



Suchen

Tagebücher durchsuchen  
Menu

Veröffentlichung

Über BMC

Einloggen

# BMC Infektionskrankheiten

Heim Über Artikel Richtlinien Für Die Einreichung Treten Sie Dem Vorstand Bei Sammlungen

Manuskript einreichen

Download PDF

Wissenschaftlicher Artikel | [Freier Zugang](#) |  
[Veröffentlicht: 20. Januar 2023](#)

## Hyperbare Sauerstofftherapie bei Long COVID (HOT-LoCO), ein vorläufiger Sicherheitsbericht aus einer randomisierten kontrollierten Studie

[Anders Kjellberg](#) , [Adrian Hassler](#), [Emil Boström](#), [Sara El Gharbi](#), [Sarah Al-Ezerjawi](#), [Jan Kowalski](#), [Kenny A. Rodriguez-Wallberg](#), [Judith Bruchfeld](#), [Marcus Ståhlberg](#), [Malin Nygren-Bonnier](#), [Michael Runold](#) & [Peter Lindholm](#)

[BMC Infektionskrankheiten](#) **23**, Artikelnummer: 33 (2023)

**3435** Zugriffe | **1** Einzelnachweise | **46** Altmetrisch | [Metrik](#)

### Abstrakt

Hintergrund

Mit ~ 50 Millionen Menschen, die an einer Post-COVID-Erkrankung (PCC) leiden, ist eine geringe

gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ein großes Problem. Häufige Symptome von PCC, die 3 Monate nach Ausbruch von COVID-19 anhalten, sind Müdigkeit, Kurzatmigkeit und kognitive Dysfunktion. In der klinischen Praxis wurden keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten breit angenommen. Hyperbarer Sauerstoff (HBO<sub>2</sub>) ist ein Arzneimittelkandidat.

## Methodik

Das Ziel dieser Zwischenanalyse ist es, unsere Kohorte zu beschreiben und die Sicherheit von HBO zu bewerten<sub>2</sub> für Post-Covid-Erkrankungen. In einer laufenden randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, klinischen Studie wurden 20 zuvor gesunde Probanden mit PCC HBO zugewiesen<sub>2</sub> oder Placebo. Primäre Endpunkte sind physische Domänen in RAND-36; Körperliche Funktionsfähigkeit (PF) und Rolle physisch (RP) nach 13 Wochen. Zu den sekundären Endpunkten gehören objektive physikalische Tests. Sicherheitsendpunkte sind das Auftreten, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse (AEs). Ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board (DSMB) überprüfte unverblindete Daten. Die Studie entspricht der Guten Klinischen Praxis. Sicherheitsendpunkte werden deskriptiv bewertet. Vergleiche mit Normdaten wurden mit Hilfe des t-Tests durchgeführt.

## Befund

Zwanzig Probanden wurden randomisiert, sie hatten eine sehr niedrige HRQoL im Vergleich zu Normdaten. Mittelwert (SD) PF 31,75 (19,55) (95%-

Konfidenzintervall; 22,60–40,90) vs. 83,5 (23,9)  $p < 0,001$  in Rand-36 PF und Mittelwert 0,00 (0,00) in RP. Sehr geringe körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Normdaten. 6MWT 442 (180) (95% KI 358–525) vs 662 (18) Meter  $p < 0,001$ . 31 Nebenwirkungen traten bei 60 % der Probanden auf. Bei 20 Nebenwirkungen gab es zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Studienmedikament, am häufigsten Husten und Brustschmerzen/-beschwerden.

## Schlüsse

Es wurde eine (unerwartet) hohe Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet, aber das DSMB bewertete HBO<sub>2</sub> ein günstiges Sicherheitsprofil zu haben. Unsere Daten können anderen Forschern bei der Gestaltung von Studien helfen.

## *Registrierung der Testversion*

ClinicalTrials.gov: NCT04842448. Registriert am 13. April 2021,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04842448>.

EudraCT: 2021-000764-30. Registriert am 21. Mai

2021, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000764-30/SE>



[Peer-Review-Berichte](#)

## Hintergrund

---

Mit mehr als 500 Millionen bestätigten Fällen von COVID-19 und 10% der infizierten Personen, die unter anhaltenden Symptomen leiden, ist die von Patienten berichtete niedrige gesundheitsbezogene Lebensqualität in den kommenden Jahren zu einem

großen Problem für Einzelpersonen, Gesundheitssysteme und die Gesellschaft geworden [1].

Der Post-COVID-Zustand (PCC), auch bekannt als Long COVID, wird allgemein definiert als eine wahrscheinliche oder bestätigte SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese und anhaltende Symptome 3 Monate nach Ausbruch von COVID-19 [2]. Häufige Symptome sind Müdigkeit, Kurzatmigkeit und kognitive Dysfunktion [3]. Die Mechanismen sind immer noch ein Rätsel, aber die vorgeschlagenen Mechanismen umfassen Autoimmunerkrankungen wie dysregulierte T-Zell-Aktivierung, chronischen oxidativen Stress, mitochondriale Dysfunktion und endotheliale Dysfunktion [4].

In der klinischen Praxis sind keine wirksamen evidenzbasierten Behandlungsmöglichkeiten für die Grunderkrankung weit verbreitet und viele Patienten suchen nach teuren "Heilmitteln" für das Selbstmanagement [5]. Hyperbarer Sauerstoff (HBO<sub>2</sub>) ist ein möglicherweise wirksames Arzneimittel, wurde jedoch nicht in Übereinstimmung mit der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen für die Registrierung von Humanarzneimitteln - Good Clinical Practice (ICH-GCP) für PCC in klinischen Studien auf Sicherheit und Wirksamkeit geprüft. Es wurde vermutet, dass es bei ähnlichen Erkrankungen wie Fibromyalgie und chronischem Müdigkeitssyndrom wirksam ist [6, 7]. HBO<sub>2</sub> ist off-label immer beliebter geworden, es werden einige Fallberichte/Serien veröffentlicht

und RCTs sind auf dem Weg [8,9,10]. Seit der ersten Einreichung dieses Manuskripts hat eine RCT mit 73 Probanden eine Verbesserung der neurokognitiven Funktion und Symptome bei PCC mit 40 HBO-Sitzungen gezeigt<sub>2</sub> bei 2 Bar für 90 min mit fünfminütigen Luftpausen alle 20 min [11]. Unsere Hypothese für den Einsatz von HBO<sub>2</sub> in der PCC basiert auf dem hyperoxisch-hypoxischen Paradoxon mit Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors 1 und 2 (HIF-1 und HIF-2) und nachgeschalteter Regulation von Hypoxie und Entzündungswegen [12, 13]. Die Begründung für die Verwendung von weniger und weniger häufigen Sitzungen basiert auf den oben genannten Hypothesen, früheren klinischen Erfahrungen und aus experimenteller Forschung einschließlich eigener unveröffentlichter Daten. Das Sicherheitsprofil von HBO<sub>2</sub> ist bekannt für anerkannte Indikationen, wurde aber nicht in Übereinstimmung mit ICH-GCP beschrieben und ist keine akzeptierte Behandlung für Patienten mit PCC-Diagnose [14]. Ziel der Zwischenanalyse war es, die Sicherheit von HBO zu bewerten<sub>2</sub> für unsere Kohorte durch die Auswertung der gemeldeten unerwünschten Ereignisse (AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) in Übereinstimmung mit ICH-GCP.

