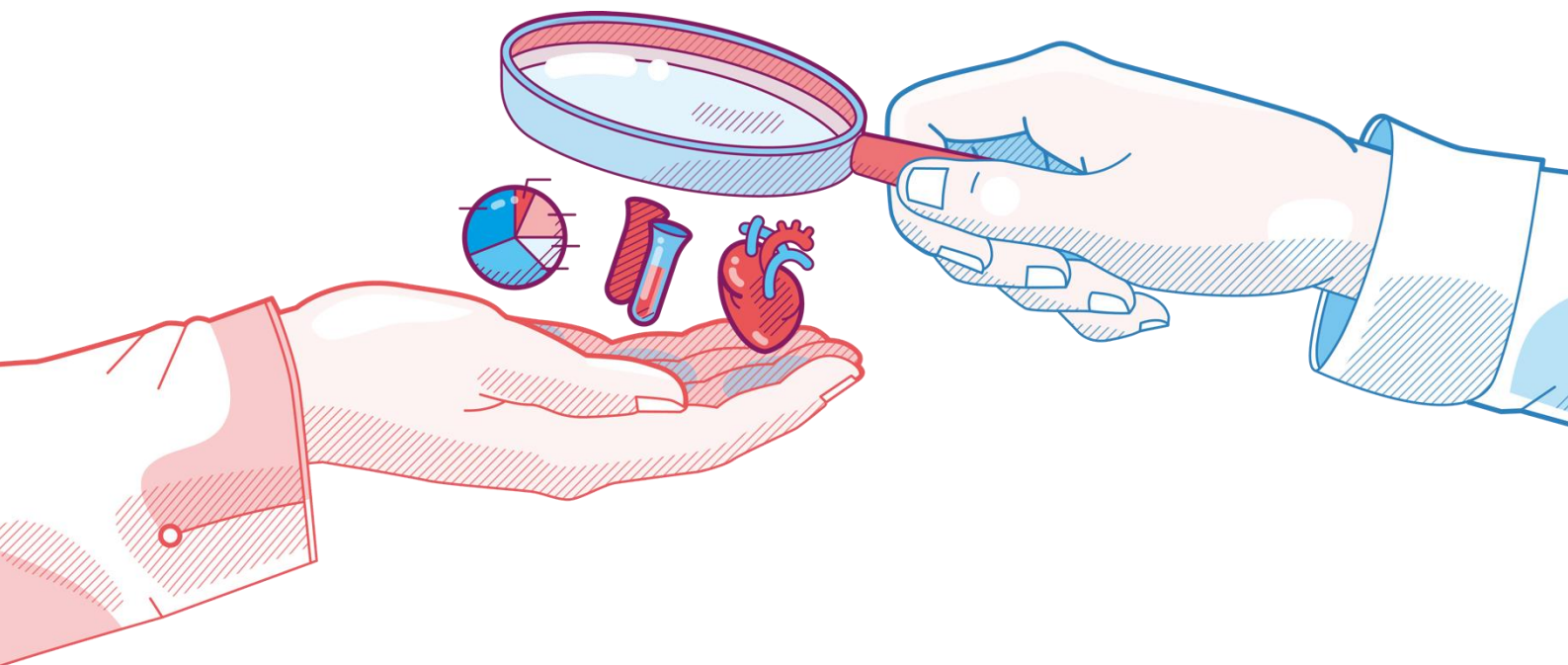


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

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



Stand: 6. Juni 2023

Autorinnen

Dr. rer. medic. Andrea Lichterfeld-Kottner

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Ute Hansen

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

Reviewerin

Dr. med. Michaela Eikermann

Bereichsleitung Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

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

Herausgeber



Medizinischer Dienst Bund (KÖR)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@md-bund.de

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

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Problemstellung	8
1.3 Rationale für die IGeL	13
1.4 Methode	14
1.4.1 Große Ozon-Eigenbluttherapie	15
1.4.2 Dosierungen und Häufigkeit der Großen Ozon-Eigenbluttherapie	15
1.4.3 Mögliche Wirkmechanismen	15
1.4.4 Anwendungsgebiete der Großen Ozon-Eigenblut-Therapie	16
1.4.5 Nebenwirkungen der Ozontherapie	16
1.5 Kosten	17
2 Methoden	17
2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	17
2.2 Recherche	18
2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien	18
3 Ergebnisse	20
3.1 Ergebnisse der Recherchen	20
3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung	22
3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen	22
3.2.2 Relevante Primärstudien	22
3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	22
4 Zusammenfassung	23
5 Empfehlungen aktueller Leitlinien	23
6 Diskussion	24
6.1 Weitere systemische Ozonapplikationsmethoden	24
6.1.1 Rektale Insufflation	24
6.2.2 Kleine Ozon-Eigenblutbehandlung	25
6.2.3 Nebenwirkungen	25
7 Fazit	26

8 Literaturverzeichnis	27
Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	31
Anhang 2: Recherchestrategien	32

Abbildungsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: GOÄ Leistungsziffern zur Großen Ozon-Eigenbluttherapie.....	17
Tabelle 2: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess	19
Tabelle 3: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....	26

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCT	Controlled clinical trial
cm	Centimeter
COVID	Corona Virus Disease
DE	Deutschland
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
E-ISFA	European Group - International Society for Apheresis e. V.
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU/EWR	Europäische Union/Europäischer Wirtschaftsraum
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärztinnen und Ärzte
HTA	Health Technology Assessments
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
i. v.	intravenös
km	Kilometer
LL	Leitlinie
ml	Milliliter
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

o. g.	oben genannte
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
PCS	Post-COVID-Syndrom
RCT	randomized controlled trial
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	unter anderem
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
VOC	variants of concern
vs	versus
WHO	World Health Organisation
WHO ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Große Ozon-Eigenbluttherapie (auch Ozon-Eigenblut-Transfusion oder Ozon-Sauerstoff-Therapie genannt) zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)“ bei Erwachsenen. Andere Ozon-Applikationsformen, wie die rektale Insufflation, die kleine Ozon-Eigenbluttherapie oder die topische Anwendung von Ozon, 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 [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 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 veröffentlichte Leitlinienempfehlung des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ist aktuell folgende Einteilung gebräuchlich [13, 16, 17, 18]:

