Unerwünschte Wirkungen des Astra-Zeneca-Impfstoffs (AZD1222)

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

seit dem 15.2. überschlagen sich ***Meldungen, die Nebenwirkungsrate des Astra-Zeneca-Impfstoffs*** (AZD1222) führe vermehrt zu so starken unerwünschten Wirkungen, dass ganze Krankenhausabteilungen und Praxen wegen arbeitsunfähig gemeldeten Mitarbeiterinnen zeitweise schließen mussten.

- In der schwedischen Region Sörmland wurde wegen einer Häufung von Nebenwirkungen in zwei Kliniken die Verabreichung des Impfstoffs vorübergehend eingestellt; sie soll aber im Laufe der Woche wieder aufgenommen werden. Andreas Heddini, medizinischer Chef von AstraZeneca in Nordeuropa, sagte im Radio: „Es scheint einen größeren Anteil an Nebenwirkungen gegeben zu haben als erwartet. Studien haben gezeigt, dass Nebenwirkungen dieser Art bei etwa zehn Prozent der Geimpften auftreten".

  Das Paul-Ehrlich-Institut prüft zurzeit die eingehenden Meldungen und wird am morgigen Donnerstag seinen nächsten Sicherheitsbericht veröffentlichen https://t1p.de/56r0. Nutzer der ***PEI-App SafeVac*** https://t1p.de/kuq0 können UAW direkt online eingeben.
- Abgesehen von den Nebenwirkungen: In der Öffentlichkeit wird die Wirksamkeit offenbar als deutlich niedriger eingeschätzt als bei den beiden m-RNA-Vakzinen. Laut vorliegenden, allerdings limitierten Daten ***beträgt die Wirksamkeit nach der im Abstand von 12 Wochen verabreichten 2. Dosis aber 82%***, bei einem Abstand von weniger als sechs Wochen lediglich 55%.

  Wie das ▶ *arznei-telegramm in seiner kurz bevorstehenden Februar-Ausgabe* berichtet, wurden in der gepoolten Zulassungsstudie der AstraZeneca-Vakzine *„COVID-19-bedingte Krankenhausaufnahmen ab Tag 15 nach der zweiten Impfung bei keinem Teilnehmer berichtet im Vergleich zu 8 Patienten in der Kontrollgruppe, darunter 1 schwere Erkrankung (WHO-Schweregrad ≥ 6). Werden alle Teilnehmer analysiert, die mindestens eine Dosis erhalten haben, sind es* ***ab Tag 22 nach der (ersten) Impfung 0 vs. 14 Hospitalisierungen (einschließlich eines Todesfalls)****. Die Definition einer schweren Erkrankung ist in den Studien zu AZD1222 dabei deutlich strenger als bei den mRNA-Impfstoffen und erfordert als Mindestkriterium nichtinvasive Beatmung oder High-flow-Sauerstoff, während bei BNT162b2 und mRNA-1273 eine Sauerstoffsättigung unter 94% ausreicht*".

  Wie es scheint, divergieren die realen Daten mit der Reputation des Impfstoffs (zu der sicherlich auch der chaotische Studienablauf beigetragen hat).
- Die ***Meldungen zu den Nebenwirkungen*** haben inzwischen dazu geführt, dass z.B. bei einer *„Sonderimpfung im medizinischen Bereich"* im Saarland 54 % von 200 zur Impfung angemeldeten Personen nicht erschienen, ohne den Termin abzusagen https://t1p.de/uu8j.

  Alle drei in der EU verfügbaren Vakzine (für den vierten von Johnson & Johnson, wie AstraZeneca ebenfalls ein Vektor-Impfstoff, wurde soeben einen Zulassungsantrag gestellt) weisen eine hohe Reaktogenität auf. Sie ist bei jüngeren Personen deutlich stärker ausgeprägt als bei älteren und kann zu kurzem, aber heftigem Kranksein

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

führen. Die Zulassungsstudie zeigt sogar niedrigere UAW-Raten als die m-RNA-Vakzine – aber auch diese Aussage steht bei nicht vergleichbaren Datensätzen auf tönernen Füßen.

Eine ***wahrscheinliche Erklärung für die geschilderte Reaktogenität*** (schwere Nebenwirkungen sind bislang nicht mitgeteilt worden) könnte folgende Überlegung sein: Die m-RNA-Vakzine werden bislang fast ausschließlich alten Menschen verabreicht. Aufgrund des alternden Immunsystems (Immunoseneszenz) kommt es daher deutlich seltener und weniger ausgeprägt zu unerwünschter Reaktogenität (Rentner/innen können sich zudem nicht krankmelden).

