

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Alexander Katalinic

in Zusammenarbeit mit

dem Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei  
Pflegeberufen (CVcare) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Leitung: Prof. Dr. Albert Nienhaus

---

**Einflussfaktoren auf den Verlauf von Symptomen im  
Rahmen von Post-COVID-19 – eine Follow-up-Studie  
unter Beschäftigten im Gesundheitsdienst und in der  
Wohlfahrtspflege**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**- Aus der Sektion Medizin –**

Vorgelegt von

**Lara Antonia Steinke**

aus Hamburg

Lübeck 2025

1. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Matthias Bethge

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Albert Nienhaus

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jost Steinhäuser

Tag der mündlichen Prüfung: 29.09.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.09.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	1
<b>1 Einleitung</b> .....	2
<b>2 Material und Methoden</b> .....	9
2.1 Studiendesign und Setting .....	9
2.2 Teilnehmende .....	9
2.3 Variablen und Datenquellen .....	10
2.4 Statistische Analysen .....	11
<b>3 Ergebnisse</b> .....	15
3.1 Allgemeine Angaben .....	16
3.2 Akuterkrankung .....	16
3.3 Persistierende Symptome .....	19
3.4 Survivalanalyse .....	21
3.5 Impfung und Relaps .....	26
3.6 Reinfektionen .....	26
3.7 Non-Responder-Analyse .....	28
3.8 Dropout-Analyse .....	28
<b>4 Diskussion</b> .....	29
4.1 Hauptergebnisse .....	29
4.2 Symptomprävalenz .....	29
4.3 Symptomverlauf .....	32
4.4 Spezifische Symptome .....	32
4.5 Verlauf von Symptomen .....	35
4.6 Einflussfaktoren ohne Bezug zur akuten COVID-19-Erkrankung .....	36
4.7 Einflussfaktoren mit Bezug zur akuten COVID-19-Erkrankung .....	38
4.8 Einfluss von Reinfektionen, Impfungen und Virusvarianten .....	39
4.9 Folgen von anhaltenden Symptomen .....	39

4.10	Stärken und Limitationen .....	40
4.11	Erkenntnisgewinn aus dieser Arbeit .....	42
4.12	Ausblick auf die weitere Forschung .....	42
4.13	Schlussfolgerung .....	42
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Zeitschriftenartikel</b> .....	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Auszeichnungen</b> .....	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>45</b>
	<b>Anhänge</b> .....	<b>56</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>62</b>
	<b>Eigenleistungen der Doktorandin</b> .....	<b>63</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACE</b>	Angiotensinkonvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme)
<b>ARDS</b>	Akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BGW</b>	Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>COVID-19</b>	Coronavirus Disease 2019
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IQR</b>	Interquartilsabstand (Interquartile Range)
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>ME/CFS</b>	Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom
<b>MERS-CoV</b>	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
<b>PCR</b>	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
<b>PICS</b>	Post-Intensive-Care-Syndrom
<b>PTBS</b>	Posttraumatische Belastungsstörung
<b>SARS-CoV-2</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
<b>SD</b>	Standardabweichung (Standard Deviation)
<b>STROBE</b>	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

# 1 Einleitung

Mit mehr als sieben Millionen Toten und mehr als 775 Millionen Fällen weltweit war und ist die Coronapandemie eine der größten gesundheitlichen, aber auch gesellschaftlichen Herausforderung des 21. Jahrhunderts [1]. Allein in Deutschland hat die Pandemie mehr als 183 000 Tote gefordert [2], es kam zu Schulschließungen und zeitweise wurde das gesellschaftliche Leben in sogenannten Lockdowns komplett heruntergefahren. Zwar hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den globalen Gesundheitsnotstand, den sie am 11. März 2020 infolge des Infektionsgeschehens mit dem neuartigen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) ausgerufen hatte, am 5. Mai 2023 für beendet erklärt [3], die gesellschaftlichen und gesundheitlichen Folgen der Pandemie dauern jedoch bis heute an.

Eine Infektion mit dem neuartigen Virus SARS-CoV-2 wurde erstmalig im Dezember 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan beschrieben [4]. Wie auch SARS-CoV und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) gehört SARS-CoV-2 zu der Gruppe der Coronaviren und wird hauptsächlich über Tröpfchen und Aerosole übertragen. Über die Bindung an das angiotensinkonvertierende Enzym 2 (ACE-2) gelangt SARS-CoV-2 in die Wirtszellen der Atemwege, aber auch anderer Organe wie Gefäße, Herz, Darm oder Niere [5, 6]. Von den Infektionen mit SARS-CoV-2 verlaufen schätzungsweise 40 % asymptomatisch, insgesamt 90 % verlaufen unkompliziert [7]. Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) betrifft hauptsächlich die Atemwege, kann aber zu Symptomen und Schäden in diversen Organsystemen führen. Die häufigsten Symptome sind Husten, Schnupfen, Fieber, Halsschmerzen sowie Kopf- und Gliederschmerzen [8]. Gerade bei frühen Virusvarianten traten auch gehäuft Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns auf [9]. Replikationsfähige Viren sind nasopharyngeal bis zu vier Wochen nach Symptombeginn nachweisbar [10].

Durch Mutationen im viralen Genom haben sich verschiedene Virusvarianten von SARS-CoV-2 entwickelt, die sich zum Teil in ihren Eigenschaften wie der Übertragbarkeit oder Virulenz unterscheiden. So können beispielsweise Mutationen im Spike-Protein die Schutzwirkung von Impfstoffen beeinträchtigen [11]. Als

„besorgniserregende Varianten (Variants of Concern)“ werden von der WHO Virusvarianten mit Einfluss auf die Epidemiologie und damit den Pandemieverlauf kategorisiert [11]. Dies gilt unter anderem für die Alpha-Variante, die ab März 2021 für einen Großteil der SARS-CoV-2-Infektionen verantwortlich war, für die Delta-Variante, die ab Juni 2021 dominant war und die Omikron-Variante, die ab Januar 2022 das Pandemiegeschehen bestimmte [12–14].

Weniger als ein Jahr nach der ersten Beschreibung von SARS-CoV-2 wurde am 21. Dezember 2020 der erste Impfstoff in Deutschland zugelassen [15]. Es folgte eine beispiellose Impfkampagne. Waren Anfang Februar 2021 ca. zwei Millionen Menschen in Deutschland mindestens einmal geimpft, waren es im Januar 2022 fast 63 Millionen, sodass im April 2023 über 85 % der über 18-jährigen Personen in Deutschland grundimmunisiert waren [16]. Für medizinische und pflegerische Einrichtungen bestand zwischen März und Dezember 2022 eine einrichtungsbezogene Impfpflicht [4].

Während in vielen Berufsgruppen durch das Arbeiten im Homeoffice und eine weitestgehende Isolation im Alltag Ansteckungen vermieden wurden, waren Arbeitende im Gesundheitsdienst bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten, insbesondere der an COVID-19 erkrankten, einer besonders großen Ansteckungsgefahr ausgesetzt. Im Vergleich zu anderen Berufen war Gesundheitspersonal daher besonders häufig mit SARS-CoV-2 infiziert und besonders häufig von berufsbezogenen Infektionen betroffen [17, 18]. Berufsbezogene symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen sind in Deutschland an die gesetzliche Unfallversicherung zu melden. Die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) ist die zuständige gesetzliche Unfallversicherung für Angestellte von nicht staatlichen Einrichtungen des Gesundheitswesens und der Wohlfahrtspflege. Während vor der Pandemie bei der BGW jährlich durchschnittlich ca. 12 000 Verdachtsanzeigen über Berufskrankheiten eingingen, wurden im Jahr 2022 allein 227 000 beruflich bedingte COVID-19-Fälle gemeldet [19]. Damit entfielen auf die BGW rund 75 % aller an Unfallversicherungen gemeldeten beruflich bedingten COVID-19-Fälle in Deutschland [19]. Das Risiko für schwere COVID-19-Verläufe ist bei Erwerbstätigen aufgrund des Alters und des Healthy-Worker-Effekts im Vergleich zur

Allgemeinbevölkerung geringer [5]. Im Jahr 2020 lag der Anteil der stationären Behandlungen an den der BGW gemeldeten COVID-19-Verdachtsfällen bei 5,0 %, der Anteil von tödlichen Verläufen bei 0,15 %. Im Verlauf der Pandemie sanken diese Anteile auf 3,4 % bzw. 0,10 % im Jahr 2021 und auf 0,2 % bzw. 0,01 % im Jahr 2022 [5]. Reinfektionen traten in den ersten Pandemie Jahren relativ selten auf, mit der Verbreitung der Omikron-Variante stieg ihre Häufigkeit jedoch stark an. Im Dezember 2021 übertrafen bei Arbeitenden im Gesundheitswesen die Reinfektionsraten erstmals die Primärinfektionsraten. Dabei war Gesundheitspersonal deutlich häufiger von Reinfektionen betroffen als die Allgemeinbevölkerung [20].

Wie es schon bei anderen Viren beobachtet wurde [21, 22], kann eine SARS-CoV-2-Infektion jedoch nicht nur zu einer akuten Erkrankung führen, sondern auch über Wochen bis Jahre anhaltende Beschwerden zur Folge haben. Erste Berichte über anhaltende Gesundheitseinschränkungen nach einer SARS-CoV-2-Infektion gab es schon früh in der Pandemie von Betroffenen, die sich selbst als „Long-Haulers“ bezeichneten [23]. Andere in der Literatur genutzte Begriffe sind Long COVID, post-akute Folgen von COVID-19 (Post-acute sequelae of COVID-19, PASC) oder Post-COVID-19-Syndrom. Die WHO definiert Post-COVID-19 als mindestens zwei Monate anhaltende, drei Monate nach einer bestätigten oder wahrscheinlichen SARS-CoV-2-Infektion bestehende und nicht anders zu erklärende Symptome, die sich im Allgemeinen auf den Tagesablauf auswirken. Diese können nach einer anfänglichen Genesung neu auftreten oder die akute COVID-19-Erkrankung überdauern und dauerhaft bestehen oder einen fluktuierenden Verlauf haben [24]. Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) definiert als Post-COVID-19-Syndrom länger als zwölf Wochen anhaltende Beschwerden. Vier bis zwölf Wochen andauernde Symptome werden vom NICE als Ongoing Symptomatic COVID-19 bezeichnet [25]. Long COVID kann laut NICE und der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als Bezeichnung für länger als vier Wochen andauernde Symptome verwendet werden und schließt damit sowohl Post-COVID-19 als auch Ongoing Symptomatic COVID-19 ein [25, 26]. Zu den Beschwerden von Post-COVID-19 gehören unter anderem Fatigue, Leistungseinschränkung, Kurzatmigkeit, Geschmacks- und Geruchsstörungen sowie kognitive

Einschränkungen [27]. Sie können zu schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität und zu Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit bis zur Berufsunfähigkeit führen [27]. Als mögliche Ursachen werden unter anderem eine endotheliale Dysfunktion, Viruspersistenz, Autoimmunität, persistierende Inflammation, Epstein-Barr-Virus-Reaktivierung und psychosoziale Faktoren genannt [28, 29]. Personen mit schwerer Akuterkrankung haben zwar ein größeres Risiko für Post-COVID-19, aber auch Personen mit milder Akuterkrankung können von Post-COVID-19 betroffen sein.

Mit circa 20 % erfüllt ein erheblicher Anteil der Post-COVID-19-Fälle die als Diagnosekriterien einer myalgischen Enzephalomyelitis bzw. eines chronischen Fatigue Syndroms (ME/CFS) etablierten kanadischen Konsensuskriterien (CCC) [30, 31]. ME/CFS ist eine chronische Erkrankung, die sich vor allem durch schwere chronische Fatigue und eine ausgeprägte Belastungsintoleranz auszeichnet, die zu starken Beeinträchtigungen im Alltag führen [32]. Als Fatigue wird eine zur vorausgegangenen Belastung unverhältnismäßige somatische, kognitive und/oder psychische Erschöpfung bezeichnet, die sich durch Schlaf oder Erholung nicht ausreichend verbessert [31]. Hinzu kommen bei ME/CFS weitere Symptome, wie Schlafstörungen, Schmerzen, neurokognitive Dysfunktionen wie Brain Fog und möglicherweise Immundysregulationen, neuroendokrine oder autonome Störungen bzw. eine orthostatische Intoleranz [32]. Damit liegen große Überschneidungen mit den Symptomen des Post-COVID-19-Syndroms vor. ME/CFS kann unterschiedliche Ätiologie haben und tritt in mehr als der Hälfte der Fälle im zeitlichen Zusammenhang mit einer Infektionskrankheit auf [31]. Meist handelt es sich dabei um virale Infektionen z. B. mit dem Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Viren, Influenzaviren oder SARS-CoV-2 [31]. Wie bei Post-COVID-19 ist der Pathomechanismus nicht eindeutig geklärt. Eine kausale Therapie der ME/CFS ist bisher nicht möglich [31]. Fast 75 % der ME/CFS-Betroffenen sind entweder nicht arbeitsfähig oder gehen einer beruflichen Aktivität weniger als 17 Stunden pro Woche nach [33]. Als Folge der COVID-19-Pandemie könnte es in den nächsten Jahren zu einer Verdopplung der ME/CFS Betroffenen kommen [34].

Gerade aufgrund der unspezifischen Symptome des Post-COVID-19-Syndroms ist die Abgrenzung zu anderen Symptomursachen schwierig und teilweise unscharf mit

diversen Überschneidungen. Zu bedenken sind dabei sowohl spezifische Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion als auch allgemeine Folgen der Pandemiesituation. Auch unabhängig von einer Infektion mit SARS-CoV-2 hatte die Pandemiesituation infolge der außergewöhnlichen psychischen Belastungen gesundheitliche Auswirkungen. So wurde in einer Studie aus Deutschland zwar eine Abnahme der mittleren Werte für depressive Symptome unter den Untersuchten in der ersten COVID-19-Welle festgestellt, ab Oktober 2020 war jedoch ein Anstieg zu beobachten, sodass der Wert bis zum Ende der Beobachtungsperiode im Juni 2022 über dem Niveau von vor der Pandemie lag [35]. Arbeitende im Gesundheitswesen waren in besonderem Maße von Stress betroffen. Sie hatten einerseits ein großes Infektionsrisiko und damit auch ein besonderes Risiko andere anzustecken, andererseits waren sie durch die Versorgung von COVID-19-Patienten und -Patientinnen, einen erhöhten Krankenstand beim Personal und veränderte Arbeitsabläufe durch die besonderen Anforderungen an den Infektionsschutz einer besonders großen Arbeitsbelastung ausgesetzt. In einem Metareview von Chutiyami et al. wurde für die frühe Phase der Pandemie eine Prävalenz von 16 % bis 41 % für Ängstlichkeit, 14 % bis 37 % für Depressionen und 19 % bis 57 % für Stress oder posttraumatische Belastungsstörungen unter Gesundheitspersonal festgestellt [36]. Hannemann et al. identifizierten in einem Systematic Review acht Studien, die eine höhere Prävalenz von psychischen Gesundheitsproblemen unter Gesundheitspersonal im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung feststellten und vier Studien, die einen Anstieg von psychischen Gesundheitsproblemen unter Gesundheitspersonal in der COVID-19-Pandemie verzeichneten [37]. Posttraumatische Belastungssymptome unter Gesundheitspersonal haben laut einer Studie von Dong et al. im Laufe der Pandemie zugenommen [38].

Auch für anhaltende Symptome infolge einer SARS-CoV-2-Infektion müssen unterschiedliche Ursachen bedacht werden. Dazu gehören unter anderem Organschäden infolge der COVID-19-Erkrankung. So wurden in diversen Studien unter wegen COVID-19 hospitalisierten Erwachsenen ein erhöhtes Risiko für Herz-, Lungen-, Leber- und Nierenerkrankungen sowie für Schlaganfälle und Gerinnungsstörungen nachgewiesen [39, 40]. Diese können entsprechende Krankheitssymptome verursachen. Auch für das Neuauftreten von Diabetes wurde ein erhöhtes Risiko nach einer Hospitalisierung wegen COVID-19 festgestellt [41].

Als mögliche Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion sind weiterhin das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS), Critical Illness Syndrome sowie Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung zu nennen. Als PICS werden Einschränkungen in der körperlichen, kognitiven und psychischen Gesundheit als Folge einer kritischen Erkrankung und eines Intensivstationsaufenthalts bezeichnet [42]. Eine posttraumatische Belastungsstörung ist eine psychische Störung, die in Folge eines traumatischen Ereignisses auftritt und zu Symptomen wie Übererregbarkeit, Vermeidungsverhalten, negativen Gedanken, Stimmungen und Intrusionen, beispielsweise in Form von Flashbacks, führen kann. In der AWMF-S1-Leitlinie zu Long- bzw. Post-COVID-19 werden vier Subtypen von Post-COVID-19-Betroffenen erwähnt, die es wahrscheinlich zu unterscheiden gilt [26]: erstens PICS-Betroffene, zweitens Betroffene von Folgeerkrankungen von COVID-19, wie beispielsweise kardiovaskuläre Komplikationen, kognitive Leistungsstörungen oder posttraumatische Belastungsstörungen, drittens Personen mit Erschöpfungssymptomen und Belastungsinsuffizienz sowie viertens Personen mit Exazerbation einer Vorerkrankung. In der folgenden Arbeit wird nicht zwischen diesen Subtypen unterschieden, die große Diversität der von Post-COVID-19-Betroffenen ist jedoch bei allen Überlegungen zu diesem Thema zu bedenken.

Aufgrund der heterogenen Studienlage mit großen Unterschieden in Design, Beobachtungszeit, Studienpopulation und Post-COVID-19-Definition ist die Einschätzung der Prävalenz von Post-COVID-19 noch immer schwierig. In einem Systematic Review von Woodrow et al. lagen die Prävalenzen der 130 eingeschlossenen Studien zwischen 0 % und 93 %. In Studien, in denen weniger als 10 % der Teilnehmenden hospitalisiert waren, wurden Prävalenzen zwischen 0 % und 67 % berechnet mit einer gepoolten Prävalenz von 26,4 %. Unter populationsbasierten, kontrollierten Studien lag das relative Risiko für Post-COVID-19-Symptome zwischen 1,0 und 51,4 mit einem gepoolten relativen Risiko von 2,7, die gepoolte Risikodifferenz betrug 10,1 % [43]. Eine ähnliche Prävalenz wurde auch von zwei kontrollierten, populationsbasierten, prospektiven Kohortenstudien bestimmt, von denen eine auch die Symptomlast vor der SARS-CoV-2-Infektion berücksichtigte [44, 45]. Diese Studien beziehen sich zum Großteil auf zum Zeitpunkt der Erstinfektion ungeimpfte oder einmalig geimpfte Personen. Studien, die selbstberichtete Symptome auswerteten, geben höhere Prävalenzen an als

Studien, die Daten aus Patientenakten nutzten. Am höchsten war die Prävalenz jedoch meist in Studien, die Funktionstests oder Bildgebungsbefunde analysierten [43].

Bei Millionen SARS-CoV-2-Infizierten deutschlandweit [1] führen diese Langzeitfolgen nicht nur zu einer großen Belastung der betroffenen Individuen, sondern sie stellen auch ein relevantes Problem für das öffentliche Gesundheitswesen und die Wirtschaft dar. Eine kausale Therapie von Post-COVID-19 ist bisher nicht möglich. Die therapeutischen Anstrengungen beschränken sich daher auf die symptomatische Behandlung und Rehabilitationsmaßnahmen. Um die Folgen für die Gesellschaft besser abschätzen zu können und um eine optimale Versorgung der Betroffenen zu gewährleisten, sind nähere Erkenntnisse zu Post-COVID-19, inklusive der vorherrschenden Symptome, Risikofaktoren und dem Genesungsverlauf, von immenser Bedeutung. Dieses Wissen kann außerdem zum weiteren Verständnis von anderen postakuten Infektionssyndromen, wie sie zum Beispiel nach Ebola, EBV oder SARS-CoV auftreten und auch bei zukünftigen Pandemien vorkommen können, beitragen.

