

Long COVID – eine Herausforderung für Public Health und Gesundheitsforschung

Im Zusammenhang mit einer vorangegangenen Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) sind zahlreiche gesundheitliche Langzeitfolgen beobachtet worden, welche auch als „Long COVID“ bezeichnet werden. Der Begriff wurde 2020 in Selbsthilfenetzwerken geprägt, die über die sozialen Medien rasch entstanden, nachdem eine zunehmende Anzahl von Personen nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion über anhaltende, stark beeinträchtigende und medizinisch nicht erklärbare Symptome klagte.

Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen umfasst der Begriff „Long COVID“ alle gesundheitlichen Beschwerden, welche direkt im Anschluss an eine akute Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Erkrankung (mindestens vier Wochen nach Symptombeginn) noch vorliegen.¹⁻² Sollten die Beschwerden mit längerem Abstand (in der Regel drei Monate) im Anschluss an eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion über längere Zeit bestehen oder neu auftreten und anderweitig nicht erklärbar sein, wird dies gemäß einer vorläufigen Falldefinition der Weltgesundheitsorganisation (WHO)³ auch als „Post-COVID-19-Syndrom“ bezeichnet. Die Falldefinition der WHO stellt eine Arbeitsdefinition dar, die den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse reflektiert und zukünftig entsprechend an neu verfügbare Evidenz angepasst wird. Sie bezieht sich zudem auf Erwachsene, da die Datenlage zu Long COVID bei Kindern und Jugendlichen noch sehr eingeschränkt ist.

Krankheitsbild und mögliche Ursachen von Long COVID

Nach bisherigen Erkenntnissen aus klinischen und epidemiologischen Studien umfasst Long COVID eine Vielzahl an körperlichen, kognitiven und psychischen Symptomen, welche mit Einschränkungen der Funktions- und Leistungsfähigkeit im Alltag sowie der Lebensqualität der Betroffenen einhergehen.⁴⁻⁶ Die Symptome können allein oder in

Kombination auftreten, unterschiedlich lang anhalten und unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Bislang lässt sich daher kein einheitliches Krankheitsbild abgrenzen.

Die am häufigsten berichteten gesundheitlichen Beschwerden lassen sich in epidemiologischen Analysen den folgenden Symptomkomplexen zuordnen:

- a) Erschöpfung und eingeschränkte Belastbarkeit (sog. Fatigue), Muskelschwäche und -schmerzen, Depressions- und Angstsymptome;
- b) kognitive Beeinträchtigungen wie z. B. Konzentrations- und Gedächtnisprobleme (sog. *Brain Fog*) und
- c) anhaltende respiratorische Beschwerden wie Kurzatmigkeit und persistierender Husten.⁷

Auch ein Symptomkomplex, der Ähnlichkeit mit dem chronischen Erschöpfungssyndrom Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)⁸⁻⁹ aufweist, ist im Zusammenhang mit Long COVID beobachtet worden.¹⁰⁻¹¹ Schwere chronische Beeinträchtigungen der körperlichen und psychischen Funktionsfähigkeit und eine ausgeprägte Verschlechterung nach leichter körperlicher Belastung sind charakteristisch für das Krankheitsbild einer ME/CFS und gehen mit einschneidenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und sozialen Teilhabe einher.¹¹

Darüber hinaus sind auch neu aufgetretene Organkomplikationen und chronische nicht-übertragbare Krankheiten in Zusammenhang mit einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion beobachtet worden – wie etwa Verschlechterungen der Lungen- oder Nierenfunktion, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und neurologische Manifestationen.¹²⁻¹⁷