## **Methodik**

---

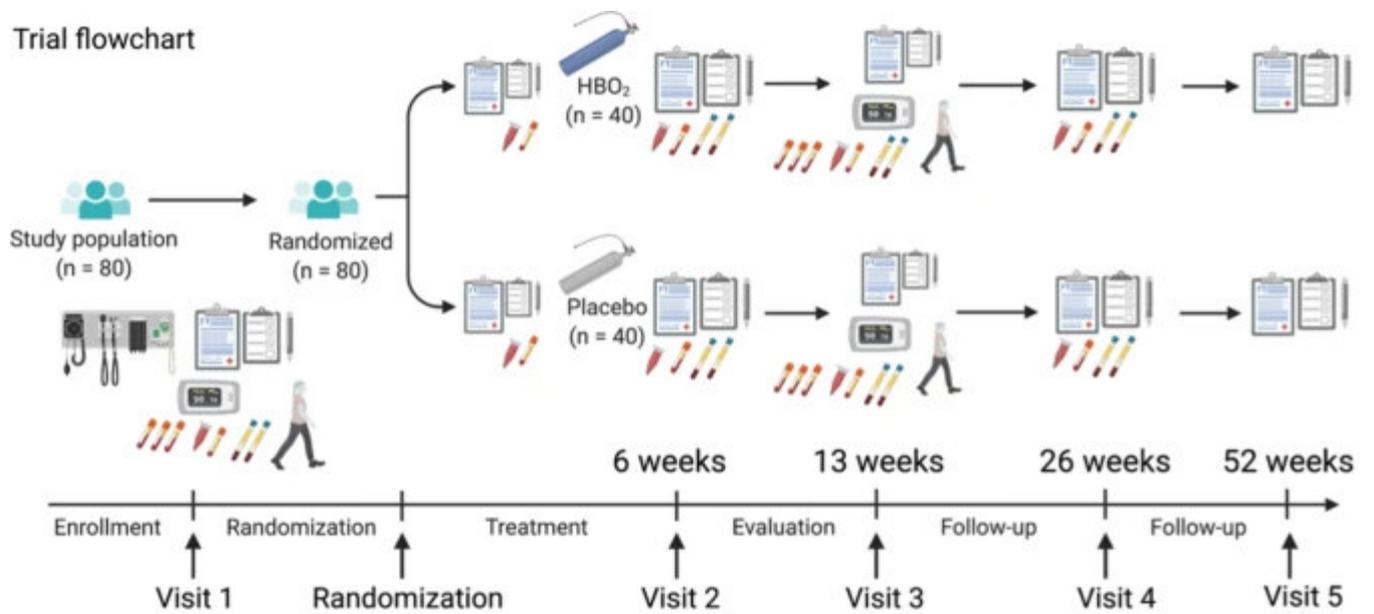
Studiendesign, Setting, Teilnehmer und Interventionen

Prospektive randomisierte, parallele, placebokontrollierte, doppelblinde, klinische Studie am Karolinska Universitätskrankenhaus, Schweden.

Wir planen, 80 zuvor gesunde Probanden, bei denen PCC (U09.9) diagnostiziert wurde, randomisiert (1:1) in HBO aufzunehmen<sub>2</sub> oder Placebo (Scheinbehandlung), maximal zehn Behandlungen innerhalb von 6 Wochen nach Randomisierung (Abb. [1](#)). HBO<sub>2</sub> wurde bei 2,4 Bar für 90 Minuten mit zwei fünfminütigen Luftpausen verabreicht. Die Scheinbehandlung mit Luft erfolgte durch Erhöhung des Drucks auf 1,35 bar und dann auf 1,2 Bar. Alle Behandlungen wurden in Monoplace-Kammern (Sechrist, USA) durchgeführt. Die Studie hält sich an die Richtlinien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) [[15](#)]. Der erste Proband wurde am 4. September 2021 aufgenommen, und die vorläufige Sicherheitsanalyse wurde gemäß dem Protokoll durchgeführt, als 20 Probanden 13 Wochen, am 28. April 2022, nachbeobachtet wurden. Das CONSORT-Flussdiagramm zeigt den Fortschritt der Studie, die Zuordnung zur Behandlung nach Randomisierung. Ein Subjekt erhielt die falsche Zuteilung und wurde aus der Gruppe entfernt, die es erraten hatte, dieses Subjekt erriet HBO<sub>2</sub> (Abb. [2](#)). Das Protokoll enthält eine detaillierte Beschreibung und Begründung für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte, einschließlich der von Patienten berichteten Endpunkte (PRO) in Übereinstimmung mit den Standardprotokollpunkten: Empfehlungen für interventionelle Studien (SPIRIT) SPIRIT-PRO Extension Guidelines [[16](#)]. Das Protokoll ist im Open Access verfügbar [[10](#)].