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

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

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

1.2.2 Symptome von Long-/Post-COVID

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

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

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

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

1.2.3 Epidemiologie

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

Darüber hinaus werden in systematischen Übersichtsarbeiten teilweise Einzelsymptome betrachtet, teilweise aber auch Symptomkomplexe. Insgesamt mangelt es an großen, bevölkerungsrepräsentativen Erhebungen [24], was u. a. auch zur Folge hat, dass vulnerable Bevölkerungsgruppen unzureichend abgebildet sind. In den meisten Studien wurden keine Kontrollgruppen betrachtet, die nicht infiziert waren und es fehlt häufig an Angaben darüber, welche Symptome bereits vor der SARS-

CoV-2-Infektion (z. B. aufgrund von Vorerkrankungen) bestanden [20, 23, 24]. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass der Krankheitsprozess dynamischen Veränderungen unterliegt, die insbesondere von den Virusvarianten und dem Immunisierungsgrad der Bevölkerung abhängen [9, 26, 27], was Auswirkungen auf die Häufigkeit und Dauer von Long-/Post-COVID sowie die Symptome und deren Schweregrad haben könnte, so dass Daten aus den ersten Infektionswellen ggf. nur eingeschränkt auf die aktuelle Situation übertragbar sind.

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

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

In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [23] (Publikation November 2022, Recherchezeitraum bis Februar 2022) wurde die Prävalenz der Post-COVID-19-Symptome geschätzt und untersucht, welchen Einfluss der Schweregrad der COVID-19-Erkrankung auf die Symptomprävalenz in Patientenkohorten hat. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die Nutzbarkeit für europäische Kliniker und politische Entscheidungsträger zu verbessern, wurden nur prospektive und retrospektive Kohortenstudien berücksichtigt, die in Europa, den EU/EWR-Ländern, dem Vereinigten Königreich, den USA, Kanada, Australien und Neuseeland durchgeführt wurden, da diese Länder über ähnliche Ressourcen im Gesundheitswesen verfügen [23]. In die Analyse wurden 61 Kohortenstudien aus 15 Ländern eingeschlossen, insgesamt 74.213 Patientinnen und Patienten mit Post-COVID-19-Symptomen, die mindestens 12 Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion untersucht worden waren. Insgesamt wurde die Prävalenz von Symptomen, die auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen sind, auf 50,6 % (95 % CI: 41,1 % – 60,2 %, moderate Studienqualität) in den Kohorten geschätzt, die in der Gemeinde rekrutiert wurden; 66,5 % (95 % CI: 56,0 % – 76,3 %, moderate Studienqualität) in den Kohorten, die im Krankenhaus rekrutiert wurden; und 73,8 % (95 % CI: 62,3 % – 83,9 %, geringe Studienqualität) in den Kohorten, die auf der Intensivstation rekrutiert wurden. Die Autorinnen/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, 20, 23], wobei hierbei auch Alter, Sozialstatus und Vorerkrankungen Einflussfaktoren sein könnten [23]. Obwohl Männer häufiger schwerer an COVID-19 erkranken, scheinen an Long-/Post-COVID mehr Frauen insgesamt betroffen zu sein [11, 21, 31] bzw. länger davon betroffen zu sein [28]. Raucher (einschließlich früherer Raucher) und Menschen mit Übergewicht/Adipositas sowie mit bestimmten chronischen und psychischen Vorerkrankungen scheinen ebenfalls ein höheres Risiko für Long-/Post-COVID zu haben [21, 31]. Während in einigen Arbeiten ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für das Berichten von Post-COVID-Symptomen über einen Zeitraum von 12 Wochen hinaus eingestuft wird, zeigten Subramanian et al. in einer großen britischen Routinedatenanalyse, dass die Häufigkeit mit einem niedrigeren Alter höher war. Dies wurde zumindest teilweise darauf zurückgeführt, dass eine

Adjustierung für ein breites Spektrum von Begleiterkrankungen sowie den Ausschluss hospitalisierter Patientinnen und Patienten erfolgte [31]. Generell scheinen auch Unterschiede zwischen dem Einfluss von möglichen begünstigenden Faktoren und einzelnen Symptomen/Symptomclustern zu bestehen. So zeigte sich beispielsweise in der Studie von Hartung et al., dass die Symptome Müdigkeit und kognitive Beeinträchtigung unterschiedliche Altersverteilungen aufwiesen: Während die relative Häufigkeit von Müdigkeit bei Betroffenen unter 25 Jahren am höchsten war und mit dem Alter abnahm, nahm die Häufigkeit kognitiven Beeinträchtigungen mit dem Alter zu [32].

1.2.5 Diagnostik und Management von Long-/Post-COVID

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

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

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

1.3 Rationale für die IGeL

Aufgrund der bisher fehlenden kausalen, spezifischen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID bei gleichzeitig bestehendem 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.

Verschiedene Praxen und ambulante Kliniken werben für die Ozontherapie zur Behandlung von Long- / Post-COVID u. a. in Form von Ozon-Eigenbluttherapien/-transfusionen auf ihren Webseiten. Wie häufig die Behandlungen angeboten oder nachgefragt werden, ist allerdings nicht bekannt.

Eine Ozon-Therapie, Ozon-Eigenbluttherapie, Sauerstoff-Ozon-Eigenbluttherapie, Oxyontherapie oder Hyperbare Ozontherapie darf entsprechend der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden [34].

1.4 Methode

Ozon ist ein Gas (O_3) und besteht aus drei Sauerstoffatomen. Im Vergleich zum Sauerstoff (O_2), welcher in der Regel als Molekül aus zwei Atomen vorkommt, ist Ozon instabiler und aufgrund seiner Beschaffenheit sehr bindungs- und reaktionsfreudig. Ozon kommt als natürliches Vorkommen in der Erdatmosphäre vor. Oberhalb von 10 km dient die sogenannte Ozonschicht als Schutz für die Erde vor ultravioletter Strahlung der Sonne. Hohe Ozon-Konzentrationen in Bodennähe, meist im Sommer, resultieren aus Umweltverschmutzungen und können für Lebewesen toxisch sein [35].

