. Im Dezember 2024 sollen die Ergebnisse zum primären Endpunkt vorliegen. Alle Ergebnisse sollen laut Registereintrag bis Februar 2025 vorliegen [54].

Ein weiterer RCT im Cross-over-Design mit der Registernummer NCT05841498 wird momentan in der I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt und soll n = 40 Erwachsene im Alter von 18 Jahren bis 70 Jahre mit Long-/Post-COVID einschließen. Die Diagnose wird nach den WHO-Kriterien für das Post-COVID Syndrom gestellt und muss einem Score auf der Post-COVID Funktionsskala (PCFS) von mindestens zwei entsprechen, wobei 0 für keine funktionellen Einschränkungen steht und 4 für schwere funktionelle Einschränkungen. Entgegen dem RCT, der in Berlin durchgeführt werden soll, müssen zum Studieneinschluss laut Einschlusskriterien der Studie nicht obligatorisch Autoantikörper nachgewiesen werden. Die Patientinnen oder Patienten werden im Verhältnis 1:1 einer Immunapherese bzw. im Kontrollarm einer Sham-Apherese zugelost. Über sieben Tage wird dazu ein Protokoll mit insgesamt n = 7 Immunapheresen von je 2 bis 2,5 Plasmavolumenmengen an jedem zweiten Tag durchgeführt. Die behandelten Personen werden gegenüber der Intervention verblindet. Nach einer Wash-out-Phase von acht Wochen erhält jede der beiden Gruppen die jeweils andere Behandlung. Primäre Endpunkte sind laut Registereintrag Veränderungen des PCFS, Veränderungen auf der Chalder-Fatigue-Skala, Veränderungen des Bell-Scores, des MFI-20, der Handkraft und der Ergebnisse im Kognitionstest MoCA, die jeweils zwei Wochen nach der Intervention erhoben werden. Sekundär werden behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Autoantikörpertiter erhoben. Der AAK-Titer wird vor und nach den jeweiligen Interventionen erhoben, behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse werden zwei Wochen nach den jeweiligen Interventionen erhoben. Im Dezember 2023 sollen die Ergebnisse zum primären Endpunkt vorliegen. Alle Ergebnisse sollen laut Registereintrag bis März 2024 vorliegen [55].

### **3.3 Datenbasis der IGeL-Bewertung**

#### **3.3.1 Relevante Evidenzsynthesen**

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

#### **3.3.2 Relevante Primärstudien**

Es wurden keine Primärstudien gefunden, die die Einschlusskriterien erfüllten und somit für die Bewertung relevant wären.

### **3.4 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden**

Da keine relevanten Studien identifiziert wurden, konnten keine Daten gefunden werden, aus denen ein Nutzen oder Schaden der Immunapherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID) ableitbar wären.

## 4 Zusammenfassung

Für die in der vorliegenden IGeL-Bewertung betrachtete Anwendung der Immunapherese 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. In den Studienregistern wurden zwei relevante laufende Studien identifiziert, deren Ergebnisse noch nicht vorliegen.

Daten zu möglichen Nebenwirkungen liegen für die Apherese grundsätzlich vor, scheinen aber nicht ohne Weiteres auf die Immunapherese 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-/Post-COVID befassten. Davon erwähnen n = 2 Leitlinien eine Apherese. Es handelt sich um Leitlinien aus Deutschland mit der Entwicklungsstufe S1 bzw. S2k.

S1-Leitlinien geben Empfehlungen von Experten wieder, während S2k-Leitlinien einen Expertenkonsens abbilden. Beide Leitlinienarten basieren somit nicht zwingend auf wissenschaftlichen Studien, sind also formal nicht evidenzbasiert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 2 dargestellt.