Die Long COVID zugrunde liegenden Ursachen und Krankheitsmechanismen sind noch unzureichend verstanden.¹⁸⁻¹⁹ Postinfektiöse Syndrome mit ähnlichen Beschwerdebildern sind nach Infektio-

nen mit anderen Viren beschrieben worden (z. B. Epstein-Barr-Virus (EBV), Influenzaviren, SARS-CoV-1 und Ebolavirus) und im Anschluss an frühere Pandemien gehäuft aufgetreten.^{19–21} Die Größenordnung der COVID-19-Pandemie hat diese Zusammenhänge in den Fokus der Gesundheits- und Grundlagenforschung gerückt und den großen Forschungsbedarf deutlich gemacht. Mittlerweile gibt es Hinweise darauf, dass chronische Entzündungen und Verschlüsse der kleinen Gefäße (Mikrothromben), eine EBV-Aktivierung sowie Autoimmunprozesse an der Entstehung gesundheitlicher Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion beteiligt sein können. Immunreaktionen nach Virusinfektionen spielen nach bisherigen Erkenntnissen ebenso eine sehr wichtige Rolle.¹⁸

Unter anderem aufgrund der noch unklaren Pathomechanismen und der Vielfalt der möglichen Manifestationen erfolgt die Behandlung von Long COVID symptomorientiert. Einen ersten diagnostisch-therapeutischen Leitfaden bietet die S1-Leitlinie Long/Post-COVID.² Eine wesentliche Rolle spielen z. B. gezielte physiotherapeutische Maßnahmen; eine spezifische pharmazeutische Behandlung existiert derzeit nicht.

Die S1-Leitlinie zu Long/Post-COVID weist auch auf die Schwierigkeiten einer Abgrenzung zwischen dem sog. *Post-Intensive-Care-Syndrome* (PICS) und Long COVID bei Patientinnen und Patienten mit gesundheitlichen Langzeitfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung infolge von COVID-19 hin.² Auch nach intensivmedizinischer Behandlung können demnach anhaltende muskuläre Schwäche, kognitive und emotionale Störungen auftreten und zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe der Betroffenen führen.²² Bei etwa drei Viertel der Menschen, die wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt und beatmet werden mussten, sind die Kriterien eines PICS erfüllt.²³

Häufigkeit von Long COVID

Angaben zur Häufigkeit von Long COVID variieren sehr stark – je nach Datenbasis, Falldefinition, Zusammensetzung der Studienpopulation (z. B. nach Alter, Grunderkrankungen und Schwere der

COVID-19-Erkrankung) und Studienmethodik (wie z. B. Zeitraum der Nachbeobachtung und Anzahl der erfassten gesundheitlichen Beeinträchtigungen). Es ist daher bisher nicht möglich, sicher abzuschätzen, wie häufig Long COVID nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftritt. Hauptgrund hierfür ist, dass das Krankheitsbild nach wie vor nur unzureichend verstanden ist.²⁴ Darüber hinaus fehlt es vor allem an bevölkerungsrepräsentativen, kontrollierten Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit, die einen Vergleich von Menschen mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion ermöglichen. Eine systematische Bestandsaufnahme der bisher veröffentlichten Studien zu Long COVID wurde vom Robert Koch-Institut (RKI) in Zusammenarbeit mit externen Kooperationspartnern erarbeitet.²⁵

Eine aktuelle, sehr gut kontrollierte niederländische Studie zu Long COVID-Symptomen bei Erwachsenen zeigt, dass bei einem von acht mit SARS-CoV-2 infizierten Erwachsenen mit dem Auftreten von Long COVID-Symptomen zu rechnen ist.²⁶ Diese Studie führte nicht nur eine Kontrollgruppe nicht infizierter Vergleichspersonen mit, sondern berücksichtigte auch mögliche Symptombelastungen vor der Infektion.

