

ZUGELASSENE MEDIKAMENTE & OFF-LABEL-USE BEI LCS/PCS

Dr. med. Thomas Maibaum
Hausarzt aus Leidenschaft

Interessenkonflikte

Thomas Maibaum

Autor und Referent Institut für Hausärztliche Fortbildung (IhF) und der Ärztekammer MV
Mitglied

Bis 09/25 DEGAM-Präsidium

Bis 09/25 Stellv. Sprecher Sektion Prävention der DEGAM

Leitlinienkommission (u.a. S2k Leitlinie Post Covid Condition)

Expertenrat „Off Label Use Long Covid“

Hausärzteverband

MEZIS

Vorstand der ÄK MV

Hausärztliche Versorgung (u.a. EBM Ziffern 37800ff.)

Honorare oder Erstattung von Kosten von pharmazeutischen Unternehmer: **Keine**

Bis 12/23 ca. 5000€ in einem ETF-“Cannabis“-Fond

OFF-LABEL-MEDIKAMENTE

AGOMELATIN

10.2. Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Zusatz: Agomelatin

Pardini, M., Cordano, C., Benassi, F., Mattei, C., Sassos, D., Guida, S., Serrati, C., Primavera, A., Amore, M., Cocito, C. & Gialloreti, L. E. (2014). Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: a longitudinal proof-of-concept study. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), 939-944.

- Cross-over RCT
- n=62 Patient:innen mit ME/CFS (Stufe 3)
- Intervention: 12 Wochen
 - IG1: 1-mal täglich 50 mg Agomelatin
 - IG2: 1-mal täglich 10 mg retardiertes Melatonin
 - Anschließend beide Gruppen für 12 Wochen Agomelatin
- Primary Outcomes
 - Fatigue (Fatigue Severity Scale)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
 - Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)
- Secondary Outcomes
 - Depression/Angstzustände (HADS)
 - Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Nach 12 Wochen

- Signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit zugunsten der Behandlung mit Agomelatin
 - Fatigue ($p < 0,001$)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität ($p < 0,001$)
 - Schweregrad der Erkrankung ($p < 0,001$)

Nach Wechsel von Melatonin zu Agomelatin

- Verringerung von Fatigue ($p < 0,001$)
- Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p < 0,001$)
- Verringerung des Schweregrads der Erkrankung ($p < 0,001$)

Nebenwirkungen/SUE

- Keine Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen
- Wechsel von Melatonin zu Agomelatin nicht mit Auftreten von Nebenwirkungen verbunden

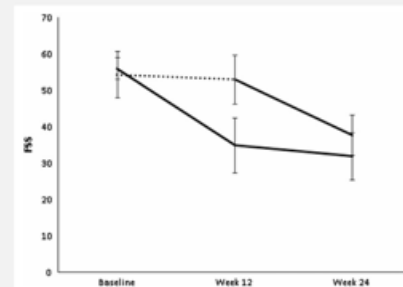


Figure 1 FSS score changes. Solid line represent agomelatine treatment, while dotted line represent melatonin treatment

2023 DDD

Agomelatin 23,50 Mio.

Melatonin 15,82 Mio.

Stufe 3

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

24

Abbildung 3: Studienübersicht Pardini M. et al. (2014 (Pardini et al., 2014); Quelle: WIG2-Institut)

Quelle:
Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B.,
Seifert, R. (2024).
Arzneiverordnungs-Report 2024

Search Details: No results for: Post-COVID-19 Syndrome | agomelatine

Clear (0)

 Download

 Save

 RSS

No records found. Please try different keywords and search again.

For help on searching for studies, see [How to Search](#).

Search Details: No results for: Long COVID | agomelatine

Clear (0)

 Download

 Save

 RSS

No records found. Please try different keywords and search again.

For help on searching for studies, see [How to Search](#).

Search Details: No results for: Fatigue | agomelatine

Clear (0)

 Download

 Save

 RSS

No records found. Please try different keywords and search again.

For help on searching for studies, see [How to Search](#).

Search Details: No results for: ME/CFS | agomelatine

Clear (0)

 Download

 Save

 RSS

No records found. Please try different keywords and search again.

For help on searching for studies, see [How to Search](#).