Auch von Post-COVID-19 ist Gesundheitspersonal besonders häufig betroffen [46]. Nach der Versorgung von akuten COVID-19-Fällen kommt dem Gesundheitspersonal zudem eine wichtige Rolle bei der Bewältigung der Langzeitfolgen von SARS-CoV-2 zu. Aktuell gibt es nur wenige longitudinale Studien zum Gesundheitspersonal, die zumeist kleine Studienpopulationen aufweisen. Gerade in dieser Gruppe ist ein besseres Verständnis von Post-COVID-19 aber besonders wichtig. Das Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung der Prävalenz von Post-COVID-19, der vorherrschenden Symptome, des Genesungsverlaufs und der Einflussfaktoren auf diesen bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege in Deutschland. Dazu wurde eine große Kohorte über mehr als ein Jahr beobachtet und mehrfach befragt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Setting**

Die Datenerhebung erfolgte als explorative, bidirektionale Kohortenstudie mittels Paper-Pencil-Befragung unter Versicherten der BGW. Die Baselinebefragung (T1) wurde im Februar 2021 durchgeführt. Non-Responder erhielten im April 2021 einmalig ein Erinnerungsschreiben. In einem dem Erinnerungsschreiben beigelegten kurzen Non-Responder-Fragebogen wurden der Symptomverlauf und der Grund für die Ablehnung der Teilnahme erfragt. Eine deskriptive Analyse der Basiserhebung ohne Non-Responder-Analyse findet sich bei Peters et al. [47]. Für die Teilnehmenden folgten zwei Follow-up-Befragungen (T2, T3) acht und 13 Monaten nach der Erstbefragung. Die Verfassung dieser Arbeit folgte den Empfehlungen des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statements [48] (Anhang 1). Die Studiendurchführung wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg bewilligt (2021-10463-BO-ff). Alle Teilnehmenden wurden über die Ziele und den Ablauf der Studie sowie über den Schutz ihrer Daten informiert und willigten schriftlich in die freiwillige Teilnahme an der Studie ein. Die Datenverarbeitung erfolgte pseudonymisiert.

### **2.2 Teilnehmende**

Angeschrieben wurden alle Versicherten der BGW aus den Bezirken Köln und Dresden, die bis zum 31. Dezember 2020 den Verdacht auf eine beruflich bedingte SARS-CoV-2-Infektion gemeldet hatten. Für die Aufnahme in die Analysen musste die gemeldete SARS-CoV-2-Infektion durch Polymerase-Kettenreaktion-(PCR)- oder Antigentestung bestätigt worden sein. Nicht symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen unterlagen nicht der Meldepflicht an die BGW. Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren das Nichtvorhandensein einer SARS-CoV-2-Infektion, eingeschränkte Lese- und Schreibfähigkeiten und mangelnde Deutschkenntnisse. Während der akuten SARS-CoV-2-Infektion asymptomatische Befragte wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Ebenso exkludiert wurden Teilnehmende, die in der Baselinebefragung keine Angaben zum Datum des positiven SARS-CoV-2-Tests oder zur Dauer der Symptompersistenz im Falle der Symptompfreiheit gemacht hatten.

### 2.3 Variablen und Datenquellen

Der Baselinefragebogen enthielt Items zu soziodemografischen Daten, zu Körpergröße und Körpergewicht, zum Rauchstatus, zur sportlichen Aktivität, zum subjektiven Gesundheitszustand sowie zur beruflichen Tätigkeit und zum Erwerbsstatus. Es wurde erfragt, ob die Teilnehmenden alleine oder mit weiteren Personen in einem Haushalt wohnten, dies wird im Folgenden als Wohnsituation bezeichnet. Vor der SARS-CoV-2-Infektion bestehende Vorerkrankungen wurden in Anlehnung an den Work Ability Index erhoben [49]. Explizit abgefragt wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, psychische Beeinträchtigungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems, Hauterkrankungen sowie Hormon- und Stoffwechsel-Erkrankungen. Die Teilnehmenden konnten zwischen den Auswahlmöglichkeiten „eigene Diagnose“, „Diagnose vom Arzt“ und „liegt nicht vor“ wählen. In den Analysen wurden nur die ärztlich diagnostizierten Vorerkrankungen als vorhandene Vorerkrankungen gewertet.

In der Baselinebefragung wurden weiterhin retrospektiv Daten zur akuten COVID-19-Erkrankung erhoben. Erfragt wurden die Art und das Datum des positiven SARS-CoV-2-Tests, die akuten Symptome sowie die Behandlung während der akuten Infektion und die Nachbetreuung. Insgesamt wurden 13 Akutsymptome abgefragt, die in Listenform angeboten wurden und durch Ankreuzen in den Ausprägungen „nicht vorhanden“, „leicht“, „mäßig“ und „schwer“ angegeben werden konnten. In der Kategorie „Sonstige Symptome“ konnten nicht gelistete Symptome genannt werden. Aufgrund der geringen Korrelation zwischen den Items war eine geplante Dimensionsreduktion der Akutsymptome mittels Hauptkomponentenanalyse nicht möglich. Stattdessen wurde ein Summenscore aus der Anzahl der schweren Akutsymptome gebildet. Zur besseren Darstellbarkeit und zur Prüfung der Annahme proportionaler Risiken für die Cox-Regression wurden die Variablen Anzahl der Vorerkrankungen, Anzahl der schweren Akutsymptome, das Alter und der Body-Mass-Index (BMI) kategorisiert. Die Anzahl der Vorerkrankungen wurden in die Gruppen „keine“, „eine“, „zwei“ und „drei oder mehr“ eingeteilt, die Einteilung der Anzahl der schweren Akutsymptome erfolgte in die Gruppen „keine“, „ein oder zwei“ und „drei oder mehr“. Die gebildeten Altersgruppen waren „unter 35“, „35 bis 50“ und „über 50“. Der BMI wurde gemäß der WHO-Definition [50] in die Kategorien Übergewicht (BMI  $\geq 25$ ) und kein Übergewicht (BMI  $< 25$ ) eingeteilt.

Zu allen drei Befragungszeitpunkten wurde nach dem Vorhandensein von persistierenden Symptomen gefragt. Als solche wurden Symptome definiert, die seit COVID-19 bestanden. Wurden anhaltende Symptome angegeben, folgte die Abfrage einzelner Symptome äquivalent zu der Abfrage der Akutsymptome. Zu allen drei Befragungszeitpunkten wurden die Symptome Husten, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchsinns, Müdigkeit und/oder Erschöpfung, Konzentrations- und/oder Gedächtnisprobleme sowie sonstige Symptome abgefragt, wobei die Kategorie Gliederschmerzen des ersten Fragebogens in den zwei folgenden Fragebögen zur Kategorie Muskel- und/oder Gliederschmerzen modifiziert wurde. Die Abfrage von Schnupfen, Halsschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen, Durchfall und Fieber erfolgte nur zum ersten Befragungszeitpunkt. Im zweiten und dritten Fragebogen wurden aufgrund der vermehrten Nennung in der Freitextangabe der Kategorie „Sonstige Symptome“ des Baselinefragebogens die zusätzlichen Symptome Schlafstörungen, Antriebsarmut, Haarausfall und Schwindel eingeführt. Eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit wurde nur im dritten Fragebogen erhoben. Waren zum Befragungszeitpunkt keine persistierenden Symptome vorhanden, wurde die Dauer der Symptome nach der SARS-CoV-2-Infektion erfragt. Informationen zur Impfung und zu Reinfektionen mit SARS-CoV-2 wurden in den Fragebögen 2 und 3 erhoben. Da der erste Impfstoff in Deutschland am 21. Dezember 2020 zugelassen wurde [15] und der Einschluss in die vorliegende Studie unter Personen mit einer bis zum 31. Dezember 2020 gemeldeten SARS-CoV-2-Infektion erfolgte, ist davon auszugehen, dass keine oder nur vereinzelte Teilnehmende vor der Infektion eine Impfung erhalten haben.

## **2.4 Statistische Analysen**

Die Darstellung der anhaltenden Symptome zu den unterschiedlichen Befragungszeitpunkten bezieht sich auf die Teilnehmenden, die an allen drei Befragungen teilnahmen. In dieser Analyse nicht berücksichtigt wurden Personen, die nach dem Erreichen von Symptomfreiheit in einem späteren Fragebogen erneut Symptome angaben. Die Unterschiede zwischen den Befragungszeitpunkten wurden mittels McNemar-Tests für verbundene Stichproben auf Signifikanz

getestet. Dies erfolgte zwischen T1 und T3, beziehungsweise zwischen T2 und T3, wenn das Symptom zu T1 nicht erfragt worden war.

Unter allen eingeschlossenen Teilnehmenden wurde eine Survivalanalyse durchgeführt. Als Ereignis wurde das Erreichen von Symptommfreiheit definiert. Diese wurde erreicht, wenn die Frage nach aktuellen Symptomen, die seit der SARS-CoV-2-Infektion bestanden, verneint wurde. Personen, die nach dem Erreichen von Symptommfreiheit zu einem späteren Zeitpunkt wieder symptomatisch wurden, wurden nur bis zum ersten Ereignis in die Survivalanalyse eingeschlossen. Die Beobachtungszeit wurde als Zeit vom positiven SARS-CoV-2-Test bis zur Symptommfreiheit bzw. bis zur Zensur festgelegt. Für Personen mit Symptommfreiheit wurde die Beobachtungszeit mit der Frage nach der Dauer der Symptome nach der akuten COVID-19-Erkrankung ermittelt. Der Zeitraum konnte in der Baselinebefragung in Tagen oder Wochen angegeben werden. In den Fragebögen zu T2 und T3 konnte zwischen den Kategorien „bis 4 Wochen“, „bis 3 Monate“, „bis 6 Monate“, „bis 12 Monate“ und „länger als 12 Monate“ gewählt werden. Die Beobachtungszeit wurde hier als mittlerer Zeitpunkt im angegebenen Intervall festgesetzt. Daraus ergibt sich für die Kategorie „bis 4 Wochen“ eine Beobachtungszeit von 14 Tagen. Für die Kategorie „bis 3 Monate“ beträgt sie 60 Tage, für die Kategorie „bis 6 Monate“ 135 Tage und für die Kategorie „bis 12 Monate“ 270 Tage. Für die Kategorie „länger als 12 Monate“ berechnet sich die Beobachtungszeit als der mittlere Zeitpunkt zwischen 365 Tagen und dem Eingangsdatum des zuletzt bearbeiteten Fragebogens. Im Falle der Zensur wurde die Beobachtungszeit als Zeit zwischen dem positiven SARS-CoV-2-Test und dem Eingangsdatum des letzten bearbeiteten Fragebogens festgelegt.

Die Überlebensfunktionen wurden durch die Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit Kaplan-Meier-Kurven visualisiert. Gruppenunterschiede wurden durch Log-Rang-Tests getestet. Einflussfaktoren auf die Zeit bis zur Genesung von allen Symptomen wurden mit multivariaten Cox-Regressionen geprüft. Für die Cox-Regressionen wurde die proportionale Risikoannahme anhand der Kaplan-Meier-Kurven und Log-Minus-Log-Diagramme überprüft. Bei unklaren Verläufen der Log-Minus-Log-Diagramme wurde die entsprechende Variable als zeitabhängiger Interaktionsterm in das Modell der Cox-Regression eingefügt. War dieser

Interaktionsterm nicht signifikant, wurde die proportionale Risikoannahme für diese Variable angenommen. Die in den multivariaten Cox-Regressionen berücksichtigten Variablen waren Geschlecht, Alter, BMI, Vorerkrankungen, Rauchen, Kinder, Wohnsituation, Erwerbsstatus, Berufsgruppe, Art des Arbeitsplatzes und die schweren Symptome während der akuten Erkrankung. Da die Variable berufliche Tätigkeit in der ursprünglichen Kategorisierung mit den Berufsgruppen „Pflegerische Tätigkeit“, „Therapeutische Tätigkeit“, „Betreuende Tätigkeit“, „Ärztliche Tätigkeit“, „Verwaltung“ und „Andere Tätigkeit“ die proportionale Risikoannahme verletzte, wurde diese für die Cox-Regression in die zwei Gruppen „Ärztliche Tätigkeit“ und „Keine Ärztliche Tätigkeit“ dichotomisiert. Um sowohl den Einfluss der einzelnen genannten Vorerkrankungen als auch den Einfluss der Anzahl der genannten Vorerkrankungen zu testen, wurden mehrere Modelle der Cox-Regressionen entworfen. Aufgrund der hohen Korrelation dieser Variablen war die gemeinsame Berücksichtigung in einem Modell nicht möglich. Gleiches gilt für die genannten schweren Akutsymptome sowie deren Anzahl. Aufgrund fehlender zeitlicher Angaben konnte der Einfluss von Impfungen in den Cox-Regressionen nicht geprüft werden. Zwar wurde im letzten Fragebogen der Zeitpunkt der letzten Impfung erhoben, der Zeitpunkt vorangegangener Impfungen wurde bei Mehrfachimpfungen jedoch nicht erfragt. Es war daher keine eindeutige Zuordnung der Impfzeitpunkte und keine Differenzierung zwischen Impfungen vor und nach einer Genesung möglich. Auch die Variable Reinfektion konnte nicht in die Cox-Regressionen aufgenommen werden, da unter den Teilnehmenden mit einer erneuten SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der Beobachtungszeit kein Ereignis berichtet wurde. Stattdessen erfolgte der Gruppenvergleich zwischen Personen mit Reinfektion und ohne erneute Infektion mittels Chi-Quadrat-Test.

Eine Dropoutanalyse wurde mittels multipler logistischer Regression durchgeführt. Als Dropout definiert wurden Teilnehmende, die an der zweiten oder dritten Befragung nicht teilgenommen hatten. In diese Analyse eingeschlossen wurden die Variablen Geschlecht, Alter, Rauchen, Summe schwerer Symptome, BMI, Kinder, Wohnsituation, Erwerbsstatus, Vorerkrankungen, Medikamente, ambulante Betreuung, stationäre Betreuung und der subjektive Gesundheitszustand im Fragebogen 1. Die Auswahl der Variablen erfolgte durch eine schrittweise Rückwärtsselektion nach Hosmer und Lemeshow [51].

Metrische Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Kategoriale Variablen werden als Anzahl und Prozente angegeben. Fehlende Werte werden in den Tabellen aufgeführt. Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS-Version 27. Die Signifikanztestungen erfolgten zweiseitig zum Signifikanzniveau 0,05.

### 3 Ergebnisse

Von den 4 325 angeschriebenen Personen nahmen 2 053 an der Baselinebefragung teil (Responserate = 47,5 %). Zuvor wurden 554 wegen fehlender Adresse, eingeschränkter Lese- und Schreibfähigkeit, Ablehnung der Teilnahme oder dem Nichtvorhandensein einer SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen. Aufgrund fehlender Angaben zum Datum des positiven SARS-CoV-2-Tests oder zum Zeitraum bis zur Symptombefreiung wurden 136 Teilnehmende exkludiert. Ebenfalls ausgeschlossen wurden 107 Personen mit asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion. In die Analysen eingeschlossen wurden damit insgesamt 1 810 Personen. Davon nahmen 1 282 Personen an der ersten und 1 167 an der zweiten Follow-up-Befragung teil (Follow-up-Rate: 70,8 % bzw. 64,5 %). An allen drei Befragungen nahmen 997 Personen teil. Für die Symptomanalyse wurden davon 104 Personen aufgrund eines Relaps, also erneuter Symptome nach einem symptomfreien Intervall, ausgeschlossen. Ein Flowchart zum Studienablauf ist in Abbildung 1 zu sehen. Die mediane Zeitspanne vom positiven SARS-CoV-2-Test bis zum Eingang des Fragebogens betrug für die Baselinebefragung (T1) 301 Tage (Interquartilsabstand (IQR): 154-368), für die erste Follow-up-Befragung (T2) 516 Tage (IQR: 365-589) und für die zweite Follow-up-Befragung (T3) 669 Tage (IQR: 516-730).

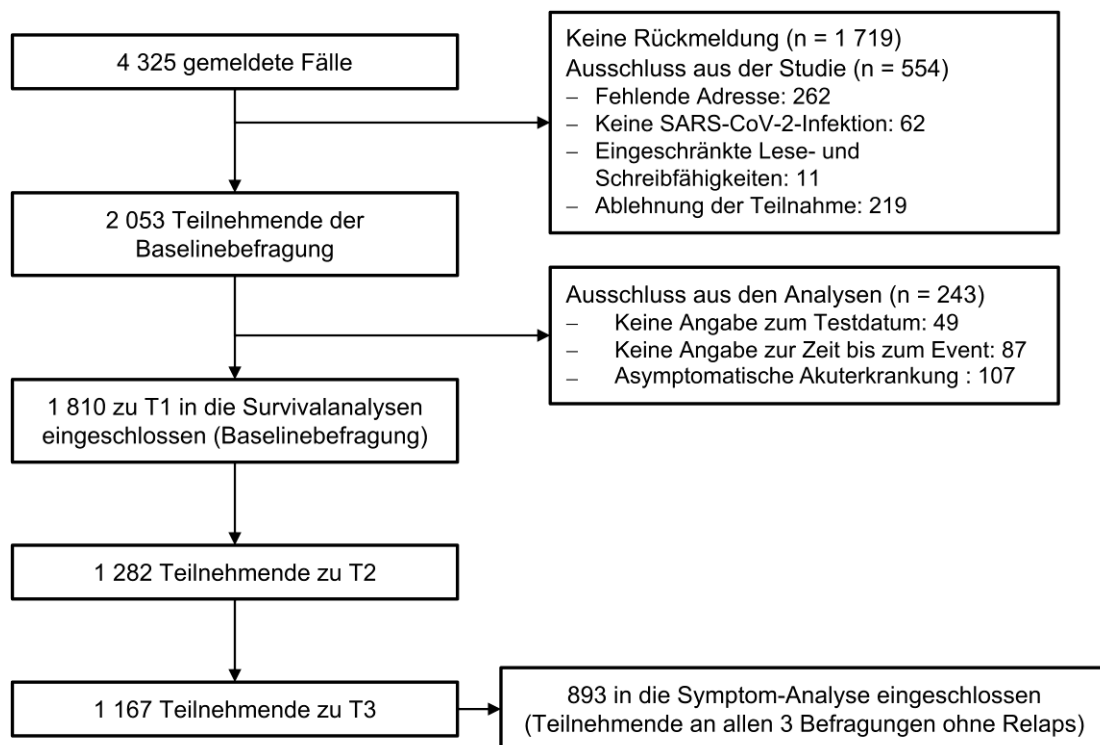


Abbildung 1: Flowchart des Studienablaufes

### **3.1 Allgemeine Angaben**

Von den eingeschlossenen Teilnehmenden waren 1 489 (82,3 %) weiblich. Das Alter betrug im Mittel 48,0 (Standardabweichung (SD): 12,2). Zum Zeitpunkt des positiven SARS-CoV-2-Tests war der Großteil der Befragten (n = 1 127; 62,5 %) pflegerischen tätig. Einer ärztlichen Tätigkeit gingen 180 (10,0 %) Befragte nach. Der verbleibende Anteil teilte sich auf therapeutische, betreuende und Verwaltungstätigkeiten sowie sonstige Tätigkeiten auf. Der überwiegende Anteil der Befragten arbeitete im Krankenhaus (n = 776; 42,9 %) oder in der stationären Altenpflege (n = 615; 34,0 %). Insgesamt arbeiteten 887 (49,3 %) Teilnehmende in Vollzeit und 837 (46,5 %) in Teilzeit. Ärztlich diagnostizierte Vorerkrankungen gaben 64,0 % (n = 1 159) an. Am häufigsten genannt wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n = 478; 26,4 %), Hormon- und Stoffwechsel-Erkrankungen (n = 442; 24,4 %), Atemwegserkrankungen (n = 237; 13,1 %) und psychische Beeinträchtigungen (n = 234; 12,9 %). Die Anzahl der Vorerkrankungen, die von Teilnehmenden mit mindestens einer Vorerkrankung angegeben wurde, lag im Durchschnitt bei 1,8 (SD: 1,0). 12,8 % (n = 231) waren von mehr als zwei Vorerkrankung betroffen (Tabelle 1). Der BMI der Befragten betrug im Mittel 27,0 (SD: 5,8). 1 015 (56,9 %) der Teilnehmenden gaben einen BMI von über 25 an und waren damit übergewichtig. 275 (15,4 %) Personen gaben an zu rauchen, 531 (29,9 %) verneinten regelmäßige körperliche Aktivität.