**Feige. 1**

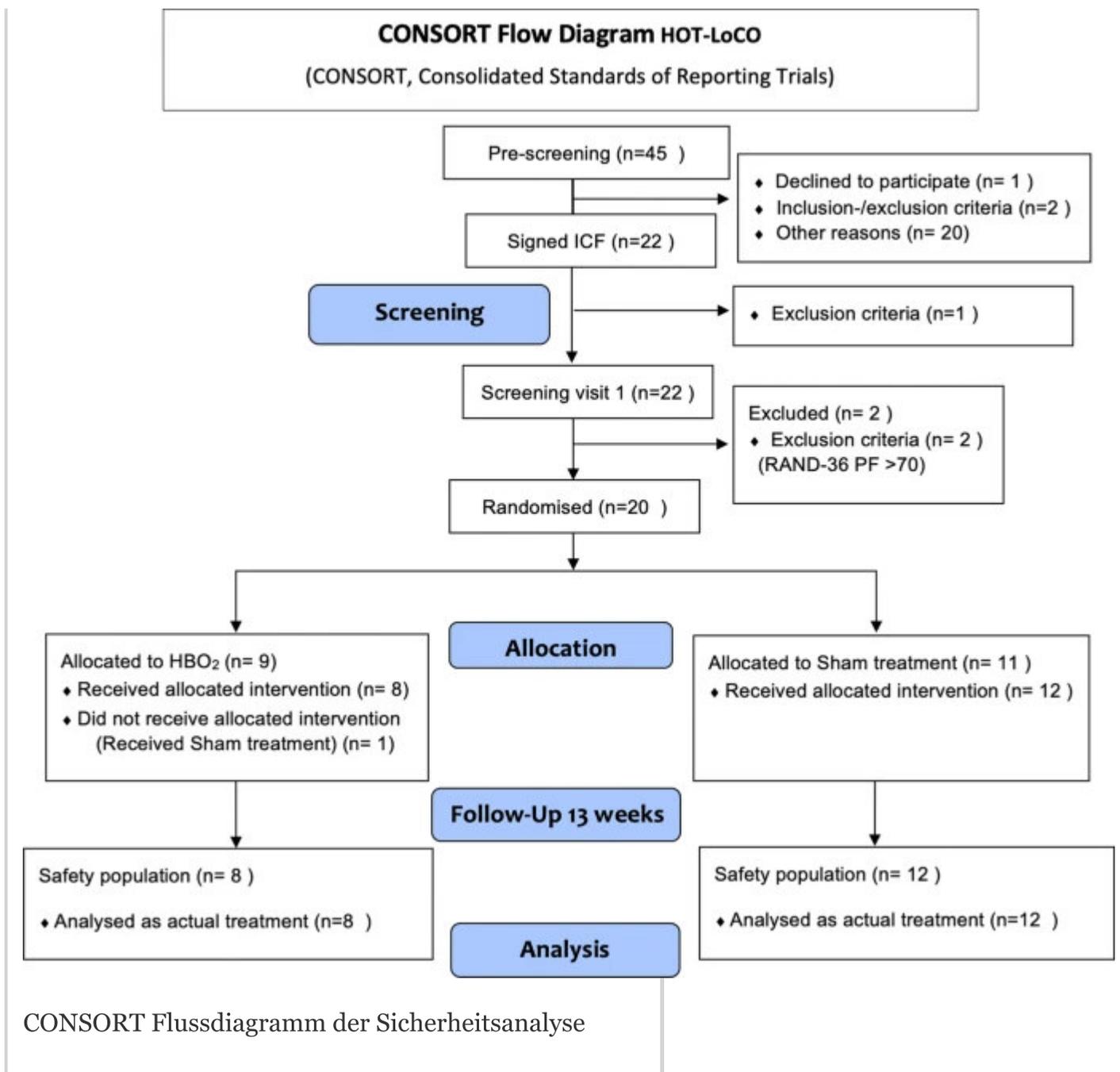
### Trial flowchart



Created with  
BioRender.com

Versuchsablaufdiagramm der HOT-LoCO-Studie

### Feige. 2



## Randomisierung und Verblindung

Die in Frage kommenden Probanden wurden in einer 1:1-Zuteilung randomisiert, stratifiziert nach dem Schweregrad der Erkrankung in Bezug auf RAND-36 und Geschlecht in Blöcken (verblindet für das gesamte Studienpersonal) entweder HBO<sub>2</sub> oder Placebo. Es wird ein computergestützt generiertes Randomisierungstool (randomizer.at) verwendet, und nur delegiertes Personal, das speziell an der Behandlung beteiligt ist, und ein unverblindeter Monitor haben Zugriff auf den Code.

Das Placebo-Protokoll ist gut etabliert, und selbst erfahrene Taucher können nicht zwischen "Scheinbehandlung" und HBO unterscheiden<sub>2</sub> [[17](#)].

## Endpunkte

Primäre Endpunkte sind die physischen Domänen Physical Function (PF) und Role Physical (RP) in RAND-36 nach 13 Wochen. Sekundäre Endpunkte sind die objektiven körperlichen Tests 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und 30-Sekunden-Stuhlstand (CST), EQ-5D und Reaktiver Hyperämie-Index (RHI) nach 13 Wochen. Sicherheitsendpunkte sind das Auftreten, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse [[10](#)].

## Statistische Analyse

Sicherheitsendpunkte werden deskriptiv bewertet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die über Nebenwirkungen berichten, sowie die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen werden dargestellt. Auflistungen mit den Ereignissen, tabellarisch geordnet nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff, sind als ergänzendes Material verfügbar (Zusatzdatei [1](#)).

Die Anzahl der Patienten, bei denen eine AE auftrat, wurde deskriptiv zwischen den Gruppen verglichen. Alle Patienten mit Nebenwirkungen wurden den Mitgliedern des DSMB einzeln mit der Probandennummer sowie der Art des Ereignisses, der Start- und Abbruchzeit, der Dauer, dem Schweregrad, den ergriffenen Maßnahmen, der Beziehung zum Prüfpräparat und dem Ergebnis der Nebenwirkungen vorgestellt.

Die Baseline-Merkmale der ersten 20 Probanden werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder Anzahl (n) und Bruch (%) dargestellt (Tabelle [1](#)).

**Tabelle 1 Demographische Merkmale für die Sicherheitsanalysekohorte (N = 20)**

Die Basisdaten werden mit verfügbaren Normdaten aus Referenzpopulationen in Schweden für RAND-36 und EQ-5D und veröffentlichten internationalen Referenzwerten für 6MWT und 30 s CST verglichen [[18](#)]. Für RAND-36 wurde der Mittelwert einer schwedischen Referenzgruppe mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (20,1) (n = 3422) ohne Adjustierung für Alter und Geschlecht verwendet [[19](#)]. Für den Vergleich von EQ-5D wurde der Mittelwert der mit Alter und Geschlecht übereinstimmenden Referenzwerte verwendet. Für RHI wurden keine alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten gefunden und daher mit einer gesunden Referenzpopulation mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren verglichen [[14](#), [20](#)]. Statistische Datenanalysen und Grafiken wurden mit GraphPad Prism 8.4.3 durchgeführt.

Alle Daten für kontinuierliche Endpunkte der Wirksamkeit zu Studienbeginn werden mit Mittelwert, SD und 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Vergleiche mit Normdaten wurden mit ungepaarten t-Tests durchgeführt.

Es wurde keine Bereinigung für die Multiplizität vorgenommen, da die Ergebnisse deskriptiv sind. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle gemeldeten p-Werte sind beidseitig. Alle Balkendiagramme werden als Mittelwert und KI dargestellt. Signifikante Differenz habe ich dargestellt als: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; p < 0,001.

## Sicherheit und unerwünschte Ereignisse

Die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen (AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) wurde direkt nach der Aufnahme begonnen und bis zu Besuch 3 aufgezeichnet. Nur SAE wurde außerhalb des Behandlungszeitraums (nach Besuch 2) gesammelt. Laufende AE und SAE am Ende von Besuch 3 werden während der Langzeitbeobachtung bis zum letzten Besuch des Probanden nachverfolgt. Die Definition, Handhabung, Nachverfolgung und Berichterstattung von AEs sind im ursprünglichen Protokoll definiert (S. 34-38). Die Sicherheitsendpunkte wurden von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) im Rahmen des Studiendesigns und der aktuell vorliegenden Informationen zu Long COVID und HBOT bewertet. Das DSMB setzt sich aus drei Experten in ihren jeweiligen Disziplinen der Medizin, der Methodik und des Verhaltens klinischer Studien zusammen. Das DSMB überprüfte die Daten bei der vorgegebenen Zwischenanalyse von 20 Probanden mit verfügbaren Sicherheitsdaten. Vor Beginn der Prüfung wurde eine Charta ausgearbeitet und vereinbart, in der die Richtlinien für den Betrieb und die Regeln für die vorzeitige Beendigung

einzelner Probanden, eines Teils oder der gesamten Prüfung festgelegt wurden. Die Mitglieder des DSMB, der Sitzungsplan und die Verantwortlichkeiten sind im Originalprotokoll (S. 6 und 44) festgelegt. Das DSMB-Treffen besteht aus zwei Teilen: Einem offenen Teil, in dem der Principal Investigator und der Monitor den aktuellen Stand und die Erfahrungen aus der Studie zusammenfassen. Während des zweiten, geschlossenen Teils diskutierten nur die DSMB-Mitglieder Sicherheitsdaten (Zusatzdatei [2](#), Protokoll der *DSMB-Sitzung*). Die DSMB-Mitglieder hatten eine Woche vor dem Treffen Zugang zu den Daten und führten einen Dialog mit dem leitenden Statistiker. Alle Studienmitarbeiter, die an der Beurteilung von Symptomen und objektiven Befunden beteiligt sind, sind für die zugewiesene Behandlung verblindet und haben nur auf Baseline-Daten und Nebenwirkungen für die gesamte Gruppe zugegriffen.