LDN

Search Details: Viewing 1-3 out of 3 studies for: Long COVID | Idn

Clear (0)

Download

Save

RSS

☐ NCT06366724 Recruiting

LIFT: Life Improvement Trial

Conditions

Long COVIDME/CFSPASC

Locations

Boston, Massachusetts, United States

☐ NCT05430152 Recruiting

Low-dose Naltrexone for Post-**COVID** Fatigue Syndrome

Conditions

Post-Viral Fatigue Syndrome

Locations

Vancouver, British Columbia, Canada

☐ NCT04604704 Completed

Pilot Study Into **LDN** and NAD+ for Treatment of Patients With Post-COVID-19 Syndrome

Conditions

Long COVID-19Covid19Post-COVID-19 Syndrome

VORTIOXETIN

10.2. Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Antidepressiva: Vortioxetin

McIntyre et al. (2024)

- RCT
 - IG: n=73-75, KG: n=74
 - Erwachsene mit Post-COVID
- Badulescu et al. (2024), Le et al. (2024), Kwan et al. (2024)
 - Post-hoc Analysen von McIntyre et al. (2024)
- Intervention: 8 Wochen Vortioxetin
 - IG: 5 – 20 mg/Tag (Steigerung der Dosis)
 - KG: Placebo
- Primary Outcome
 - Kognitive Funktion (DSST)
- Secondary Outcome
 - Depressive Symptome (QIDSSR-16)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (WHO5)
- Unerwünschte Ereignisse
 - 26,8% in IG und 22,1% in KG

- **Kognitive Funktion** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)
 - adjustiert nach soziodemographischen Variablen, depressiven Symptomen und Baseline-Scores
 - Signifikanter Unterschied: p=0,028
- **Depressive Symptome** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)
 - Signifikanter Unterschied: p=0,026
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)
 - Signifikanter Unterschied: p=0,004
- **Funktionelle Beeinträchtigung** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)
 - Signifikanter Unterschied in allen drei Domänen
 - Social (p=0,048), work (p=0,016), family (p=0,028)

Stufe 1

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

22

Abbildung 3: Studienübersicht McIntyre et al. (2024; Quelle: WIG2-Institut)

2023 DDD

Vortioxetin Ⓢ

Search Details: Viewing 1-1 out of 1 study for: Long COVID | vortioxetine

Clear (0)

 Download

 Save

 RSS

☐ **NCT05047952** **Completed** [WITH RESULTS](#)

Vortioxetine for Post-COVID-19 Condition

Conditions

Cognitive Impairment

Post-COVID-19 Condition

Post-COVID-19 Syndrome

Locations

 Toronto, Ontario, Canada

IVABRADINE

Search Details: Viewing 1-3 out of 3 studies for: Long COVID | Ivabradine

[Clear \(0\)](#) [Download](#) [Save](#) [RSS](#) |

☐ **NCT06305806** Active, not recruiting
RECOVER-AUTONOMIC: Platform Protocol, Appendix B (**Ivabradine**)
Conditions
Long COVID **Long Covid-19** **Long Covid19**
Locations
Durham, North Carolina, United States

☐ **NCT05481177** Unknown status *
Ivabradine for **Long-Term** Effects of COVID-19 With POTS Cohort
Conditions
Long Haul COVID Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome
Locations
Bethesda, Maryland, United States

☐ **NCT06305780** Completed
RECOVER-AUTONOMIC Platform Protocol
Conditions
Long COVID **Long Covid-19** **Long Covid19**
Locations
Opelika, Alabama, United States Phoenix, Arizona, United States
Little Rock, Arkansas, United States La Jolla, California, United States

2023 DDD
Ivabradin 24,50 Mio.

Ivabradin

- Abdelnabi et al. (2023)
- Prä-Post-Kohortenstudie
- n=55 Erwachsene mit COVID-19-assoziertem POTS
- Intervention: 1 Woche
 - zweimal täglich 5 mg Ivabradin
- Outcomes
 - Herzfrequenz
 - Herzfrequenzvariabilität
 - Symptome von POTS
- Unerwünschte Ereignisse
 - Keine Angabe

Herzfrequenz

- Signifikante Verringerung der durchschnittlichen HF (p=0,001) sowie minimalen und maximalen HF (p<0,0001)

Herzfrequenzvariabilität

- Signifikante Erhöhung von SDNN- und rMSSD-HRV (p<0,0001)
- Low frequency/high frequency: n. s.

Table 3. Comparison between heart rate and heart rate variability parameters before and after ivabradine therapy

	Heart rate and heart rate variability parameters (n = 55)		P-value
	Before Ivabradine	After Ivabradine	
HR data			
Average HR (24 h) (bpm)	82.2±11.2	75.1±11	0.001*
Min. HR (24 h) (bpm)	63.5±5.8	58.4±5.1	< 0.0001*
Max. HR (24 h) (bpm)	146.9±15.3	118.7±18.1	< 0.0001*
HRV data			
SDNN (ms)	123±21.6	177.6±45.1	< 0.0001*
rMSSD (ms)	100.4±19.4	157.2±34.6	< 0.0001*
LF (ms ²)	633.1±197.7	656.8±181.1	0.51
HF (ms ²)	1848±229.1	1881.4±229.1	0.44

Results are represented as numbers (%) or mean ± standard deviation. bpm: Beats per minute; HR: Heart rate; HRV: Heart rate variability; LF: Low Frequency; HF: High Frequency. *P value < 0.05.