In der S1-Leitlinie zu Long/Post-COVID gibt es eine negative Empfehlung zur generellen Anwendung der „Immunsorption“ bei Long/Post-COVID, bzw. eine Empfehlung zu deren Anwendung nur im Rahmen von Studien, vgl. [13]. Liegen jedoch Hinweise auf eine autoimmune neurologische Manifestation mit Autoantikörpernachweis vor, sollte, laut der S1-Leitlinie, eine Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Kortikoiden oder Plasmapherese erfolgen [13]. Die S2k-Leitlinie „Neurologische Manifestationen bei COVID-19 (Living Guideline)“ befasst sich im Kapitel 8 „Neurologische Manifestationen bei Post-COVID-19-Syndrom“ mit der in der vorliegenden Bewertung betrachteten Population. Darin findet sich bei Hinweisen auf eine autoimmune neurologische Manifestation mit Autoantikörpernachweis bei kognitiven Störungen die Formulierung, dass eine Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Kortikoiden oder therapeutischer Apherese in Abhängigkeit von Risiko und Nutzen erfolgen kann. Es könne aktuell im Hinblick auf Long-COVID-Symptome keine Empfehlung zum Einsatz immuntherapeutischer Ansätze abgegeben werden [56]. Generell empfiehlt die Leitlinie in Bezug auf Neurologische Manifestationen bei Post-COVID-19-Syndrom: „Bei Hinweisen auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus sollte immunmodulatorisch behandelt werden.“ (Empfehlung, starker Konsens). Insgesamt sind die Aussagen zum Einsatz der Immunapherese bei Long-/Post-COVID sehr vorsichtig gehalten bzw. beschränken sich auf eine mögliche Anwendung bei Personen, bei denen Hinweise auf eine autoimmune neurologische Manifestation mit Antikörpernachweis vorliegen.

**Tabelle 2: Aktuelle Leitlinienempfehlungen**

| Leitlinie   | Land | Empfehlung  | Kommentar  |
|---|------|---|--|
| AWMF<br>S1-Leitlinie<br>Long/ Post-COVID<br>Stand 17.08.2022<br>[13]  | DE   | „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.“ | 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. |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie<br>S2k-Leitlinie<br>Neurologische Manifestationen bei COVID-19 (Living Guideline)<br>Upgrade/Stand 02.08.2022 [56] | DE   | Keine explizite Empfehlung beschrieben. Die Leitlinie begründet, wie im Text oberhalb der Tabelle angegeben.  | S2k-Leitlinien bilden einen Expertenkonsens ab und sind nicht evidenzbasiert.  |

## 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 Immunapherese.

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 oder Kohortenstudien identifiziert. Lediglich eine Fallserie, die n = 10 Betroffene untersuchte, konnte identifiziert werden und zwei Fallberichte [45, 57]. Entsprechend rät auch die aktuelle deutsche S1-Leitlinie davon ab, diese Intervention außerhalb klinischer Studien durchzuführen [13]. Dies entspricht auch einer Positionierung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) [48], die grundsätzlich randomisierte, kontrollierte Studien einer Apheresetherapie fordert [13], um den Nutzen einzuschätzen.

In der Fallserie [57] wurden n = 10 Patientinnen und Patienten, die eine Immunapherese als Therapie bei Long-/Post-COVID erhielten, evaluiert. Alle Teilnehmenden erhielten n = 5 Immunapherese-Behandlungen innerhalb von 10 Tagen und wurden dafür stationär aufgenommen. Der Großteil der Teilnehmenden war weiblich (80 %). Nach der Intervention wurde eine Reduktion des Gesamt IgG und der G-Protein-gekoppelten Rezeptorautoantikörper (GPCR-AAK  $\beta$ 1,  $\beta$ 2, M3, M4) beobachtet. Die GPCR-AAK werden diskutiert mit dem Pathomechanismus von Long-/Post-COVID im Zusammenhang zu stehen [57, 58]. Einzelne Fallberichte konnten eine Verbesserung von Fatigue-Symptomen und Störungen in der Mikrozirkulation nach Immunapherese bei Long-/Post-COVID feststellen [57]. In der hier dargestellten Fallserie waren die GPCR-AAK im weiteren Verlauf wieder auf 70 % des Ausgangswertes erhöht. Es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der psychischen und physischen Gesundheit im Vergleich zu den Initialbefunden festgestellt. Eine beobachtete minimale Besserung der Lebensqualität und subjektiven Zufriedenheit der Studienteilnehmenden wurden allenfalls als marginal bewertet. Laut der Autorin und den Autoren muss bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von zwei Jahren bei den Studienteilnehmenden außerdem eine Chronifizierung diskutiert werden. Die Verfasser der Publikation begründen aufgrund der fehlenden objektiven Therapieerfolge zunächst den Verzicht der Durchführung eines RCT. Insgesamt wurde hier in einer sehr kleinen Untersuchung kein Zusammenhang zwischen Reduktion der GPCR-AAK und einer Symptomverbesserung beobachtet. Demnach erscheint es unklar, ob GPCR-AAK kausal mit der Pathophysiologie von Long-/Post-COVID in Zusammenhang stehen oder diese ein Epiphänomen der Erkrankung sind [57].