Internationale systematische Übersichtsarbeiten zeigen zudem, dass die Häufigkeit von Long COVID bei Erwachsenen, die aufgrund von COVID-19 im Krankenhaus behandelt werden mussten, deutlich höher liegt als bei Personen mit milden oder symptomarmen Verläufen.^{5,27} Dies zeigt sich auch anhand einer systematischen, globalen Analyse: So wurde die Prävalenz für Long COVID-Symptome drei Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion mit intensivmedizinischer Behandlung auf 43,1 % geschätzt, bei Hospitalisierten ohne intensivmedizinische Behandlung auf 27,5 % und bei Nicht-Hospitalisierten auf 5,7%.⁷

Darüber hinaus gibt es erste Hinweise darauf, dass sich die Häufigkeit von Long COVID je nach Virusvariante unterscheidet, wonach das Risiko für Long COVID nach einer Omikron-Infektion geringer zu sein scheint als bei anderen Erregern.^{28–30} Dies spiegelt sich auch anhand von Abrechnungsdaten der Krankenkassen in Deutschland wider.³¹ Eine aktuelle Auswertung von Daten der AOK zeigt, dass bei

der Delta-Variante 6,3 % der erwerbstätigen Versicherten wegen Long COVID krankgeschrieben waren, wohingegen es in der seit Frühjahr 2022 durch Omikron dominierten Krankheitswelle lediglich 2,1 % der an COVID-19 erkrankten Versicherten waren. Neben einem dokumentierten Post-COVID-19-Zustand wurde hier auch Arbeitsunfähigkeit aufgrund von COVID-19 berücksichtigt, wenn die Krankschreibung länger als 4 Wochen andauerte. Es gilt jedoch die Einschränkung, dass unklar ist, mit welcher Vollständigkeit und Kodierqualität die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte eine akute COVID-19-Erkrankung sowie Post-COVID-19-Zustände dokumentieren.

Long COVID bei Kindern und Jugendlichen

Auch Kinder und Jugendliche können von Long COVID betroffen sein – allerdings ist die Häufigkeit im Vergleich zu Erwachsenen insgesamt geringer. So berichtet ein aktuelles Umbrella-Review Häufigkeiten für Long COVID von 2–3,5 % bei überwiegend nicht hospitalisierten Kindern.⁵ Auch anhand einer Analyse von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland zeigt sich, dass Kinder und Jugendliche zwar ebenso wie Erwachsene von Long COVID betroffen sind, allerdings weniger häufig und mit teilweise unterschiedlichen Beschwerdebildern.¹⁶

Die Datenlage zu Long COVID ist jedoch insbesondere bei Kindern und Jugendlichen nach wie vor sehr eingeschränkt, sodass keine präzisen Prävalenzschätzungen möglich sind.^{24,32–33} Zudem stellt die Abgrenzung von indirekten Pandemiefolgen bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Herausforderung dar. In den wenigen bevölkerungsbezogenen Studien, die eine Vergleichsgruppe nicht infizierter Kinder und Jugendlicher mitführen, kommen einzelne Long COVID-typische Symptome in beiden Gruppen vor – allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Häufigkeit für das Vorliegen multipler Symptome bei infizierten Kindern und Jugendlichen höher ist.^{32,34–35} Darüber hinaus ist es wichtig herauszufinden, welche anhaltenden Beschwerden in verschiedenen Entwicklungsphasen im Fokus stehen.

Dauer von Long COVID

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen gibt es Hinweise für einen Rückgang von Long COVID-Symptomen über die Zeit.^{27–28,36–38} Dennoch können Long COVID-Symptome auch noch sechs bis 12 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion sowohl den allgemeinen Gesundheitszustand als auch die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen.⁶ Darüber hinaus zeigen sich Unterschiede je nach Schwere der vorangegangenen COVID-19-Erkrankung: Bei der Hälfte der nicht hospitalisierten Erwachsenen bildeten sich Long COVID-Symptome innerhalb von vier Monaten zurück.⁷ Bei Personen, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt werden mussten, dauerte die Rückbildung hingegen etwa neun Monate (Median). Bei insgesamt 15,1 % der Menschen mit Long COVID bestanden die Beschwerden auch noch nach einem Jahr. Dringender Forschungsbedarf besteht demnach insbesondere im Hinblick auf bleibende gesundheitliche Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion und deren Auswirkung auf Lebensqualität, die alltägliche Funktionsfähigkeit sowie den medizinischen Versorgungsbedarf der Erkrankten.