Symptome

- n=43 (78 %) berichteten von einer Verbesserung der Symptomatik (Episoden von Herzrasen)

Stufe 2

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

46

Abbildung 3: Studienübersicht Abdelnabi et al. (2023; Quelle: WIG2-Institut)

Ivabradin

- Taub et al. (2021)
- Cross-over RCT
- n=22 Erwachsene mit POTS
- Intervention: 4 Wochen Ivabradin
 - IG: 2-mal täglich 5 mg Ivabradin (Verringerung oder Erhöhung der Dosis der Dosis auf 2,5 mg)
 - KG: Placebo
- Primary Outcome
 - Herzfrequenz
- Secondary Outcome
 - Quality of Life (SF-36)
- Explorativer Outcome
 - Norepinephrin-Plasmaspiegel
- Unerwünschte Ereignisse
 - Nicht über Nebenwirkungen hinausgehend
 - n=3 Dropouts aufgrund Übelkeit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Phosphor

Herzfrequenz (IG vs. KG)

- Signifikante Verringerung der Herzfrequenz im Stehen (p=0,001) und im Liegen (p=0,001)
- Signifikante Abschwächung der Herzfrequenz liegend → stehend (p=0,001)

TABLE 2 The Effect of Ivabradine on Heart Rate

	Baseline	Ivabradine	Placebo	p Value	Cohen's D	95% CI
Sitting heart rate, beats/min	73.6 ± 11.7	64.9 ± 6.5	71.5 ± 12.8	0.001*	1.26	0.708-1.820
Standing heart rate, beats/min	95.1 ± 16.9	77.9 ± 9.3	94.7 ± 16.3	< 0.001*	1.05	0.544-1.58
Delta heart rate (standing vs. sitting), beats/min	21.4 ± 15.3	13.1 ± 8.6	17.0 ± 10.4	0.001*	0.753	0.300-1.250

Ivabradine significantly lowers heart rate compared with placebo (p < 0.001). Ivabradine also significantly decreases the surge in heart rate upon standing (p < 0.001) compared with baseline with a 2-mg reduction of treatment and body position. Parameters reported as mean ± SD. p-values compared mean parameters between placebo and ivabradine. n = 22. *Statistically significant (p < 0.05). CI = confidence interval.

Quality of Life (IG vs. KG)

- Physical functioning: p=0,008
- Social functioning: p=0,021
- Weitere Subskalen: n. s.

Noepinephrin-Plasmaspiegel

- n. s.

Stufe 3

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

47

Abbildung 4 Studienübersicht Taub et al. (2021; Quelle: WIG2-Institut)

Search Details: Viewing 1-6 out of 6 studies for: POTS - Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome | Ivabradine

Clear (0)

 Download

 Save

 RSS

☐ NCT04186286 **Recruiting**

Crossover Study of Propranolol vs **Ivabradine** in POTS

Conditions

Postural Tachycardia Syndrome

Locations

 Calgary, Alberta, Canada

☐ NCT03182725 **Completed** [WITH RESULTS](#)

Effect of **Ivabradine** on Patients With **Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome**

Conditions

Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

Locations

 La Jolla, California, United States

☐ NCT04881318 **Recruiting**

Compression Garments in the Community With POTS

Conditions

Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

Locations

 Calgary, Alberta, Canada

☐ NCT05481177 **Unknown status ***

Ivabradine for Long-Term Effects of COVID-19 With **POTS** Cohort

Conditions

Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

Long Haul COVID

Locations

 Bethesda, Maryland, United States

☐ NCT00865917 **Unknown status ***

Cardiovascular Effects of Selective I(f)-Channel Blockade

Conditions

Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

Locations

 Berlin, Germany

 Hanover, Germany

☐ NCT01761825 **Unknown status ***

The Effect of **Ivabradine** on Patients With **Postural Tachycardia Syndrome**

Conditions

Postural Tachycardia Syndrome

Locations

Location not provided

METFORMIN

10.2. Charakteristika der identifizierten Studie aus der erweiterten Recherche (Evidenzklasse 1)

Metformin

Bramante et al. (2023) → LoE 1

- RCT (2 × 3-faktorielles Design)
- Studienpopulation (1. Gruppe)
 - IG: n=663
 - KG: n=660
- Intervention: 14 Tage Metformin
 - Tag 1: einmal täglich 500mg
 - Tag 2-5: zweimal täglich 500 mg
 - Tag 6-14: 500 mg morgens, 1000 mg abends
- Long-term secondary Outcome
 - Entwicklung von Long COVID (10-months follow-up)
- Keine unerwünschten Ereignisse
 - Keine Unterschiede in Nebenwirkungen zwischen Behandlungsgruppen