### **3.2 Akuterkrankung**

Das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion wurde in 90,7 % (n = 1 642) der Fälle durch einen positiven PCR-Test, in 1,4 % (n = 26) durch einen positiven Antigentest und in 7,3 % (n = 132) durch beide Testverfahren bestätigt. Die Mehrheit der positiven Tests war auf das Frühjahr oder den Herbst 2020 datiert. 33,5 % (n = 606) der Befragten nahmen aufgrund der akuten COVID-19-Erkrankung eine ambulante ärztliche Betreuung in Anspruch. Eine stationäre Einweisung erfolgte bei 7,3 % (n = 132), eine intensivmedizinische Betreuung bei 1,9 % (n = 35) Personen, eine Beatmung bei 0,7 % (n = 13) (Tabelle 2). Medikamente zur Behandlung der akuten COVID-19-Erkrankung nahmen 1 045 (58,1 %) Teilnehmende ein. Meist handelte es sich um nicht steroidale Antiphlogistika. Wie bereits oben beschrieben, wurden nur Personen mit symptomatischer Akuterkrankung in die Analysen aufgenommen.

**Tabelle 1: Patientencharakteristika (n = 1810)**

		n	%
<b>Alter in Jahren</b> ( <i>fehlend: 0</i> )	<35	325	18
	50-59	482	27
	>50	1 003	55
<b>Geschlecht</b> ( <i>fehlend: 0</i> )	Weiblich	1489	82
	Männlich	321	18
<b>BMI</b> ( <i>fehlend: 26</i> )	Untergewicht	26	2
	Normalgewicht	743	42
	Übergewicht	1 015	57
<b>Rauchen</b> ( <i>fehlend: 19</i> )	Raucher	275	15
	Nichtraucher	1 516	85
<b>Tätigkeit zum Zeitpunkt der Testung</b> ( <i>fehlend: 8</i> )	Pflegerisch	1 127	63
	Ärztlich	180	10
	Therapeutisch	107	6
	Verwaltung	85	5
	Betreuend	95	5
	Andere	208	12
<b>Erwerbsstatus</b> ( <i>fehlend: 10</i> )	Vollzeit erwerbstätig	887	49
	Teilzeit erwerbstätig	837	47
	Andere	76	4
<b>Ärztlich diagnostizierte Vorerkrankungen</b> ( <i>fehlend: 0</i> )	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	478	26
	Hormon-/Stoffwechsel-Erkrankungen	442	24
	Atemwegserkrankungen	237	13
	Psychische Beeinträchtigungen	234	13
	Hauterkrankungen	228	13
	Urogenitale Erkrankungen	76	4
	Andere Vorerkrankungen	417	23
<b>Anzahl der Vorerkrankungen</b> ( <i>fehlend: 0</i> )	Keine	651	36
	Eine	568	31
	Zwei	360	20
	Drei oder mehr	231	13

Die häufigsten in beliebiger Ausprägung genannten Symptome während der akuten Infektion waren Müdigkeit und/oder Erschöpfung (n = 1 651; 91,2 %), Kopfschmerzen (n = 1 384; 76,5 %), Gliederschmerzen (n = 1 338; 74,0 %), Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinns (n = 1 244; 68,7 %) sowie Husten (n = 1 210; 66,8 %). Mehr als die Hälfte der Teilnehmenden berichtete auch von

Konzentrations- und/oder Gedächtnisproblemen (n = 1 147; 63,4 %), Kurzatmigkeit (n = 1 097; 60,6 %), Halsschmerzen (n = 1 040; 57,5 %), Schnupfen (n = 993; 54,9 %) und Fieber (n = 986; 54,4 %). Die Anteile der von schweren Akutsymptomen Betroffenen sind ergänzend in Tabelle 2 dargestellt. Im Mittel wurden 2,7 (SD: 2,4) der 14 erfragten Akutsymptome in schwerer Ausprägung angegeben. 361 (19,9 %) der Befragten gaben keine schweren Akutsymptome, 125 (6,9 %) mehr als sechs an. Die am häufigsten in schwerer Ausprägung angegebenen Symptome waren Müdigkeit und/oder Erschöpfung, Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinns und Gliederschmerzen (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Charakteristika der akuten COVID-19-Erkrankung (n = 1810)**

	n	%	
<b>Schwere Akutsymptome</b> ( <i>fehlend: 0</i> )	Müdigkeit/Erschöpfung	965	53
	Verlust des Geschmacks-/Geruchssinns	917	51
	Gliederschmerzen	669	37
	Kopfschmerzen	598	33
	Konzentrations-/Gedächtnisprobleme	362	20
	Kurzatmigkeit	330	18
	Fieber	266	15
	Husten	263	15
	Bauchschmerzen	72	4
	Halsschmerzen	190	11
	Schnupfen	128	7
	Durchfall	111	6
	Übelkeit	84	5
<b>Anzahl schwere Akutsymptome</b> ( <i>fehlend: 0</i> )	Keine	361	20
	Ein bis zwei	588	32
	Drei oder mehr	861	48
<b>Behandlung</b>	Medikamente ( <i>fehlend: 12</i> )	1 045	58
	Stationäre Behandlung ( <i>fehlend: 9</i> )	132	7
	Intensivbehandlung ( <i>fehlend: 0</i> )	35	2
	Beatmet ( <i>fehlend: 0</i> )	13	1
	Ambulante Betreuung ( <i>fehlend: 0</i> )	606	34
	Keine Behandlung ( <i>fehlend: 21</i> )	579	32

### 3.3 Persistierende Symptome

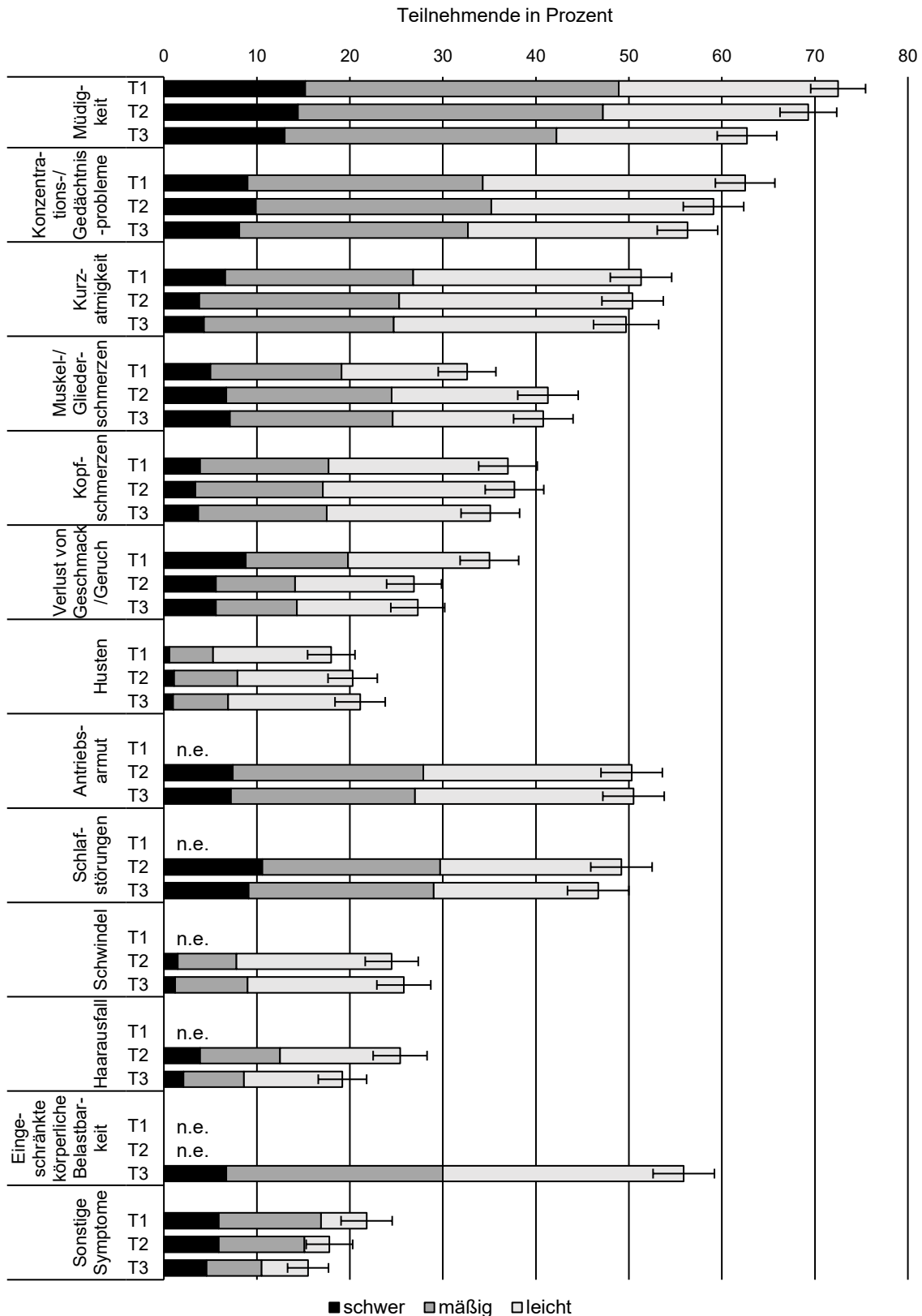
Von den 893 Befragten, die an allen drei Befragungen teilnahmen und keinen Relaps, also erneute Symptome nach einem symptomfreien Intervall, hatten, gaben zum Zeitpunkt T1 764 (85,7 %, 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]: 83,4-88,0 %) Personen mindestens ein persistierendes Symptom an. Zu den Zeitpunkten T2 und T3 waren es 694 (77,7 %, 95-%-KI: 75,0-80,4 %) beziehungsweise 635 (71,1 %, 95-%-KI: 68,1-74,1 %). Bei den männlichen Teilnehmenden waren die Anteile zu allen drei Zeitpunkten signifikant geringer als bei den weiblichen (Tabelle 3). Wurden ausschließlich Symptome in schwerer Ausprägung betrachtet, so waren zum Zeitpunkt T1 263 (29,5 %, 95-%-KI: 26,5-32,5 %), zu T2 292 (32,7 %, 95-%-KI: 29,6-35,8 %) und zu T3 272 (30,5 %, 95-%-KI: 27,5-33,5 %) Personen betroffen.

**Tabelle 3: Persistierende Symptome bei Teilnehmenden an allen drei Befragungen und ohne Relaps aufgeteilt nach Geschlecht**

	Insgesamt 893 (100 %)		Frauen 740 (83 %)		Männer 153 (17 %)		p-Wert*
	n (%)	95-%-KI in %	n (%)	95-%-KI in %	n (%)	95-%-KI in %	
<b>T1</b>	764 (86)	83-88	661 (89)	87-92	103 (68)	60-75	<b>&lt;0,001</b>
<b>T2</b>	694 (78)	74-80	606 (82)	79-85	87 (58)	49-65	<b>&lt;0,001</b>
<b>T3</b>	635 (71)	68-74	557 (75)	74-79	78 (51)	43-60	<b>&lt;0,001</b>

\*Vergleich der Geschlechter

Der Verlauf der einzelnen Symptome in der oben beschriebenen Untergruppe über die drei Befragungszeitpunkte ist in Abbildung 2 sowie in Anhang 2 dargestellt. Zu allen drei Befragungszeitpunkten war das am häufigsten in beliebiger Ausprägung genannte Symptom Müdigkeit und/oder Erschöpfung, gefolgt von Konzentrations- und/oder Gedächtnisproblemen. Ebenfalls häufig genannt wurden Kurzatmigkeit, Antriebsarmut, Schlafstörungen und eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Die Symptome Schnupfen, Halsschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und/oder Erbrechen und Fieber gaben zum Zeitpunkt der Baselinebefragung (T1) 10 % der Teilnehmenden oder weniger an, in den folgenden Befragungen wurden sie nicht mehr erfragt. Der Anteil der von Müdigkeit und/oder Erschöpfung, Konzentrations- und/oder Gedächtnisproblemen, Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinns und von sonstigen Symptomen Betroffenen sank zwischen T1 und T3 signifikant (alle  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 2: Verlauf der anhaltenden Symptome bei Teilnehmenden an allen drei Befragungen und ohne Relaps (n=893) geschachtet nach Symptomstärke. Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an.**

*n.e.: Symptom wurde zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben*

*Veränderung von T1 zu T3: Müdigkeit/Erschöpfung  $p < 0,001$ , Konzentrations-/Gedächtnisprobleme  $p < 0,001$ , Kurzatmigkeit  $p = 0,353$ , Muskel-/Gliederschmerzen  $p < 0,001$ , Kopfschmerzen  $p = 0,264$ , Verlust des Geruchs-/Geschmackssinns  $p < 0,001$ , Husten  $p = 0,025$ , Sonstige Symptome  $p < 0,001$ , Veränderung von T2 zu T3: Antriebsarmut  $p = 0,937$ , Schlafstörung  $p = 0,055$ , Schwindel  $p = 0,332$ , Haarausfall  $p < 0,001$*

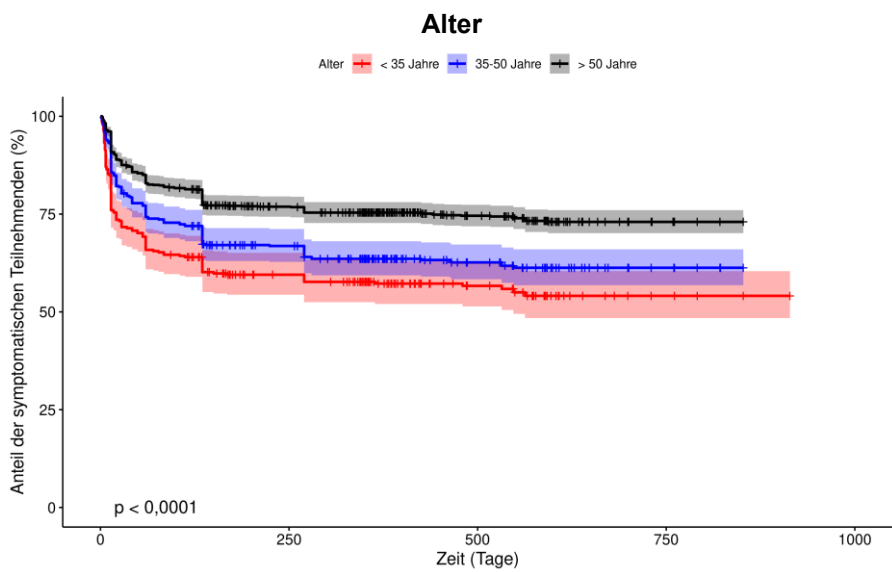
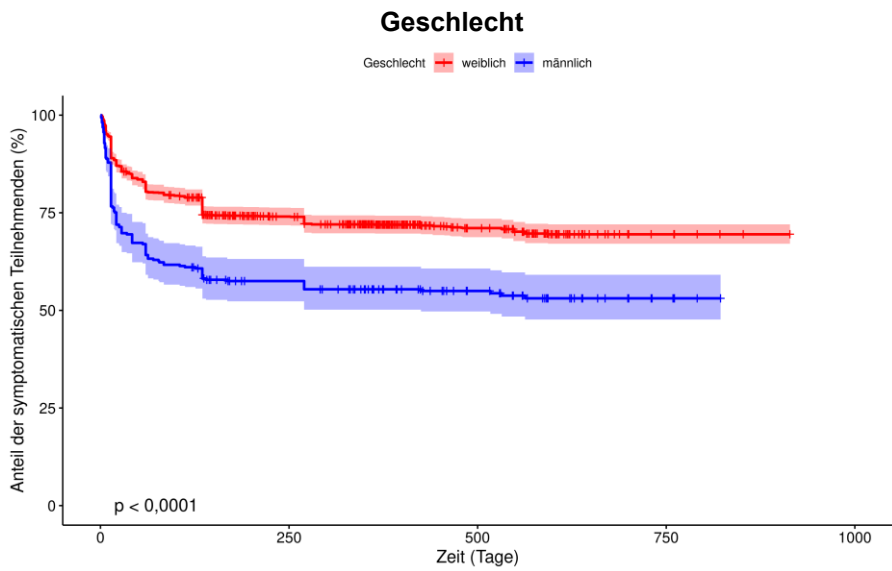
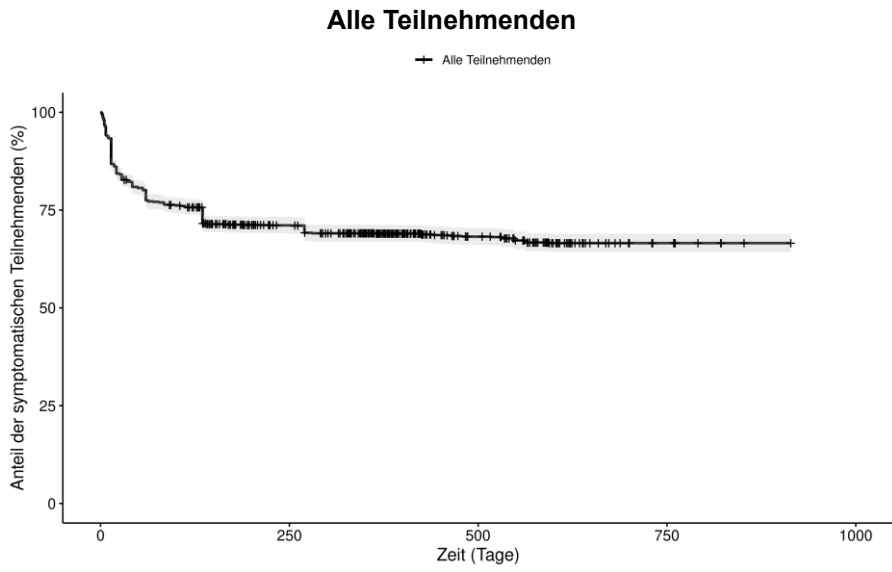
Beim Haarausfall, der zu T1 nicht erfragt worden war, war eine signifikante Abnahme zwischen T2 und T3 zu beobachten ( $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Anstieg von T1 zu T3 zeigte sich bei den Symptomen Husten ( $p = 0,025$ ) und Muskel- und/oder Gliederschmerzen ( $p < 0,001$ ). Bei den restlichen abgefragten Symptomen wurde keine statistisch signifikante Veränderung nachgewiesen.