In einem Artikel in der ZEIT vom 16. Februar versuchen die Wissenschaftsjournalistinnen Linda Fischer, Theresa Palm und Florian Schumann eine Einordnung und kommen zum Ergebnis, dass die Vakzine besser sei als ihr Ruf https://t1p.de/ritq.

Ich trage zwar keine Glaskugel bei mir, aber aus meiner heutigen Perspektive stellen die ***Meldungen über reaktogene Nebenwirkungen keinen Grund dar, den Impfstoff von AstraZeneca abzulehnen***.

- Erste Daten aus den USA von rund 17.5 Millionen verimpften Dosen der beiden m-RNA-Vakzine lassen vermuten, dass der ***Impfstoff von Moderna seltener eine Anaphylaxie verursacht als der von Biontech***.

Table. Characteristics of Reported Cases of Anaphylaxis Following Receipt of Pfizer-BioNTech (9 943 247 Doses) and Moderna (7 581 429 Doses) COVID-19 Vaccines—Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), US, December 14, 2020-January 18, 2021

Characteristics	No. (%) of cases	
	Pfizer-BioNTech (n = 47)	Moderna (n = 19)
Age, median (range), y	39 (27-63)[a]	41 (24-63)
Female sex	44 (94)	19 (100)
Minutes to symptom onset, median (range)	10 (<1-1140 [19 h])[b]	10 (1-45)
Symptom onset, min		
≤15	34 (76)[b]	16 (84)
≤30	40 (89)[b]	17 (89)
Reported history[c]		
Allergies or allergic reactions	36 (77)	16 (84)
Prior anaphylaxis	16 (34)	5 (26)
Vaccine dose		
First	37	17
Second	4	1
Unknown	6	1
Brighton Collaboration case definition level[d]		
1	21 (45)	10 (52)
2	23 (49)	8 (43)
3	3 (6)	1 (5)
Anaphylaxis reporting rate (cases per million doses administered)	4.7	2.5

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA, 12 February 2021 https://t1p.de/cb0o

- Ansonsten ***fehlt bislang aber eine verlässliche und ausreichend große Datenbasis, um Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen aller bislang zugelassenen Vakzinen miteinander zu vergleichen***.

  Es verwundert, dass aus Israel umfangreiche Daten über die Biontech-Vakzine in Preprint-Servern eingestellt werden (z.B. https://t1p.de/iwc7), während aus dem Lande des europäischen Impfmeisters, Großbritannien, wenig bis nichts über den britisch-schwedischen ***Impfstoff von AstraZeneca*** übermittelt wird, der dort in erheblichem Maße zum Einsatz kommt.

- Dass alte Menschen (auf der ganzen Welt) das höchste Risiko eines komplizierten, evtl. tödlichen Verlaufs einer Covid-19-Erkrankung haben, ist unbestreitbar (bei manch anderen Personengruppen, die in die höchste Kategorie der STIKO-Priorisierungsliste eingestuft sind, könnte man dagegen durchaus Zweifel anmelden).

  Eine Gruppe suchte man in dieser höchsten Stufe bislang allerdings vergeblich: Hausärzte, die Altenheimbewohner betreuen (und fast alle diese Menschen werden hausärztlich versorgt). Sie wurden, so suggeriert der sprachliche Duktus der Liste, den „niedergelassenen Haus- und Fachärzten" zugeschlagen.

  Das ändert sich jetzt offenbar mit der Verfügbarkeit des AstraZeneca-Impfstoffes, der nach Einschätzung der STIKO nur an Personen bis 65 Jahre verimpft werden sollte (Kolleginnen und Kollegen, die älter als 65 sind, aber noch praktizieren, dürften damit das Nachsehen haben).

▷ Das Landratsamt Landsberg/Lech (Danke an Josef Pömsl) schreibt mit Datum vom 10.2.: *„Seit kurzer Zeit ist der Impfstoff von Astra-Zeneca in der EU zugelassen. Auf Grund seiner Anwendungsbeschränkung auf die Altersgruppe der 18 - unter 65-Jährigen werden die ersten nach Landsberg gelieferten Dosen für die im Landkreis Landsberg niedergelassenen Ärzte sowie deren Praxispersonal vorgehalten. Im Hinblick auf die momentane Lage und den geringen verfügbaren Impfstoffmengen, ist es aus Sicht des Landratsamtes nicht zu verantworten Impfstoff, auch wenn dessen Wirksamkeit in der Fachwelt umstritten ist, nicht zu verimpfen*".