Olawore et al. (2024) → LoE 3

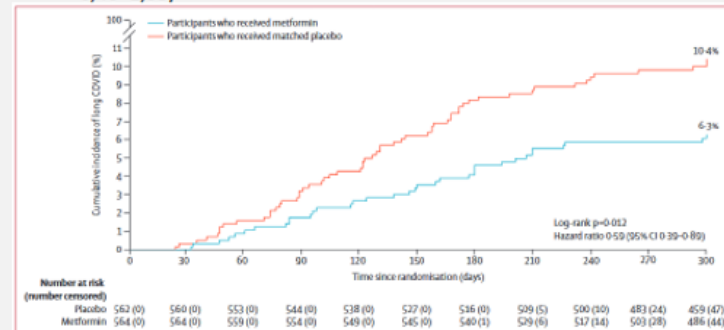
- Keine signifikanten Unterschiede bei Behandlung mit Metformin

Kumulative Inzidenz nach 300 Tagen

- Metformin: 6,3 %
- Placebo: 10,4 %
- Hazard ratio: 0,59 (95 % CI: 0,39–0,89; p=0,012)

Größerer Effekt bei frühem Behandlungsbeginn

- Behandlung mit Metformin innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn: HR: 0,37 (95 % CI 0,15–0,95)
- Behandlungsbeginn nach vier Tagen oder mehr: HR: 0,64 (95 % CI 0,40–1,03)



2023 DDD
Metformin 714,7 Mio.

Search Details: Viewing 1-3 out of 3 studies for: Long COVID | Metformin

Clear (0)

Download

Save

RSS

☐ NCT06147050 **Not yet recruiting**

Effect of **Metformin** in Reducing Fatigue in **Long COVID** in Adolescents

Conditions

Long COVID

Locations

Karachi, Sindh, Pakistan

☐ NCT07280572 **Enrolling by invitation** **New**

RECLAIM Adaptive Platform Trial for PCC Treatments

Conditions

Post COVID Condition

Locations

Utrecht, Netherlands

☐ NCT06128967 **Unknown status ***

A Multicenter, Adaptive, Randomized, double-blinded, Placebo-controlled Study in Participants With **Long COVID-19**: The REVIVE Trial

Conditions

Long COVID-19 Syndrome Chronic Fatigue Syndrome

Locations

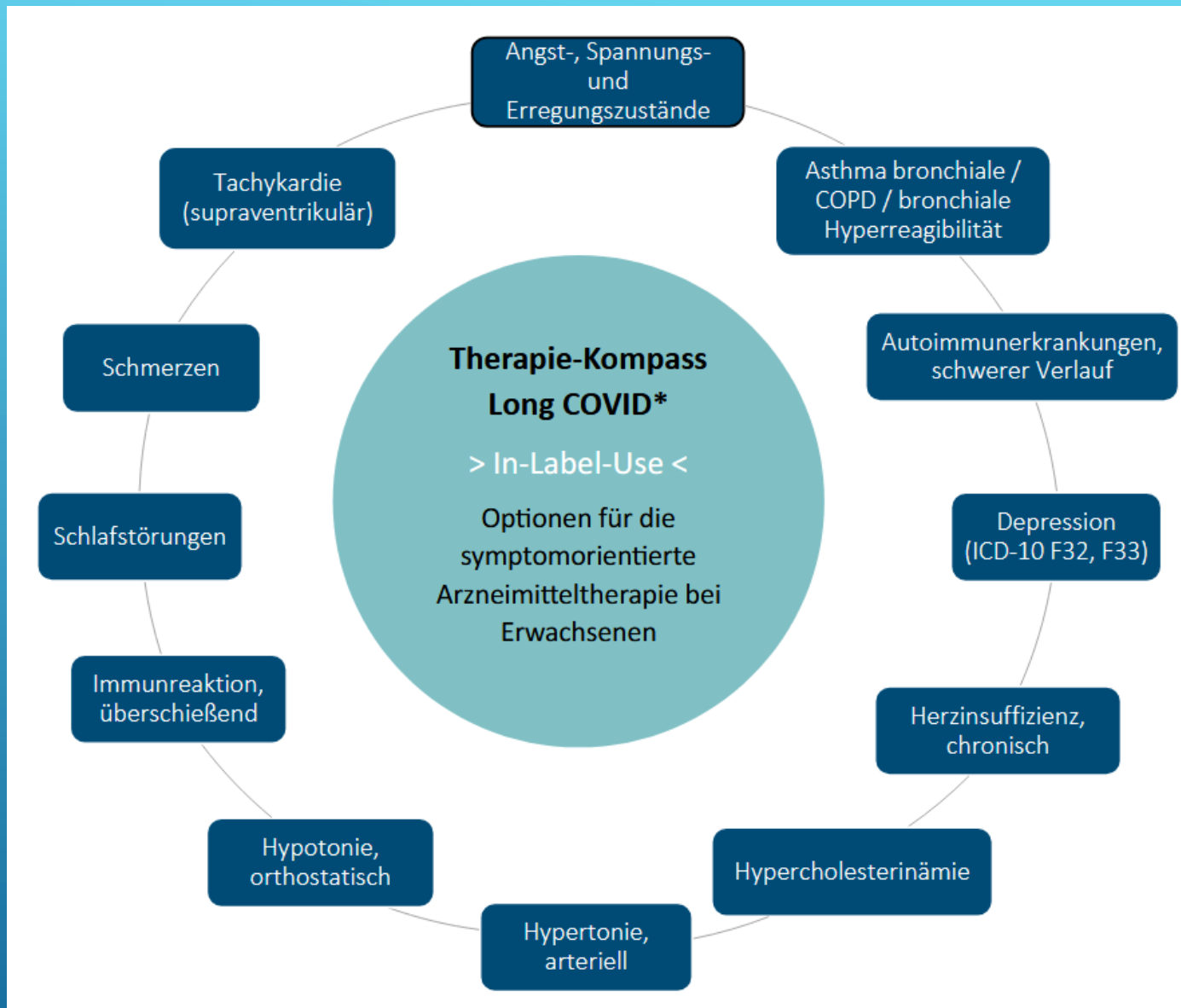
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Governador Valadares, Minas Gerais, Brazil