### **3.4 Survivalanalyse**

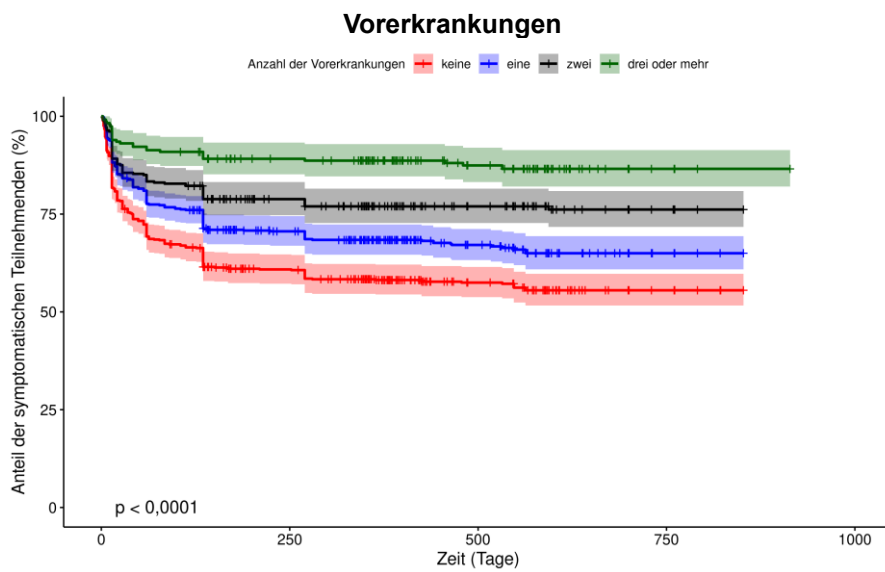
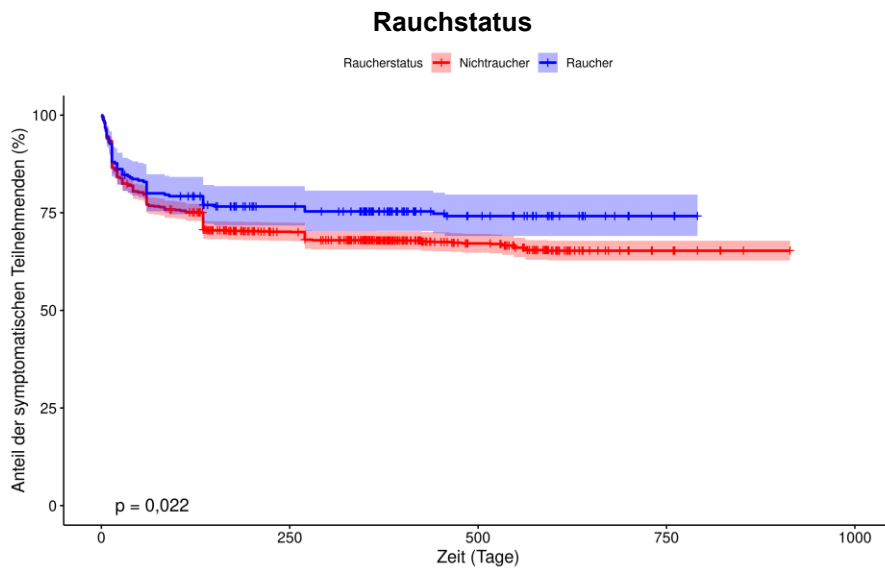
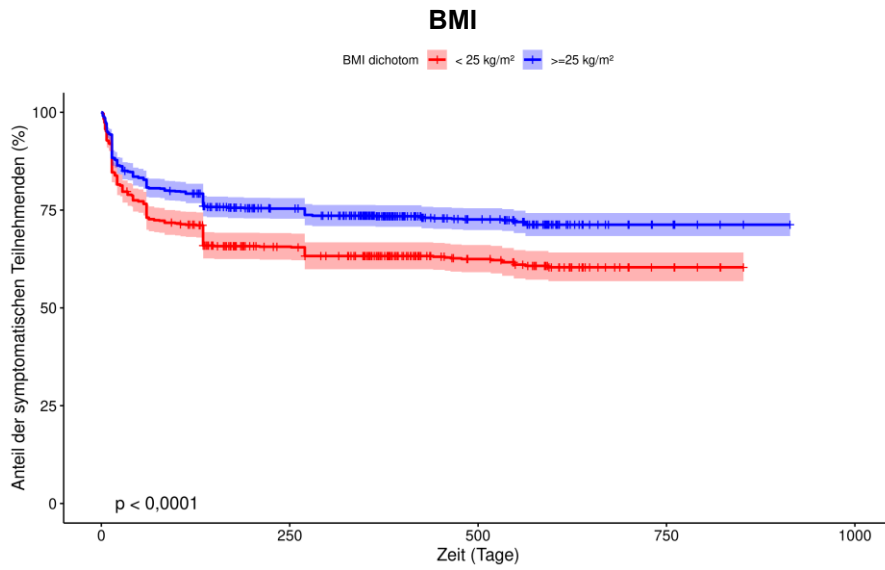
Während der Beobachtungszeit erlangten insgesamt 31,9 % ( $n = 578$ ) der Befragten Symptomfreiheit. Im Median betrug die Beobachtungszeit aller Teilnehmenden 419 Tage (IQR: 123-590) bzw. 13,8 Monate (IQR: 4,0-19,4). Unter den Personen, die Symptomfreiheit erreichten, betrug der Zeitraum von positivem SARS-CoV-2-Test bis zur Genesung im Median 28 Tage (IQR: 12-112). Damit traten 91,5 % (529) der Genesungsereignisse vor der ersten Befragung auf.

Die Survivalkurven nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 3 zu sehen. Unter allen Teilnehmenden waren nach vier Wochen noch 82,8 % (95%-KI: 81,0-84,6 %) symptomatisch, nach zwölf Wochen noch 76,4 % (95%-KI: 74,4-78,4 %). Nach fünf Monaten war die Wahrscheinlichkeit anhaltender Symptome auf 71,4 % (95%-KI: 69,2-73,6 %) gesunken, danach verminderte sich diese nur noch sehr langsam. Nach zwölf Monaten waren noch 69,0 % (95%-KI: 66,8-71,2 %) der Befragten von anhaltenden Symptomen betroffen. Nach 18 Monaten sank dieser Wert auf 67,2 % (95%-KI: 65,0-69,4 %). Die Zeit bis zur Symptomfreiheit von 25 % aller Teilnehmenden betrug viereinhalb Monate.

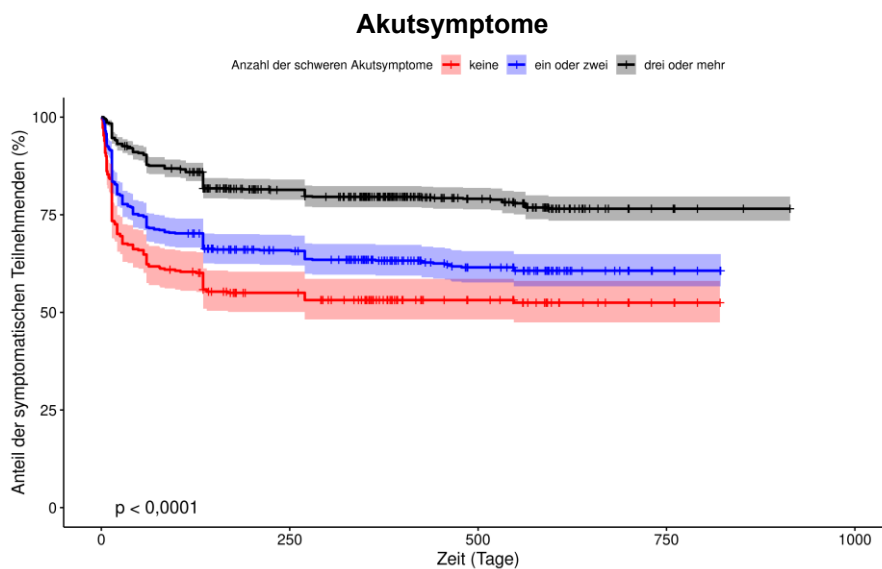
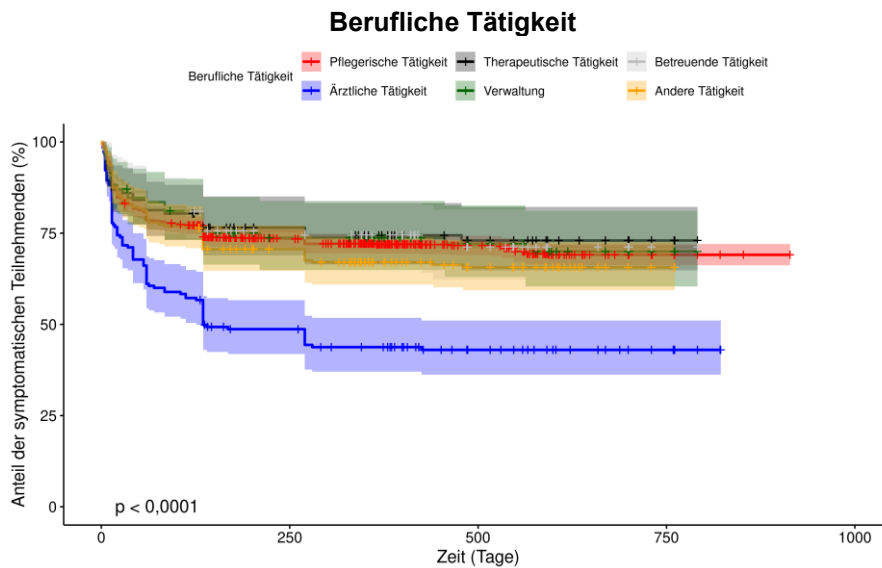
Bei der Unterscheidung nach Geschlecht ( $p < 0,001$ ), nach Altersgruppe ( $p < 0,001$ ), nach BMI-Kategorien ( $p < 0,001$ ), nach Rauchstatus ( $p = 0,022$ ), nach Wohnsituation ( $p = 0,042$ ) und nach Tätigkeit zum Zeitpunkt der Testung ( $p < 0,001$ ) zeigte der Log-Rang-Test signifikante Ergebnisse. Risikofaktoren für eine längere Zeit bis zur Symptomfreiheit waren dabei das weibliche Geschlecht, eine höhere Altersgruppe, Übergewicht und Rauchen. Einen positiven Einfluss auf die Genesung hatte die ärztliche Tätigkeit und das Wohnen ohne andere Haushaltsmitglieder. Weiterhin im Log-Rang-Test als Risikofaktoren identifiziert wurden eine hohe Anzahl an Vorerkrankungen ( $p < 0,001$ ) und eine hohe Anzahl an schweren Akutsymptomen ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven**  
p-Werte: Log-Rang-Test



**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven (Fortsetzung)**  
p-Werte: Log-Rang-Test



**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven (Fortsetzung)**  
p-Werte: Log-Rang-Test

Kein signifikanter Einfluss wurde für den Arbeitsplatz ( $p = 0,287$ ), den Erwerbsstatus ( $p = 0,331$ ), die sportliche Aktivität ( $p = 0,056$ ) und für Kinder im Haushalt ( $p = 0,225$ ) beobachtet. In einer Subgruppenanalyse unter ärztlich tätigen Teilnehmenden war der Einfluss des Arbeitsplatzes signifikant ( $p = 0,039$ ). In einer Praxis tätige Ärztinnen und Ärzte hatten ein niedrigeres Risiko für eine Symptompersistenz, als solche, die im Krankenhaus oder in anderen Einrichtungen arbeiteten.

Bei der Testung der proportionalen Risikoannahme gab es Überschneidungen oder uneindeutige Ergebnisse in den Log-Minus-Log-Diagrammen der Variablen

Rauchen, Anzahl der Vorerkrankungen, Übergewicht, Hauterkrankungen und Hormon- und Stoffwechsel-Erkrankungen. Bei der Aufnahme dieser Variablen als zeitabhängigen Interaktionsterm in die Cox-Regression zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Die proportionale Risikoannahme wurde daher für die genannten Variablen angenommen. Wie oben beschrieben, verletzte die Variable berufliche Tätigkeit in der ursprünglichen Kategorisierung die proportionale Risikoannahme, sodass sie für die Cox-Regression in die zwei Gruppen „Ärztliche Tätigkeit“ und „Keine Ärztliche Tätigkeit“ dichotomisiert wurde. Für alle anderen Variablen wurde die proportionale Risikoannahme aufgrund der unauffälligen Log-Minus-Log-Diagramme angenommen. Wie in der Methodik beschrieben, wurden zur Berücksichtigung sowohl der einzelnen jeweils genannten Vorerkrankungen und schweren Akutsymptome sowie deren Anzahl mehrere Modelle der Cox-Regression erstellt (Tabelle 4, Anhang 3). Während das Modell 1 jeweils die Anzahl der Vorerkrankungen und schweren Akutsymptome berücksichtigte, wurden im Modell 2 die schweren Akutsymptome und im Modell 3 die Vorerkrankungen als erklärende Variablen eingeschlossen. Das finale Modell (Tabelle 4) berücksichtigte sowohl die einzelnen genannten Vorerkrankungen als auch die aufgeschlüsselten schweren Symptome während der akuten COVID-19-Erkrankung. Da die Modelle statistisch gleichwertig waren, wurde das Modell mit der genauesten Aufschlüsselung als finales Modell gewählt.

Als signifikante Risikofaktoren für anhaltende Symptome wurden im finalen Modell das weibliche Geschlecht (Hazard Ratio [HR] = 0,72; 95%-KI: 0,58-0,88), ein Alter von über 50 Jahren (HR = 0,63; 95%-KI: 0,50-0,78) sowie das Vorhandensein von respiratorischen Vorerkrankungen (HR = 0,63; 95%-KI: 0,45-0,87) und hormonellen bzw. metabolischen Vorerkrankungen (HR = 0,72; 95%-KI: 0,57-0,91) identifiziert. Unter den schweren Akutsymptomen wurden für Kurzatmigkeit (HR = 0,68; 95%-KI: 0,50-0,93), Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen (HR = 0,83; 95%-KI: 0,70-0,99), Müdigkeit und/oder Erschöpfung (HR = 0,62; 95%-KI: 0,50-0,77) und Konzentrations- und/oder Gedächtnisprobleme (HR = 0,60; 95%-KI: 0,44-0,82) eine verminderte Wahrscheinlichkeit für Symptomfreiheit beobachtet. Im Vergleich zu anderen Tätigkeiten zeigte sich für die ärztliche Tätigkeit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Genesung (HR = 1,42; 95%-KI: 1,11-1,80). Keinen signifikanten Einfluss ließ sich für Übergewicht, Rauchen, Kinder, die

Wohnsituation, den Erwerbsstatus und die Art des Arbeitsplatzes nachweisen. Bei der Anzahl der Vorerkrankungen sowie der Akutsymptome wurde in den weiteren Modellen eine Abnahme der Genesungswahrscheinlichkeit mit steigender Anzahl festgestellt. Im Modell 1 verminderte sich die Chance auf Heilung beim Vorhandensein einer Vorerkrankung um 19 % (HR = 0,81; 95%-KI: 0,67-0,98) im Vergleich zu keiner bestehenden Vorerkrankung. Bei zwei Vorerkrankungen waren es 39 % (HR = 0,61; 95%-KI: 0,47-0,80), bei mehr als zwei 65 % (HR = 0,35; 95%-KI: 0,23-0,52). Lagen während der Akuterkrankung ein oder zwei schwere Symptome vor, verminderte sich die Wahrscheinlichkeit für Symptommfreiheit um 27 % (HR = 0,73; 95%-KI: 0,60-0,90), bei mehr als zwei Akutsymptome waren es 59 % (HR = 0,41; 95%-KI: 0,33-0,51). Alle anderen Beobachtungen blieben über die Modelle hinweg qualitativ und quantitativ weitestgehend konstant. Der Einfluss der ärztlichen Tätigkeit blieb auch bei Ausschluss aller in einer Arztpraxis tätigen Ärztinnen und Ärzte signifikant.

### **3.5 Impfung und Relaps**

Von den Teilnehmenden der letzten Befragung (T3) waren 1082 (92,7 %) mindestens einmal, 836 (71,6 %) drei- oder viermal geimpft. Zehn (0,9 %) Personen waren ungeimpft, 75 (6,4 %) machten keine Angaben. Unter den Teilnehmenden der dritten Befragung (T3) berichteten 133 (11,4 %) Personen von erneuten Symptomen nach einem symptomfreien Intervall.

### **3.6 Reinfektionen**

Unter den 1 167 Personen, die an der letzten Befragung (T3) teilnahmen, gaben 245 (21,0 %) mindestens eine erneute Infektion mit SARS-CoV-2 an. Bei 92 Teilnehmenden lag diese Reinfektion zeitlich nach dem Eintreten von Symptommfreiheit und konnte daher keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Genesung haben. Unter den 153 Befragten mit einer Reinfektion vor dem Eintritt von Symptommfreiheit gab bis zur letzten Befragung niemand eine vollständige Genesung an, unter den Teilnehmenden ohne eine Reinfektion in der Zeit bis zur Symptommfreiheit waren es 41,6 %. Im Vergleich zu Teilnehmenden ohne eine Reinfektion war die Genesungsrate unter Teilnehmenden mit Reinfektion damit signifikant geringer ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 4: Finales Modell der Cox-Regression**

	Finales Modell		
	HR	95%-KI	p-Wert
<b>Weiblich vs. männlich</b>	<b>0,72</b>	0,58-0,88	<b>0,002</b>
<b>BMI ≤25 vs. &gt;25</b>	0,89	0,74-1,06	0,184
<b>Altersgruppen</b>			<b>&lt;0,001</b>
<35 (Ref.)	1		
35-49	0,87	0,69-1,09	0,231
≥50	<b>0,63</b>	0,50-0,78	<b>&lt;0,001</b>
<b>Rauchen vs. Nichtrauchen</b>	0,86	0,67-1,12	0,264
<b>Vorerkrankungen<sup>a</sup></b>			
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	0,81	0,64-1,02	0,078
Atemwegserkrankungen	<b>0,63</b>	0,45-0,87	<b>0,005</b>
Psychische Beeinträchtigungen	1,00	0,75-1,32	0,993
Urogenitale Erkrankung	0,86	0,51-1,45	0,570
Hauterkrankungen	0,93	0,71-1,21	0,587
Hormon-/Stoffwechsel-Erkrankungen	<b>0,72</b>	0,57-0,91	<b>0,006</b>
<b>Schwere Akutsymptome<sup>b</sup></b>			
Husten	0,83	0,61-1,13	0,242
Schnupfen	1,12	0,80-1,57	0,512
Halsschmerzen	0,91	0,65-1,28	0,597
Kurzatmigkeit	<b>0,68</b>	0,50-0,93	<b>0,015</b>
Kopfschmerzen	0,98	0,80-1,21	0,876
Bauchschmerzen	1,31	0,76-2,27	0,327
Muskel-/Gliederschmerzen	1,05	0,85-1,30	0,669
Übelkeit/Erbrechen	0,70	0,40-1,24	0,219
Durchfall	0,83	0,50-1,38	0,469
Fieber	0,89	0,66-1,20	0,439
Verlust Geruchs-/Geschmackssinn	<b>0,83</b>	0,70-0,99	<b>0,040</b>
Müdigkeit/Erschöpfung	<b>0,62</b>	0,50-0,77	<b>&lt;0,001</b>
Konzentrations-/Gedächtnisprobleme	<b>0,60</b>	0,44-0,82	<b>0,001</b>
<b>Medizinische Aktivität vs. andere berufliche Tätigkeit</b>	<b>1,42</b>	1,11-1,80	<b>0,005</b>

Fehlende Werte: 2,9 %; <sup>a</sup>Referenz: Fehlen der jeweiligen Vorerkrankung; <sup>b</sup>Referenz: Fehlen des jeweiligen schweren Symptoms

### **3.7 Non-Responder-Analyse**

Nach den Angaben der BGW betrug das Alter der 2 272 Non-Responder im Mittel 41,9 (SD: 13,0) und lag damit unter dem mittleren Alter der Responder (48,0; SD: 12,2). Im Geschlechterverhältnis gab es keinen Unterschied. Der Non-Responder-Fragebogen wurde von 310 Personen und damit 13,6 % der Non-Responder beantwortet. Als Gründe für eine Non-Response wurden in diesem unter anderem ein Mangel an Zeit, fehlendes Interesse, keine anhaltenden Symptome, keine bisherige SARS-CoV-2-Infektion sowie persönliche Gründe genannt. Von den Non-Respondern mit einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung (n = 175) gaben 46,3 % (n = 81) an, dass ihre Symptome kürzer als vier Wochen angehalten hätten, 18,9 % (n = 33) gaben ein Anhalten der Symptome für bis zu drei Monaten und 33,1 % (n = 58) für länger als drei Monate an.

### **3.8 Dropout-Analyse**

Als signifikante Risikofaktoren für ein Dropout wurden ein niedriges Alter, Rauchen und ein schlechter Gesundheitszustand in der Baselinebefragung identifiziert. Das  $R^2$  nach Nagelkerke des finalen Modells betrug 7 %.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Hauptergebnisse**

In der vorliegenden bidirektionalen Kohortenstudie unter mehr als 1800 Versicherten der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege mit SARS-CoV-2-Infektion im Jahr 2020 konnte gezeigt werden, dass auch mehr als 19 Monate nach einer COVID-19-Erkrankung noch zwei Drittel des untersuchten Gesundheitspersonals mit meist milder Akuterkrankung von mindestens einem anhaltenden Symptom betroffen waren. Häufige anhaltende Symptome waren Müdigkeit und/oder Erschöpfung, Konzentrations- und/oder Gedächtnisprobleme, Kurzatmigkeit, Antriebsarmut, Schlafstörungen und eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Als Risikofaktoren für anhaltende Symptome wurden das weibliche Geschlecht, ein hohes Alter, eine hohe Anzahl an Vorerkrankungen, respiratorische oder hormonell-metabolische Vorerkrankungen, eine hohe Anzahl an schweren Akutsymptomen sowie schwere Kurzatmigkeit, schwere Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen, schwere Müdigkeit und/oder Erschöpfung und schwere Konzentrations- und/oder Gedächtnisprobleme in der Akutphase identifiziert. Die ärztliche Tätigkeit hatte einen protektiven Einfluss.