#### Aktueller Stand der Testversion

Das erste Fach wurde im September 2021 aufgenommen. 40 Probanden wurden randomisiert und 28 haben bis zum 13. Dezember 3 eine 25-wöchige Nachbeobachtung (Besuch 2022) abgeschlossen. Die zweite Zwischenanalyse wird durchgeführt, wenn 40 Probanden Besuch 3 abgeschlossen haben, gemäß derzeitigem Plan, Q1 2023.

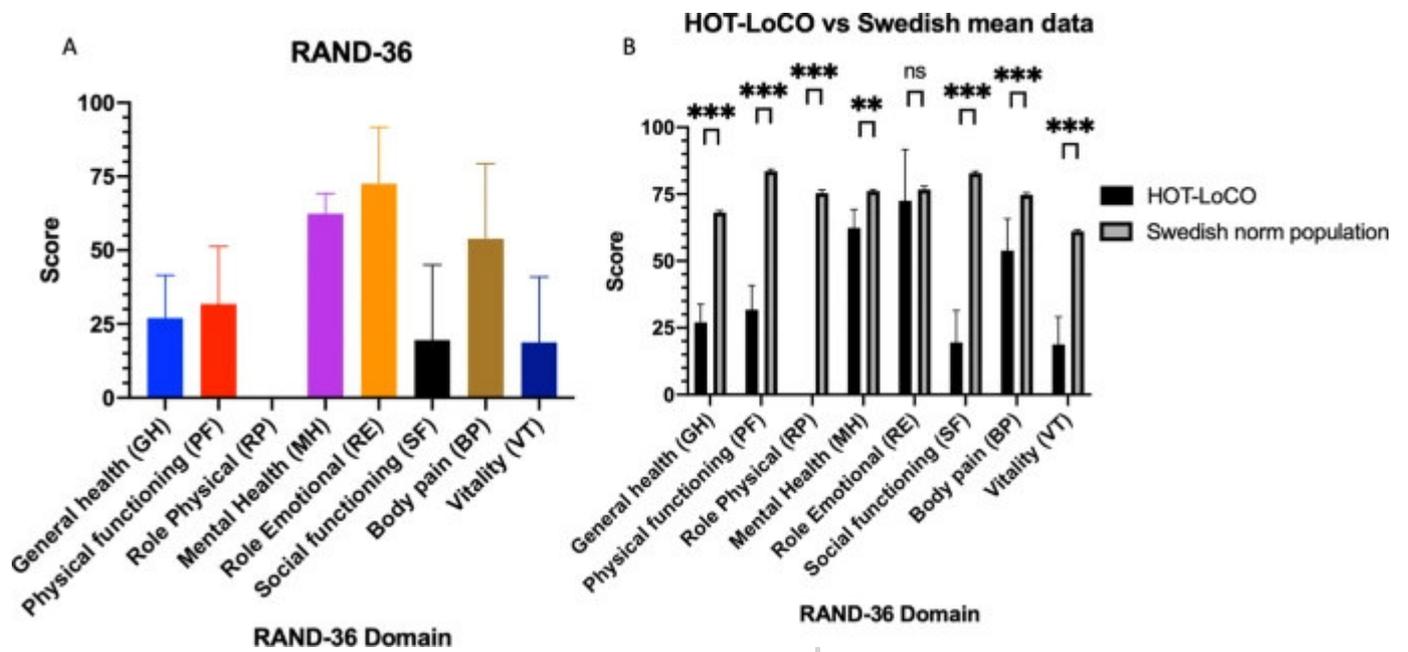
#### **Befund**

---

Zwanzig Probanden hatten nach 13 Wochen Sicherheitsdaten zur Verfügung. Die demographischen Merkmale sind in Tabelle [1](#) dargestellt. Die selbstberichtete HRQoL in RAND-