Ozon wird aber auch für medizinische Zwecke genutzt, indem ein Sauerstoff-Ozongemisch künstlich mit Hilfe eines Generators hergestellt wird. Zur Herstellung werden reiner, medizinischer Sauerstoff und reines Ozon genutzt. Die medizinischen Behandlungsansätze der Ozontherapie sind erfahrungsbasiert entwickelt worden. Die Idee ist, dass Ozon als starkes Oxidationsmittel entzündungshemmende, antioxidative und wundheilenden Wirkungen haben soll und Krankheitserreger bekämpfen soll. Daher wurde die Ozontherapie als alternative Behandlung in der Zahnmedizin und in medizinischen Bereichen, wie z. B. der Dermatologie aber auch zahlreicher anderer Anwendungsbereiche, eingesetzt [36, 37]. Für die meisten Indikationsgebiete fehlen randomisierte kontrollierte Studien, die den Nutzen oder mögliche Schäden dieser Behandlungsmethode untersuchen. Medizinische Ozonbehandlungen werden häufig im Bereich der alternativen und komplementären Medizin angewendet, also alternativ oder ergänzend zu wissenschaftlich begründeten medizinischen Methoden [38, 39, 40].

Unter dem Begriff Ozontherapie werden mehrere Behandlungsverfahren zusammengefasst. Eine Ozonbehandlung kann äußerlich erfolgen. Für die topische Anwendung von Ozon, z. B. auf infizierte Wunden, gibt es im Wesentlichen drei Möglichkeiten: gasförmiges Ozon, mit Ozon gesättigte Lösungen und ozonisierte Pflanzenöle [36]. Ozon kann darüber hinaus auch auf intravenösem, intramuskulärem, subkutanem, intradermale, intraartikulärem und rektalem Weg verabreicht werden [36]. Bei der rektalen Gabe wird ein Ozon-Sauerstoffgemisch in das Rektum eingeführt, um eine Reaktion mit der Schleimhaut auszulösen [41]. Dadurch soll eine lokale, aber auch systemische Reaktion im Körper ausgelöst werden. Die intraartikuläre und periartikuläre Ozoninjektionen werden z. B. bei Rückenschmerzen, Bandscheibenvorfällen oder Kniegelenkserkrankungen praktiziert [42]. In der Vergangenheit wurde ein Ozon-Sauerstoffgemisch auch direkt intravenös appliziert. Aufgrund von Fallberichten von Lungenembolien und Todesfolgen wurde die direkte intravenöse Applikation von Ozon-Sauerstoffgemischen ab 1984 in Deutschland verboten [40].

Bei der Ozon-Eigenbluttherapie handelt es sich um eine Behandlungsmethode, bei der venöses Blut entnommen wird, extrakorporal mit einem Ozon-Sauerstoffgemisch angereichert und anschließend wieder in den Körper zurückgeführt wird [42].

Die Ozon-Eigenbluttherapie kann über zwei Wege erfolgen. In beiden Fällen wird Blut aus einer Vene entnommen, mit einem Ozon-Sauerstoffgemisch angereichert und gut durchmischt. Im Anschluss wird es entweder direkt in die Vene appliziert oder intramuskulär in den Körper zurückgeführt. Diese beiden

Formen werden Große, bzw. Kleine Ozon-Eigenbluttherapie genannt [39, 42, 43]. In dieser Bewertung wird die Große Ozon-Eigenbluttherapie ausführlich betrachtet.

1.4.1 Große Ozon-Eigenbluttherapie

Bei der Großen Ozon-Eigenbluttherapie werden 50 ml bis maximal 300 ml venöses Blut mittels einer Vakuumflasche entnommen. Die Durchführung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Das Blut wird mit einem Antikoagulans (Natrium-Citrat oder Heparin) angereichert. Im Anschluss wird dem Blut ein Ozon-Sauerstoffgemisch, welches über einen speziellen Generator gewonnen wird, zugeführt und durch Schütteln vermischt. Direkt nach der Ozonanreicherung wird das Blut mittels Infusion wieder über die Vene zurückgeführt. Eine Behandlung dauert ungefähr 20 Minuten [39, 42].

1.4.2 Dosierungen und Häufigkeit der Großen Ozon-Eigenbluttherapie

Allgemein ist eine anerkannte Dosierung des Ozon-Sauerstoffgemisches nicht bekannt. Üblicherweise werden Gasgemische mit mindestens 95 % Sauerstoff und maximal 5 % Ozon verwendet. Bei der Großen Ozon-Eigenbluttherapie sollte die Konzentration aufgrund der Hämolysegefahr nicht über 80 µg Ozon pro 1 ml Blut liegen [40]. In der Leitlinie der Fachgesellschaft zur Diagnostik hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [40] wird eine Ozondosierung zwischen 10 µg/ml und 40 µg/ml empfohlen, mit einer Gesamtdosis von 500 µg bis 1000 µg 2-mal wöchentlich. Behandlungszyklen sollten 10 Behandlungen umfassen, die mehrmals im Jahr wiederholt werden können. Eine andere Quelle empfiehlt, dass die Dosierung des Ozons im Bereich von 500 µg bis 4000 µg bei 50 ml bis 100 ml Blut pro Behandlung liegen sollte [42]. Viebahn-Hänsel et al. schlagen vor, dass der therapeutische Bereich bei einer Konzentration von 20 µg/ml bis 40 µg/ml liege [42]. In diesem Bereich soll die Wirkung bei 90 % bis 100 % liegen. Höhere Konzentrationen können, laut Autorinnen und Autoren, toxische Reaktionen hervorrufen und dürfen deshalb nicht bei einer systemischen Behandlung eingesetzt werden. Je nach Indikationsgebiet variieren die empfohlenen Behandlungszyklen zwischen 3 bis 10 Behandlungen mit zwei bis drei Wiederholungen pro Jahr [42].