### **4.2 Symptomprävalenz**

Die Symptomprävalenz nach zwölf Wochen, und damit den NICE-Kriterien für Post-COVID-19 entsprechend, lag in der untersuchten Kohorte bei 76,4 % (95%-KI: 74,4-78,4 %). Das ist im Vergleich zu den in der Literatur genannten Prävalenzen von Post-COVID-19, die bei Untersuchungskollektiven mit geringem Anteil hospitalisierter Patienten und Patientinnen zwischen 0 % und 67 % lagen, sehr hoch [43]. Auch der Anteil von 69,0 % (95%-KI: 66,8-71,2 %) mit Symptompersistenz zwölf Monate nach der Akutinfektion in der untersuchten Kohorte lag über den in zwei Systematic Reviews festgestellten Werten von 54 % bzw. 57 % [52, 53]. Die Prävalenz von mindestens einem anhaltenden Symptom zwei Jahre nach der Infektion wurde in einem Systematic Review von Rahmati et al. auf 41,7 % geschätzt [54]. Zum Ende der Beobachtungszeit nach fast 20 Monaten waren in der vorliegenden Untersuchung noch immer zwei Drittel der Befragten von anhaltenden Symptomen betroffen.

Als mögliche Gründe für die hohe Prävalenz in dieser Kohorte sind sowohl methodische als auch inhaltliche Einflussfaktoren zu nennen. Aus mehreren methodischen Gründen könnte die Prävalenz in der vorliegenden Studie überschätzt worden sein. Erstens wurden während der Akutinfektion asymptomatische Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, für die ein geringeres Risiko für Post-COVID-19 nachgewiesen wurde [55]. So beobachteten Hastie et al. keine signifikant erhöhten Symptome bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu SARS-CoV-2 negativen, während 24 von 26 erfragten Symptomen unter symptomatisch an COVID-19 erkrankten Personen sechs bis 18 Monate nach der Infektion erhöht waren [55]. Zweitens wurden im Gegensatz zur WHO-Definition von Post-COVID-19 andere Ursachen für die Symptome nicht ausgeschlossen. In einer Studie von Ballering et al. berichteten 41 % der Befragten über anhaltende Symptome drei bis fünf Monate nach der SARS-CoV-2-Infektion. Nach Berücksichtigung bereits bestehender Symptome und der Symptomprävalenz bei SARS-CoV-2-negativen Kontrollpersonen lag die Prävalenz von SARS-CoV-2-bedingten anhaltenden Symptomen bei nur 13 % [44]. In einer prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie aus der Schweiz berichteten auch 24 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion noch 51 % der Teilnehmenden von Symptomen, jedoch nur 18,1 % gaben Symptome an, die sie COVID-19 zuschrieben, und nur 17,2 % gaben an, unvollständig von COVID-19 genesen zu sein [56]. In anderen Studien, die Beschäftigte im Gesundheitswesen untersuchten, lag der Anteil der Personen mit anhaltenden Symptomen bei 15 % bis 70 % [57–60]. Nach Berücksichtigung von SARS-CoV-2-negativen Kontrollen sank der Anteil auf 3 % bis 30 % [57–60]. Durch die Aufforderung im Fragebogen, nur Symptome anzugeben, die eine Folge von COVID-19 sind, sollte in der vorliegenden Studie die Angabe von durch andere Krankheiten verursachten Symptomen minimiert werden. Dennoch könnte die unscharfe Unterscheidung zwischen COVID-19-bedingten und nicht COVID-19-bedingten Symptomen zu einer Überschätzung der Symptomprävalenz geführt haben. Drittens wurden im Gegensatz zu anderen Studien und im Gegensatz zur WHO-Definition anhaltende Symptome jeglicher Schwere berücksichtigt und keine Einschränkungen im Alltagsleben vorausgesetzt. Eine grobe Einschätzung der Prävalenz von schweren Einschränkungen in der untersuchten Kohorte ist anhand der Angaben zu den einzelnen Symptomen möglich. Diese sollten jeweils für den Zeitpunkt der

Befragung und mit Einschätzung der Schwere angegeben werden. Zu T1 und damit im Median zehn Monate nach der Akutinfektion gaben 29,5 % (95%-KI: 26,5-32,5 %) mindestens ein anhaltendes Symptom in schwerer Ausprägung an, zu T2 (im Median 17 Monate nach COVID-19) waren es 32,7 % (95%-KI: 29,6-35,8 %) und zu T3 (im Median 22 Monate nach COVID-19) 30,5 % (95%-KI: 27,5-33,5 %). Da die Einteilung der Symptome nach Schwere nur zu den drei Befragungszeitpunkten erfolgte, konnte kein genauere Zeitpunkt für die Genesung von allen schweren Symptomen festgelegt werden. Viertens ist mit einem Selection Bias zu rechnen, der sich auch in der Analyse des Non-Responder-Fragebogens zeigt. Die Teilnehmenden am Non-Responder-Fragebogen waren mit einem mittleren Alter von 42 jünger als die untersuchte Stichprobe mit 48 Jahren. Zudem wurden im Non-Responder-Fragebogen fehlende Symptome als Grund für die Ablehnung der Teilnahme angegeben. Unter den 310 Teilnehmenden am Non-Responder-Fragebogen waren nach vier Wochen 46,3 % genesen, von länger als drei Monaten anhaltenden Symptomen berichteten 33,1 %. Es ist daher davon auszugehen, dass durch den Selection Bias die Prävalenz der von anhaltenden Symptomen Betroffenen in der vorliegenden Studie überschätzt wird.

Inhaltlich ist anzumerken, dass es sich bei der in dieser Studie analysierten Kohorte nicht um eine bevölkerungsbezogene Stichprobe handelte, sondern um Arbeitnehmer und Arbeitnehmerinnen im Gesundheits- und Sozialwesen. Diese Gruppe zeichnet sich durch besondere demografische Merkmale mit einem hohen Anteil an Frauen und Personen mittleren Alters aus, wobei das weibliche Geschlecht in der vorliegenden Untersuchung und anderen Studien als Risikofaktor für Post-COVID-19 identifiziert wurde [61–63]. Außerdem zeichnet sich die untersuchte Gruppe durch besondere Arbeitsbedingungen mit viel Kontakt zu Patientinnen und Patienten und großer psychischer Belastung aus, insbesondere während der COVID-19-Pandemie. Beschäftigte im Gesundheitswesen sind besonders häufig von Post-COVID-19 betroffen [46] und auch besonders gefährdet, aufgrund von Post-COVID-19 arbeitsunfähig zu sein [64]. Ein Grund dafür ist die hohe Rate an SARS-CoV-2-Infektionen in dieser Gruppe [65]. Neben den direkten Folgen einer Infektion können auch soziale, psychologische und umweltbedingte Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung von Post-COVID-19 spielen [66]. Psychischer Stress vor der Pandemie wurde von Thompson et al. in zehn longitudinalen Studien aus dem

UK als Risikofaktor für Post-COVID-19 identifiziert [63]. In einer prospektiven Kohortenstudie in den USA stellten Wang et al. ein erhöhtes Risiko für Post-COVID-19-Symptome bei vor der Infektion bestehender Depression, Angstzuständen oder selbstempfundem Stress fest, auch beim Ausschluss von Post-COVID-19-Fällen mit ausschließlich psychologischen, kognitiven oder neurologischen Symptomen [67]. Ein weiterer Grund für die hohe Prävalenz von Post-COVID-19 bei den Beschäftigten des Gesundheitswesens in der vorliegenden Studie könnte daher der hohe Stresspegel während der Pandemie sein. In einer longitudinalen Kohortenstudie in der Schweiz zeigten Nehme et al., dass die erfragten Symptome unabhängig von einer SARS-CoV-2-Infektion beim Gesundheitspersonal häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung waren [68]. Beschäftigte im Gesundheitswesen mit stattgehabter SARS-CoV-2-Infektion waren dabei signifikant häufiger von Symptomen betroffen als nicht infiziertes Gesundheitspersonal [68].

#### **4.3 Symptomverlauf**

Es wurde eine steile Abnahme der Prävalenz von anhaltenden Symptomen in den ersten fünf Monaten von 100 % auf 71,4 % beobachtet, während die Prävalenz bis zum Follow-up-Zeitpunkt von 18 Monaten nur noch um 4,2 % sank. Ähnliche Verläufe mit einem steilen Rückgang in den ersten sechs Monaten und wenig Veränderung in den folgenden sechs bis zwölf Monaten wurden auch in anderen Studien beobachtet [69, 70]. In einem Systematic Review von Huang et al. stagnierte der Anteil symptomatischer Patientinnen und Patienten bereits nach einem Monat [52]. Auch die Anzahl der Symptome nimmt bei den meisten Betroffenen mit anhaltenden Symptomen nur langsam ab, wie Servier et al. feststellten [71].

#### **4.4 Spezifische Symptome**

Unter den abgefragten Symptomen waren Müdigkeit und/oder Erschöpfung, Konzentrations- und/oder Gedächtnisstörungen, Kurzatmigkeit, Antriebsarmut und Schlafstörungen sowie eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit am häufigsten, mit Werten zwischen 47 % für Schlafstörungen und 63 % für Müdigkeit und/oder Erschöpfung zum Zeitpunkt der dritten Befragung. Dies stimmt mit den Daten aus Systematic Reviews und vom Office for National Statistics von Großbritannien überein [46, 52, 53, 72, 73]. Diese Symptome sind auch in der

Allgemeinbevölkerung häufig und könnten durch allgemeine Auswirkungen der Pandemiesituation verstärkt worden sein. Allerdings wurden auch in drei großen kontrollierten, populationsbasierten, prospektiven Kohortenstudien eine erhöhte Symptomprävalenz für Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Kurzatmigkeit und Schlafstörungen unter SARS-CoV-2-Infizierten im Vergleich zu nicht infizierten Kontrollen festgestellt [44, 55, 56]. Auch ein kürzlich erschienenenes Systematic Review, das 23 kontrollierte Studien einschloss und die Symptome Fatigue, Kurzatmigkeit und kognitive Einschränkungen untersuchte, stellte ein erhöhtes Risiko für Fatigue und Kurzatmigkeit sowie für Konzentrations- und Gedächtnisprobleme unter SARS-CoV-2-Infizierten vier oder mehr Wochen nach ihrer Infektion im Vergleich zu nicht infizierten Kontrollen fest, mit einem relativen Risiko zwischen 1,7 für Fatigue und 2,6 für Kurzatmigkeit [74]. Das höchste relative Risiko wurde jedoch in vielen Studien für Geruchs- und Geschmacksstörungen beobachtet [55, 56, 75, 76].

Plötzlich auftretende Geruchs- und Geschmacksstörungen waren gerade zu Beginn der Pandemie ein relativ sensibles und sehr spezifisches Zeichen für eine SARS-CoV-2-Infektion. Ihre Prävalenz ist abhängig von der Virusvariante und betrug bei einer Infektion mit dem Wildtyp ca. 70 %, bei einer Infektion mit der Omikron-Variante nur noch ca. die Hälfte [9]. Auch in der untersuchten Kohorte berichteten mehr als zwei Drittel von Geschmacks- und/oder Geruchsstörungen während der Akuterkrankung. Bei einem Großteil der Betroffenen verbessern sich die Riechstörungen innerhalb der ersten Wochen deutlich [9]. Eine spanische Studie zeigte eine Reduktion der Prävalenz von Geschmacks- und Geruchsstörungen von 82,4 % in der Akutphase auf 45,1 % nach zwölf Monaten, wobei über vier Wochen andauernde Störungen mit einer geringeren Chance auf Besserung einhergingen [77]. In der ersten Befragung hatte sich auch in der hier untersuchten Kohorte die Prävalenz auf 35,1 % (95%-KI: 32,0-38,3 %) reduziert, zum Zeitpunkt der dritten Befragung waren noch 27,4 % (95%-KI: 24,6-30,4 %) von anhaltenden Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen betroffen.

Sowohl während der akuten COVID-19-Erkrankung als auch zu allen drei Befragungszeitpunkten waren Müdigkeit und/oder Erschöpfung in der vorliegenden Untersuchung die Symptome mit der höchsten Prävalenz. Dies deckt sich mit den

Ergebnissen der Literatur [46, 78–80]. Bei der Untersuchung der Basiserhebung der untersuchten Kohorte beobachteten Haller et al., dass unter den zur ersten Befragung von anhaltenden Symptomen Betroffenen 12,1 % in der Skala „Allgemeine Erschöpfung“ des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) ähnliche Werte wie ME/CFS Betroffene aufwiesen [81]. Im Vergleich zu Befragten ohne anhaltende Symptomen und Befragten ohne schwere Fatigue fanden sich für die von schwerer Fatigue Betroffenen die schlechteste subjektiv wahrgenommene Gesundheit nach der Infektion, die schwerste psychische Belastung, die schlechteste psychische und körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität und die schlechteste subjektive Arbeitsfähigkeit [81]. Fatigue tritt nicht nur bei einem Großteil der Post-COVID-19-Fälle auf, sondern ist auch ein Schlüsselsymptom bei vielen anderen postakuten Infektionssyndromen [21].

Die Symptome mit der zweithöchsten Prävalenz in der vorliegenden Untersuchung waren Konzentrations- und/oder Gedächtnisstörungen. Ein Begriff, der auch im Rahmen von Post-COVID-19 Verwendung findet ist „Brain Fog“. Dieser nicht medizinische Begriff umfasst diverse Symptome wie Konzentrations- und Gedächtnisprobleme sowie eine generell verminderte Fähigkeit, Informationen leicht und schnell zu verarbeiten [82, 83]. In einer Metaanalyse von van der Feltz-Cornelis et al. wurde für Konzentrationsprobleme mehr als zwölf Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion eine Prävalenz von 23,7 % bestimmt, für Gedächtnisprobleme waren es 21 %. Die Prävalenz von allen psychischen Erkrankungen und Brain Fog lag zwölf Monate nach einer akuten COVID-19-Erkrankung bei 27,4 % [83]. Die in den eingeschlossenen Studien bestimmten Prävalenzen wiesen eine große Spannweite mit Werten zwischen 2,4 und 54,7 % auf. In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz von Konzentrations- und/oder Gedächtnisproblemen unter dem untersuchten Gesundheitspersonal nach im Median zehn Monaten bei 62,5 % (95%-KI: 59,0-65,4 %). Kognitive Einschränkungen wie Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen nach einer SARS-CoV-2-Infektion wurden in einigen Studien auch durch kognitive Funktionstests bestätigt. Bei einem Teil von Personen mit Post-COVID-19 wurden auch in bildgebenden Verfahren Auffälligkeiten beobachtet [84]. Als Ursachen für die kognitiven Symptome werden unter anderem zerebrovaskuläre Faktoren, Autoimmunität und Neuroinflammation genannt. Eine kürzlich erschienene Studie identifizierte außerdem eine anhaltende systemische

Entzündung und eine Störung der Blut-Hirn-Schranke als wichtige Pathomechanismen für kognitive Symptome im Rahmen von Post-COVID-19 [85].

Wie bereits der Name Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 impliziert, gehören Atemwegssymptome zu den Hauptsymptomen einer akuten COVID-19-Erkrankung. Dabei können die Symptome von Husten über Dyspnoe bis zum akuten Atemnotsyndrom (ARDS) und Tod reichen. Respiratorische Symptome gehörten auch zu den Post-COVID-19-Beschwerden. In der hier untersuchten Kohorte berichtete nach im Median 22 Monaten (T3) noch fast die Hälfte der Teilnehmenden über Kurzatmigkeit. In einer Studie von Roessler et al., die Versichertendaten von 46 % der deutschen Bevölkerung im Jahr 2019 und 2020 untersuchten, trat Dyspnoe nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion fast dreimal häufiger als bei gematchten Kontrollen auf [76]. Auch objektivierbare Befunde können über die Akuterkrankung hinaus bestehen. Lee et al. zeigten in einem Systematic Review, dass im Lungenfunktionstest auch zwölf Monaten nach COVID-19 noch 31 % der Untersuchten eine beeinträchtigte Diffusionskapazität aufwiesen. In CT-Untersuchungen wurden nach zwölf Monaten bei 26 % der Untersuchten eine Lungenfibrose festgestellt [86].

#### **4.5 Verlauf von Symptomen**

Die schnelle Abnahme der in der Akutphase auftretenden Symptome Fieber, Halsschmerzen, Schnupfen, Erbrechen, Durchfall und Übelkeit, wie sie in der hier untersuchten Kohorte beobachtet wurde, wurde auch in anderen Studien beschrieben [52, 87]. Gleiches gilt für die Stagnation von Kurzatmigkeit und Kopfschmerzen [52, 87–89]. Die in vielen Studien beschriebene Stagnation oder sogar Zunahme von neurokognitiven Symptomen wurde in der vorliegenden Studie außer für die Symptome Antriebsarmut und Schlafstörungen allerdings nicht festgestellt [29, 52, 90]. Der Rückgang bei Müdigkeit und/oder Erschöpfung sowie Konzentrations- und/oder Gedächtnisproblemen betrug jedoch nicht mehr als zehn Prozentpunkte. Dementsprechend blieb die Häufigkeit dieser Symptome auf einem hohen Niveau: Mehr als 60 % der Befragten berichteten bei der letzten Erhebung von Müdigkeit und/oder Erschöpfung und mehr als die Hälfte von Konzentrations- und/oder Gedächtnisproblemen. Die Zunahme der Symptome Muskel- und/oder Gliederschmerzen sowie Husten über die Zeit wird von anderen Studien nicht

bestätigt. Dabei ist bei Muskel- und/oder Gliederschmerzen zu beachten, dass diese im ersten Fragebogen nur als Gliederschmerzen, in den folgenden zwei Fragebögen jedoch als Muskel- und/oder Gliederschmerzen erfragt wurden. Da die Zunahme dieses Symptoms ausschließlich zwischen der ersten und der zweiten Befragung stattfindet, sind methodische Gründe für die Zunahme wahrscheinlich.

#### **4.6 Einflussfaktoren ohne Bezug zur akuten COVID-19-Erkrankung**

Von den untersuchten demografischen Einflussfaktoren waren das weibliche Geschlecht und ein hohes Alter mit einem höheren Risiko für anhaltende Symptome assoziiert. Das deckt sich weitestgehend mit der entsprechenden Literatur, auch wenn der Einfluss eines hohen Alters in einigen Studien nicht gezeigt wurde [61–63]. Einige Studien beschreiben auch ein erhöhtes Risiko für das mittlere Alter [28, 63]. Da in der hier untersuchten Kohorte nur 2,2 % der Befragten über 65 Jahre alt waren, kann der Einfluss eines höheren Alters nur sehr eingeschränkt beurteilt werden. Auch zum Einfluss des Rauchens sind die Literaturergebnisse inkonsistent [61–63]. Übergewicht scheint das Risiko für Post-COVID-19 zu erhöhen [61–63]. Für beide Faktoren wurde in den vorliegenden Untersuchungen kein signifikanter Einfluss auf die Symptompersistenz festgestellt.

Als Risikofaktoren für anhaltende Symptome wurde auch eine hohe Anzahl an Vorerkrankungen identifiziert. Einen Einfluss hatten insbesondere respiratorische und hormonell-metabolische Komorbiditäten. In zwei kürzlich erschienenen Systematic Reviews wurden ebenfalls respiratorische Erkrankungen, wie Asthma und COPD, oder die hormonell-metabolische Erkrankung Diabetes, als Risikofaktoren für Post-COVID-19 identifiziert [54, 61]. Gleiches gilt für eine große prospektive Kohortenstudie, die zusätzlich einen signifikanten Einfluss der Anzahl der bestehenden Komorbiditäten beobachtete [55]. In einem Systematic Review von Harding et al. zeigten nur 11 von 25 eingeschlossenen Studien einen signifikanten Einfluss von Diabetes auf das Post-COVID-19-Risiko [41]. Es ist zu beachten, dass Diabetes außerdem als Risikofaktor für einen schweren Verlauf der akuten COVID-19-Erkrankung identifiziert wurde [91], der wiederum das Risiko für Post-COVID-19 erhöht. Außerdem besteht ein bidirektionaler Zusammenhang, da nach einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung auch das Risiko für ein Neuauftreten von Diabetes erhöht ist, wie in 12 von 14 von Harding et al.

eingeschlossenen Studien gezeigt wurde [41]. Ein ähnlicher Zusammenhang lässt sich auch für respiratorische Komorbiditäten beobachten, die einerseits das Risiko für einen schweren Verlauf der Akuterkrankung erhöhen und das Risiko für Post-COVID-19 steigern, andererseits jedoch auch nach COVID-19 vermehrt auftreten [92, 93]. Psychische Vorerkrankungen hatten in der vorliegenden Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf den Genesungsverlauf. In einem Systematic Review von Tsampasian et al. wurde jedoch ein signifikanter Einfluss von Depressionen und Angststörungen auf das Auftreten von Post-COVID-19 beobachtet [61]. Für die hier untersuchte Kohorte stellten Peters et al. außerdem fest, dass von anhaltenden Symptomen Betroffene häufiger über Depressionen oder Angstsymptome berichteten [47].