Gizas et al. 2023 [45] berichten zwei Fälle mit PCS, die mit Immunapherese behandelt wurden. Beide Personen wiesen deutlich erhöhte Werte für vier relevante Autoantikörper auf ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2, anti-3 und anti-4). In beiden Fällen wurden fünf Immunapherese-Behandlungen durchgeführt. Symptomveränderungen wurde mittels klinischer Bewertungsinstrumente erfasst. Dazu gehörten die Global Assessment Scale, Patient Health Questionnaire-9, Fatigue Assessment Scale und Montreal Cognitive Assessment. Die Erhebungen erfolgten vor den fünf Immunapherese-Behandlungen, direkt nach dem Behandlungszyklus und 30 Tage nach der Behandlung. Die Autoantikörper-Werte konnten durch Immunapherese gesenkt werden, stiegen jedoch rasch nach Interventionsende wieder an. Die

klinischen Symptome (physisch und mental) verbesserten sich bei einer Person nach der Immunapherese-Behandlung deutlich. Zwei Monate später verschlechterte sich der klinische Zustand wieder auf das Ausgangsniveau vor der Behandlung. Bei der anderen Person verbesserten sich die subjektiv berichteten Symptome nur geringfügig. Die Autoantikörper-Werte waren nach fünf Tagen wieder stark erhöht.

In den einzelnen Fallberichten konnte zwar gezeigt werden, dass durch die Immunapherese die Level der untersuchten Autoantikörper gesenkt werden können, allerdings ist unklar, inwieweit die unterschiedlichen Autoantikörper mit den klinischen Symptomen von Long-/Post-COVID in Zusammenhang stehen.

Sollte die Rationale, dass durch die Entfernung von pathogenetischen Autoantikörpern eine Symptomverbesserung erreicht wird, zutreffen, würde die Anwendung der Methode ggf. für diejenigen Patientinnen und Patienten infrage kommen, bei denen die entsprechenden Antikörper(-profile) nachgewiesen werden. Unter Umständen weisen nicht alle von PCS betroffenen Personen diese Merkmale auf [44, 47].

Die beiden in den Studienregistern identifizierten Studien zur Immunapherese werden an verschiedenen Patientengruppen durchgeführt, vgl. Abschnitt 3.2. Die Studie mit der Registernummer NCT05710770 schließt Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID und einem positiven Nachweis von Autoantikörpern ein. Die Studie mit der Registernummer NCT05841498 schließt Long-/Post-COVID Patientinnen und Patienten ohne obligatorischen Autoantikörpernachweis ein.

Außerdem wurde in den Studienregistern eine weitere Beobachtungsstudie identifiziert. Die Beobachtungsstudie zur Immunapherese bei Long-/Post-COVID ist in ClinicalTrials.gov unter der Nummer: NCT05629988 registriert. Die Studie entspricht aufgrund ihres Designs und der fehlenden Kontrollgruppe nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden IGeL-Bewertung, wird jedoch der Vollständigkeit halber dargestellt, um vollumfänglich zu zeigen, welche Evidenz zur Fragestellung in nächster Zeit vorliegen wird. In dieser Studie sollen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin – 20 Erwachsene im Alter von 18 Jahre bis 65 Jahre mit ME/CFS (Diagnosestellung nach CCC 2003 oder mit post-exertioneller Malaise) und Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion zu Erkrankungsbeginn mit einer Immunapherese behandelt und beobachtet werden. Die Personen dürfen zum Studieneinschluss nicht bettlägerig sein und es müssen  $\beta$ 2-Autoantikörper nachgewiesen werden. Laut Registereintrag soll eine 5-tägige Immunapherese-Behandlung erfolgen. Bei Symptomverbesserung kann die Behandlung nach drei und sechs Monaten wiederholt werden. Vier Wochen nach der Behandlung soll mittels SF-36 Fragebogen die physische Funktion als primärer Endpunkt gemessen werden. Diese Messung erfolgt auch als sekundäre Endpunkterhebung nach drei und sechs Monaten. Ebenso sollen unter anderem die Verbesserung der körperlichen und geistigen schweren Erschöpfung anhand der Chalder-Fatigue-Scale erhoben werden sowie Veränderungen der Handkraft und weiterer Symptome und Funktionen. Es soll ebenso die Verträglichkeit der Immunapherese und der Titer der  $\beta$ 2-Autoantikörper erhoben werden. Ergebnisse sollen im August 2023 zum primären Endpunkt und im Januar 2025 zu allen anderen Endpunkten vorliegen.