Brumadinho, Minas Gerais, Brazil

Ibirité, Minas Gerais, Brazil

[Show all 6 locations](#)



THERAPIEKOMPASS

2.3.1 Angst-, Spannungs- und

Psychische Symptome gehören zu Kurzfristig und kurzzeitig ist Erregungszuständen möglich.

Substanzklasse	Benzo
Wirkstoff	z. B. Lorazepam

2.3.2 Asthma bronchiale / COPD / bronchiale Hyperreagibilität

Pulmonale Beschwerden und Belastungsdyspnoe gehören zu den belastenden Long COVID-Symptomen und können multifaktoriell sein. Für Empfehlungen zur Diagnostik und zur Therapie der bronchialen Hyperreagibilität verweisen wir auf die nationale, aktuelle Versorgungsleitlinie, [AWMF Leitlinienregister](#). Die medikamentöse Therapie des Asthmas soll durch nicht-medikamentöse Therapie gezielter Atemtherapie ergänzt werden. Auf die Notwendigkeit und Relevanz der Atemtherapie sei an dieser Stelle hingewiesen.

Substanzklasse	Glukokortikoide
Wirkstoff	z. B. Budesonid (inhalativ)
Substanzklasse	Glukokortikoide in Kombination mit Beta-2-Sympathomimetika
Wirkstoffe	z. B. Beclomethason/Formoterol (inhalativ)
Wirkstoffe	z. B. Fluticason/Vilanterol (inhalativ)

2.3.3 Autoimmunerkrankungen, schwerer Verlauf

Einige Autoimmunerkrankungen im Rahmen von Long COVID können mit hoher Akut- und Langzeitmorbidität auftreten. Die Therapie der Autoimmunerkrankungen erfolgt nach den Empfehlungen für die jeweiligen Krankheitsbilder, unabhängig von der Ätiologie, z. B. bei rheumatischen Krankheitsbildern. Beispielhaft sind zwei Erkrankungen bei Indikation für den Einsatz von Immunglobulinen aufgeführt.

Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Wirkstoff	Immunglobuline (intravenös)
Dosierung	- Erwachsene: CIDP: Initial 2 g/kg, Erhaltung 1 g/kg - Kinder und Jugendliche: siehe Teil 2 unter 2.4
Leitlinie	AWMF Leitlinienregister ; AWMF Leitlinienregister

Immunthrombozytopenie (ITP)

Wirkstoff	Immunglobuline (intravenös)
Dosierung	- Erwachsene: 0,4 g/kg/Tag über bis zu 5 Tage - Kinder und Jugendliche: siehe Teil 2 unter 2.4
Leitlinie	Immunthrombozytopenie (ITP) — Onkopedia

2023 DDD

Budesonid 91,4 Mio.
Beclomethason/Formoterol 9,9 Mio.

Fluticason/Vilanterol 7,8 Mio.

2.3.4 Depression (ICD-10 F32, F33)

Bei Long COVID wurde ein gehäuftes Auftreten depressiver Erkrankungen beobachtet. Für Empfehlungen zur Diagnostik und zur Therapie unipolarer Depressionen verweisen wir auf die nationale Versorgungsleitlinie, [AWMF Leitlinienregister](#).

Wenn die Kriterien einer Depression gemäß ICD-10 F32 oder F33 erfüllt sind, besteht die Indikation zur Behandlung mit Antidepressiva (In-Label-Use). Daneben finden sich im Kontext von Long COVID auch Symptome wie z. B. Stimmungsschwankungen, Wahrnehmungsstörungen, Antriebsstörungen, Ängste, die auch bei einer Depression auftreten können, ohne dass die Kriterien einer Depression erfüllt werden. Bei Pat. ohne Depression gemäß ICD-10 F32 oder F33 ist der Einsatz der unten aufgeführten Arzneimittel nicht indiziert.

Im Rahmen der umfassenden Recherche zum Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Long COVID wird der Einsatz spezifischer Antidepressiva geprüft, siehe [Teil 1](#). Diese Prüfung ist nicht abgeschlossen.