▷ Ähnliches verlautet auch aus Niedersachsen (wie der Kollege Wolfgang Boldt schreibt). Dort heißt es in einem Schreiben des Niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung an die Impfzentren des Landes: *„Ebenfalls mit höchster Priorität nach § 2 CoronaImpfV steht den nachfolgend benannten Personengruppen aus der ambulanten ärztlichen Versorgung eine COVID-19-Schutzimpung zu nach:*

  - *§ 2 Abs. 1 Nr. 2 Ärztinnen und Ärzte sowie Beschäftigten mit direkten Patientenkontakten, die im Rahmen der Heimärztlichen Versorgung regelmäßig Heime zu Behandlungszwecken besuchen*
  - *§ 2 Abs. 1 Nr. 4 Ärztinnen und Ärzte sowie Beschäftigte mit direkten Patientenkontakten, die regelmäßig Abstrichnahmen im Rahmen von Corona Testungen durchführen, insbesondere Abstrichpraxen*"
  - *Am 16.2. hat auch der Landesverband Niedersachsen des HÄV mitgeteilt, dass „dass ein Großteil der Hausärztinnen und Hausärzte sowie Praxisteams, z.B. in der Pflegeheimversorgung und bei Abstrichen, nun mit höchster Priorität geimpft werden können" (Anlage).*

- Dass Impfungen in hausärztlichen Praxen besser (und kostengünstiger) organisiert werden können als in aufwendig betriebenen Impfzentren, ist seit Jahrzehnten bekannt. Und dass die starke Kühlung der m-RNA-Vakzine kein Hindernis sein muss, ist beim Blick auf die physikalischen Daten eigentlich ebenso klar: Der verdünnte Impfstoff ist (im Temperarturbereich

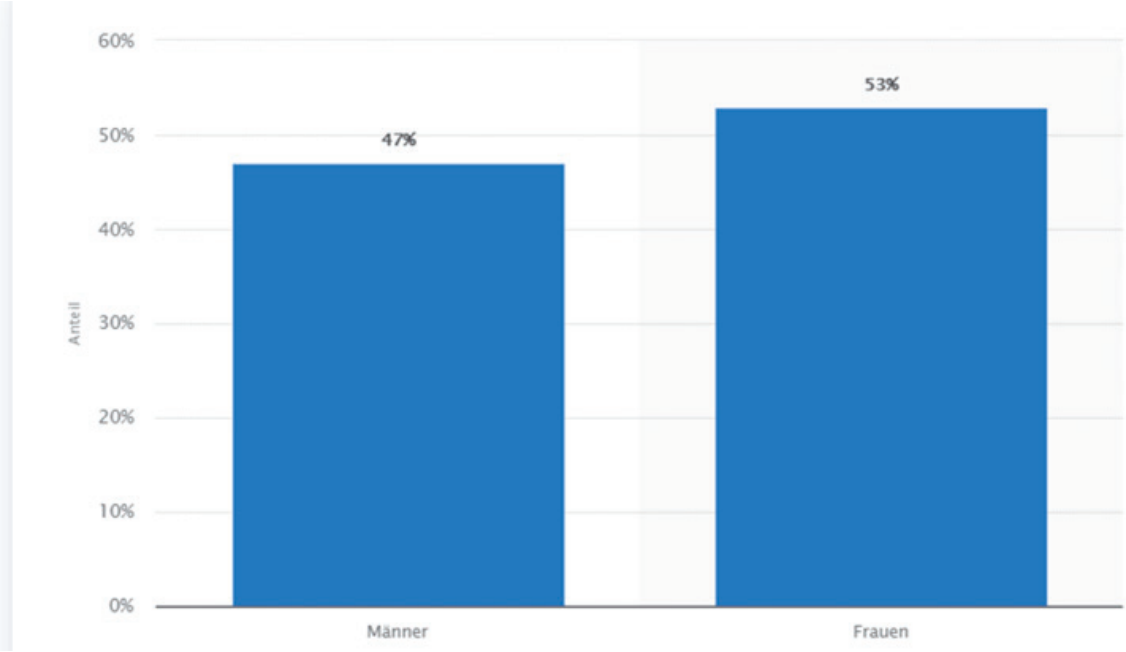
Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

2-30°) 6 Stunden lang haltbar. Eine mit der Zubereitung beauftragte Apotheke könnte für einen bestimmten Einzugsbereich fertige Spritzen vorbereiten, die z.B. von Hausärzten oder MFAs zu festgelegten Zeiten abgeholt werden. Die Einbestellung von Patienten zu fixen Terminen ist eine bestens eingeübte Routine.