Risiko und Schutzfaktoren für Long COVID

Mit großer Übereinstimmung wurde in bisherigen klinischen und epidemiologischen Studien immer wieder gezeigt, dass Long COVID auch nach mild verlaufenden oder symptomarmen SARS-CoV-2-Infektionen auftreten kann. Dennoch erhöht ein schwererer COVID-19-Verlauf das Risiko für Long COVID. Dies spiegelt sich auch in den vergleichsweise hohen Prävalenzschätzungen für Patientinnen und Patienten wider, die wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert werden mussten. Neben der Schwere der COVID-19-Erkrankung haben insbesondere vorbestehende Erkrankungen und Gesundheitsrisiken einen Einfluss auf das Risiko für Long COVID – dies gilt sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.^{5,27,32,38} Darüber hinaus sind Mädchen und Frauen deutlich häufiger von Long COVID betroffen als Jungen und Männer.^{7,39} Zudem scheinen Erwachsene im jüngeren und mittleren Lebensalter (darunter Frauen mehr als Männer) häufiger Long COVID zu entwickeln als Kinder und Jugendliche sowie ältere Men-

schen.^{5,7,40} Unter Kindern und Jugendlichen scheinen Teenager deutlich häufiger betroffen zu sein als jüngere Kinder.³² Die Datenlage ist jedoch insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sowie bei älteren Menschen sehr eingeschränkt.^{28,35,40–41}

Der beste Schutz vor Long COVID ist die Vermeidung einer SARS-CoV-2-Infektion. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine vollständige COVID-19-Impfung die Häufigkeit und Ausprägung von Long COVID-Symptomen nach einer Durchbruchinfektion mildert.^{42–43} Der Impffortschritt mag sich daher auch auf Prävalenzschätzungen zu Long COVID auswirken. Die wenigen Studien, die diese Fragestellung unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe untersucht haben, sind jedoch methodisch sehr heterogen.

Fazit

Mit Fortschreiten der Pandemie rückt Long COVID nicht nur für die Public-Health- und Gesundheitsforschung zunehmend in den Blickpunkt, sondern

stellt auch die Gesundheitsversorgung in Deutschland vor eine besondere Herausforderung. Da es sich um ein neues, komplexes Krankheitsbild handelt, ist noch nicht sicher abzuschätzen, wie häufig Long COVID ist, wer besonders gefährdet ist, in welchem Ausmaß Betroffene Einschränkungen ihrer Lebensqualität sowie ihrer alltäglichen Funktionsfähigkeit erleben, welche Behandlung für wen gut geeignet ist und wie groß der Anteil der Personen mit Long COVID ist, der bleibende Auswirkungen mit sich tragen wird. Long COVID hat zudem deutlich gemacht, wie wichtig die Erforschung postinfektöser Syndrome ist, um erkrankten Patientinnen und Patienten besser zu helfen und in zukünftigen Pandemien auch die Prävention von gesundheitlichen Langzeitfolgen bei der Abwägung von Maßnahmen mit berücksichtigen zu können.

Weitere Informationen zu Long COVID sowie eine Übersicht über Aktivitäten des RKI finden sich auf der Long COVID-Homepage des RKI (www.rki.de/long-covid).