Im Folgenden werden die Substanzklassen in alphabetischer Reihenfolge mit exemplarischer Nennung eines prominenten Vertreters aufgeführt.

Substanzklassen	2.3.4.1 Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)
	2.3.4.2 Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNDR)
	2.3.4.3 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)
	2.3.4.4 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI, SARI)
	2.3.4.5 Trizyklische Antidepressiva
	2.3.4.6 Andere Wirkstoffe

2023 DDD

Mirtazapin 205,8 Mio.

Bupropion 68,3 Mio.

Duloxetine 116,1 Mio.

Substanzklasse	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)
Wirkstoff	z.B. Mirtazapin
Zulassungsindikation	Episoden einer Major Depression
Dosierung	- Erwachsene: Anfangsdosis 15 oder 30 mg/Tag, wirksame Tagesdosis 15 - 45 mg/Tag - Kinder und Jugendliche: siehe Teil 2 unter 2.4
Zusätzlicher Hinweis der Expertengruppe	Verstärkung von Fatigue möglich

2.3.4.2 Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNDR)

Substanzklasse	Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNDR)
Wirkstoff	z.B. Bupropion
Zulassungsindikation	Episoden einer Major Depression
Dosierung	- Erwachsene: Initialdosis 150 mg/Tag, nach 4 Wochen Steigerung auf 300 mg/Tag - Kinder und Jugendliche: siehe Teil 2 unter 2.4
Zusätzlicher Hinweis der Expertengruppe	Positiver Einfluss auf Fatigue-Symptomatik möglich [10.1016/j.jpainsymman.2022.09.011]

2.3.4.3 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)

Substanzklasse	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)
Wirkstoff	z.B. Duloxetine
Zulassungsindikation	Episoden einer Major Depression, generalisierte Angststörung
Dosierung	- Erwachsene: 30- 60 mg/Tag, bis 120 mg möglich, je nach klinischem Ansprechen - Kinder und Jugendliche: siehe Teil 2 unter 2.4

Substanzklasse	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI, SARI)
Wirkstoffe	alle zugelassenen Arzneimittel dieser Substanzklasse
Zulassungsindikation	Episoden einer Major Depression
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: wirkstoff- und ggf. darreichungsformspezifisch • <i>Kinder und Jugendliche</i>: siehe Teil 2 unter 2.4

Substanzklasse	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI, SARI)
Wirkstoffe	Paroxetin, Sertralin
Zulassungsindikation	Episoden einer Major Depression, posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), Angststörung, Panikstörung, Zwangsstörung
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: wirkstoff- und ggf. darreichungsformspezifisch • <i>Kinder und Jugendliche</i>: siehe Teil 2 unter 2.4

2.3.4.5 Trizyklische Antidepressiva

Substanzklasse	Trizyklische Antidepressiva
Wirkstoff	z.B. Amitriptylin

Wirkstoff	Agomelatin
Zulassungsindikation	Episoden einer Major Depression
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: 1 x 25 mg/Tag vor dem Einschlafen; bei ausbleibender Wirkung Steigerung auf 50 mg/Tag möglich • <i>Kinder und Jugendliche</i>: siehe Teil 2 unter 2.4
Zusätzlicher Hinweis der Expertengruppe	Verweis auf Abschnitt 4.2 der Fachinformationen: Bei allen Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Während der Behandlung soll eine regelmäßige Kontrolle der Transaminasenwerte in vorgegebenen Zeitintervallen erfolgen (siehe Angaben der Fachinformationen unter 4.2). Nach Dosissteigerung sind Leberfunktionstests mit derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchzuführen.
Substanzklasse	Andere Wirkstoffe:
Wirkstoff	Vortioxetin

	2023 DDD
Paroxetin	50,0 Mio.
Sertralin	297,9 Mio.
Amitriptylin	81,5 Mio.

	2023 DDD
Agomelatin	23,50 Mio.
Melatonin	15,82 Mio.

2.3.5 Herzinsuffizienz, chronisch

COVID-19 kann zu zahlreichen, sehr unterschiedlichen kardiovaskulären Komplikationen führen. Hierzu gehört die chronische Herzinsuffizienz. Für Empfehlungen zur Diagnostik und zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verweisen wir die nationale, aktuelle Versorgungsleitlinie, [AWMF Leitlinienregister](#). Pathophysiologisch von besonderem Interesse sind Sartane (AT₁-Antagonisten oder Angiotensin 1-Rezeptorblocker) und sGC-Stimulatoren, z. B. Vericiguat. Daten einer klinischen Studie zum spezifischen Einsatz dieser Substanzen bei Long COVID stehen aus.