Im Vergleich zu anderen Berufsgruppen hatte die ärztliche Tätigkeit einen protektiven Effekt auf das Anhalten von Symptomen. Durch das multivariate Analysedesign ist dieses Ergebnis unter anderem auf die Einflüsse von Geschlecht, Alter, BMI, Rauchen und Vorerkrankungen kontrolliert. In einer Studie von Strahm et al. unter Arbeitenden im Gesundheitswesen wurde kein Einfluss der ärztlichen Tätigkeit auf die Genesungswahrscheinlichkeit festgestellt, für Pflegekräfte war das Risiko für Post-COVID-19 im Vergleich zu anderen Berufsgruppen jedoch erhöht [57]. Die Ursache für ein vermindertes Risiko für Post-COVID-19 bei Ärztinnen und Ärzten bzw. ein erhöhtes Risiko bei Pflegenden ist unklar und kann auch in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Anders als für die Gesamtpopulation hatte in der vorliegenden Studie für ärztlich tätige Personen auch die Art des Arbeitsplatzes einen signifikanten Einfluss auf die Genesungswahrscheinlichkeit. In einer Arztpraxis tätige Ärzte und Ärztinnen hatten im Log-Rang-Test ein geringeres Risiko für anhaltende Symptome als solche im Krankenhaus. Die berufliche Selbstständigkeit, die für viele Ärzte und Ärztinnen mit der Tätigkeit in einer Praxis verbunden ist, könnte demzufolge einen Einfluss auf die Genesungswahrscheinlichkeit haben. Beim Ausschluss aller in einer Praxis tätigen Ärzte und Ärztinnen blieb der protektive Einfluss der ärztlichen Tätigkeit in der Cox-Regression jedoch bestehen. Die berufliche Selbstständigkeit kann daher nicht der einzige Grund für die Unterschiede zwischen den Berufsgruppen sein. Als mögliche weitere Gründe müssen unter anderem berufliche Einflüsse, wie der Arbeitsablauf und die Arbeitszufriedenheit, bedacht werden. Zu den Auswirkungen dieser

Einflussfaktoren auf das Post-COVID-19-Risiko liegen jedoch nur wenige Daten vor. Die Häufigkeit von Kontakt zu Patientinnen und Patienten hatte in der Studie von Strahm et al. keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko für Post-COVID-19 [57]. Auch nicht-kontrollierte soziodemografische Unterschiede zwischen den Berufsgruppen können Gründe für die unterschiedlichen Genesungswahrscheinlichkeiten sein. Dabei sind zum Beispiel der Bildungsstand und der sozioökonomische Status in Erwägung zu ziehen, für die in einigen Studien ein Einfluss auf Post-COVID-19-Symptome gezeigt wurde [94, 95]. Auch schon vor der Pandemie waren Ärzte oder Ärztinnen seltener als andere Berufsgruppen krankgeschrieben [96]. Auch dafür sind die Gründe nicht eindeutig geklärt.

#### **4.7 Einflussfaktoren mit Bezug zur akuten COVID-19-Erkrankung**

Die Anzahl der schweren Akutsymptome kann als Surrogatparameter eine Aussage über die Schwere der Akuterkrankung treffen. Gleiches gilt für eine Hospitalisierung, die als Einflussfaktor in vielen Studien untersucht wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein erhöhtes Risiko für anhaltende Symptome bei einer höheren Anzahl von schweren Symptomen während der Akuterkrankung festgestellt. Das deckt sich mit den Ergebnissen von Systematic Reviews, die eine Hospitalisierung während der Akuterkrankung oder eine schwerere Akuterkrankung als Risikofaktor identifizierten [52, 61]. Auch Studien, die die Anzahl der Akutsymptome untersuchten, stellten ein erhöhtes Risiko bei einer höheren Anzahl an Symptomen fest [27, 57, 69, 97].

Besonders das Vorhandensein von Kurzatmigkeit, Müdigkeit und/oder Erschöpfung, Konzentrations- und/oder Gedächtnisproblemen sowie Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen in schwerer Ausprägung in der Akutphase waren in der untersuchten Kohorte mit einem erhöhten Risiko für anhaltende Symptome assoziiert. Für Kurzatmigkeit und Fatigue wurde dieser Einfluss bereits in anderen Studien beschrieben [27]. Bei den identifizierten Symptomen handelt es sich um dieselben, die in der vorliegenden Untersuchung unter den anhaltenden Symptomen am häufigsten genannt wurden. Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen wurden zwar seltener als anhaltendes Symptom angegeben, ihr Anteil war jedoch in diversen Studien unter SARS-CoV-2-Infizierten im Vergleich zu Kontrollen besonders erhöht (siehe oben). Diese Symptome halten also nicht nur

besonders häufig lange an, sondern sind unter den Post-COVID-19-Betroffenen auch häufiger schon in der Akutphase vorhanden. Warum gerade diese Symptome im Rahmen von Post-COVID-19 persistieren und welche Bedeutung der Pathomechanismus und der Verlauf der Akuterkrankung dabei haben ist noch weitestgehend unklar.

#### **4.8 Einfluss von Reinfektionen, Impfungen und Virusvarianten**

Wie oben beschrieben, konnte in dieser Studie keine Prüfung des quantitativen Einflusses von Reinfektionen durchgeführt werden. Es wurde jedoch ein signifikant niedrigerer Anteil von Genesungen unter Personen mit Reinfektion beobachtet. Es lässt sich daher ein erhöhtes Risiko für das Anhalten von Symptomen durch Reinfektionen vermuten. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Studien [29, 98]. Die Prüfung des Einflusses von Impfungen auf die Zeit bis zur Genesung war aufgrund fehlender zeitlicher Angaben und einer daher nicht einwandfrei möglichen Zuordnung der Impfzeitpunkte ebenfalls nicht möglich. Mehrere Systematic Reviews zeigten jedoch, dass das Risiko für Post-COVID-19 durch Impfungen vermindert wird [99, 100]. Auch die Virusvariante scheint einen Einfluss auf das Auftreten von Post-COVID-19 zu haben, wobei nach Infektionen mit dem Wildtyp oder der Alpha-Variante eine höhere Prävalenz von Post-COVID-19-Symptomen zu bestehen scheint als nach einer Infektion mit der Omikron-Variante [101]. Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Personen waren im Jahre 2020 mit SARS-CoV-2 infiziert, in dem vor allem der Wildtyp dominierte. Nähere Aussagen zum Einfluss der Virusvariante können im Rahmen dieser Studie daher nicht gemacht werden. Es lässt sich jedoch eine höhere Prävalenz von Post-COVID-19-Fällen als nach Infektionen mit der Omikron-Variante vermuten.

#### **4.9 Folgen von anhaltenden Symptomen**

Anhaltende Symptome haben weitreichende Folgen für den Einzelnen, aber auch für die öffentliche Gesundheit und die Arbeitswelt. In einer großen prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie aus Schottland waren symptomatische COVID-19-Erkrankte sechs bis 18 Monate nach ihrer SARS-CoV-2-Infektion signifikant häufiger im Alltag eingeschränkt und berichteten über eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Infektion [55]. In einer anderen Studie gaben Sars-CoV-2-Infizierte acht Monate

nach der Infektion signifikant häufiger Einschränkungen in Beruf, im Sozialen und im Privatleben an als seronegative Kontrollen [58]. Personen mit mindestens einem anhaltenden Symptom gaben eine schlechtere mentale und körperliche Lebensqualität an als solche ohne anhaltende Symptome [89]. Laut dem Office for National Statistic des Vereinigten Königreichs waren 79 % der Personen mit selbstberichtetem Long-COVID in ihrem Alltag eingeschränkt, 20 % gaben eine starke Einschränkung an [46]. In einer prospektiven Kohortenstudie von Tran et al. schätzten nach einem Jahr ungefähr 70 % der von mindestens einem Symptom Betroffenen den Einfluss auf ihr Leben als untragbar ein [88].

Von Personen mit anhaltenden Symptomen mussten, laut einer Querschnittsstudie von Davis et al., 45 % ihre Arbeitsstunden reduzieren, weitere 22 % gaben an, aufgrund ihrer Erkrankung gar nicht mehr zu arbeiten [87]. In einem Systematic Review von Rahmati et al. waren auch zwei Jahren nach der SARS-CoV-2-Infektion 14,1 % aller Befragten nicht in ihren Beruf zurückgekehrt [54]. Arbeitsunfähigkeiten aufgrund von Post-COVID-19 dauerten laut einem Bericht der Techniker Krankenkasse besonders lange [64]. Eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine verminderte subjektive Arbeitsfähigkeit von Personen mit anhaltenden Symptomen wurden von Peters et al. auch in der Baselinebefragung der hier untersuchten Kohorte festgestellt [47]. In einer weiteren Analyse der Basiserhebung der untersuchten Kohorte beobachteten Haller et al., dass dies insbesondere für diejenigen gilt, die von schwerer Post-COVID-19-Müdigkeit betroffen sind [81]. Eine Therapie der Post-COVID-19-Beschwerden ist bisher nur symptomatisch möglich. Auch wenn die Studienlage zur Wirksamkeit von Rehabilitationsmaßnahmen für Post-COVID-19-Betroffene noch sehr heterogen ist, wurden in einigen Studien positive Effekte auf die Symptomlast, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität gezeigt [102, 103].

#### **4.10 Stärken und Limitationen**

Als Stärken dieser Studie sind die Stichprobengröße von mehr als 1 800 Personen und der lange Nachbeobachtungszeitraum von fast zwei Jahren zu nennen. Die untersuchte Gruppe ist besonders relevant, da sie nicht nur besonders häufig von SARS-CoV-2-Infektionen betroffen war, sondern ihr auch eine wichtige Rolle bei der Bewältigung von Post-COVID-19-Erkrankungen zukommt. Dabei konnten durch die

Nutzung von Versicherungsdaten alle meldepflichtigen beruflich bedingten SARS-CoV-2-Fälle aus unterschiedlichen Institutionen in zwei Regionen Deutschlands angeschrieben werden. Die Response-Rate von 47 % ist gerade im Kontext der beruflichen Befragungen gut. Es ist daher von einer guten Repräsentanz der Stichprobe für die untersuchte Gruppe auszugehen. Auch die Follow-up-Raten sind mit 71 % und 65 % relativ hoch. Ein niedriges Alter, Rauchen und ein schlechter Gesundheitszustand in der Baselinebefragung waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Dropout assoziiert. Mit einem  $R^2$  nach Nagelkerke von 7 % lässt sich aber nur ein geringer Teil der Dropouts mit diesen Einflussfaktoren erklären, während ein Großteil der Selektion höchstwahrscheinlich eher zufällig erfolgte.

Dennoch müssen die folgenden Einschränkungen berücksichtigt werden: Erstens könnte die teilweise retrospektive Datenerhebung zu einem Recall Bias geführt haben, da subjektiv wahrgenommene Akutsymptome erhoben wurden und keine objektivierbaren Befunde. Zweitens sind die Daten aus der Überlebensanalyse teilweise ungenau, da die Fragebögen 2 und 3 die Zeit bis zur Genesung nur grob kategorisierten. Drittens waren Personen ohne anhaltende Symptome wahrscheinlich weniger an einer Teilnahme interessiert (Selection Bias), daher muss von einer Überschätzung der Post-COVID-19-Prävalenz in dieser Arbeit ausgegangen werden. Viertens wurde keine Kontrollgruppe in die Studie aufgenommen. Dies bedeutet, dass die Prävalenz der Symptome in der Allgemeinbevölkerung nicht berücksichtigt wurde. Andere Faktoren, die die Prävalenz beeinflussen, werden in dem entsprechenden Abschnitt erörtert. Zu beachten ist auch, dass es sich bei den Befragten um Versicherte mit einer SARS-CoV-2-Infektion im beruflichen Kontext handelt, die durch eventuelle Ansprüche gegenüber der Versicherung von anhaltenden Symptomen profitieren könnten. Fünftens sind Männer in dieser Studie unterrepräsentiert, weshalb Aussagen über Geschlechterunterschiede mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Sechstens ist die vorliegende Studie eine Beobachtungsstudie. Die identifizierten Einflussfaktoren zeigen daher nur Korrelationen, die nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang aufweisen. Auch der Einfluss von nicht erfassten Störfaktoren kann nicht ausgeschlossen werden. Siebtens waren die untersuchten Personen mit SARS-CoV-2 in der Zeit der Dominanz des Wildtyps infiziert, die Ergebnisse sind daher

nur bedingt auf andere Virusvarianten übertragbar. Dasselbe gilt für die Übertragung der Ergebnisse auf Personen, die vor der Erstinfektion geimpft wurden.

#### **4.11 Erkenntnisgewinn aus dieser Arbeit**

Es konnte gezeigt werden, dass auch mehr als 18 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion noch ein großer Anteil von Arbeitenden im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege von anhaltenden Symptomen betroffen ist. Eine Genesung ist bei einer Symptompersistenz über mehr als fünf Monaten unwahrscheinlich. Betroffene bedürfen daher einer intensiveren Betreuung. Generelle Erschöpfung, kognitive Symptome und Dyspnoe waren besonders häufig. Da sie zusammen mit Geruchs- und Geschmacksstörungen schon in der Akutphase Risikofaktoren für das Anhalten von Symptomen sind, sollten sie schon im akuten Krankheitsstadium ernst genommen und beobachtet werden. Die beschriebenen Risikofaktoren können dabei helfen, besonders gefährdete Personen früh zu identifizieren.

#### **4.12 Ausblick auf die weitere Forschung**

Weitere Forschung ist notwendig, um den Pathomechanismus von Post-COVID-19 zu untersuchen, die Kernsymptome weiter einzugrenzen und geeignete Therapien und Rehabilitationskonzepte zu entwickeln. Impfungen, Virusvarianten und Reinfektionen sollten dabei berücksichtigt und untersucht werden. Zukünftige Studien sollten einheitliche kontrollierte Designs verwenden und Langzeitfolgen von COVID-19 mittels Symptomcluster und vergleichbarer Tools messen, wie sie bereits von einigen Forschungsgruppen entwickelt wurden [104–106].

#### **4.13 Schlussfolgerung**

Die hier beobachtete hohe Prävalenz von anhaltenden Symptomen unter Beschäftigten im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege mit den damit verbundenen Folgen für die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit unterstreicht gerade vor dem Hintergrund des Pflegekräftemangels in Deutschland die große Bedeutung der langfristigen COVID-19-Folgen nicht nur für die Betroffenen, sondern auch für die öffentliche Gesundheit. Die Entwicklung geeigneter Therapie- und Rehabilitationskonzepte, insbesondere für betroffenes Gesundheitspersonal und andere Personen mit hohem Risiko, ist daher unerlässlich.

## **5 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Prävalenz und Verläufe von anhaltenden Symptomen nach COVID-19 sowie die Untersuchung von Einflussfaktoren auf den Genesungsverlauf unter Beschäftigten im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege in Deutschland.

### **Material und Methoden**

Diese explorative, gemischt retro- und prospektive Kohortenstudie mittels Paper-Pencil-Befragung erfolgte unter Versicherten der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) mit einer SARS-CoV-2-Infektion im Jahr 2020. Auf die Baselinebefragung im Februar 2021 folgten zwei Follow-up-Befragungen nach acht bzw. 13 Monaten. Erfragt wurden demografische Daten, Informationen zur Akuterkrankung sowie zu anhaltenden Symptomen. Zur Darstellung des Genesungsverlaufs wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Einflussfaktoren auf das Persistieren von Symptomen wurden mit multivariaten Cox-Regressionen geprüft.

### **Ergebnisse**

Von den 4 325 angeschriebenen Personen nahmen 2 053 an der Baselinebefragung teil (Rücklauf: 47 %). 1 810 Personen wurden in die Analysen eingeschlossen. Die häufigsten persistierenden Symptome zu allen drei Befragungszeitpunkten waren Müdigkeit und/oder Erschöpfung, Konzentrations- und/oder Gedächtnisprobleme sowie Kurzatmigkeit. Nach zwölf Wochen berichteten noch 76 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 74-78 %) von Symptomen, nach 18 Monaten waren es noch 67 % (95%-KI: 65-69 %). Signifikante Risikofaktoren für persistierende Symptome waren das weibliche Geschlecht (Hazard Ratio [HR] = 0,72; 95%-KI: 0,58-0,88), ein Alter von über 50 Jahren (HR = 0,63; 95%-KI: 0,50-0,78), eine höhere Anzahl an Vorerkrankungen sowie eine höhere Anzahl an schweren Akutsymptomen. Auch respiratorische und hormon-metabolische Vorerkrankungen sowie schwere Kurzatmigkeit, Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen, Müdigkeit und/oder Erschöpfung und Konzentrations- und/oder Gedächtnisprobleme während der akuten COVID-19-Erkrankung reduzierten die

Genesungswahrscheinlichkeit. Im Vergleich zu anderen Berufen hatte die ärztliche Tätigkeit einen protektiven Effekt (HR = 1,4; 95-%-KI: 1,11-1,80).

### **Diskussion**

Über ein Jahr nach COVID-19 berichtete ein Großteil des befragten Gesundheitspersonals von anhaltenden Symptomen. Dieser hohe Anteil unterstreicht die Bedeutung der Langzeitfolgen der COVID-19-Pandemie für die öffentliche Gesundheit sowie die Notwendigkeit geeigneter Therapie- und Rehabilitationskonzepte, insbesondere für betroffenes Gesundheitspersonal.