Literatur

- 1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NICE Guideline NG188) 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33555768> (accessed 11.11.2021).
- 2 Koczulla, A.; Ankermann, T.; Behrends, U.; Berlit, P.; Berner, R.; Böing, S.; Brinkmann, F.; Frank, U.; Franke, C.; Glöckl, R.; Gogoll, C.; Häuser, W.; Hohberger, B.; Huber, G.; Hummel, T.; Köllner, V.; Krause, S.; Kronsbein, J.; Maibaum, T.; Otto-Thöne, A.; Pecks, U.; Peters, E.; Peters, S.; Pfeifer, M.; Platz, T.; Pletz, M.; Powitz, F.; Rabe, K.; Scheibenbogen, C.; Schneider, D.; Stallmach, A.; Stegbauer, M.; Tenenbaum, T.; Töpfner, N.; von Versen-Höynck, F.; Wagner, H.; Waller, C.; Widmann, C.; Winterholler, C.; Wirtz, H.; Zwick, R. AWMF S1-Leitlinie Long/Post-COVID AWMF-Register Nr. 020/027 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-027l_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf (accessed 17.8.2022).
- 3 WHO A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
- 4 de Oliveira Almeida, K.; Nogueira Alves, I. G.; de Queiroz, R. S.; de Castro, M. R.; Gomes, V. A.; Santos Fontoura, F. C.; Brites, C.; Neto, M. G., A systematic review on physical function, activities of daily living and health-related quality of life in COVID-19 survivors. *Chronic illness* 2022, 17423953221089309.