2.3.6 Hypercholesterinämie

Einer der kritischen Faktoren in der Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion bei COVID-19 ist die Hypercholesterinämie. Für Empfehlungen zur Diagnostik und zur Therapie der Hypercholesterinämie verweisen wir auf die nationalen Leitlinien und Stellungnahmen mit klinischem Bezug zur Hypercholesterinämie [[AWMF Leitlinienregister](#); [AWMF Leitlinienregister](#); <https://www.ak-dae.de/arzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung/inhalt/studiendaten#c21817>].

Gemäß Leitlinien kann auch Ezetimib eingesetzt werden, wenn die Indikationskriterien erfüllt sind.

2.3.7 Hypertonie, arteriell

COVID-19 kann zu zahlreichen, sehr unterschiedlichen kardiovaskulären Komplikationen führen. Hierzu gehört die arterielle Hypertonie. Für Empfehlungen zur Diagnostik und zur Therapie der arteriellen Hypertonie verweisen wir auf die nationale, aktuelle Versorgungsleitlinie, [AWMF Leitlinienregister](#). Die Grundzüge der Therapie mit Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, der nicht-medikamentösen Therapie, des Grads der Hypertonie sowie von weiteren kardiovaskulären Risiken und Komorbidität entsprechen auch bei Long COVID diesen Empfehlungen.

Betablocker sind ein Element des Therapiekonzeptes. Pathophysiologisch von besonderem Interesse sind Carvedilol und Nebivolol. Im Rahmen der umfassenden Recherche zum Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Long COVID wird der gezielte Einsatz von Betablockern und Statinen derzeit geprüft, [siehe Teil 1](#). Diese Prüfung ist noch nicht abgeschlossen.

Substanzklasse	Betablocker
Zusätzlicher Hinweis der Expertengruppe	Bei Einnahme von Betablockern können Müdigkeit, Fatigue-Symptomatik und depressive Verstimmung auftreten und damit diese besonders häufig bei Long COVID auftretenden Symptome verstärken. Beim Auftreten ist eine Dosisreduktion, ein Wechsel des Betablockers, ggf. auch ein Absetzen indiziert.

2.3.8 Hypotonie, orthostatisch

Die Empfehlungen beziehen sich auf die orthostatische Hypotonie. Hier verweisen wir auch auf aktuelle Leitlinie „Synkopen“, [AWMF Leitlinienregister](#). Pathophysiologisch ist Midodrin von besonderem Interesse beim POTS. Im Rahmen der umfassenden Recherche zum Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Long COVID wird der gezielte Einsatz von Midodrin bei POTS derzeit geprüft, [siehe Teil 1](#). Diese Prüfung ist nicht abgeschlossen.

Substanzklasse	Sympathomimetika
Wirkstoff	z.B. Midodrin
Zulassungsindikation	Neurogene orthostatische Hypotension (asympathikotone Reaktion) – primäre und sekundäre Formen
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: Anfangsdosis: 2 - 3 x 2,5 mg/Tag, Dosisanpassung in dreitägigen Abständen (hinauf- oder heruntertitriert) je nach Ansprechen; maximale Tagesdosis 30 mg, verteilt auf 3 Einzeldosen; Abenddosis mindestens 4 Stunden vor dem Schlafengehen, um einen arteriellen Hypertonus im Liegen zu vermeiden • <i>Kinder und Jugendliche</i>: siehe Teil 2 unter 2.4

Substanzklasse	Mineralokortikoide
Wirkstoff	z.B. Fludrocortison

2.3.9 Immunreaktion, überschießend

(Aktive Allergie, Autoimmunerkrankungen, anhaltende Immunaktivierung, Hyperinflammation, Urtikaria (auch Histaminintoleranz, Mastzellaktivierung))

Einer der postulierten Pathomechanismen von Long COVID ist eine chronische Immundysregulation mit Hyperinflammation und/oder immunvermittelter Schädigung. Eine leichte Symptomatik wie allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis oder Urtikaria kann mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln aus der Substanzklasse der Antihistaminika behandelt werden, diese sind hier nicht aufgeführt. Zur Behandlung der Urtikaria verweisen auf die aktuelle S3 Leitlinie, [AWMF Leitlinienregister](#). Bei der Wahl der Arzneimittel sind Nebenwirkungen wie z. B. die Verstärkung einer Fatigue-Symptomatik, aber auch die gegebenenfalls günstige sedierende Wirkung zur Nacht bei Schlafstörungen zu beachten.

Midodrin
Fludrocortison

2023 DDD
?
4,7 Mio.

2.3.10 Schlafstörungen

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Symptomen von Long COVID. Eine Aktualisierung der S3 Leitlinie Schlaf/Schlafstörungen – Insomnie bei Erwachsenen ist in Bearbeitung [AWMF Leitlinienregister](#).