1.4.3 Mögliche Wirkmechanismen

Es existieren unterschiedliche Hypothesen zu den möglichen Wirkmechanismen der Ozontherapie. Es wird diskutiert, dass eine Ozonbehandlung oxidativen Stress auslöse. Das Auslösen von oxidativem Stress wiederum soll verschiedene Mechanismen auf zellulärer Ebene aktivieren. Dabei sollen verschiedene antioxidative Enzyme gebildet werden, um die Zellen vor Oxidation und Entzündung zu schützen. Wird jedoch ein starker oxidativer Stress ausgelöst, könne das wiederum Entzündungsreaktionen begünstigen [40]. Die Ozontherapie soll immunmodulierende und immunstimulierende Wirkeigenschaften besitzen. Die toxische Wirkung auf die Lunge ist nachgewiesen. Deshalb darf Ozon auch nicht über die Lunge inhaliert werden [40].

Folgende Wirkmechanismen der Ozontherapie werden u. a. diskutiert:

- Es wird vermutet, dass der Erythrozytenstoffwechsel angeregt wird. Die Aktivierung der Erythrozyten führt zu einer verbesserten Sauerstoffabgabe, weshalb die Anwendung der

Ozon-Sauerstoff-Eigenbluttherapie u. a. bei arteriellen Durchblutungsstörungen erfolgen könne oder allgemein zur Revitalisierung beitragen würde.

- Ein weiterer möglicher Wirkmechanismus wird diskutiert, bei dem die Ozontherapie zu einer Aktivierung der Immunzellen führen solle. Es wird davon ausgegangen, dass körpereigene Zytokine (Interferone und Interleukine) freigesetzt werden, weshalb die Ozontherapie bei genereller Immunschwäche begünstigend wirken könnte und zur Revitalisierung beitragen könne. Ozon-Eigenbluttherapien werden deshalb u. a. auch als Zusatztherapie bei Krebserkrankungen (vor und nach Chemotherapie) eingesetzt.
- Es liegt weiter die Vermutung zu Grunde, dass Ozon-Eigenbluttherapien zu einer Aktivierung und Erhöhung der körpereigenen Antioxidantien und Radikalfänger beitragen und deshalb entzündlichen Prozessen, wie z. B. Arthritis, Arthrosen, Gefäßerkrankungen und Alterungsvorgängen, entgegenwirken könnten [42, 43].

Darüber hinaus gibt es noch verschiedene Theorien zu Wirkmechanismen auf zellulärer Ebene.

Die hypothetischen Wirkmechanismen des Ozons sind bisher nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht und belegt. Die FDA bezeichnet Ozon als ein toxisches Gas ohne bekannte nützliche medizinische Anwendung in der spezifischen, begleitenden oder präventiven Therapie. Damit Ozon als Keimtöter wirksam sein könne, müsse es in einer Konzentration vorhanden sein, die weit über der liegt, die von Mensch und Tier sicher toleriert werden kann [44]. Die FDA hat die Verwendung von Ozon-erzeugenden Geräten in den USA bereits 2011 eingeschränkt, indem sie darauf hinweist, dass diese Geräte bei medizinischen Indikationen, bei denen die Sicherheit und Wirksamkeit nicht belegt seien, nicht angewendet werden dürfen (FDA) [44].

1.4.4 Anwendungsgebiete der Großen Ozon-Eigenblut-Therapie

Als mögliche Anwendungsgebiete der Großen Ozon-Eigenbluttherapie werden genannt [39, 40, 42]:

- Schwere, chronische Entzündungen, z. B. (rheumatoide) Arthritis, Morbus Bechterew, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn
- Chronische Leberentzündung
- Durchblutungsstörungen des Herzens, des Kopfes, der Beine
- Begleittherapie bei Krebserkrankungen
- Arterielle Durchblutungsstörungen
- Retinopathien
- Innenohr-Durchblutungsstörungen (Tinnitus) [42, 45]

1.4.5 Nebenwirkungen der Ozontherapie

Ozon wirkt in hohen Konzentrationen toxisch auf den menschlichen Körper [44]. Die heute verwendeten Ozongeräte erlauben eine genaue Einstellung der Ozonkonzentration, die appliziert werden soll, so dass eine Überdosierung in der Regel nicht erfolgen kann. Es scheinen dennoch Nebenwirkungen bei einer Ozon-Eigenbluttherapie auftreten zu können. In der Leitlinie der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

werden Nebenwirkungen wie Atemnot, Gefäßschwellung, Durchblutungsmangel, Herzprobleme und Schlaganfälle genannt. Genaue Zahlen werden nicht angegeben. Die Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass generell zu wenige verlässliche Informationen vorliegen, die Aussagen zu Nebenwirkungen der Ozontherapien erlauben [40].

Allgemein können bei der Großen Ozon-Eigenbluttherapie Nebenwirkungen auftreten, die mit einer Blutabnahme und/oder intravenösen Infusion vergleichbar sind. Es können z. B. Hämatome, Schwellungen und/oder Entzündung im Bereich der Einstichstelle sowie Kreislaufprobleme auftreten.

1.5 Kosten

Die Leistung der Großen Ozon-Eigenbluttherapie kann nach der Gebührenordnung für Ärztinnen und Ärzte (GOÄ) [46] über folgende Ziffern abgerechnet werden. Hier ist der 1-fache Satz in Euro dargestellt. Der sogenannte GOÄ-Steigerungsfaktor darf bei ärztlichen Leistungen gemäß § 5 Abs. 1 GOÄ zwischen 1,0 und 2,3 liegen. Ein höherer Steigerungsfaktor bis zum 3,5-fachen Satz ist mit einer für die Patientinnen und Patienten nachvollziehbaren Begründung möglich. Unter bestimmten Bedingungen können auch darüberhinausgehende Honorarvereinbarungen getroffen werden [47].