- 5 Nittas, V.; Gao, M.; West, E. A.; Ballouz, T.; Menges, D.; Wulf Hanson, S.; Puhan, M. A., Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public health reviews* 2022, 43, 1604501.
- 6 Peter, R. S.; Nieters, A.; Kräusslich, H.-G.; Brockmann, S. O.; Göpel, S.; Kindle, G.; Merle, U.; Steinacker, J. M.; Rothenbacher, D.; Kern, W. V., Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ* 2022, 379, e071050.
- 7 Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, 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.
- 8 Charité Fatigue Centrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin Das Fatigue Centrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. <https://cfc.charite.de/> (accessed 31.10.2022).
- 9 Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V. Was ist Long COVID? Postvirales Syndrom nach einer SARS-CoV-2-Infektion. <https://www.mecfs.de/long-covid/> (accessed 31.10.2022).
- 10 Wong, T. L.; Weitzer, D. J., Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2021, 57 (5).
- 11 Kedor, C.; Freitag, H.; Meyer-Arndt, L.; Wittke, K.; Hanitsch, L. G.; Zoller, T.; Steinbeis, F.; Haffke, M.; Rudolf, G.; Heidecker, B.; Bobbert, T.; Spranger, J.; Volk, H. D.; Skurk, C.; Konietschke, F.; Paul, F.; Behrends, U.; Bellmann-Strobl, J.; Scheibenbogen, C., A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nature Communications* 2022, 13 (1), 5104.
- 12 Al-Aly, Z.; Xie, Y.; Bowe, B., High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021, 594 (7862), 259-264.
- 13 Crook, H.; Raza, S.; Nowell, J.; Young, M.; Edison, P., Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021, 374, n1648.
- 14 Greer, N.; Bart, B.; Billington, C. J.; Diem, S. J.; Ensrud, K. E.; Kaka, A.; Klein, M.; Melzer, A. C.; Reule, S.; Shaikat, A.; Sheets, K.; Starks, J.; Varde-ny, O.; McKenzie, L.; Stroebel, B.; Macdonald, R.; Sowerby, K.; Duan-Porter, W.; Wilt, T. J., COVID-19 postacute care major organ damage: a systematic review. *BMJ open* 2022, 12 (8), e061245.
- 15 Nalbandian, A.; Sehgal, K.; Gupta, A.; Madhavan, M. V.; McGroder, C.; Stevens, J. S.; Cook, J. R.; Nordvig, A. S.; Shalev, D.; Sehwat, T. S.; Ahluwalia, N.; Bikdeli, B.; Dietz, D.; Der-Nigoghossian, C.; Liyanage-Don, N.; Rosner, G. F.; Bernstein, E. J.; Mohan, S.; Beckley, A. A.; Seres, D. S.; Choueiri, T. K.; Uriel, N.; Ausiello, J. C.; Accili, D.; Freedberg, D. E.; Baldwin, M.; Schwartz, A.; Brodie, D.; Garcia, C. K.; Elkind, M. S. V.; Connors, J. M.; Bilezikian, J. P.; Landry, D. W.; Wan, E. Y., Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* 2021, 27 (4), 601-615.
- 16 Roessler, M.; Tesch, F.; Batram, M.; Jacob, J.; Loser, F.; Weidinger, O.; Wende, D.; Vivirito, A.; Toepfner, N.; Seifert, M.; Nagel, O.; König, C.; Jucknewitz, R.; Armann, J. P.; Berner, R.; Treskova-Schwarzbach, M.; Hertle, D.; Scholz, S.; Stern, S.; Ballesteros, P.; Baßler, S.; Bertele, B.; Repschläger, U.; Richter, N.; Riederer, C.; Sobik, F.; Schramm, A.; Schulte, C.; Wieler, L.; Walker, J.; Scheidt-Nave, C.; Schmitt, J., Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19. *medRxiv* 2021, 2021.10.21.21265133.
- 17 Xu, E.; Xie, Y.; Al-Aly, Z., Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nature Medicine* 2022.
- 18 Su, Y.; Yuan, D.; Chen, D. G.; Ng, R. H.; Wang, K.; Choi, J.; Li, S.; Hong, S.; Zhang, R.; Xie, J.; Kornilov, S. A.; Scherler, K.; Pavlovitch-Bedzyk, A. J.; Dong, S.; Lausted, C.; Lee, I.; Fallen, S.; Dai, C. L.; Baloni, P.; Smith, B.; Duvvuri, V. R.; Anderson, K. G.; Li, J.; Yang, F.; Duncombe, C. J.; McCulloch, D. J.; Rostomily, C.; Troisch, P.; Zhou, J.; Mackay, S.; DeGottardi, Q.; May, D. H.; Taniguchi, R.; Gittelman, R. M.; Klinger, M.; Snyder, T. M.; Roper, R.; Wojciechowska, G.; Murray, K.; Edmark, R.; Evans, S.; Jones, L.; Zhou, Y.; Rowen, L.; Liu, R.; Chour, W.; Algren, H. A.; Berrington, W. R.; Wallick, J. A.; Cochran, R. A.; Micikas, M. E.; Unit, I. S.-S. C.-B.; Wrin, T.; Petropoulos, C. J.; Cole, H. R.; Fischer, T. D.; Wei, W.; Hoon, D. S. B.; Price, N. D.; Subramanian, N.; Hill, J. A.; Hadlock, J.; Magis, A. T.; Ribas, A.; Lanier, L. L.; Boyd, S. D.; Bluestone, J. A.; Chu, H.; Hood, L.; Gottardo, R.; Greenberg, P. D.; Davis, M. M.; Goldman, J. D.; Heath, J. R., Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 2022, 185 (5), 881-895 e20.