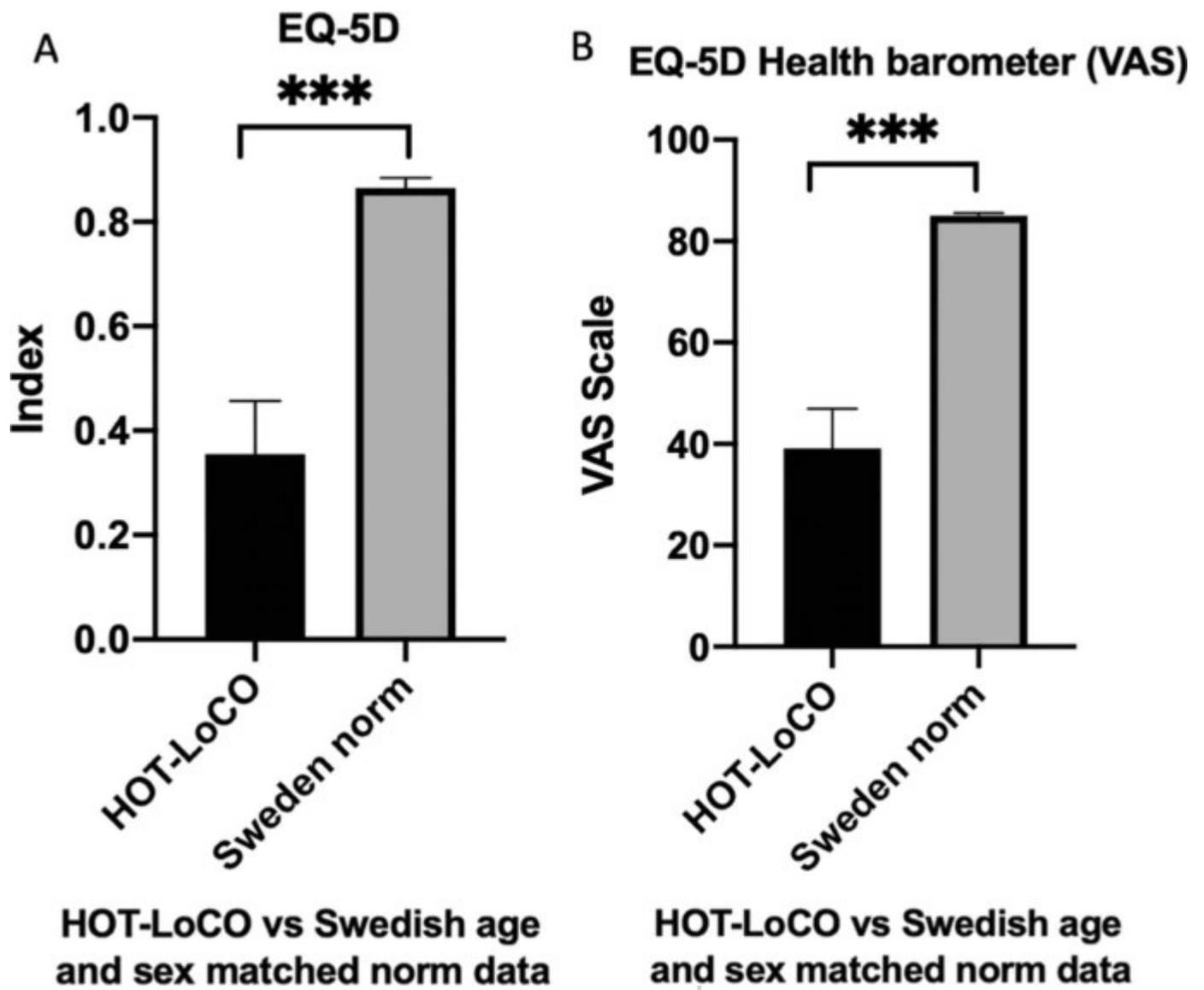
36 war zu Beginn der Studie im Vergleich zu den schwedischen Normdaten sehr niedrig. PF 31,75 (19,55) vs 83,5 (23,9) (95% Konfidenzintervall 22,60–40,90)  $p < 0,001$ , RP 0(0) vs 75,4(37,6)  $p < 0,001$  und statistisch signifikant niedriger in allen Bereichen außer Rolle emotional (RE) (Abb. 3). Die selbstberichtete HRQoL in EQ-5D war sehr niedrig; Index 0,36 (0,22) (95%-KI 0,25–0,46) vs. 0,87 (95%-KI 0,82–0,92)  $p < 0,001$  und visuelle Analogskala (VAS) 39,1 (16,75) (95%-KI 31,26–46,94) vs. 85,1 (1,05) (95%-KI 81–89)  $p < 0,001$  im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Normdaten (Abb. 4). Die Leistung in physikalischen Tests war zu Beginn der Studie im Vergleich zu internationalen Normdaten sehr niedrig. 6MWT 442 (180) (95 % KI 357,7–525,8) vs. 662 (18) Meter und CST 13(5,1) (95 % KI 10,51–15,29) vs. 25 (1,23) (95 % KI 22,95–27,60) steht in 30 s (Abb. 5). Ausgangsdaten von RHI bei den 20 Probanden in der Zwischenanalyse; 35% der Probanden haben eine RHI- $< 1,67$ , d.h. eine endotheliale Dysfunktion, und 30% RHI 1,67–2,10, d.h. eine Borderline-ED zu Studienbeginn. Diese war zwar zahlenmäßig niedriger, erreichte aber im Vergleich zu einer zehn Jahre älteren Kontrollgruppe keine statistische Signifikanz (Abb. 6).

### Feige. 3



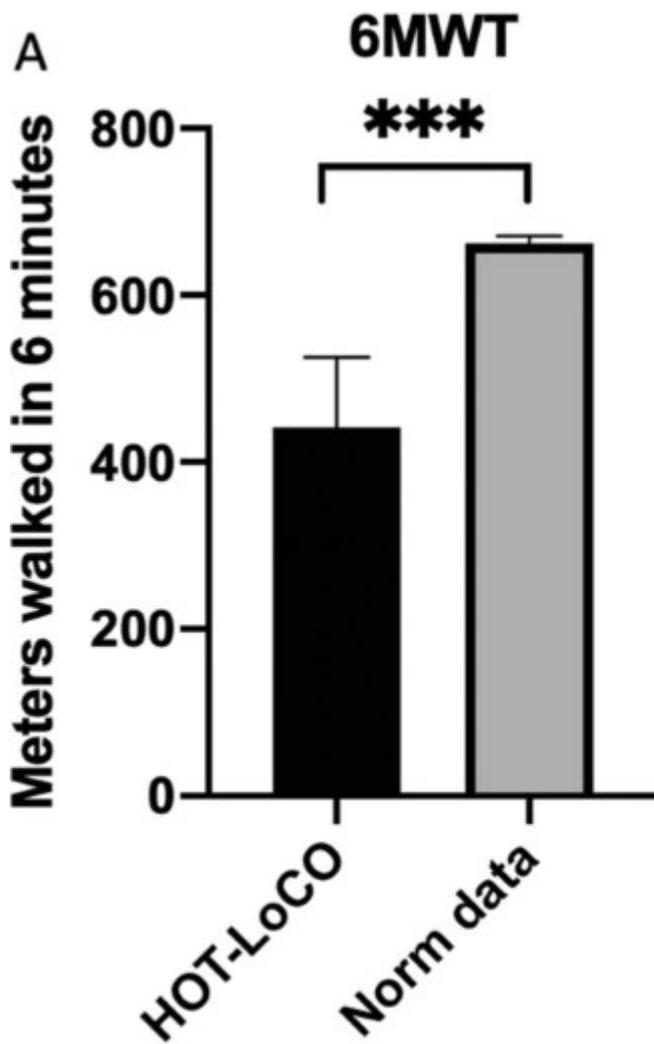
Der Ausgangswert von RAND-36 war in den physischen Domänen PF und RP (A) und allen Domänen außer RE (B) im Vergleich zu einer schwedischen Referenzpopulation sehr niedrig. Die Ergebnisse werden als Mittelwert und SD dargestellt

**Feige. 4**

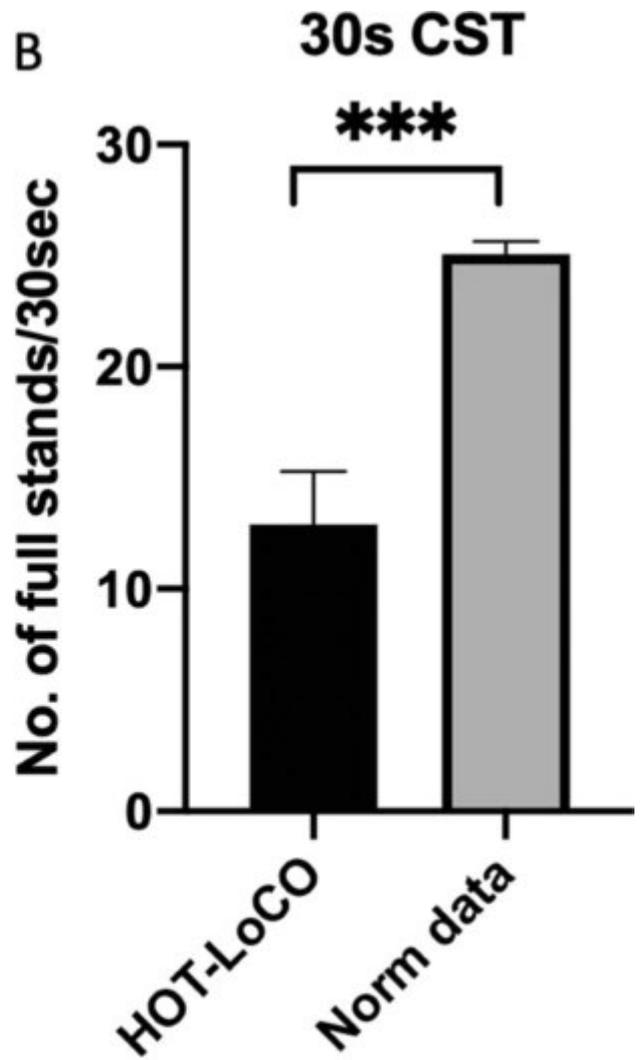


Baseline EQ-5D was very low in index (A) and VAS (B) compared to Swedish age and sex matched norm data