Dass Hausärzte das auch ohne größere Probleme praktizieren, zeigt ein Beispiel aus Mecklenburg-Vorpommern (der Bericht über unseren Kollegen *Fabian Holbe* aus Neuburg im Deutschlandfunk: *„Premiere in Deutschland: Corona-Impfung beim Hausarzt"* https://t1p.de/25bw).

- Noch eine ganz andere Gruppe von Menschen, die rund 50% unserer Bevölkerung ausmachen, taucht in den Prioritätslisten nicht auf: ***Männer***.

  Die folgende Grafik des Statistischen Bundesamtes zeigt, dass von allen Covid-19-Kranken 53% Frauen und 47% Männer sind:



Verteilung von Covid-19 in Deutschland (Statist. Bundesamt 10.2.2021)

Und im Folgenden sehen Sie, wie sich die Todesfälle bei den Geschlechtern unterscheiden (nur in den Altersgruppen 0-19 und 80-89 besteht Gleichstand):

Tabelle 4: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Altersgruppe und Geschlecht (Angaben verfügbar für 61.951 Todesfälle; 09.02.2021, 0:00 Uhr.

Geschlecht	Altersgruppe (in Jahren)									
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+
männlich	4	2	27	62	232	1.105	3.255	7.619	14.572	4.880
weiblich	5	2	19	30	110	460	1.391	4.230	14.376	9.570
gesamt	**9***	**4***	**46**	**92**	**342**	**1.565**	**4.646**	**11.849**	**28.948**	**14.450**

* 4 Todesfälle der unter 20-Jährigen werden derzeit noch validiert.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

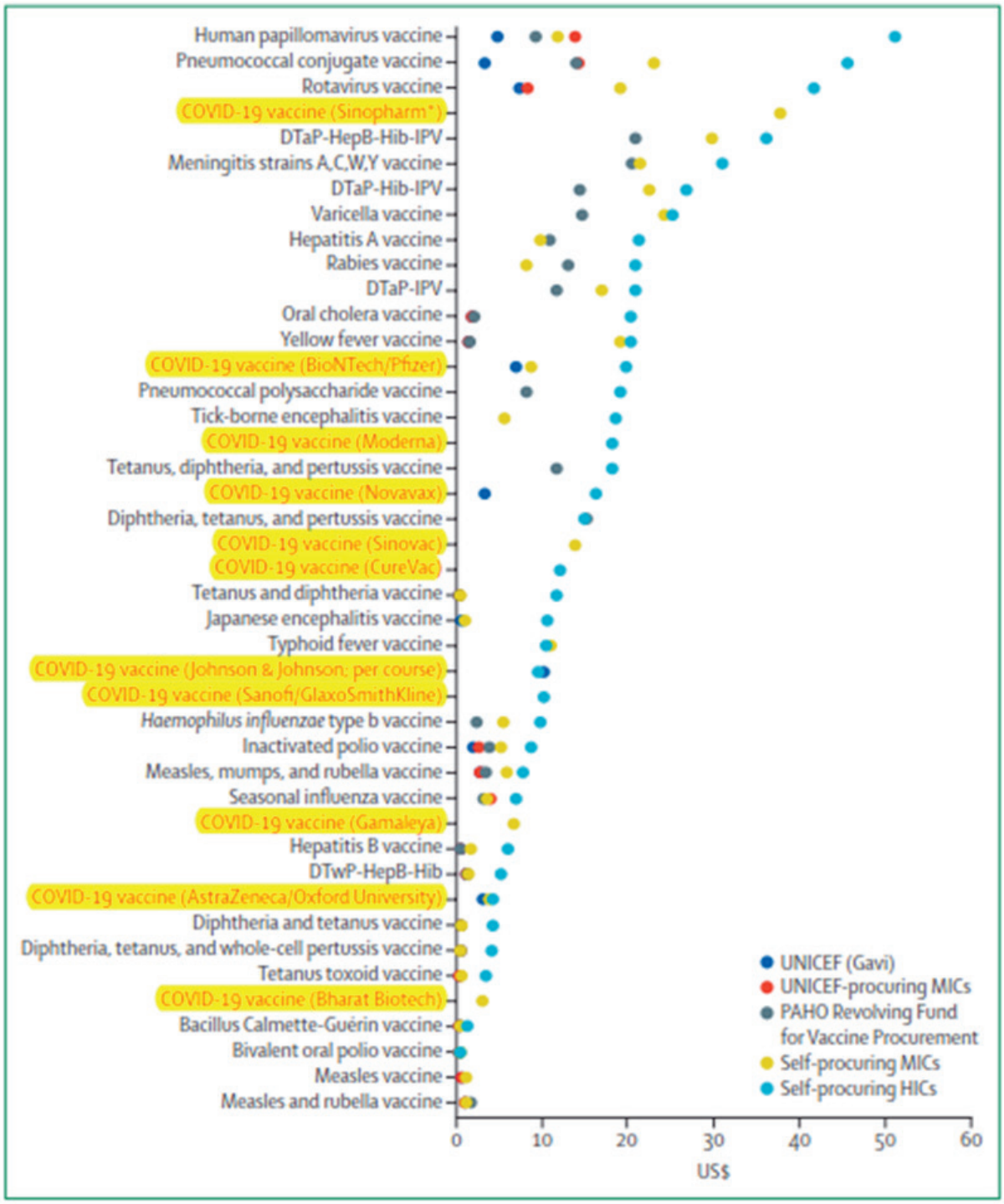
Würde man das Sterberisiko über alle Altersgruppen als Odds Ratio darstellen, ergäbe sich ein um 81% höheres Risiko (OR = 1.81; 95% CI 1.25–2.62), ähnliches spielt sich bei schweren Verläufen ab (OR = 1.46; 95% CI 1.10–1.94). In der schriftlichen STIKO-Empfehlung heißt es dazu: „Auch wenn Männer eine gegenüber gleichaltrigen Frauen ***etwas höhere*** *Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate* haben, hat die STIKO entschieden, keine geschlechtsspezifische Impfempfehlung zu geben. Ein numerisch um 81% höheres Todesrisiko lediglich als „etwas höher" zu bezeichnen, finde ich ... interessant.