- 19 Choutka, J.; Jansari, V.; Hornig, M.; Iwasaki, A., Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 2022, 28 (5), 911-923.
- 20 Ahmed, H.; Patel, K.; Greenwood, D. C.; Halpin, S.; Lewthwaite, P.; Salawu, A.; Eyre, L.; Breen, A.; O'Connor, R.; Jones, A.; Sivan, M., Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2020, 52 (5), jrm00063.
- 21 Honigsbaum, M.; Krishnan, L., Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet (London, England)* 2020, 396 (10260), 1389-1391.
- 22 Rawal, G.; Yadav, S.; Kumar, R., Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *Journal of translational internal medicine* 2017, 5 (2), 90-92.
- 23 Nanwani-Nanwani, K.; López-Pérez, L.; Giménez-Esparza, C.; Ruiz-Barranco, I.; Carrillo, E.; Arellano, M. S.; Díaz-Díaz, D.; Hurtado, B.; García-Muñoz, A.; Relucio, M. Á.; Quintana-Díaz, M.; Úrbez, M. R.; Saravia, A.; Bonan, M. V.; García-Río, F.; Testillano, M. L.; Villar, J.; García de Lorenzo, A.; Añón, J. M., Prevalence of post-intensive care syndrome in mechanically ventilated patients with COVID-19. *Scientific reports* 2022, 12 (1), 7977.
- 24 Long COVID and kids: more research is urgently needed. *Nature* 2022, 602 (7896), 183.
- 25 Franco, J. V. A.; Garegnani, L. I.; Oltra, G. V.; Metzendorf, M. I.; Trivisonno, L. F.; Sgarbossa, N.; Ducks, D.; Heldt, K.; Mumm, R.; Barnes, B.; Scheidt-Nave, C., Long-Term Health Symptoms and Sequelae Following SARS-CoV-2 Infection: An Evidence Map. *Int J Environ Res Public Health* 2022, 19 (16).
- 26 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. *The Lancet* 2022, 400 (10350), 452-461.
- 27 Flatby, A.; Himmels, J.; Brurberg, K.; Gravningen, K. COVID-19-EPIDEMIC: COVID-19: Post COVID-19 condition – a rapid review. <https://www.fhi.no/en/publ/2022/COVID-19-Post-COVID-19-condition-new/> (accessed 28.10.2022).
- 28 Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/alldatarelatingtoprevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk>.
- 29 Antonelli, M.; Pujol, J. C.; Spector, T. D.; Ourselin, S.; Steves, C. J., Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* 2022, 399 (10343), 2263-2264.
- 30 Morioka, S.; Tsuzuki, S.; Suzuki, M.; Terada, M.; Akashi, M.; Osanai, Y.; Kuge, C.; Sanada, M.; Tanaka, K.; Maruki, T.; Takahashi, K.; Saito, S.; Hayakawa, K.; Teruya, K.; Hojo, M.; Ohmagari, N., Post COVID-19 condition of the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2022, 28 (11), 1546-1551.
- 31 Deutsches Ärzteblatt. Long COVID oder Post COVID: Lange krankheitsbedingte Ausfallzeiten 2022. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/137395/Long-COVID-oder-Post-COVID-Lange-krankheitsbedingte-Ausfallzeiten> (accessed 14.09.2022).
- 32 Behnood, S. A.; Shafran, R.; Bennett, S. D.; Zhang, A. X. D.; O'Mahoney, L. L.; Stephenson, T. J.; Ladhani, S. N.; DeStavola, B. L.; Viner, R. M.; Swann, O. V., Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *Journal of Infection* 2021.
- 33 Hirt, J.; Janiaud, P.; Gloy, V. L.; Schandelmaier, S.; Pereira, T. V.; Contopoulos-Ioannidis, D.; Goodman, S. N.; Ioannidis, J.; Munkholm, K.; Hemkens, L. G., Robustness of reported postacute health outcomes in children with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Archives of disease in childhood* 2022, archdischild-2022-324455.
- 34 Pellegrino, R.; Chiappini, E.; Licari, A.; Galli, L.; Marseglia, G. L., Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2022, 1-15.
- 35 Zimmermann, P.; Pittet, L. F.; Curtis, N., Long covid in children and adolescents. *Bmj* 2022, 376, o143.
- 36 Borch, L.; Holm, M.; Knudsen, M.; Ellermann-Eriksen, S.; Hagstroem, S., Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr* 2022.