**Fig. 5**



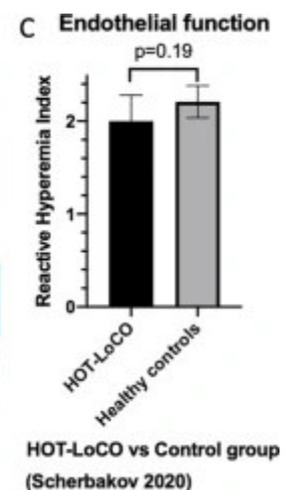
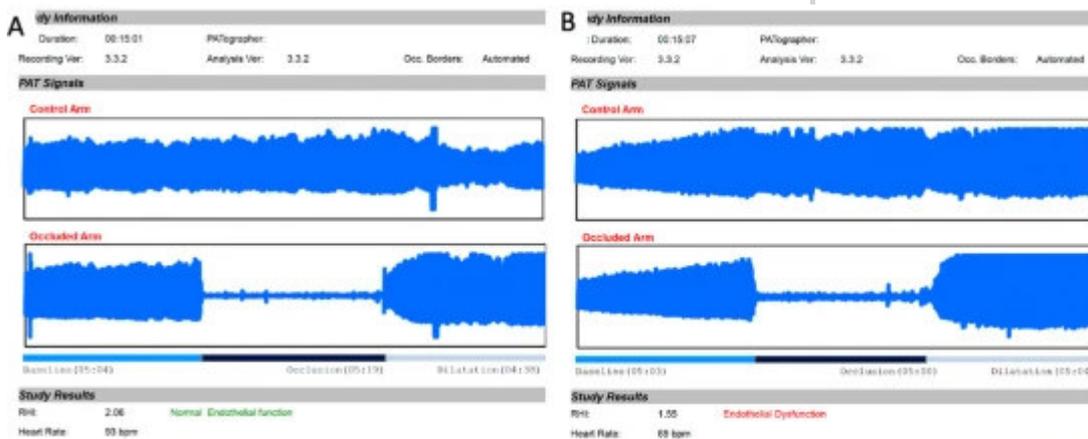
**HOT-LoCO vs age and sex matched norm data**



**HOT-LoCO vs age and sex matched norm data**

Baseline 6MWT (A) and 30 s CST (B) was very low compared to international age and sex matched norm data

## Feige. 6



Typische Aufzeichnungen von RHI-Messungen von ED (A) vs. normaler Endothelfunktion (B) und Baseline-RHI im Vergleich zu einer älteren Kontrollgruppe (C). A und B zeigen typische Aufzeichnungen der EndoPAT 2000 Messung, wobei der "Kontrollarm" am rechten Zeigefinger und der "verschlossene Arm" am linken Zeigefinger gemessen wird. C zeigt Mittelwert und SD von RHI in unserer Kohorte im Vergleich zu einer zuvor veröffentlichten Kontrollgruppe (n = 20) mit einem Durchschnittsalter von  $48 \pm 14$  Jahren (Scherbakov 2020)

Einunddreißig Nebenwirkungen wurden aufgezeichnet, mindestens einer von 60% der Probanden. Es wurden keine SAE gemeldet. Die meisten AE waren Grad 1, 6 waren Grad 2. Bei 20 Nebenwirkungen gab es zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Studienmedikament. Die häufigste Nebenwirkung war Husten und Brustschmerzen/-beschwerden. Alle AE waren vorübergehend. (Zusatzdatei [1](#), AE-Auflistungen).

## **Diskussion**

---

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die selbstberichtete HRQoL in unserer Kohorte im Vergleich zu zuvor veröffentlichten Daten zu Long COVID extrem niedrig ist [[21](#)]. Die Referenzdaten für RAND-36 und EQ-5D basieren auf schwedischen Bevölkerungsgruppen, die nach Alter und Geschlecht abgeglichen wurden, aber nicht nach Bildungsniveau angepasst wurden. Unsere Kohorte besteht aus hochgebildeten Probanden, daher wird erwartet, dass HRQoL noch höher ist, aber auch das sehr niedrige Ergebnis von Role Physical (Erwartungen) erklären kann. Die meisten unserer Probanden wurden während der ersten Welle 2020 infiziert und waren zu diesem Zeitpunkt nicht

geimpft. Abhängig von dieser Tatsache kann es zu einer Selektionsverzerrung kommen, und es gab auch eine Auswahl von Patienten, die an unsere PCC-Klinik überwiesen wurden. Nur die schwersten Fälle wurden akzeptiert. Gemäß unserem Protokoll mit "Scheinbehandlung" sind wir nicht in der Lage, die Dosis mit dem Druck anzupassen, sondern nur mit der Zeit. Bei einigen Probanden verkürzte sich die Zeit aufgrund von Husten oder Beschwerden in der Brust während der Behandlung, und einige Probanden waren nicht in der Lage, alle zehn Behandlungen abzuschließen. Ein Protokoll, das einen niedrigeren Druck zulässt oder individuell angepasst wird, kann für die Compliance von Vorteil sein. Die zuvor veröffentlichte RCT berichtete über keinen signifikanten Unterschied in den Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (35,1% und 38,9%,  $p = 0,739$  in der HBO<sub>2</sub> bzw. Kontrollgruppen) und kein Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen [11]. Angesichts der Gebrechlichkeit dieser Gruppe ist es möglich, dass Nebenwirkungen in der Placebo-Behandlungsgruppe aufgrund der Anstrengung der Teilnahme oder durch das Einatmen von nicht befeuchteter Luft auftraten. Alternative Erklärungen für die höhere Rate unerwünschter Ereignisse sind Unterschiede in der Schwere der Erkrankung oder Unterschiede in den Behandlungsprotokollen. Nur sehr wenige in unserer Kohorte wären aufgrund starker Müdigkeit in der Lage, Behandlungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu akzeptieren.

## **Schlüsse**

---

HBO<sub>2</sub> scheint ein günstiges Sicherheitsprofil für PCC zu haben, wenn man bedenkt, dass keine SAE

vorliegt, aber es wurde eine unerwartet hohe Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet. Die meisten von ihnen waren mild und alle von ihnen waren vorübergehend. Wir spekulieren, dass die Häufigkeit von AE durch individuelle Dosierung reduziert werden könnte. Diese Sicherheitsanalyse ermöglicht eine weitere Untersuchung der Wirksamkeit von HBO<sub>2</sub> im Rahmen der HOT-LoCO-Studie und kann anderen Forschern bei der Gestaltung von Studien helfen.