- ***„Männer sind in der Pandemie gefährdeter. Warum werden sie nicht bevorzugt geimpft?»***, fragt die in Berlin lebende Schriftstellerin *Nele Pollatschek* in der *Süddeutschen Zeitung* https://t1p.de/kbve (Zahlschranke).
- ***„Männer first! Frauen sind durch Corona weniger gefährdet und sollten deshalb später geimpft werden. Ein Plädoyer»*** heißt ein Gastbeitrag des Schriftstellers Ralf Bönt in der *ZEIT* https://t1p.de/v0de (Zahlschranke)

- Die tägliche Debatte über Verfügbarkeit und Lieferung der Impfstoffe oder die Organisation der Termine verdient – wie manch andere „Leistungen" staatlicher Stellen in der Pandemie – die Attribute bräsig, schwerfällig und stümperhaft (s.a. den Artikel *„Zackzack, haha* – die neue deutsche Ineffizienz" von Peter Richter in der *Süddeutschen Zeitung* https://t1p.de/zfis [Zahlschranke]).
- Allerdings vergessen wir bei dieser täglichen Debatte, dass die Pandemie selbst dann nicht vorbei sein wird, wenn die Bevölkerungen Deutschlands, aller europäischen Staaten und Nordamerika „bis auf den letzten Mann" durchgeimpft sein werden. Die Pandemie ***wird erst dann enden, wenn auch die Menschen in Ländern mit geringem (laut Weltbank Bruttonationaleinkommen pro Kopf und Jahr < 1.045 US-Dollar) oder mittlerem Einkommen mit Vakzinen versorgt sind.***

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- Eine soeben im Lancet publizierte Übersicht https://t1p.de/4mjp zeigt zunächst die *unterschiedlichen Preise von Impfstoffen je nach Status des Bestellers:*



Mittlere Preise für Impfstoffe | Gavi (*Global Alliance for Vaccines and Immunisation*), öffentlich-private Organisation (WHO, Unicef, Bill & Melinda Gates Stiftung u.a.) für die Finanzierung von Impfstoffen in ärmeren Ländern . PAHO (Pan American Health Organization) . Self-procuring (Finanzierung durch Eigenbestellung, MIC=Länder mit mittlerem Einkommen; HIC= Länder mit hohem Einkommen)

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

...und dann die unterschiedliche Bereitschaft, sich impfen zu lassen (Werte sind Momentaufnahmen und könnten sich künftig durchaus ändern)