- 37 Molteni, E.; Sudre, C. H.; Canas, L. S.; Bhopal, S. S.; Hughes, R. C.; Antonelli, M.; Murray, B.; Kläser, K.; Kerfoot, E.; Chen, L.; Deng, J.; Hu, C.; Selvachandran, S.; Read, K.; Capdevila Pujol, J.; Hammers, A.; Spector, T. D.; Ourselin, S.; Steves, C. J.; Modat, M.; Absoud, M.; Duncan, E. L., Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2021.
- 38 Thompson, E. J.; Williams, D. M.; Walker, A. J.; Mitchell, R. E.; Niedzwiedz, C. L.; Yang, T. C.; Huggins, C. F.; Kwong, A. S. F.; Silverwood, R. J.; Di Gessa, G.; Bowyer, R. C. E.; Northstone, K.; Hou, B.; Green, M. J.; Dodgeon, B.; Doores, K. J.; Duncan, E. L.; Williams, F. M. K.; Steptoe, A.; Porteous, D. J.; McEachan, R. R. C.; Tomlinson, L.; Goldacre, B.; Patalay, P.; Ploubidis, G. B.; Katikireddi, S. V.; Tilling, K.; Rentsch, C. T.; Timpson, N. J.; Chaturvedi, N.; Steves, C. J., Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 2022, 13 (1), 3528.
- 39 Sylvester, S. V.; Rusu, R.; Chan, B.; Bellows, M.; O'Keefe, C.; Nicholson, S., Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. *Current medical research and opinion* 2022, 1-9.
- 40 Prampart, S.; Le Gentil, S.; Bureau, M. L.; Macchi, C.; Leroux, C.; Chapelet, G.; de Decker, L.; Rouaud, A.; Boureau, A. S., Functional decline, long term symptoms and course of frailty at 3-months follow-up in COVID-19 older survivors, a prospective observational cohort study. *BMC geriatrics* 2022, 22 (1), 542.
- 41 Lopez-Leon, S.; Wegman-Ostrosky, T.; Ayuzo del Valle, N. C.; Perelman, C.; Sepulveda, R.; Rebolledo, P. A.; Cuapio, A.; Villapol, S., Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Scientific reports* 2022, 12 (1), 9950.
- 42 Bauernfeind, S.; Schmidt, B., Stellenwert der COVID-19-Impfung im Kontext von Long-COVID. *Die Innere Medizin* 2022, 63 (8), 840-850.
- 43 Notarte, K. I.; Catahay, J. A.; Velasco, J. V.; Pastrana, A.; Ver, A. T.; Pangilinan, F. C.; Peligro, P. J.; Casimiro, M.; Guerrero, J. J.; Gellaco, M. M. L.; Lippi, G.; Henry, B. M.; Fernández-de-Las-Peñas, C., Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EclinicalMedicine* 2022, 53, 101624.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Julia Nübel | ^{a)} Dr. Giselle Sarganas | ^{b)} Dr. Agata Mikolajewska | ^{c)} John Gubernath | ^{a)} Denise Ducks | ^{a)} Katharina Heldt | ^{a)} Maria Silva de Almeida | ^{d)} Dr. Ulfert Hapke | ^{e)} Prof. Dr. Walter Haas | ^{a)} Dr. Christina Poethko-Müller | ^{a)} Dr. Christa Scheidt-Nave

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 2 Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, FG 25 Körperliche Gesundheit

^{b)} Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS), Fachgebiet ZBS7 – Strategie und Einsatz, Sachgebiet ZBS 7.1 – Klinisches und seuchenhygienisches Management

^{c)} Robert Koch-Institut, Projektgruppe 1: Risikokommunikation

^{d)} Robert Koch-Institut, Abt. 2 Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, FG 26 Psychische Gesundheit

^{e)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Korrespondenz: NuebelJ@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Nübel J, Sarganas G, Mikolajewska A, Gubernath J, Ducks D, Heldt K, Silva de Almeida M, Hapke U, Haas W, Poethko-Müller C, Scheidt-Nave C: Long COVID – eine Herausforderung für Public Health und Gesundheitsforschung

Epid Bull 2022;44:3-9 | DOI 10.25646/10753

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.