Substanzklassen	Benzodiazepine (z. B. Flunitrazepam, Flurazepam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam und Triazolam) und Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (GABA-Rezeptor-Agonisten: z. B. Zopiclon, Zolpidem)
Wirkstoffe	s.o.
Zulassungsindikation	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen (über maximal 3–4 Wochen)
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: wirkstoff- und ggf. darreichungsformspezifisch • <i>Kinder und Jugendliche</i>: siehe Teil 2 unter 2.4
Zusätzliche Hinweise der Expertengruppe	Die individuelle Behandlung soll in möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung erfolgen. Benzodiazepine haben ein hohes Suchtpotenzial.

Medikamente, die auch zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt werden, sind z.B.:

Wirkstoff	z.B. Doxepin
Zulassungsindikation	Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen; depressive Erkrankungen, Unruhe oder Angst in Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen, krankhafte Angstzustände

Wirkstoff	z.B. Melatonin (retardierte Formulierungen)
Zulassungsindikation	kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: 2 mg, bis zu 13 Wochen • <i>Kinder und Jugendliche</i>: siehe Teil 2 unter 2.4

Thomas Maibaum, Hausarzt aus Leidenschaft

Wirkstoff	z.B. Promethazin
Zulassungsindikation	Schlafstörungen bei Erwachsenen - wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: 20 - 50 mg (Tablette oder Tropfen); maximal 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht. • <i>Kinder und Jugendliche</i>: siehe Teil 2 unter 2.4

Wirkstoff	z.B. Daridorexant
Zulassungsindikation	Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: 50 mg, je nach klinischer Einschätzung können einige Patientinnen und Patienten mit 25 mg einmal zur Nacht behandelt werden, Beginn mit 25 mg empfohlen

	2023 DDD
Benzodiazepine & Co.	
Benzos	5,6 Mio.
Zopiclon	34,5 Mio.
Zolpidem	18,7 Mio.
Doxepin	31,9 Mio.
Promethazin	34,8 Mio.
Daridorexant	?

2.3.11 Schmerzen

Neu aufgetretene, primär chronische Schmerzen sind ein häufiges Symptom im Rahmen von Long COVID. Unterschieden werden Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie neuropathische Schmerzen [[Deckblatt Leitlinien \(awmf.org\)](#)]. Schmerzen können in unterschiedlichen Formen und Intensitäten auftreten. Die Schmerzbehandlung erfolgt unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, der nichtmedikamentösen Therapie sowie von Komorbidität und orientieren sich an den aktuellen Leitlinien [[AWMF Leitlinienregister](#), [AWMF Leitlinienregister](#)]. Besonders geeignete Arzneimittel bei Long COVID sind:

	2023 DDD
Esmolol	?
Metoprolol	767,8 Mio.
Atenolol	19,4 Mio.

2.3.12 Tachykardie (supraventrikulär)

Sinustachykardien können als Folge kardialer Schädigung im Rahmen einer Myokarditis, im Rahmen des Mastzellaktivierungssyndroms und des posturalen orthostatischen Tachykardiesyndroms (POTS) auftreten.

Im Rahmen der umfassenden Recherche zum Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Long COVID wird der gezielte Einsatz von Ivabradin derzeit geprüft, [siehe Teil 1](#). Eingesetzt werden können ferner Betablocker, die aber aufgrund der Histaminfreisetzung eine eingeschränkte Einsatzmöglichkeit haben. Hierbei sind die minimal erforderliche Dosierung und die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Fatigue, Synkopen und peripheren Durchblutungsstörungen zu berücksichtigen.

Substanzklasse	Betablocker
Wirkstoff	z.B. Esmolol
Zulassungsindikation	Supraventrikuläre Tachykardien
Dosierung	• <i>Erwachsene</i>: i.v, je nach hämodynamischer Reaktion

Substanzklasse	Betablocker
Wirkstoff	z.B. Metoprololtartrat

Substanzklasse	Betablocker
Wirkstoff	z.B. Metoprololsuccinat

Substanzklasse	Beta-1-selektive Blocker
Wirkstoff	Atenolol
Zulassungsindikation	Supraventrikuläre Arrhythmien

ZUSAMMENFASSUNG

- ▶ Wenige Medikamente, die wir wirklich oft geben
 - ▶ Meformin
 - ▶ Metoprolol
 - ▶ Sertralin
- ▶ Einige, die wir ganz gut kennen
 - ▶ Antidepressiva
 - ▶ Inhalativa
 - ▶ Ivabradin
- ▶ Einige, wo sich nur wenige von uns ran trauen
 - ▶ Agomelatin
 - ▶ LDN
 - ▶ Midodrin/Fludrocortison
 - ▶ Vortioxetin

TAKE HOME

- ▶ Auch Hausärzt*Innen haben viele Medikamente zur Auswahl
- ▶ Viele In-Label für spezifische Symptome bei LCS/PCS
- ▶ Bisher erst wenige die potentiell für Off-Label in Frage kommen
- ▶ Wenn Hausärzt*Innen erste Ansprechpartner bleiben sollen: Medikamente empfehlen, die wir kennen/nutzen
- ▶ Mehr koordinierte Forschung zu (symptomatischer) Therapie