## **6 Zeitschriftenartikel**

Factors influencing the course of post-COVID-19-related symptoms: A bidirectional cohort study among employees in health and welfare services in Germany

Steinke L, Peters C, Nienhaus A, Bethge M, Koch P

GMS Hygiene and Infection Control

November 2024

doi: 10.3205/dgkh000516

## **7 Auszeichnungen**

Posterpreis für das Poster „Einflussfaktoren auf den Verlauf von Symptomen im Rahmen von Post-COVID-19“ im Rahmen des 12. Lübecker Reha-Symposiums unter dem Titel „Rehabilitation – Wandel, Krise, Chance“

## 8 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. [zitiert 10. August 2024]. Verfügbar unter: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
2. Bundesministerium für Gesundheit. Infektionsradar. [zitiert 10. August 2024]. Verfügbar unter: <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/todesfaelle>
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [zitiert 6. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
4. Lang F. COVID-19 – nationaler und internationaler Verlauf der Pandemie. In: Nienhaus A, Letzel S, Nowak D, Herausgeber. Corona und Arbeit: Arbeits- und sozialmedizinische Aspekte zu COVID-19 und Post-COVID. 1. Aufl. Landsberg am Lech: ecomed Medizin; 2024. S. 21–31.
5. Nienhaus A. Krankheitsbild von akutem COVID-19 und Post-COVID. In: Nienhaus A, Letzel S, Nowak D, Herausgeber. Corona und Arbeit: Arbeits- und sozialmedizinische Aspekte zu COVID-19 und Post-COVID. 1. Aufl. Landsberg am Lech: ecomed Medizin; 2024. S. 145–53.
6. Schmidt H, Plachter B. Virologische Grundlagen und Varianten-Surveillance durch Genomsequenzierung. In: Nienhaus A, Letzel S, Nowak D, Herausgeber. Corona und Arbeit: Arbeits- und sozialmedizinische Aspekte zu COVID-19 und Post-COVID. 1. Aufl. Landsberg am Lech: ecomed Medizin; 2024. S. 119–28.
7. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzentbichler F, Hanses F. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19. Internist (Berl). 2020;61:782–8.
8. Robert Koch-Institut. Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zu akuten Atemwegserkrankungen und COVID-19. [zitiert 2. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-19/FAQ-gesamt.html>
9. Nienhaus A, Bokemeyer B. Geruchs- und Geschmacksstörungen bei COVID-19. In: Nienhaus A, Letzel S, Nowak D, Herausgeber. Corona und Arbeit: Arbeits- und sozialmedizinische Aspekte zu COVID-19 und Post-COVID. 1. Aufl. Landsberg am Lech: ecomed Medizin; 2024. S. 221–7.
10. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27:601–15.
11. Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020 - 2022. [zitiert 15. Mai 2024]. Verfügbar unter:

- [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html)
12. Robert Koch-Institut. 18. Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland vom 14.07.2021. [zitiert 15. Mai 2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/DESH/Bericht\\_VOC\\_2021-07-14.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_2021-07-14.pdf?__blob=publicationFile)
  13. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) vom 13.01.2022. [zitiert 15. Mai 2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Jan\\_2022/2022-01-13-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jan_2022/2022-01-13-de.pdf?__blob=publicationFile)
  14. Robert Koch-Institut. 4. Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, insbesondere zur Variant of Concern (VOC) B.1.1.7 vom 17.03.2021. [zitiert 15. Mai 2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/DESH/Bericht\\_VOC\\_2021-03-17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_2021-03-17.pdf?__blob=publicationFile)
  15. Paul-Ehrlich-Institut. COVID-19-Impfstoffe. [zitiert 27. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html>
  16. Bundesministerium für Gesundheit. Das offizielle Dashboard zur Impfkampagne der Bundesrepublik Deutschland. [zitiert 2. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://impfdashboard.de/>
  17. Wachtler B, Neuhauser H, Haller S, M. Grabka M, Zinn S, Schaade L, Hövener C, Hoebel J. The risk of infection with SARS-CoV-2 among healthcare workers during the pandemic. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118:842–3.
  18. Mutambudzi M, Niedzwiedz CL, Macdonald EB, Leyland AH, Mair FS, Anderson JJ, Celis-Morales CA, Cleland JG, Forbes J, Gill JM, Hastie CE, Ho FK, Jani BD, Mackay DF, Nicholl BI, O'Donnell CA, Sattar N, Welsh P, Pell JP, Katikireddi SV, Demou E. Occupation and risk of severe COVID-19: prospective cohort study of 120,075 UK Biobank participants. *Occup Environ Med.* 2021;78:307–14.
  19. Struve N, Schudmann J. COVID-19-Erkrankungen als Versicherungsfälle der BGW. *DGUV Forum.* 2024;26–9.
  20. Kozak A, Stranzinger J, Nienhaus A. Reinfektionen und Durchbruchinfektionen nach COVID-19-Impfung bei Beschäftigten im Gesundheitswesen – eine Literaturübersicht. In: Nienhaus A, Letzel S, Nowak D, Herausgeber. *Corona und Arbeit: Arbeits- und sozialmedizinische Aspekte zu COVID-19 und Post-COVID.* 1. Aufl. Landsberg am Lech: ecomed Medizin; 2024. S. 52–68.
  21. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022;28:911–23.

22. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet*. 2020;396:1389–91.
23. Callard F, Perego E. How and why patients made long COVID. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426.
24. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e102–7.
25. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London; 2024 [zitiert 18. November 2024]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
26. Koczulla A, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, Brinkmann F, Frank U, Glöckl R, Gogoll C, Häuser W, Hohberger B, Huber G, Hummel T, Köllner V, Krause S, Kronsbein J, Maibaum T, Mooren F, Pecks U, Peters E, Peters S, Pfeifer M, Platz T, Pletz M, Pongratz G, Powitz F, Rabe K, Scheinbogen C, Schieffer E, Schneider D, Simon P, Stallmach A, Stegbauer M, Thöne-Otto A, Töpfer N, von Versen-Höyneck F, Wagner HO, Waller C, Walter M, Widmann CN, Wienbergen H, Winterholler C, Wirtz H, Zwick RH. S1-Leitlinie Long/Post-COVID. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V (DGP); 2024 [zitiert 15. November 2024]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>
27. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, Puhan MA. Long COVID through a public health lens: an umbrella review. *Public Health Rev*. 2022;43:1604501.
28. Hallek M, Adorjan K, Behrends U, Ertl G, Suttorp N, Lehmann C. Post-COVID syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120:48–55.
29. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21:133–46.
30. Cornelissen MEB, Bloemsma LD, Vaes AW, Baalbaki N, Deng Q, Beijers RJHCG, Noij LCE, Houweling L, Bazdar S, Spruit MA, Maitland-van der Zee AH, on behalf of the P4O2 Consortium. Fatigue and symptom-based clusters in post COVID-19 patients: a multicentre, prospective, observational cohort study. *J Transl Med*. 2024;22:191.
31. Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. *Inn Med (Heidelb)*. 2022;63:830–9.
32. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, Sirbu CA, Mengshoel AM, Polo O, Behrends U, Nielsen H, Grabowski P, Sekulic S, Sepulveda N, Estévez-López F, Zalewski P, Pheby DFH, Castro-Marrero J, Sakkas GK, Capelli E, Brundsdlund I, Cullinan J, Krumina A, Bergquist J, Murovska M, Vermuelen RCW, Lacerda EM. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE):

- Expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with ME/CFS in Europe. *Medicina*. 2021;57:510.
33. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls. *Pharmacoecon Open*. 2018;2:381–92.
  34. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:606824.
  35. Mauz E, Walther L, Junker S, Kersjes C, Damerow S, Eicher S, Hölling H, Müters S, Peitz D, Schnitzer S, Thom J. Time trends in mental health indicators in Germany's adult population before and during the COVID-19 pandemic. *Front Public Health*. 2023;11:1065938.
  36. Chutiyami M, Cheong AMY, Salihu D, Bello UM, Ndwiga D, Maharaj R, Naidoo K, Kolo MA, Jacob P, Chhina N, Ku TK, Devar L, Pratitha P, Kannan P. COVID-19 pandemic and overall mental health of healthcare professionals globally: a meta-review of systematic reviews. *Front Psychiatry*. 2022;12:804525.
  37. Hannemann J, Abdalrahman A, Erim Y, Morawa E, Jerg-Bretzke L, Beschoner P, Geiser F, Hiebel N, Weidner K, Steudte-Schmiedgen S, Albus C. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of medical staff considering the interplay of pandemic burden and psychosocial resources – a rapid systematic review. *PLoS One*. 2022;17:e0264290.
  38. Dong Q, Yang Y, Ma M, Ou W, Lv G, Huang M, Li Y, Lu Y, Fan A, Ju Y, Zhang Y. Posttraumatic stress symptoms in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a four-wave longitudinal study. *Psychiatry Res*. 2023;327:115406.
  39. Greer N, Bart B, Billington CJ, Diem SJ, Ensrud KE, Kaka A, Klein M, Melzer AC, Reule S, Shaukat A, Sheets K, Starks J, Vardeny O, McKenzie L, Stroebel B, Macdonald R, Sowerby K, Duan-Porter W, Wilt TJ. COVID-19 postacute care major organ damage: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12:e061245.
  40. Lam ICH, Wong CKH, Zhang R, Chui CSL, Lai FTT, Li X, Chan EWY, Luo H, Zhang Q, Man KKC, Cheung BMY, Tang SCW, Lau CS, Wan EYF, Wong ICK. Long-term post-acute sequelae of COVID-19 infection: a retrospective, multi-database cohort study in Hong Kong and the UK. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102000.
  41. Harding JL, Oviedo SA, Ali MK, Ofotokun I, Gander JC, Patel SA, Magliano DJ, Patzer RE. The bidirectional association between diabetes and long-COVID-19: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;195:110202.

42. Renner C, Albert M, Brinkmann S, Diserens K, Dzialowski I, Heidler MD, Jeitziner MM, Lück M, Nusser-Müller-Busch R, Nydahl P, Sandor P, Schäfer A, Scheffler B, Wallesch C, Zimmerman G. S2e-Leitlinie - Multimodale Neurorehabilitationskonzepte für das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS). Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR); 2023 [zitiert 7. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/080-007>
43. Woodrow M, Carey C, Ziauddeen N, Thomas R, Akrami A, Lutje V, Greenwood DC, Alwan NA. Systematic review of the prevalence of long COVID. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad233.
44. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM, Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet.* 2022;400:452–61.
45. Heidemann C, Sarganas G, Du Y, Gaertner B, Poethko-Müller C, Cohrdes C, Schmidt S, Schlaud M, Scheidt-Nave C. Long-term health consequences among individuals with SARS-CoV-2 infection compared to individuals without infection: results of the population-based cohort study CoMoLo follow-up. *BMC Public Health.* 2023;23:1587.
46. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 30 March 2023. [zitiert 11. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023>
47. Peters C, Dulon M, Westermann C, Kozak A, Nienhaus A. Long-term effects of COVID-19 on workers in health and social services in Germany. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:6983.
48. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE). [zitiert 6. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.strobe-statement.org/>
49. Hasselhorn HM, Freude G. Der Work Ability Index: ein Leitfaden. 1. Aufl. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft; 2007. (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Sonderschrift).
50. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:1–253.
51. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant, RX. Applied Logistic Regression. 3. Aufl. New York; 2013. (Wiley Series in Probability and Statistics).

52. Huang Q, Jia M, Sun Y, Jiang B, Cui D, Feng L, Yang W. One-year temporal changes in long COVID prevalence and characteristics: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2023;26:934–42.
53. Mudgal SK, Gaur R, Rulaniya S, T L, Agarwal R, Kumar S, Varshney S, Sharma S, Bhattacharya S, Kalyani V. Pooled prevalence of long COVID-19 symptoms at 12 months and above follow-up period: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e36325.
54. Rahmati M, Udeh R, Yon DK, Lee SW, Dolja-Gore X, McEvoy M, Kenna T, Jacob L, López Sánchez GF, Koyanagi A, Shin JI, Smith L. A systematic review and meta-analysis of long-term sequelae of COVID-19 2-year after SARS-CoV-2 infection: a call to action for neurological, physical, and psychological sciences. *J Med Virol*. 2023;95:e28852.
55. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Winter AJ, Mills NL, Black C, Scott JT, O'Donnell CA, Blane DN, Browne S, Ibbotson TR, Pell JP. Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the long-COVID in Scotland study. *Nat Commun*. 2022;13:5663.
56. Ballouz T, Menges D, Anagnostopoulos A, Domenghino A, Aschmann HE, Frei A, Fehr JS, Puhan MA. Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. *BMJ*. 2023;381:e074425.
57. Strahm C, Seneghini M, Güsewell S, Egger T, Leal-Neto O, Brucher A, Lemmenmeier E, Meier Kleeb D, Möller JC, Rieder P, Ruetti M, Rutz R, Schmid HR, Stocker R, Vuichard-Gysin D, Wiggli B, Besold U, Kuster SP, McGeer A, Risch L, Friedl A, Schlegel M, Schmid D, Vernazza P, Kahlert CR, Kohler P. Symptoms compatible with long Coronavirus Disease (COVID) in healthcare workers with and without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: results of a prospective multicenter cohort. *Clin Infect Dis*. 2022;75:e1011–9.
58. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, Thålin C. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*. 2021;325:2015–6.
59. Nielsen KJ, Vestergaard JM, Schlünssen V, Bonde JP, Kaspersen KA, Biering K, Carstensen O, Greve T, Hansen KK, Dalbøge A, Flachs EM, Jespersen S, Hansen ML, Mikkelsen S, Thomsen MK, Redder JD, Würtz ET, Østergaard L, Erikstrup C, Kolstad HA. Day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study. *Int J Infect Dis*. 2021;108:382–90.
60. Nehme M, Vieux L, Kaiser L, Chappuis F, Chenaud C, Guessous I. The longitudinal study of subjective wellbeing and absenteeism of healthcare workers considering post-COVID condition and the COVID-19 pandemic toll. *Sci Rep*. 2023;13:10759.

61. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, Clark A, Ntatsaki E, Vassiliou VS. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2023;183:566–80.
62. Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT, Pangilinan FC, Pastrana A, Goldrich N, Kavteladze D, Gellaco MaML, Liu J, Lippi G, Henry BM, Fernández-de-las-Peñas C. Age, sex and previous comorbidities as risk factors not associated with SARS-CoV-2 infection for long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11:7314.
63. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, Huggins CF, Kwong ASF, Silverwood RJ, Di Gessa G, Bowyer RCE, Northstone K, Hou B, Green MJ, Dodgeon B, Doores KJ, Duncan EL, Williams FMK, Steptoe A, Porteous DJ, McEachan RRC, Tomlinson L, Goldacre B, Patalay P, Ploubidis GB, Katikireddi SV, Tilling K, Rentsch CT, Timpson NJ, Chaturvedi N, Steves CJ. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun.* 2022;13:3528.
64. Techniker Krankenkasse. Gesundheitsreport 2022: Zwei Jahre Coronapandemie: Wie geht es Deutschlands Beschäftigten?. [zitiert 27. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://www.tk.de/resource/blob/2130932/70a0d93d19f6444f06310379441bd046/gesundheitsreport-2022-data.pdf>
65. Wissenschaftliches Institut der AOK. Krankschreibungen aufgrund von Long-COVID: Wenige Betroffene, aber lange krankheitsbedingte Ausfallzeiten. Informationsdienst Wissenschaft. [zitiert 27. August 2024]. Verfügbar unter: <https://idw-online.de/de/news801167>
66. Saunders C, Sperling S, Bendstrup E. A new paradigm is needed to explain long COVID. *Lancet Respir Med.* 2023;11:e12–3.
67. Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC, Kang JH, Weisskopf MG, Branch-Elliman W, Roberts AL. Associations of depression, anxiety, worry, perceived stress, and loneliness prior to infection with risk of post-COVID-19 conditions. *JAMA Psychiatry.* 2022;79:1081–91.
68. Nehme M, Vieux L, Courvoisier DS, Braillard O, Spechbach H, Jacqueroiz F, Salamun J, Assal F, Lador F, Coen M, Agoritsas T, Reny JL, Graf C, Benzakour L, Favale R, Soccacal PM, Bondolfi G, Tardin A, Zekry D, Stringhini S, Baggio S, Genevay S, Lauper K, Meyer P, Kwabena Poku N, Landis BN, Grira M, Sandoval J, Ehram J, Regard S, Genecand C, Kopp G, Guerreiro I, Allali G, Vetter P, Kaiser L, Chappuis F, Chenaud C, Guessous I. The pandemic toll and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in healthcare workers at a Swiss University Hospital. *Prev Med Rep.* 2022;29:101899.
69. Robineau O, Zins M, Touvier M, Wiernik E, Lemogne C, de Lamballerie X, Blanché H, Deleuze JF, Saba Villarroel PM, Dorival C, Nicol J, Gomes-Rima

- R, Correia E, Coeuret-Pellicer M, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Ribet C, Goldberg M, Severi G, Carrat F, Santé P Relations et Inégalités Sociales en Population Générale Pendant la Crise COVID-19-Sérologie (SAPRIS SERO) Study Group. Long-lasting symptoms after an acute COVID-19 infection and factors associated with their resolution. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240985.
70. Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den Aardweg JG, van Gils MJ, Matser A, de Wit MR, Leenstra T, de Bree G, de Jong MD, Prins M. Evolution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) symptoms during the first 12 months after illness onset. *Clin Infect Dis*. 2021;75:e482–90.
  71. Servier C, Porcher R, Pane I, Ravaud P, Tran VT. Trajectories of the evolution of post-COVID-19 condition, up to two years after symptoms onset. *Int J Infect Dis*. 2023;133:67–74.
  72. Kuodi P, Gorelik Y, Gausi B, Bernstine T, Edelstein M. Characterization of post-COVID syndromes by symptom cluster and time period up to 12 months post-infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2023;134:1–7.
  73. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. *Pathogens*. 2022;11:269.
  74. Marjenberg Z, Leng S, Tascini C, Garg M, Misso K, El Guerche Seblain C, Shaikh N. Risk of long COVID main symptoms after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13:15332.
  75. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkelli Y, Kalkstein N, Akiva P, Ekka-Zohar A, Ben David SS, Lerner U, Bivas-Benita M, Greenfeld S. Long COVID outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023;380:e072529.
  76. Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, Wende D, Vivirito A, Toepfner N, Ehm F, Seifert M, Nagel O, König C, Jucknewitz R, Armann JP, 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-associated morbidity in children, adolescents, and adults: a matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLoS Med*. 2022;19:e1004122.
  77. Callejón-Leblic MA, Martín-Jiménez DI, Moreno-Luna R, Palacios-García JM, Alvarez-Cendrero M, Vizcarra-Melgar JA, Fernandez-Velez C, Reyes-Tejero IM, Maza-Solano J, Gonzalez-Garcia J, Tena-García B, Acosta-Mosquera ME, Del Cuvillo A, Sánchez-Gómez S. Analysis of prevalence and predictive factors of long-lasting olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients. *Life (Basel)*. 2022;12:1256.

78. 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. Stockholm; 2022 [zitiert 27. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevalence-post-covid-19-condition-symptoms-systematic-review-and-meta-analysis>
79. Rochmawati E, Iskandar AC, Kamilah F. Persistent symptoms among post-COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2024;33:29–39.
80. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, Obeidat M, Obeidat Y, Gerberi D, Taha RM, Kashour Z, Kashour T, Berbari EF, Alkattan K, Tleyjeh IM. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:657–66.
81. Haller J, Kocalevent RD, Nienhaus A, Peters C, Bergelt C, Koch-Gromus U. Anhaltende Fatigue als Folge einer COVID-19-Infektion bei Beschäftigten im Gesundheitswesen: Risikofaktoren und Auswirkungen auf die Lebensqualität. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65:471–80.
82. Deutsches Ärzteblatt. Brain Fog nach COVID-19: Großangelegte Studie bringt Licht in den „Gehirnnebel“. [zitiert 14. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/144277/Brain-Fog-nach-COVID-19-Grossangelegte-Studie-bringt-Licht-in-den-Gehirnnebel>
83. van der Feltz-Cornelis C, Turk F, Sweetman J, Khunti K, Gabbay M, Shepherd J, Montgomery H, Strain WD, Lip GYH, Wootton D, Watkins CL, Cuthbertson DJ, Williams N, Banerjee A. Prevalence of mental health conditions and brain fog in people with long COVID: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024;88:10–22.
84. Zhao S, Toniolo S, Hampshire A, Husain M. Effects of COVID-19 on cognition and brain health. *Trends Cogn Sci*. 2023;27:1053–67.
85. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O’Keeffe E, Zaporozhan L, O’Callaghan J, Thomson B, Connolly E, Argue R, Meaney JFM, Martin-Loeches I, Long A, Cheallaigh CN, Conlon N, Doherty CP, Campbell M. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci*. 2024;27:421–32.
86. Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2022;23:233.
87. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re’em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019.

88. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun.* 2022;13:1812.
89. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Müller B, Merle U. Persistent symptoms in adult patients 1 year after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;74:1191–8.
90. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Hwang S, Bae S. One year follow-up of COVID-19 related symptoms and patient quality of life: a prospective cohort study. *Yonsei Med J.* 2022;63:499–510.
91. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Prato SD. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:782–92.
92. Bull-Otterson L, Baca, Sarah B, Saydah S, Boehmer T, Adjei S, Gray S, Harris AM. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥65 years - United States, March 2020-November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:713–7.
93. Müller T. Typische Krankheitsverläufe bei COVID-19 mit dem Schwerpunkt Atemwege und Lunge. In: Nienhaus A, Letzel S, Nowak D, Herausgeber. *Corona und Arbeit: Arbeits- und sozialmedizinische Aspekte zu COVID-19 und Post-COVID.* 1. Aufl. Landsberg am Lech: ecomed Medizin; 2024. S. 166–76.
94. Shi Y, Strobl R, Apfelbacher C, Bahmer T, Geisler R, Heuschmann P, Horn A, Hoven H, Keil T, Krawczak M, Krist L, Lemhöfer C, Lieb W, Lorenz-Depiereux B, Mikolajczyk R, Montellano FA, Reese JP, Schreiber S, Skoetz N, Störk S, Vehreschild JJ, Witzenrath M, Grill E. Persistent symptoms and risk factors predicting prolonged time to symptom-free after SARS-CoV-2 infection: an analysis of the baseline examination of the German COVIDOM/NAPKON-POP cohort. *Infection.* 2023;51:1679–94.
95. Durstenfeld MS, Peluso MJ, Peyser ND, Lin F, Knight SJ, Djibo A, Khatib R, Kitzman H, O'Brien E, Williams N, Isasi C, Kornak J, Carton TW, Olgin JE, Pletcher MJ, Marcus GM, Beatty AL. Factors associated with long COVID symptoms in an online cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad047.
96. Meyer M, Wiegand S, Schenkel A. Krankheitsbedingte Fehlzeiten in der deutschen Wirtschaft im Jahr 2019. In: Badura B, Ducki A, Schröder H, Klose J, Meyer M, Herausgeber. *Fehlzeiten-Report 2020.* 1. Aufl. Berlin: Springer; 2020. S. 365–444.
97. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Á Steig B, Gaini S, Strøm M, Weihe P. Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e4058–63.

98. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med*. 2022;28:2398–405.
99. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, Peligro PJ, Casimiro M, Guerrero JJ, Gellaco MML, Lippi G, Henry BM, 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.
100. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41:1783–90.
101. Fernández-de-las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Cancela-Cilleruelo I, Moro-López-Menchero P, Rodríguez-Jiménez J, Pellicer-Valero OJ. Exploring the trajectory recovery curve of the number of post-COVID Symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis*. 2022;117:201–3.
102. Arienti C, Lazzarini SG, Andrenelli E, Cordani C, Negrini F, Pollini E, Ceravolo MG. Rehabilitation and COVID-19: systematic review by Cochrane Rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023;59:800–18.
103. Bethge M. Post-COVID-Versorgung braucht Rehabilitation. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2023;62:327–9.
104. Bahmer T, Borzikowsky C, Lieb W, Horn A, Krist L, Fricke J, Scheibenbogen C, Rabe KF, Maetzler W, Maetzler C, Laudien M, Frank D, Ballhausen S, Hermes A, Miljukov O, Haeusler KG, Mokhtari NEE, Witzenrath M, Vehreschild JJ, Krefting D, Pape D, Montellano FA, Kohls M, Morbach C, Störk S, Reese JP, Keil T, Heuschmann P, Krawczak M, Schreiber S. Severity, predictors and clinical correlates of post-COVID syndrome (PCS) in Germany: a prospective, multi-centre, population-based cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;51:101549.
105. Tran VT, Riveros C, Cleprier B, Desvarieux M, Collet C, Yordanov Y, Ravaud P. Development and validation of the Long Coronavirus Disease (COVID) Symptom and Impact Tools: a set of patient-reported instruments constructed from patients' lived experience. *Clin Infect Dis*. 2022;74:278–87.
106. Jandhyala R. Design, validation and implementation of the post-acute (+) COVID-19 quality of life (PAC-19QoL) instrument. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:229.
107. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE-Initiative. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement – Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. *Internist (Berl)*. 2008;49:688–93.

# Anhänge

## Anhang 1: STROBE-Checkliste

	Nr.	Empfehlung	Berichtet
<b>Titel und Abstract</b>	1	(a) Machen Sie das Studiendesign im Titel oder Abstract kenntlich, indem Sie dafür einen allgemein gebräuchlichen Begriff verwenden	Titel Abstract S. 44-45
		(b) Verfassen Sie für das Abstract eine aussagefähige und ausgewogene Zusammenfassung dessen, was in der Studie gemacht wurde und was herausgefunden wurde	Abstract S. 44-45
<b>Einleitung</b>			
Hintergrund/ Rationale	2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie	Einleitung S. 4-10
Zielsetzungen	3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	Einleitung S. 10
<b>Methoden</b>			
Studiendesign	4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Methodik S. 11
Setting	5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Methodik S. 11
Studien- teilnehmende	6	(a) Kohortenstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmenden sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung	Methodik S. 11
		(b) Kohortenstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmenden an	nicht zutreffend
Variablen	7	Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	Methodik S. 12-13
Datenquellen/ Messmethoden	8	Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt	Methodik S. 12-13
Bias	9	Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Methodik S. 11 & 14-15
Studiengröße	10	Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	Methodik S. 11
Quantitative Variablen	11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	Methodik S. 12-13

## Anhang 1: STROBE-Checkliste (Fortsetzung)

	Nr.	Empfehlung	Berichtet
Statistische Methoden	12	(a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	Methodik S. 13-16
		(b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Methodik S. 14-15
		(c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	Methodik S. 16
		(d) Kohortenstudie – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde	Methodik S. 14-16
		(e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Ergebnisse S. 26
<b>Ergebnisse</b>			
Teilnehmende	13	(a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmenden während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmenden, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden	Ergebnisse S. 17
		(b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	Ergebnisse S. 17 & 29
		(c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	Ergebnisse S. 17
Deskriptive Daten	14	(a) Beschreiben Sie Charakteristika der Studienteilnehmenden (z. B. demografische, klinische und soziale Merkmale) sowie Expositionen und mögliche Confounder	Ergebnisse S. 18-20
		(b) Geben Sie für jede Variable die Anzahl der Teilnehmenden mit fehlenden Daten an	Ergebnisse S. 18-20
		(c) Kohortenstudie – Fassen Sie die Nachbeobachtungszeit zusammen (z. B. Mittelwert und Gesamtzeitraum)	Ergebnisse S. 17
Ergebnisdaten	15	Kohortenstudie – Berichten Sie über die Anzahl der Zielereignisse oder statistische Maßzahlen (z. B. Mittelwert und Standardabweichung) im zeitlichen Verlauf	Ergebnisse S. 21-27
Haupt- ergebnisse	16	(a) Geben Sie die unadjustierten Schätzwerte an und gegebenenfalls auch die Schätzwerte in denen Adjustierungen für die Confounder vorgenommen wurden sowie deren Präzision (z. B. 95%-Konfidenzintervall); machen Sie deutlich, für welche Confounder adjustiert wurde und warum diese berücksichtigt wurden	Ergebnisse S. 21-29
		(b) Wenn stetige Variablen kategorisiert wurden, geben Sie die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien an	Ergebnisse S. 19-20 & 24-25 & 28
		(c) Wenn relevant, erwägen Sie, für aussagekräftige Zeiträume Schätzwerte relativer Risiken auch als absolute Risiken auszudrücken	Abbildung 3 S. 24-25
Weitere Auswertungen	17	Berichten Sie über weitere vorgenommene Auswertungen, z. B. die Analyse von Subgruppen und Wechselwirkungen (Interaktionen) sowie Sensitivitätsanalysen	Methodik S. 27 & 29

## Anhang 1: STROBE-Checkliste (Fortsetzung)

	Nr.	Empfehlung	Berichtet
<b>Diskussion</b>			
Haupt- ergebnisse	18	Fassen Sie die wichtigsten Ergebnisse in Hinsicht auf die Studienziele zusammen	Diskussion S. 30
Einschrän- kungen	19	Diskutieren Sie die Einschränkungen der Studie und berücksichtigen Sie dabei die Gründe für möglichen Bias oder Impräzision Diskutieren Sie die Richtung sowie das Ausmaß jedes möglichen Bias	Diskussion S. 41-43
Interpretation	20	Nehmen Sie eine vorsichtige übergreifende Interpretation der Resultate vor und berücksichtigen Sie dabei die Ziele und Einschränkungen der Studie, die Multiplizität der Analysen, die Ergebnisse anderer Studien und andere relevante Evidenz	Diskussion S. 30-43
Übertragbarkeit	21	Besprechen Sie die Übertragbarkeit (externe Validität) der Studienergebnisse	Diskussion S. 31-33 & 41-43
<b>Zusätzliche Informationen</b>			
Finanzierung	22	Geben Sie an, wie die vorliegende Studie finanziert wurde, und erläutern Sie die Rolle der Geldgeber. Machen Sie diese Angaben gegebenenfalls auch für die Originalstudie, auf welcher der vorliegende Artikel basiert	Nicht zutreffend

STROBE-Checkliste [48] Übersetzung nach von Elm et al. [107]

**Anhang 2: Verlauf der anhaltenden Symptome unter Teilnehmenden an allen drei Befragungen und ohne Relaps (n = 893), geschichtet nach Symptomstärke in Prozent unter Angabe des 95%-KIs**

	<b>Schwer % (95%-KI)</b>	<b>Mäßig % (95%-KI)</b>	<b>Leicht % (95%-KI)</b>	<b>Gesamt % (95%-KI)</b>
<b>Müdigkeit und/oder Erschöpfung</b>				
<b>Akut</b>	53 (50-57)	28 (25-30)	11 (9-13)	92 (90-94)
<b>T1</b>	15 (13-18)	34 (31-37)	24 (21-26)	73 (69-75)
<b>T2</b>	14 (12-17)	33 (30-36)	22 (20-25)	69 (66-72)
<b>T3</b>	13 (11-15)	29 (26-32)	21 (18-23)	63 (60-66)
<b>Konzentrations- und/oder Gedächtnisstörungen</b>				
<b>Akut</b>	21 (19-24)	24 (21-27)	18 (15-20)	63 (60-66)
<b>T1</b>	9 (7-11)	25 (23-28)	28 (25-31)	63 (59-65)
<b>T2</b>	10 (8-12)	25 (23-28)	24 (21-27)	59 (56-62)
<b>T3</b>	8 (6-10)	25 (22-27)	24 (21-27)	57 (53-60)
<b>Kurzatmigkeit</b>				
<b>Akut</b>	18 (16-21)	23 (21-26)	19 (16-21)	60 (57-63)
<b>T1</b>	7 (5-8)	20 (18-23)	25 (22-27)	51 (48-55)
<b>T2</b>	4 (3-5)	22 (19-24)	25 (22-28)	50 (47-54)
<b>T3</b>	4 (3-6)	20 (18-23)	25 (22-28)	50 (46-53)
<b>Muskel- und/oder Gliederschmerzen</b>				
<b>Akut</b>	39 (36-43)	23 (20-25)	13 (11-15)	75 (72-78)
<b>T1</b>	5 (4-7)	14 (12-16)	14 (11-16)	33 (30-36)
<b>T2</b>	7 (5-8)	18 (15-20)	17 (14-19)	41 (38-45)
<b>T3</b>	7 (5-9)	18 (15-20)	16 (14-19)	41 (38-44)
<b>Kopfschmerzen</b>				
<b>Akut</b>	33 (30-36)	25 (22-28)	17 (14-19)	75 (72-77)
<b>T1</b>	4 (3-5)	14 (11-16)	19 (17-22)	37 (34-40)
<b>T2</b>	3 (2-4)	14 (12-16)	21 (18-23)	38 (35-41)
<b>T3</b>	4 (3-5)	14 (12-16)	18 (15-20)	35 (32-38)
<b>Verlust von Geschmacks- und/oder Geruchssinn</b>				
<b>Akut</b>	50 (47-53)	12 (10-14)	6 (5-8)	68 (65-71)
<b>T1</b>	9 (7-11)	11 (9-13)	15 (13-18)	35 (32-38)
<b>T2</b>	6 (4-7)	9 (7-10)	13 (11-15)	27 (24-30)
<b>T3</b>	6 (4-7)	9 (7-11)	13 (11-15)	27 (25-30)
<b>Husten</b>				
<b>Akut</b>	15 (13-18)	24 (22-27)	28 (25-31)	68 (65-71)
<b>T1</b>	1 (0-1)	5 (3-6)	13 (11-15)	18 (15-21)
<b>T2</b>	1 (0-2)	7 (5-8)	12 (10-15)	20 (18-23)
<b>T3</b>	1 (0-2)	6 (4-8)	14 (12-17)	21 (19-24)

*n. e.: Symptom zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben*

## Anhang 2: Verlauf der anhaltenden Symptome (Fortsetzung)

	Schwer % (95%-KI)	Mäßig % (95%-KI)	Leicht % (95%-KI)	Gesamt % (95%-KI)
<b>Antriebsarmut</b>				
Akut	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T1	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T2	7 (6-9)	20 (18-23)	23 (20-25)	50 (47-54)
T3	7 (5-9)	20 (17-23)	24 (21-26)	51 (47-54)
<b>Schlafstörungen</b>				
Akut	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T1	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T2	11 (9-13)	19 (17-22)	20 (17-22)	49 (46-53)
T3	9 (7-11)	20 (17-22)	18 (15-20)	47 (43-50)
<b>Schwindel</b>				
Akut	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T1	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T2	2 (1-2)	6 (5-8)	17 (14-19)	24 (22-27)
T3	1 (1-2)	8 (6-10)	17 (14-19)	26 (23-29)
<b>Haarausfall</b>				
Akut	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T1	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T2	4 (3-5)	9 (7-10)	13 (11-15)	25 (23-28)
T3	2 (1-3)	6 (5-8)	11 (9-13)	19 (17-22)
<b>Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit</b>				
Akut	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T1	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T2	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T3	7 (5-8)	23 (20-26)	26 (23-29)	56 (52-59)
<b>Sonstige Symptome</b>				
Akut	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
T1	6 (4-7)	11 (9-13)	5 (3-6)	22 (19-25)
T2	6 (4-7)	9 (7-11)	3 (2-4)	18 (15-20)
T3	5 (3-6)	6 (4-8)	2 (1-3)	13 (10-15)

*n. e.: Symptom zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben*

### Anhang 3: Alle Modelle der Cox-Regression

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Finales Modell		
	HR	95%-KI	p	HR	95%-KI	p	HR	95%-KI	p
Weiblich vs. männlich	0,71	0,58-0,88	0,001	0,73	0,59-0,90	0,003	0,71	0,57-0,87	<0,001
BMI ≥25 vs. >25	0,86	0,72-1,03	0,096	0,88	0,74-1,05	0,168	1,16	0,97-1,38	0,103
<u>Altersgruppen:</u> <35 (Ref.)	1		<0,001	1		<0,001	1		<0,001
35-49	0,88	0,70-1,11	0,275	0,88	0,70-1,11	0,290	0,86	0,69-1,08	0,201
≥50	0,64	0,51-0,80	<0,001	0,65	0,52-0,81	<0,001	0,61	0,49-0,76	<0,001
Rauchen vs. Nichtrauchen	0,83	0,64-1,07	0,146	0,86	0,67-1,12	0,263	0,83	0,64-1,08	0,159
<u>Vorerkrankungen:</u> 0 (Ref.)	1		<0,001	1		<0,001			
1	0,81	0,67-0,98	0,028	0,81	0,67-0,98	0,034			
2	0,61	0,47-0,80	<0,001	0,63	0,48-0,81	<0,001			
≥3	0,35	0,23-0,52	<0,001	0,37	0,25-0,55	<0,001			
<b>Vor- erkrankungen<sup>a</sup></b>									
Herz-Kreislauf-Erkrankungen							0,83	0,66-1,05	0,116
Atemwegserkrankungen							0,58	0,42-0,80	0,001
Psychische Beeinträchtigungen							0,97	0,73-1,29	0,838
Urogenitale Erkrankungen							0,82	0,49-1,37	0,444
Hauterkrankungen							0,93	0,71-1,22	0,607
Hormon-/Stoffwechsel- Erkrankungen							0,71	0,56-0,91	0,005
							0,81	0,64-1,02	0,078
							0,63	0,45-0,87	0,005
							1,00	0,75-1,32	0,993
							0,86	0,51-1,45	0,570
							0,93	0,71-1,21	0,587
							0,72	0,57-0,91	0,006
<b>Schwere Akutsymptome:</b> 0 (Ref.)	1		<0,001				1		<0,001
1-2	0,73	0,60-0,90	0,003	0,73	0,59-0,90	0,003	0,73	0,59-0,90	0,003
≥3	0,41	0,33-0,51	<0,001	0,41	0,33-0,51	<0,001	0,41	0,33-0,51	<0,001
<b>Schwere Akutsymptome<sup>b</sup></b>									
Husten	0,83	0,61-1,13	0,228	0,83	0,61-1,13	0,228	0,83	0,61-1,13	0,242
Schnupfen	1,15	0,82-1,62	0,415	1,15	0,82-1,62	0,415	1,12	0,80-1,57	0,512
Halsschmerzen	0,90	0,64-1,26	0,535	0,90	0,64-1,26	0,535	0,91	0,65-1,28	0,597
Kurzatmigkeit	0,67	0,49-0,91	0,010	0,67	0,49-0,91	0,010	0,68	0,50-0,93	0,015
Kopfschmerzen	1,00	0,81-1,23	0,990	1,00	0,81-1,23	0,990	0,98	0,80-1,21	0,876
Bauchschmerzen	1,35	0,79-2,34	0,257	1,35	0,79-2,34	0,257	1,31	0,76-2,27	0,327
Muskel-/Gliederschmerzen	1,03	0,83-1,27	0,811	1,03	0,83-1,27	0,811	1,05	0,85-1,30	0,669
Übelkeit/Erbrechen	0,71	0,40-1,26	0,244	0,71	0,40-1,26	0,244	0,70	0,40-1,24	0,219
Durchfall	0,84	0,51-1,39	0,504	0,84	0,51-1,39	0,504	0,83	0,50-1,38	0,469
Fieber	0,88	0,65-1,19	0,400	0,88	0,65-1,19	0,400	0,89	0,66-1,20	0,439
Verlust Geschmack/Geruch	0,82	0,69-0,98	0,029	0,82	0,69-0,98	0,029	0,83	0,70-0,99	0,040
Müdigkeit/Erschöpfung	0,63	0,51-0,79	<0,001	0,63	0,51-0,79	<0,001	0,62	0,50-0,77	<0,001
Konzentrations-/ Gedächtnisprobleme	0,61	0,44-0,83	0,002	0,61	0,44-0,83	0,002	0,60	0,44-0,82	0,001
<b>Medizinische Aktivität vs. andere berufliche Tätigkeit</b>	1,44	1,14-1,83	0,003	1,4	1,11-1,80	0,005	1,45	1,14-1,84	0,002
							1,42	1,11-1,80	0,005

Fehlende Werte in jedem Modell: 2.9%. aReferenz: Fehlen der jeweiligen Vorerkrankung; bReferenz: Fehlen des jeweiligen schweren Symptoms

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Albert Nienhaus, Dr. Peter Koch, Dr. Claudia Peters und Prof. Dr. Matthias Bethge bedanken, dass sie mir diese Doktorarbeit ermöglicht und mich so gut durch diesen Prozess begleitet haben. Danke für die geduldige Unterstützung und Anleitung, die Ratschläge und die schnellen Antworten auf meine unzähligen Fragen. Ich hätte mir kein besseres Betreuungsteam vorstellen können.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an alle anderen Mitarbeitenden des CVcares für ihre Vorarbeit und Unterstützung, vor allem auch an Dr. Jan Felix Kersten für die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven und die tolle Beratung sowie an Elisabeth Muth für die Unterstützung bei der Literaturrecherche. Ich möchte ebenso allen Teilnehmenden der Studie danken, ohne die das Projekt niemals zustande gekommen wäre.

Zuletzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet haben, mich beraten und mir stets den Rücken gestärkt haben. Ihre Liebe, Geduld und Ermutigung haben mir die Kraft gegeben, dieses Projekt erfolgreich abzuschließen.

## **Eigenleistungen der Doktorandin**

- Beteiligung an der Dateneingabe und Plausibilitätsprüfung
- Erarbeitung des Auswertungskonzeptes in Absprache mit Dr. Peter Koch
- Datenauswertung in SPSS in Absprache mit Dr. Peter Koch
- Präsentation der Ergebnisse u.a. beim Fachtreffen der BGW sowie dem 12. Lübecker Reha-Symposium
- Entwurf des Publikationsmanuskripts unter Berücksichtigung der STROBE-Checkliste
- Überarbeitung des Publikationsmanuskripts nach Rückmeldung von Autoren und Reviewern
- Verfassung der Dissertationsschrift

## **Fremdleistungen**

- Organisation der Befragung und Erstellung der Fragebögen durch Dr. Claudia Peters, Dr. Madeleine Dulong, Dr. Claudia Westermann und Dr. Agnessa Kozak
- Erstellung der Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven über R durch Dr. Jan Felix Kersten