Die Ergebnisse der laufenden Studien können dazu beitragen, einen möglichen Zusammenhang zwischen Autoantikörpern und dem Erkrankungsbild Long-/Post-COVID abzubilden und insbesondere eine Evidenzbasis zu schaffen, um den Stellenwert einer gezielten Immunadsorption mittels Immunapherese zur Behandlung von Long-/Post-COVID festzustellen.

## 7 Fazit

Da keine Studiendaten zum Nutzen oder zum Schaden der Immunapherese 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.

**Tabelle 3: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL**

|  | <b>Keine Hinweise auf Nutzen</b><br>Keine Studienergebnisse | <b>Hinweise auf Nutzen</b> | <b>Belege für Nutzen</b>   |
|--|---|----------------------------|----------------------------|
| <b>Keine Hinweise auf Schaden</b><br>Keine Studienergebnisse | <b>Unklar</b>   | <i>tendenziell positiv</i> | <i>positiv</i>             |
| <b>Hinweise auf Schaden</b>                                  | <i>tendenziell negativ</i>                                  | <i>unklar</i>              | <i>tendenziell positiv</i> |
| <b>Belege für Schaden</b>                                    | <i>Negativ</i>  | <i>tendenziell negativ</i> | <i>unklar</i>              |

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

Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie kam sie zu dem Schluss, dass derzeit weder die Bedeutung der Antikörper noch die Wirksamkeit dieser Apherese-Verfahren im Zusammenhang mit Long-/Post-COVID wissenschaftlich bewiesen sind und somit als Therapieverfahren außerhalb von klinischen Studien zurzeit nicht angewendet werden sollten [48].

Angesichts der bislang unzureichenden Datenlage empfehlen wir daher ebenfalls, die Immunapherese bei Long-/Post-COVID aktuell nicht außerhalb von klinischen Studien anzuwenden. Diese Empfehlung ist ebenfalls 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](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](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: 05.06.2023. <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](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](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] Akbarialiabadi, 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](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](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] Thaweethai, T., Jolley, S.E., Karlson, E.W., Levitan, E.B., Levy, B., et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 2023; 329 (22): 1934-1946
- [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] 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
- [23] Deutscher Bundestag. Bericht der Interministeriellen Arbeitsgruppe Long-COVID. 2021. Drucksache 19/32659.
- [24] 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>
- [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] 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](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/031_longcovid_en.pdf)
- [27] 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](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html)
- [28] Mikkelsen, M.E., Abramoff, B. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("Long COVID"). *UpToDate*, 2023; 1
- [29] 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

- [30] 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
- [31] 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
- [32] 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
- [33] 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
- [34] 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](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_92.html)
- [35] Medizinischer Dienst Bund. IGeL-Report 2023. Ergebnisse der Versichertenbefragung. 2023. Essen: MD Bund.
- [36] 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
- [37] Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapheresen. 2003. Köln: Kassenärztliche Bundesvereinigung.
- [38] 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: 03.07.2023. <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>
- [39] Scheibenbogen, C., Loebel, M., Freitag, H., Krueger, A., Bauer, S., et al. Immunoadsorption to remove  $\beta_2$  adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS ONE*, 2018; 13 (3): e0193672
- [40] Tölle, M., Freitag, H., Antelmann, M., Hartwig, J., Schuchardt, M., et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoadsorption. *J Clin Med*, 2020; 9 (8):
- [41] Lahrtz, S. Teure Blutwäsche gegen Long Covid – Geschäftemacherei oder heilende Therapie? . 2022. Neue Zürcher Zeitung; Letzter Aufruf: 31.05.2023. <https://www.nzz.ch/wissenschaft/long-covid-ist-die-blutwaesche-therapie-nur-geschaeftemacherei-ld.1710589>
- [42] Komaroff, A.L., Lipkin, W.I. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*, 2021; 27 (9): 895-906
- [43] Achleitner, M., Steenblock, C., Dänhardt, J., Jarzebska, N., Kardashi, R., et al. Clinical improvement of Long-COVID is associated with reduction in autoantibodies, lipids, and inflammation following therapeutic apheresis. *Mol Psychiatry*, 2023; doi: 10.1038/s41380-023-02084-1