Tabelle 1: GOÄ Leistungsziffern zur Großen Ozon-Eigenbluttherapie

GOÄ Nr.	Kurzlegende	1-facher Satz (€)
261	Ozonisierung des Blutes	1,75
285	Aderlass	6,41
271	Infusion i. v. bis zu 30 Min.	6,99
1	Beratung – auch mittels Fernsprecher	4,66
5	Symptombezogene Untersuchung	4,66

Der Gesamtpreis einer Behandlung ist abhängig von der Anzahl der Sitzungen und dem Preis pro Sitzung. Laut einer Internetrecherche werden Preise von ca. 70 Euro pro Sitzung genannt und sechs bis zehn Behandlungen 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: Große Ozon-Eigenbluttherapie (auch Ozon-Eigenblut-Transfusion oder Ozon-Sauerstoff-Therapie genannt)

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 25.04.2023.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 25.04.2023.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 09.03.2023. 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 25.04.2023 in Clinicaltrials.gov (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 durch eine Autorin. Sollten mehrere potentiell relevante, systematische Übersichtsarbeiten existieren, erfolgt die Auswahl eines Leitreviews.

Tabelle 2: 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: Große Ozon-Eigenbluttherapie (auch Ozon-Eigenblut-Transfusion oder Ozon-Sauerstoff-Therapie genannt)
E3	Kontrollintervention: Symptomatische Therapie (care as usual), keine Therapie oder Sham/Placebo
E4	Mindestens eines der folgenden Outcomes: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität (Fatigue, Dyspnoe und weitere Symptome), (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Komplikationen, Mortalität
E5	Studiendesign: Prospektive kontrollierte klinische Studie, idealerweise randomisiert (RCT) oder systematische Übersichtsarbeit auf Basis dieser Studientypen
E6	Vollpublikation
E7	Deutsch oder Englisch

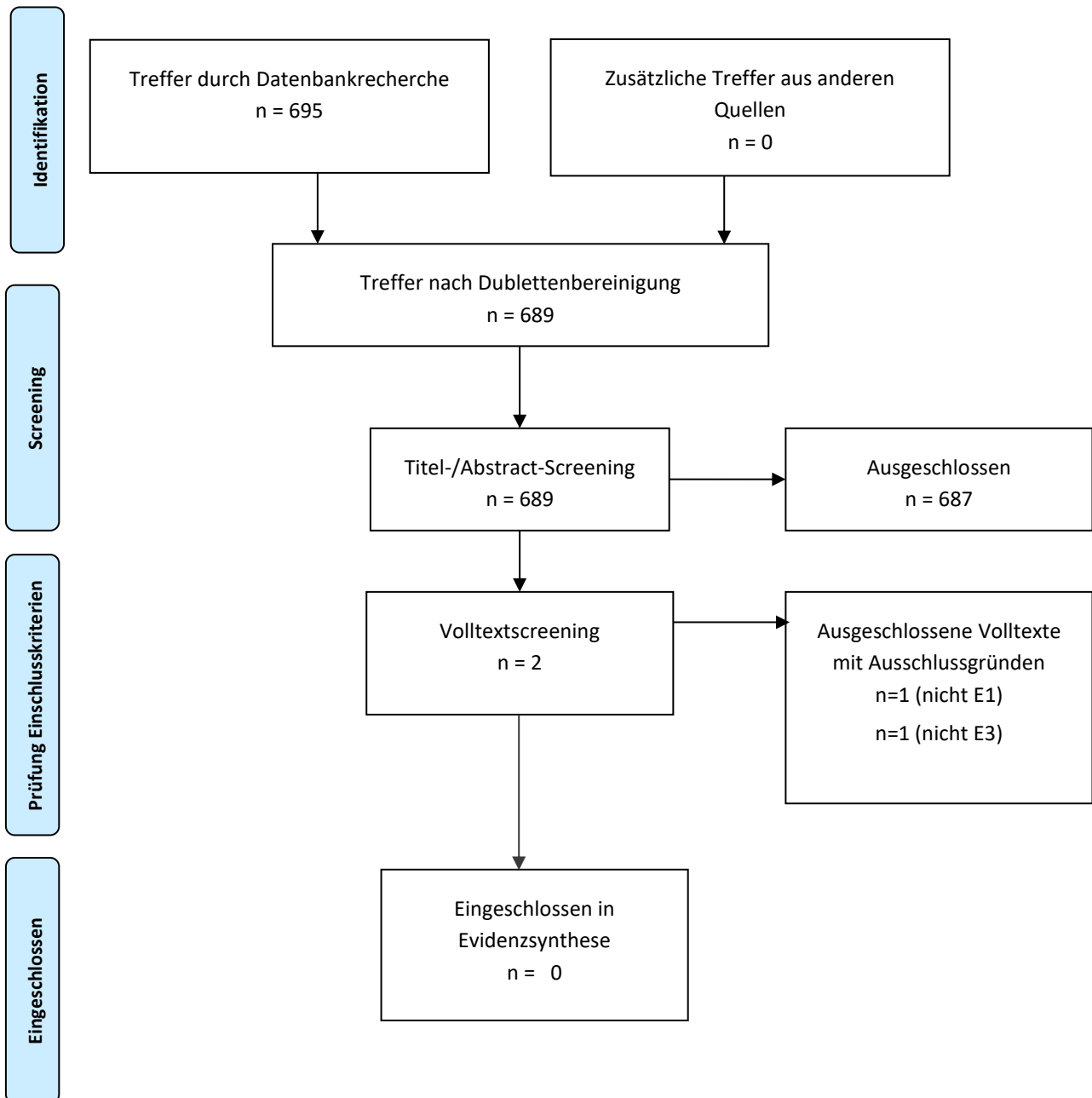
3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden n = 695 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 = 23 Treffer. Darunter fand sich keine zur Fragestellung der vorliegenden IGeL-Bewertung passende Studie.

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses



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 die Einschlusskriterien erfüllten und somit für die Bewertung relevant waren.

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

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

4 Zusammenfassung

Für die in der vorliegenden IGeL-Bewertung betrachtete Anwendung der Ozon- Eigenbluttherapie 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.

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden n = 10 potenziell relevante Leitlinien identifiziert, die sich mit Long- bzw. Post-COVID befassten. Die Ozontherapie wird in keiner der Leitlinien explizit erwähnt.