## **Verfügbarkeit von Daten und Materialien**

---

Eine anonymisierte Liste unerwünschter Ereignisse und das DSMB-Protokoll sind als zusätzliche Dateien verfügbar. Das vollständige Protokoll ist im Open Access verfügbar [10]. Anonymisierte Listen von Ausgangsdaten (verblindet für Interventionen) auf Probandenebene werden auf begründete Anfrage zur Verfügung gestellt. Eine vollständige Beschreibung des Verwendungszwecks der Daten muss zur Überprüfung und Genehmigung an den entsprechenden Autor gesendet werden. Die Zustimmung der Teilnehmer zur Datenweitergabe ist an Bedingungen geknüpft, und es kann eine neue ethische Genehmigung erforderlich sein.

## **Abkürzungen**

---

### ***PCC:***

Post-COVID-Zustand

### ***HRQoL:***

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### ***HBO<sub>2</sub>:***

Überdruckbarer Sauerstoff

**RAND-36:**

RAND-36 Fragenfragebogen für HRQoL

**PF:**

Physikalischer Funktionsbereich von RAND-36

**RP:**

Rolle physischer Bereich von RAND-36

**AE:**

Unerwünschte Ereignisse

**SAE:**

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

**6 MWT:**

Sechs-Minuten-Geh-Test

**30 s CST:**

30 Sekunden Stuhlstand-Test

**EQ-5D:**

Fragebogen der EuroQol-Gruppe 5 für HRQoL

**RHI:**

Reaktiver Hyperämie-Index (Messung der Endothelfunktion)

**ICH-GCP:**

Internationaler Rat für Harmonisierung - Gute klinische Praxis

**DSMB:**

Gremium für die Überwachung der Datensicherheit

**VAS:**

Visuelle Analogskala

## Referenzen

---

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Postakutes COVID-19-Syndrom. 2021;27(4):601–15.

---
2. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. Eine klinische Falldefinition des Post-COVID-19-Zustands durch einen Delphi-Konsens. 2021;22:e102–7.

---
3. Shah W., Hillman T., Playford ED, Hishmeh L. Umgang mit den langfristigen Auswirkungen von Covid-19: Zusammenfassung der NICE-, SIGN- und RCGP-Schnelleitlinie. BMJ. 2021;372: n136.

---
4. Mehandru S., Merad M. Pathologische Folgen von Langstrecken-COVID. Nat Immunol. 2022;23(2):194–202.

---
5. Brown K, Yahyouché A, Haroon S, Camaradou J, Turner G. Long COVID und Selbstmanagement. Lancette. 2022;399(10322):355.

---
6. Efrati S., Golan H., Bechor Y., Faran Y., Daphna-Tekoah S., Sekler G., et al. Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Fibromyalgie-Syndrom verringern - prospektive klinische Studie. PLoS EINS. 2015;10(5): e0127012.

---
7. Akarsu S., Tekin L., Ay H., Carli AB, Tok F., Simsek K., et al. Die Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie bei der

Behandlung des chronischen Erschöpfungssyndroms. 2013;40(2):197–200.

---

8. Bhaiyat AM, Sasson E, Wang Z, Khairy S, Ginzarly M, Qureshi U, et al. Hyperbare Sauerstoffbehandlung bei langer Coronavirus-Krankheit-19: ein Fallbericht. 2022;16(1):80.

---

9. Robbins T., Gonevski M., Clark C., Baitule S., Sharma K., Magar A., et al. Hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung von Long COVID: Frühzeitige Evaluierung einer vielversprechenden Intervention. Clin Med (Lond). 2021;21(6):e629–32.

---

10. Kjellberg A, Abdel-Halim L, Hassler A, El Gharbi S, Al-Ezerjawi S, Bostrom E, et al. Hyperbarer Sauerstoff zur Behandlung des Long-COVID-19-Syndroms (HOT-LoCO): Protokoll für eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Phase-II-Studie. BMJ Open. 2022;12(11):e061870.

---

11. Zilberman-Itskovich S., Catalogna M., Sasson E., Elman-Shina K., Hadanny A., Lang E., et al. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert neurokognitive Funktionen und Symptome von Post-COVID-Erkrankungen: randomisierte kontrollierte Studie. 2022;12(1):11252.

---

- 12 Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P. Kann hyperbarer Sauerstoff sicher als

entzündungshemmende Behandlung von COVID-19 dienen? Med Hypothesen. 2020;144:110224.

---

13 Hadanny A, Efrati S. Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon. Biomoleküle. 2020;10(6):958.

---

14. FDA. Hyperbare Sauerstofftherapie: Holen Sie sich die Fakten: U.S. Food and Drug Administration; 2021.  
<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/hyperbaric-oxygen-therapy-get-facts>.

---

15 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: aktualisierte Richtlinien für die Berichterstattung über randomisierte Parallelgruppenstudien. BMC Med. 2010;8:18.

---

16. Calvert M., Kyte D., Mercieca-Bebber R., Slade A., Chan AW, King MT, et al. Richtlinien für die Aufnahme von patientenberichteten Ergebnissen in klinische Studienprotokolle: die SPIRIT-PRO-Erweiterung. JAMA. 2018;319(5):483–94.

---

17. Lansdorp CA, van Hulst RA. Doppelblinde Studien in der Überdruckmedizin: ein narrativer Überblick über vergangene Erfahrungen und Überlegungen bei der Gestaltung einer Scheinhyperbarbehandlung. Clin Trials. 2018;15(5):462–76.

---

18. Tveter AT, Dagfinrud H, Moseng T, Holm I. Gesundheitsbezogene körperliche Fitnessmaße: Referenzwerte und Referenzgleichungen für die Verwendung in der klinischen Praxis. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95(7):1366–73.
- 
19. Ohlsson-Nevo E, Hiyoshi A, Noren P, Moller M, Karlsson J. Der schwedische RAND-36: psychometrische Merkmale und Referenzdaten aus dem Mid-Swed Health Survey. J Ergebnisse von Patientenvertretern. 2021;5(1):66.
- 
20. Scherbakov N., Szklarski M., Hartwig J., Sotzny F., Lorenz S., Meyer A., et al. Periphere endotheliale Dysfunktion bei myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Erschöpfungssyndrom. ESC Herzversagen. 2020;7(3):1064–71.
- 
21. Malik P., Patel K., Pinto C., Jaiswal R., Tirupathi R., Pillai S., et al. Postakutes COVID-19-Syndrom (PCS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) - eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. J Med Virol. 2022;94(1):253–62.

---

## Bestätigungen

---

Unser herzlicher Dank gilt allen Probanden, die an der Studie teilgenommen haben. Vielen Dank an die unverblindeten Mitarbeiter der Überdruckstation, Carola Lernbäck, Birgitta Johansson, Johan Ohlberger, Annelie Kruthammar, Lovisa Liwenborg

und Georgios Sidiras für die Betreuung der Probanden. Vielen Dank an die Forschungskrankenschwestern von KFE, Anna Schening, Anna Granström, Ola Friman und Pia Zetterqvist. Vielen Dank an die Physiotherapeutinnen Ulrika Holdar und Anna Svensson-Raskh. Vielen Dank an den Leiter von ME Intensivvård Björn Persson für die Unterstützung der Studie.