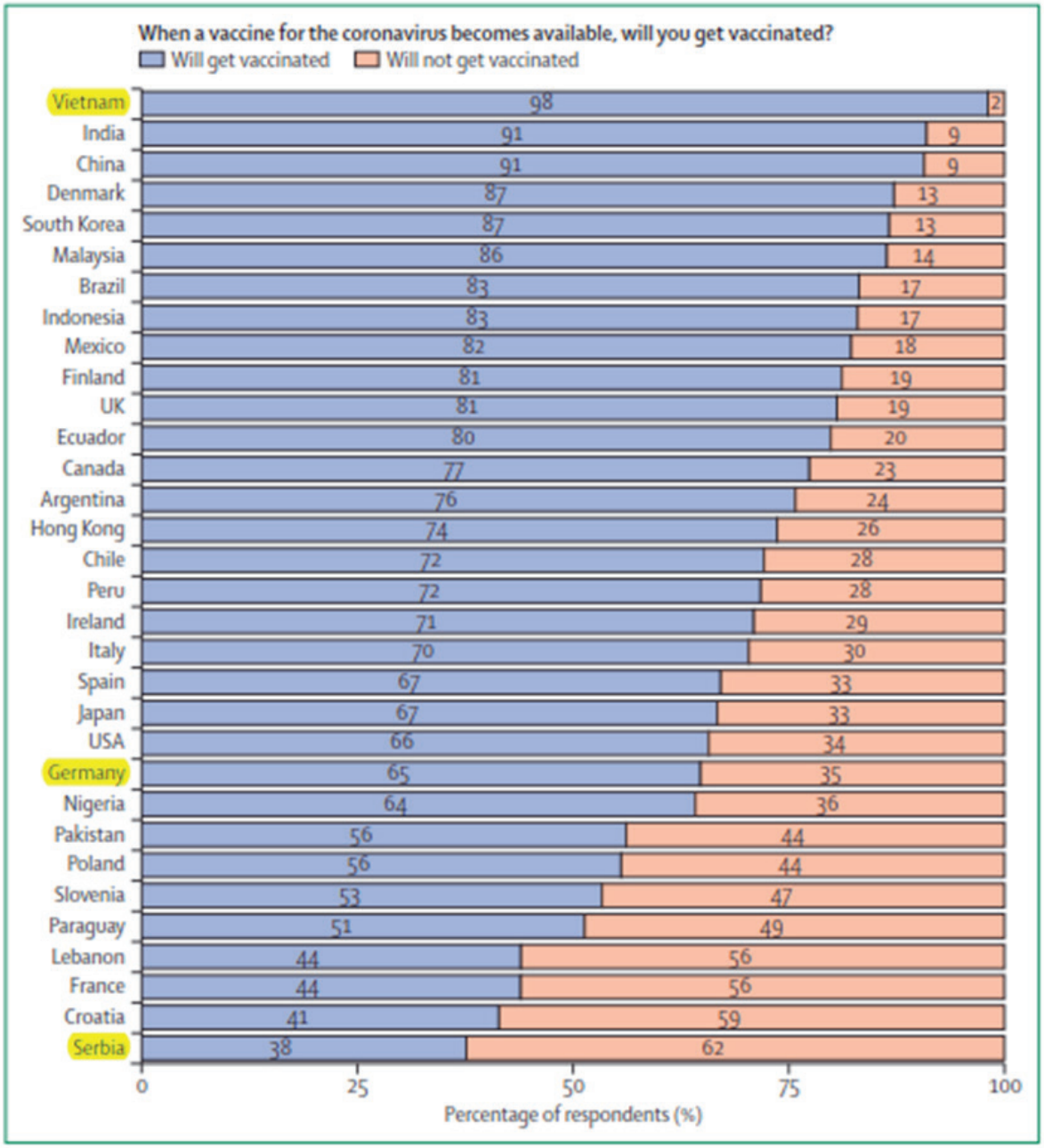


***Figure 4:* Survey of potential acceptance of COVID-19 vaccines**
Data were jointly collected by the polling company ORB International and the Vaccine Confidence Project (London School of Hygiene & Tropical Medicine) between Oct 21 and Dec 16, 2020. Samples were random and nationally representative of the adult population in 30 of the 32 countries. Each respondent was asked, in the local language:

- Eine Einschätzung der ***Probleme, die Welt mit Impfstoffen zu versorgen*** *(„A different headache for every country"*) gibt der freie Journalist Chris Baraniuk im *BMJ* https://t1p.de/qoul.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- Inzwischen hat sich auch eine international besetzte Kommission unter dem Namen ***Lancet COVID-19 Commission*** gebildet, mit dem Ziel, die globale Zusammenarbeit zur Beendigung der Pandemie zu fördern https://t1p.de/7ph9.
- ***Nicht nur die ärmeren Länder sind von der Pandemie besonders hart betroffen – auch die Armen „bei uns zuhause"***. Auf deren Probleme weist ein lesenswertes Editorial im *BMJ* von britischen Professoren für Public Health (Margaret Whitehead, David Taylor-Robinson, und Ben Barr) hin: *„Poverty, health, and covid-19"* https://t1p.de/mgdn.
- Damit die in der Leserschaft sicherlich auftauchende Frage nach den Mutationen nicht ganz vergessen wird: ***Regelmäßig aktualisierte Berichte des RKI zu Virusvarianten von SARS-CoV-2*** in Deutschland, insbesondere zur *Variant of Concern* (VOC) B.1.1.7 können Sie unter https://t1p.de/jkow abrufen.