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. Die Große Ozon-Eigenbluttherapie wird in ambulanten Praxen und Kliniken zur Behandlung von Long-/ Post-COVID angeboten, aber zurzeit in keiner laufenden registrierten Studie untersucht. In der vorliegenden Evidenzbewertung wurde festgestellt, dass es bisher keinerlei Daten aus vergleichenden Studien gibt, aus denen Aussagen zum Nutzen und Schaden der Großen Ozon-Eigenbluttherapie bei Post-/Long-COVID für Patientinnen und Patienten ableitbar wären.

Es wurde eine Fallserie identifiziert, die die Auswirkungen einer Ozon-Eigenbluttherapie bei n = 100 Patientinnen und Patienten mit Fatigue nach einer COVID-19-Erkrankung untersuchte [48]. Alle n = 100 Patientinnen und Patienten waren zwischen 25 und 90 Jahre alt, hatten nach einer COVID-19-Erkrankung neu aufgetretene Fatigue-Symptome (schwere und anhaltende Erschöpfung). Sie erhielten zwei bis drei Wochen lang zwei bis drei Ozon-Eigenblutbehandlungen pro Woche. Über 70 % der Teilnehmenden waren Frauen. Fatigue-Symptome wurden mittels eines 7-Punkte Fatigue-Schweregrad-Fragebogens (7 „stimmt völlig“ bis 1 „stimmt überhaupt nicht“) vor der Intervention und eine Woche nach der letzten Ozon-Sauerstoff-Eigenblutbehandlung ermittelt. Bei 85 % der Teilnehmenden reduzierten sich die Fatigue-Symptome von 7 (höchster Wert für Symptome) auf 3. Hierbei sei jedoch kritisch anzumerken, dass die Fallserie insbesondere aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe, nicht als Grundlage einer Nutzenbewertung geeignet ist. Darüber hinaus wird die Nachbeobachtungszeit von einer Woche als für zu kurz erachtet, um Aussagen zur Nachhaltigkeit der Symptomverbesserungen ableiten zu können.

6.1 Weitere systemische Ozonapplikationsmethoden

Eine systemische Ozonapplikation kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen. Für die vorliegende Bewertung wurde die Große Ozon-Eigenbluttherapie betrachtet. Da die rektale Insufflation und die Kleine Ozon-Eigenbluttherapie laut Praxis-Internetrecherche auch häufig Anwendung zu finden scheinen, sollen diese hier kurz dargestellt und diskutiert werden.

6.1.1 Rektale Insufflation

Für die rektale Ozoninsufflation werden 150 ml bis 300 ml eines Ozon-Sauerstoffgemisches mit einer Ozonkonzentration von 15 µg/ml bis 25 µg/ml rektal appliziert. Dafür werden in der Regel Einmal-Fertigsets genutzt, die aus einem Ozon-Vorratsbehälter, Schlauchverbindungen und einem Katheter bestehen. Der Katheter wird ca. 4 cm in den Enddarm eingeführt und das Ozon-Sauerstoffgemisch verabreicht. Dabei soll das Ozon-Sauerstoffgemisch über die Darmschleimhaut in den Körper aufgenommen werden [42]. Die Anzahl der Behandlungen kann je nach Indikationsgebiet variieren. Für lokale Anwendungen schlagen Viebahn-Hänsler et al. [42] drei bis fünf Behandlungen vor. Mit der Idee, damit systemische Effekte erzielen zu können, werden Behandlungsserien von bis zu 10 Behandlungen vorgeschlagen, die zwei bis drei Mal pro Jahr wiederholt werden können [42].

Als Indikationen für die rektale Ozon-Insufflation werden folgende Erkrankungen benannt [39, 45]: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis Ulcerosa), Proktitis, Analfisteln, Analfissuren,

Neurodermitis, Arthritis. Asthma bronchiale, chronische Formen der Hepatitis B und C und komplementäre Onkologie [42]

6.2.2 Kleine Ozon-Eigenblutbehandlung

Bei der Kleinen Ozon-Eigenblutbehandlung werden ca. 5 ml bis 10 ml Blut intravenös entnommen. Das Blut wird anschließend mit ca. 10 ml eines Ozon-Sauerstoff-Gemisches (Konzentration ungefähr 10 µg/ml bis 20 µg/ml) angereichert, indem das Blut mit dem Gasgemisch gut geschüttelt wird. Danach wird es in der Regel intramuskulär zurück in den Körper der Person injiziert. Dadurch soll eine unspezifische Immunantwort provoziert werden [42]. Eine Behandlung sollte 1-mal wöchentlich erfolgen. Empfehlungen zur Behandlungshäufigkeit konnten in der Literatur nicht gefunden werden [39, 42]. Eine Praxis-Recherche im Internet ergab, dass je nach Erkrankung 6 bis 10, manchmal auch 15 Behandlungen empfohlen werden.

Folgende Anwendungsgebiete für die Kleine Ozon-Eigenblutbehandlung werden genannt: Wiederkehrende Infekte, Allergien, Abwehrschwäche, verzögerte Erholung nach Operationen, Nach- bzw. Begleitbehandlung von Krebs, Akne, Furunkulose und Abszesse [42, 45].

Auch für die weiteren Ozon-Anwendungsformen konnte keine Evidenz zum Nutzen und Schaden für die Anwendung bei Long-/Post-COVID Betroffenen identifiziert werden.

6.2.3 Nebenwirkungen

Bei den verschiedenen Applikationsformen können unterschiedliche Nebenwirkungen auftreten. Die Studienlage zu möglichen Nebenwirkungen systemischer Ozonapplikationen bei Long-/Post-COVID ist sehr gering. Bei der rektalen Ozoninsufflation kann das Risiko für Darmrupturen erhöht sein [40]. Bei der Kleinen Ozon-Eigenbluttherapie können, wie bei einer Blutentnahme, Hämatome und Schmerzen an der Einstichstelle auftreten sowie Infektionen. Bei der intramuskulären Injektion des mit Ozon angereicherten Eigenblutes können Schmerzen, Schwellung bis hin zu Abszessen auftreten. Diese Risiken bestehen bei Blutabnahmen und intramuskulären Injektionen.