## **Finanzierung**

---

Open-Access-Förderung durch das Karolinska-Institut. Schwedische Herz-Lungen-Stiftung, Stockholm Council und Oura Health Oy. Die Studie wird vom Prüfarzt initiiert, Sponsor ist das Karolinska Universitätskrankenhaus. Keine der Drittmittelgeber war am Studiendesign, der Sammlung, der Analyse oder der Interpretation der Daten oder am Schreiben des Manuskripts beteiligt.

## **Informationen zum Autor**

---

Autoren und Mitgliedschaften

**Institut für Physiologie und Pharmakologie,  
Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden**

Anders Kjellberg, Adrian Hassler, Emil Boström,  
Sara El Gharbi, Sarah Al-Ezerjawi und Peter  
Lindholm

**Perioperative Medizin und Intensivmedizin,  
Medizinische Abteilung Intensiv- und  
Thoraxchirurgie, Karolinska  
Universitätsklinikum, Stockholm, Schweden**  
Anders Kjellberg

**Medizinische Abteilung Notfallmedizin,  
Karolinska Universitätsklinikum,**

**Stockholm, Schweden**

Adrian Hassler, Emil Boström, Sara El Gharbi und  
Sarah Al-Ezerjawi

**JK Biostatistics AB, Stockholm, Schweden**

Jan Kowalski

**Klinik für Onkologie und Pathologie,  
Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden**

Kenny A. Rodriguez-Wallberg

**Abteilung für Gynäkologie und  
Reproduktion, Abteilung für  
Reproduktionsmedizin, Karolinska  
Universitätsklinikum, Stockholm, Schweden**

Kenny A. Rodriguez-Wallberg

**Abteilung für Infektionskrankheiten,  
Medizinische Abteilung Solna, Karolinska  
Institutet, Stockholm, Schweden**

Judith Bruchfeld

**Abteilung für Infektionskrankheiten,  
Karolinska Universitätsklinikum,  
Stockholm, Schweden**

Judith Bruchfeld

**Department of Medicine Solna, Karolinska  
Institutet, Stockholm, Schweden**

Marcus Ståhlberg

**Medizinische Abteilung Kardiologie, Herz-,  
Gefäß- und Neurothema, Karolinska  
Universitätsklinikum, Stockholm, Schweden**

Marcus Ståhlberg

**Abteilung für Physiotherapie, Abteilung für  
Neurobiologie, Pflegewissenschaften und**

**Gesellschaft, Karolinska Institutet,  
Stockholm, Schweden**

Malin Nygren-Bonnier

**Thema Frauengesundheit und verwandte  
Gesundheitsberufe, Medizinische Abteilung  
Ergotherapie und Physiotherapie,  
Karolinska Universitätsklinikum,  
Stockholm, Schweden**

Malin Nygren-Bonnier

**Medizinische Klinik Solna, Abteilung für  
Atemwegsmedizin, Karolinska Institutet,  
Stockholm, Schweden**

Michael Runold

**Klinik für Atemwegsmedizin und Allergie,  
Karolinska Universitätsklinikum,  
Stockholm, Schweden**

Michael Runold

**Abteilung für Überdruckmedizin, Abteilung  
für Notfallmedizin, Universität von  
Kalifornien San Diego, La Jolla, CA, 92093,  
USA**

Peter Lindholm

Beiträge

AK ist Principal Investigator und übernimmt die Verantwortung für die Integrität der Daten. AH, EB, SEG und SAE sind Sub-Investigatoren, die Probanden einschreiben und bewerten und Daten sammeln. PL, MNB, JB, MS, MR und KRW sind die Prüflinge, die die Sicherheit der Probanden und die Durchführung der Prüfung überwachen. JK ist der Statistiker der Studie. AK und JK übernehmen die Verantwortung für die Richtigkeit der Datenanalyse. Alle Autorinnen und Autoren haben

an der aktuellen Einreichung mitgewirkt und das Manuskript kritisch begutachtet. AK ist korrespondierender Autor für dieses Werk und bescheinigt, dass alle aufgeführten Autorinnen und Autoren die Autorenkriterien erfüllen und keine anderen, die die Kriterien erfüllen, ausgelassen wurden.

Corresponding author

Correspondence to [Anders Kjellberg](#).

## **Ethics declarations**

---

Ethics approval and consent to participate

The trial is conducted in accordance with The Declaration of Helsinki, ICH-GCP, local and national regulations. The trial was approved by The Swedish ethical review board (EPM no 2021-02634, amendment 2021-04572), approval 2021-05-25 and 2021-09-22 and The Swedish medical products agency (LV no 5.1-2020-36673), approval 2021-07-06. The trial was registered online (NCT04842448) and EudraCT number: 2021-000764-30 before start of the trial.

Consent for publication

All subjects have signed an informed consent form compliant with ICH-GCP, including information of dissemination and data sharing.

Competing interests

AK and PL disclose funding from Swedish Heart–Lung foundation, Stockholm Council and Oura Health Oy for the current trial. MS discloses funding from Swedish Research Council and Dysautonomia International during the trial and previously from HLF. MS also disclose consulting

fee from Swedish agency for health technology assessment of social services, speaker honoraria from Orion Pharma, Werfen and has filed a patent for pharmacological treatment in post-COVID POTS. JK disclose consulting fee for statistical work in this trial. AH, EB, SEG, SAE, JK, JB, MNB, MR declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## **Additional information**

---

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **Supplementary Information**

---

### **Additional file 1.**

AE listing, AE Interim 1 Safety report.pdf.

### **Additional file 2.**

Protocol from DSMB meeting, DSMB protocol 2022-05-09.pdf.

## **Rights and permissions**

---

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if

changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## [Reprints and Permissions](#)

### About this article

---

#### Cite this article

Kjellberg, A., Hassler, A., Boström, E. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for long COVID (HOT-LoCO), an interim safety report from a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* **23**, 33 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08002-8>

Received	Accepted	Published
12 July 2022	10 January 2023	20 January 2023

#### DOI

<https://doi.org/10.1186/s12879-023-08002-8>

#### Share this article

Anyone you share the following link with will be able to read this content:

[Get shareable link](#)

## Keywords

**Long COVID**    **Post COVID condition**    **HRQoL**

**RCT**    **Clinical trial**    **Hyperbaric oxygen**

**HBOT**    **Safety**

---

## BMC Infectious Diseases

ISSN: 1471-2334

### Contact us

Submission enquiries: [bmcinfectiousdiseases@biomedcentral.com](mailto:bmcinfectiousdiseases@biomedcentral.com)

General enquiries: [ORSupport@springernature.com](mailto:ORSupport@springernature.com)

---

[Read more on our blogs](#)

[Policies](#)

[Support and Contact](#)

[Receive BMC newsletters](#)

[Accessibility](#)

[Leave feedback](#)

[Manage article alerts](#)

[Press center](#)

[Careers](#)

[Language editing for authors](#)

[Scientific editing for authors](#)

Follow BMC



By using this website, you agree to our [Terms and Conditions](#), [California Privacy Statement](#), [Privacy statement](#) and [Cookies policy](#). [Manage cookies/Do not sell my data](#) we use in the preference centre.

---

## SPRINGER NATURE

© 2023 BioMed Central Ltd unless otherwise stated. Part of [Springer Nature](#).