- [44] Kedor, C., Freitag, H., Meyer-Arndt, L., Wittke, K., Hanitsch, L.G., et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun*, 2022; 13: 5104
- [45] Gizas, B., Reuken, P.A., Katzer, K., Kiehntopf, M., Schmerler, D., et al. Immunoabsorption to treat patients with severe post-COVID syndrome. *Ther Apher Dial*, 2023; doi: 10.1111/1744-9987.13974
- [46] Carruthers, B.M., Jain, A.K., De Meirleir, K.L., Peterson, D.L., Klimas, N.G., et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndrome*, 2003; 11 (1): 7–115
- [47] Sotzny, F., Filgueiras, I.S., Kedor, C., Freitag, H., Wittke, K., et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol*, 2022; 13: 981532
- [48] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Apheresetherapie bei Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID-Syndrom (aktualisiert). 2022. Berlin: DGfN; letzter Aufruf: 30.05.2023. <https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/apheresetherapie-long-post-covid-syndrom.html>
- [49] Schettler, V., de Groot, K., Fassbender, C., Grützmacher, P., Heigl, F., et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2019. 2019. Berlin: DGfN; letzter Aufruf: 31.05.2023. <https://www.dgfn.eu/nachrichtenleser-184/standard-der-therapeutischen-apherese-2019.html>
- [50] n.n. Immunapherese. 2023. Bad Homburg: Fresenius Medical Care; Letzter Aufruf: 30.05.2023. <https://www.freseniusmedicalcare.com/de/medizinisches-fachpersonal/therapeutische-apherese/immunapherese/uebersicht-immunapherese>
- [51] Andreu-Ullrich, H., Heuft, H.G., Hölig, K., Körper, S., Leitner, G., et al. Empfehlungen für Therapeutische Hämapheresen aufgestellt von der Sektion "Präparative und Therapeutische Hämapherese" der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI). 2017. Altenberg/Linz, Austria: DGTI; Letzter Aufruf: 21.06.2023. <https://www.dgti.de/gesellschaft/dgti/sektionen/praeparative-und-therapeutische-haemapherese>
- [52] Mörtzell Henriksson, M., Newman, E., Witt, V., Derfler, K., Leitner, G., et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*, 2016; 54 (1): 2-15
- [53] Dittrich-Riediger, J., Schatz, U., Hohenstein, B., Julius, U. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoabsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. *Atheroscler Suppl*, 2015; 18: 45-52
- [54] 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: 07.07.2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05710770>
- [55] NCT05841498. Immunoabsorption Study Mainz in Adults With Post-COVID Syndrome (IAMPOCO). 2023. Letzter Aufruf: 07.07.2023. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05841498?term=NCT05841498&rank=1&limit=10>
- [56] Berlit, P. S2k Neurologische Manifestationen bei COVID-19 (Living Guideline). 2023. AWMF-Registernummer: 030/144; Letzter Aufruf: 06.06.2023. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-144|\\_S2k\\_Neurologische\\_Manifestationen\\_bei\\_COVID-19\\_2022-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-144|_S2k_Neurologische_Manifestationen_bei_COVID-19_2022-09.pdf)

- [57] Ruhe, J., Gizzas, B., Schlosser, M., Reuken, P.A., Wolf, G., et al. Immune adsorption for the treatment of fatigue-dominant long-/post-COVID syndrome—a case series of standardized individual experimental therapy. *Dtsch Arztebl Int*, 2023; doi: 10.3238/arztebl.m2023.0073
- [58] Wallukat, G., Hohberger, B., Wenzel, K., Fürst, J., Schulze-Rothe, S., et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*, 2021; 4: 100100

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

### Anderes Studiendesign

Achleitner, M., Steenblock, C., Dänhardt, J., Jarzebska, N., Kardashi, R., et al. Clinical improvement of Long-COVID is associated with reduction in autoantibodies, lipids, and inflammation following therapeutic apheresis. *Mol Psychiatry*, 2023; doi: 10.1038/s41380-023-02084-1

Bornstein, S.R., Cozma, D., Kamel, M., Hamad, M., Mohammad, M.G., et al. Long-COVID, Metabolic and Endocrine Disease. *Horm Metab Res*, 2022; 54 (8): 562-566

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

Gizas, B., Reuken, P.A., Katzer, K., Kiehnopf, M., Schmerler, D., et al. Immunoabsorption to treat patients with severe post-COVID syndrome. *Ther Apher Dial*, 2023; doi: 10.1111/1744-9987.13974

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

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

Tseke, P., Griveas, I. Immunoabsorption and covid 19 pandemic. *Transfus Apher Sci*, 2022; 61 (6): 103599