Ansteckungsrisiko in Innenräumen

Trotz beunruhigender Daten zur Ausbreitung von Mutanten (RKI Report Link) im Lande kommen - *wie nach jeder Konferenz zwischen Regierung und Landeschefs* - Forderungen nach Beendigung der Kontaktbeschränkungen.

In allen Debatten fehlen bislang allerdings genauere ***Schätzungen über das Risiko eines Aufenthaltes in Innenräumen***, in denen sich eine infizierte Person aufhält.

- Solche Zahlen kommen jetzt von Wissenschaftler/innen der TU Berlin (Hermann-Rietschel-Institut) https://t1p.de/alh4. Als *Maß wurde der Reproduktionsfaktor R* gewählt, der aussagt, wie viele Personen ein Infizierter ansteckt. Die folgende Darstellung zeigt diesen Vergleich.

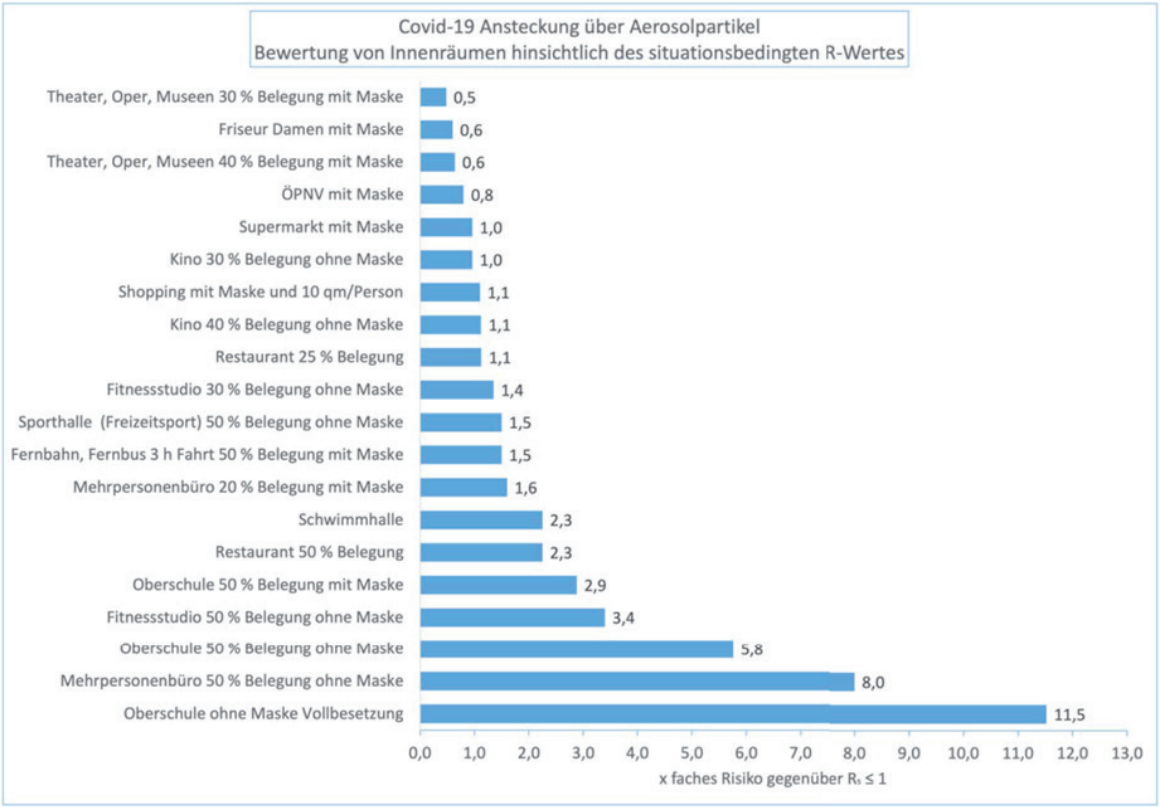


Abbildung 1: Vergleichende Darstellung von typischen Innenraumsituationen

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

▶ **Kleiner Exkurs**: Zur besseren Einordnung der Studienresultate zeige ich Ihnen nochmals die ***Entwicklung der 7-Tage-R-Werte für das ganze Land***, die seit vielen Wochen um den Wert 1 schwanken