Die Vorgängerorganisation des Gemeinsamen Bundesausschusses hat die Ozontherapie beraten und diese im Jahr 2001 abgeschlossen. Der „Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V“ [39], der u. a. die Ozon-Eigenbluttherapie behandelt, zitiert eine Studie, die auf Daten von 1980 beruht. Nach diesen Daten gab es bei $n = 5.579.238$ Ozonbehandlungen $n = 336$ Zwischenfälle. Laut Autorinnen und Autoren waren $n = 309$ davon nicht auf die Ozonbehandlung zurückzuführen, $n = 27$ waren Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer Ozonbehandlung stehen könnten. Davon waren $n = 3$ ekzematöse Hautreaktionen, $n = 2$ hypoglykämische Zustände, $n = 11$ allergische Reaktionen und $n = 11$ „ungeklärte Fälle“ (darunter $n = 1$ Todesfall, $n = 1$ Amaurose (Erblindung)). Die errechnete Nebenwirkungsquote lag bei 0,0005 % für die Nebenwirkungen, die auf die Ozonbehandlung zurückzuführen waren. Diese Angaben wurden 1986 [49] kritisiert. Die Kritik bezog sich auf Zweifel an der Repräsentativität der Stichprobe und Validität der Ergebnisse. Der Ausschuss zieht aus den vorliegenden Veröffentlichungen zu potentiellen Risiken der Ozontherapie die Schlussfolgerung, dass wissenschaftlich valide Untersuchungen zur Sicherheit des Verfahrens noch nicht vorliegen, diese aber angesichts der potentiell fatalen

Nebenwirkungen der Ozontherapie unabdingbar sind. Eine aktuelle Publikation, die die Wirksamkeit einer medizinischen Ozontherapie bei akuter COVID-19-Erkrankung in Form einer Evidenzrecherche evaluierte, bezieht sich ebenfalls auf die Daten von 1980 [50].

7 Fazit

Da keine Studiendaten zum Nutzen oder zum Schaden der Großen Ozon-Eigenbluttherapie 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

	Keine Hinweise auf Nutzen Keine Studienergebnisse	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden Keine Studienergebnisse	<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 „Große Ozon-Eigenbluttherapie zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID)“ als „unklar“.

8 Literaturverzeichnis

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

- 19_condition/Clinical_case_definition/2021.1). 2021. Genf: WHO; Letzter Aufruf: 07.04.2023. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/corrigendum-2021.1-post-covid-19-clinical-case-definition-2021-10-06-corr-2021-10-06-en.pdf?sfvrsn=1ebb697c_5
- [16] Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M.V., McGroder, C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*, 2021; 27 (4): 601-615
- [17] Robert Koch Institut. Informationsportal des RKI zu Long COVID. 2023. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 06.03.2023. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Long_COVID/Inhalt-gesamt.html
- [18] National Institute for Health and Care Excellence, Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of General Practitioners. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2022. London: NICE; letzter Aufruf: 30.01.2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
- [19] Franco, J.V.A., Garegnani, L.I., Oltra, G.V., Metzendorf, M.I., Trivisonno, L.F., et al. Long-Term Health Symptoms and Sequelae Following SARS-CoV-2 Infection: An Evidence Map. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19 (16): 9915
- [20] O'Mahoney, L.L., Routen, A., Gillies, C., Ekezie, W., Welford, A., et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2023; 55: 101762
- [21] Peter, R.S., Nieters, A., Kräusslich, H.G., Brockmann, S.O., Göpel, S., et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ*, 2022; 379: e071050
- [22] Deutscher Bundestag. Bericht der Interministeriellen Arbeitsgruppe Long-COVID. 2021. Drucksache 19/32659.
- [23] European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort study data, stratified by recruitment setting. 2022. Stockholm: ECDC; Letzter Aufruf: 11.04.2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevalence-post-covid-19-condition-symptoms-systematic-review-and-meta-analysis>
- [24] Nittas, V., Gao, M., West, E.A., Ballouz, T., Menges, D., et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*, 2022; 43: 1604501
- [25] Expert Panel on effective ways of investing in health. Opinion on Facing the impact of post-COVID-19 condition (Long COVID) on health systems. 2022. Brüssel: European Commission; Letzter Aufruf: 09.04.2023. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/031_longcovid_en.pdf
- [26] Robert Koch Institut. Long COVID (Stand: 31.1.2023). 2023. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 10.04.2023. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html
- [27] Mikkelsen, M.E., Abramoff, B. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("Long COVID"). *UpToDate*, 2023; 1
- [28] Ballering, A.V., van Zon, S.K.R., Olde Hartman, T.C., Rosmalen, J.G.M. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*, 2022; 400 (10350): 452-461
- [29] Castanares-Zapatero, D., Chalon, P., Kohn, L., Dauvrin, M., Detollenaere, J., et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*, 2022; 54 (1): 1473-1487