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

### Andere Population

Ginikopoulou, E. Plasma exchange and COVID 19. *Transfus Apher Sci*, 2022; 61 (6): 103598

Krajewski, A., Mlynska-Krajewska, E., Kaczynska, K., Strużyna, J., Mazurek, M.J. COVID-19 and TEN Treated With IVIG and Total Plasma Exchange: Simultaneous Systemic Treatment for Both Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2021; 31 (6): 522-523

Tavares-Júnior, J.W.L., Coimbra, P.P.A., Braga-Neto, P. Post Coronavirus Disease 2019 Vaccine-associated Acute Myeloradiculoneuropathy Responsive to Plasmapheresis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2022; 55: e0015

### Keine Vollpublikation

Tselmin, S., Julius, U., Jarzebska, N., Rodionov, R.N. Correction: COVID-19 and Therapeutic Apheresis. *Horm Metab Res*, 2022; 54 (8): e5

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

## Anhang 2: Recherchestrategien

### Recherche in INAHTA-Datenbank

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 17.05.23   |
| Datenbank(en)                        | INAHTA ( <a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 0  |

#### Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt   | Trefferzahl |
|--------------------|---|-------------|
| 1                  | covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov | 153         |
| 2                  | apheresis OR aphereses OR immunoabsorption OR immunoadsorption                              | 19          |
| 3                  | #2 AND #1   | 0           |

### Recherche in PubMed

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 17.05.23   |
| Datenbank(en)                        | NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 307  |

#### Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt   | Trefferzahl |
|--------------------|---|-------------|
| 1                  | "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 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] | 8,025       |
| 2                  | ("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   | 165,011     |

| Suchschritt Nummer | Suchschritt   | Trefferzahl |
|--------------------|---|-------------|
|                    | 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])) |             |
| 3                  | #1 OR #2  | 168,994     |
| 4                  | blood component removal[mh]   | 26,612      |
| 5                  | apheresis[tiab] OR aphereses[tiab] OR immunoabsorption[tiab] OR immunoadsorption[tiab]  | 11,323      |
| 6                  | #4 OR #5  | 32,368      |
| 7                  | #3 AND #6   | 307         |

Suchschritt 1: PubMed Filter für Long-Covid

Suchschritt 2: PubMed Filter für Covid Treatment

### Recherche in Cochrane

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 17.05.23   |
| Datenbank(en)                        | CCRCT93, CDSR93 ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> )<br>Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5 of 12, May 2023<br>Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 5 of 12, May 2023 |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 27   |

### Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR coronavirus OR "coronavirus" OR ncov | 17969       |
| 2                  | MeSH descriptor: [Blood Component Removal] explode all trees                               | 1239        |
| 3                  | (apheresis OR aphereses OR immunoabsorption OR immunoadsorption):ti,ab                     | 1324        |
| 4                  | #2 OR #3   | 2221        |
| 5                  | #1 AND #4  | 35          |
| 6                  | pubmed:an  | 796233      |
| 7                  | #5 NOT #6 in Cochrane Reviews, Trials  | 27          |

**Recherche in Epistemonikos**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Datum                                | 17.05.23  |
| Datenbank(en)                        | <a href="https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search">https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search</a> |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 1   |

**Suchstrategie**

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | (title:(title:(covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov) OR abstract:(covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov)) AND (title:(apheresis OR aphereses OR immunoabsorption OR immunoabsorption) OR abstract:(apheresis OR aphereses OR immunoabsorption OR immunoabsorption))) OR abstract:(title:(covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov) OR abstract:(covid* OR long-covid* OR post-covid* OR sars-cov-2 OR coronavirus OR "corona virus" OR ncov)) AND (title:(apheresis OR aphereses OR immunoabsorption OR immunoabsorption) OR abstract:(apheresis OR aphereses OR immunoabsorption OR immunoabsorption)))) / systematic review / no pmc / no cochrane | 1           |

**Recherche Studienregister**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 17.05.23   |
| Datenbank(en)                        | Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> )<br>WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 34   |

**Suchstrategie**

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | covid-19 OR sars-cov-2   apheresis OR immunoabsorption OR immunoabsorption   | 30          |
| 2                  | covid-19 AND apheresis OR covid-19 AND immunoabsorption OR covid-19 AND immunoabsorption OR sars-cov-2 AND apheresis OR sars-cov-2 AND immunoabsorption OR sars-cov-2 AND immunoabsorption | 9           |