- [30] Arthur, J.M., Forrest, J.C., Boehme, K.W., Kennedy, J.L., Owens, S., et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. PLoS ONE, 2021; 16 (9): e0257016
- [31] Subramanian, A., Nirantharakumar, K., Hughes, S., Myles, P., Williams, T., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med, 2022; 28 (8): 1706-1714
- [32] Hartung, T.J., Neumann, C., Bahmer, T., Chaplinskaya-Sobol, I., Endres, M., et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. EClinicalMedicine, 2022; 53: 101651
- [33] Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 92 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2023. Berlin: Bundesministerium der Justiz; Letzter Aufruf: 11.04.2023. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_92.html
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 48 (S. 1 523) vom 9. März 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 20. Oktober 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.01.2023 B3), in Kraft getreten am 14. Januar 2023. 2023. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 12.04.2023. <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3029/MVV-RL-2022-10-20-iK-2023-01-14.pdf>
- [35] n.n. Wo in der Atmosphäre kommt Ozon vor? 2023. Dessau-Roßlau: Umwelt Bundesamt; Letzter Aufruf: 17.05.2023 <https://www.umweltbundesamt.de/service/uba-fragen/wo-in-der-atmosphaere-kommt-ozon-vor>
- [36] Machado, A.U., Contri, R.V. Effectiveness and Safety of Ozone Therapy for Dermatological Disorders: A Literature Review of Clinical Trials. Indian J Dermatol, 2022; 67 (4): 479
- [37] Elvis, A.M., Ekta, J.S. Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med, 2011; 2 (1): 66-70
- [38] Müller, W.J. Klinische Studie über die Wirkung der Großen Eigenblutbehandlung mit Ozon auf die Befindlichkeit von Patienten mit Chronischem Müdigkeitssyndrom. 2007. Hohe Medizinische Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Dissertation.
- [39] Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Ozon-Therapie, Ozon-Eigenbluttherapie, Sauerstoff-Ozon-Eigenbluttherapie, Oxyontherapie, Hyperbare Ozontherapie. 2001. Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V.
- [40] CAM-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON. Ozontherapie. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2015. Berlin: DGHO; Letzter Aufruf: 25.04.2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ozontherapie/@@guideline/html/index.html>
- [41] Viebahn-Hänsler, R., León Fernández, O.S., Fahmya, Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. Ozone: Science & Engineering, 2016; 38 (5): 322-345
- [42] Viebahn-Hänsler, R., León Fernández, O.S. Ozon-Sauerstoff Therapie. Ein praktisches Handbuch. Dritte vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Ausgabe als e Book. Iffezheim: Medical Ozone Publisher

- [43] Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung in Prävention und Therapie 2023. letzter Aufruf: 17.05.2023. <https://www.ozongesellschaft.de/>
- [44] Code of Federal Regulations. Title 21 Chapter I Subchapter H Part 801 Subpart H § 801.415 Maximum acceptable level of ozone. 2023. Letzter Aufruf: 17.05.2023. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-H/part-801/subpart-H/section-801.415>
- [45] n.n. Gesellschaft für Ozon- und Sauerstoff-Anwendungen in Medizin und Technik. 2023. Letzter Aufruf: 17.05.2023. Maximum acceptable level of ozone
- [46] Hermanns, P.A., Barufke, C., Mattig, W. GOÄ 2022 Kommentar, IGeL-Abrechnung. 16. Auflage. Hermanns, P.A. (Hrsg.), Berlin: Springer Medizin Verlag GmbH. 2022
- [47] Bundesärztekammer. Individuelle Gesundheitsleistungen – Rechnung nach GOÄ. 2023. Berlin: BÄK; Letzter Aufruf: 17.05.2023. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/aerzte/honorar/goae/goae-ratgeber/1-anwendungsbereich/individuelle-gesundheitsleistungen-rechnung-nach-goae>
- [48] Tirelli, U., Franzini, M., Valdenassi, L., Piscanti, S., Taibi, R., et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021; 25 (18): 5871-5875
- [49] Eisenmenger, W. Zur Ozontherapie. In: Aussenseitermethoden in der Medizin. Ursprünge, Gefahren, Konsequenzen. Oepen, I., Prokop, O. (Hrsg.), Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft. 1986; 195-200
- [50] Serra, M.E.G., Baeza-Noci, J., Abdala, C.V.M., Luisotto, M.M., Bertol, C.D., et al. Clinical effectiveness of medical ozone therapy in COVID-19: the evidence and gaps map. Med Gas Res, 2023; 13 (4): 172-180

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

Andere Population

Hendawy, H.A., Mosallam, W., Abuelnaga, M.E., Sabry, A.M. Old Treatment for a New Disease: Can Rectal Ozone Insufflation Be Used for COVID-19 Management? A Case Report. SN Compr Clin Med, 2021; 3 (6): 1424-1427

Andere Intervention

Tirelli, U., Franzini, M., Valdenassi, L., Pisconti, S., Taibi, R., et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021; 25 (18): 5871-5875

Anhang 2: Recherchestrategien

Recherche in INAHTA

Datum	25.04.23
Datenbank(en)	INAHTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

Suchstrategie

Such-schritt 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	"Ozone"[mh]	15
6	ozone OR ozon*	18
7	#6 OR #5	20
8	#7 AND #4	0

Recherche in PubMed

Datum	25.04.23
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	620

Suchstrategie

Such-schritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	covid-19[mh:noexp] OR sars-cov-2[mh]	224,348
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]	368,444
3	"COVID-19 sequela*" OR (("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2") AND sequela*) OR "post acute sequelae of Sars-CoV-2" OR ("PASC" AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "post acute sequelae of COVID" OR (("post-intensive care syndrome" OR "postintensive care syndrome") AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "post COVID condition*" OR ("PCC" AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "convalescent COVID-19" OR "long haul COVID" OR "COVID long haul*" OR "long COVID" OR "long term COVID" OR "COVID-19 survivor*" OR "post COVID-19 symptom*" OR "chronic	7,779

Such-schritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
	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]))	162,675
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	369,321
6	ozone[mesh:noexp]	17,464
7	ozon*	33,385
8	ozone	30,204
9	#6 OR #7 OR #8	33,385
10	#4 AND #9	631
11	#10 AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	620

Suchschritt 3: PubMed Filter für Long-Covid

Suchschritt 4: PubMed Filter für Covid Treatment

Recherche in Cochrane

Datum	25.04.23
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	28

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	17364
4	{or #1-#3}	17365
5	MeSH descriptor: [Ozone] this term only	393
6	ozon*	1314
7	ozone	1128
8	{or #5-#7}	1314
9	#4 AND #8	39
10	pubmed:an	787813
11	#9 NOT #10 in Cochrane Reviews, Trials	29

Recherche in Epistemonikos

Datum	25.04.23
Datenbank(en)	Epistemonikos (https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	3

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:(ozon* OR ozone) OR abstract:(ozon* OR ozone))) 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:(ozon* OR ozone) OR abstract:(ozon* OR ozone)))) / systematic review / no cochrane / no pmc	8

Recherche in Studienregistern

Datum	25.04.23
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	23

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	covid-19 OR sars-cov-2 ozone	10
2	covid-19 AND ozone OR sars-cov-2 AND ozone	20