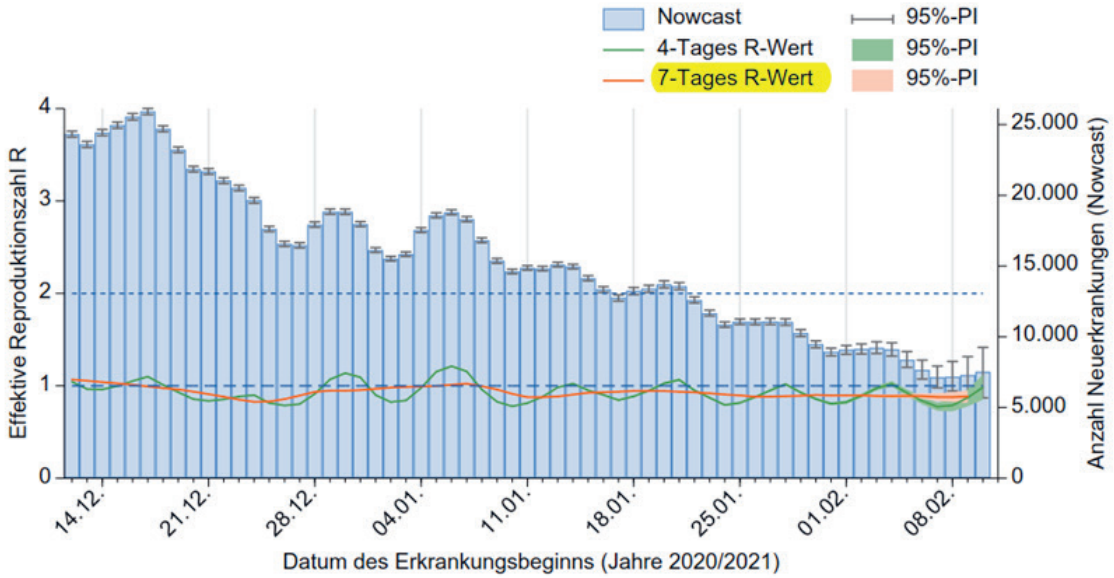
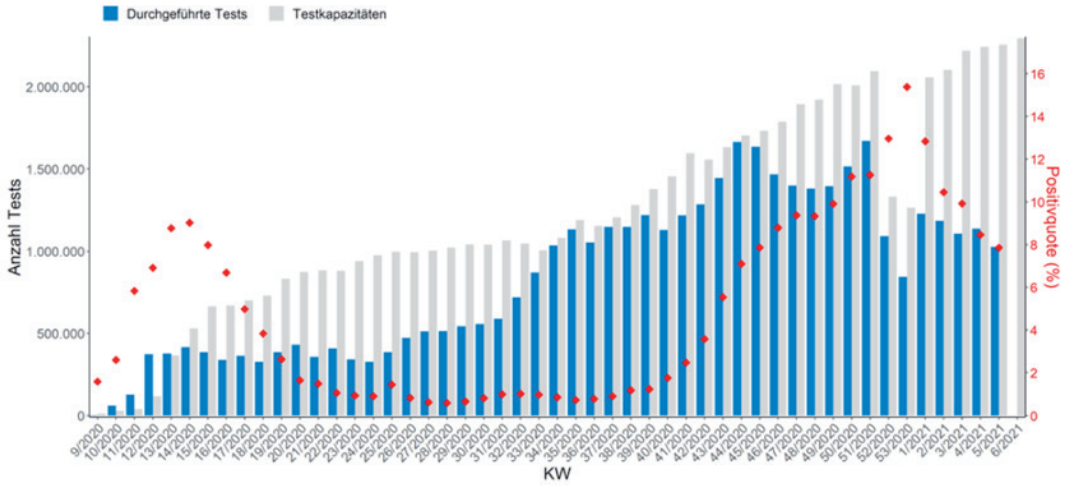


Abbildung 5: Darstellung der geschätzten R-Werte (in grün und orange) in den letzten 60 Tagen, vor dem Hintergrund der durch das Nowcasting geschätzten Fallzahlen nach Erkrankungsbeginn (Stand 14.02.2021, 0:00 Uhr, unter Berücksichtigung der Fälle mit Erkrankungsbeginn bis 10.02.2021).

7-Tage-R-Werte sind übrigens aussagekräftiger als die in allen Nachrichtensendungen mitgeteilten Inzidenzwerte (pro Woche und 100.000 Einwohner), die sehr stark von der *seit vielen Wochen sinkenden Anzahl von täglichen Testungen* abhängen. Das sehen Sie in der nächsten Abbildung des RKI:



[▶ Seit wenigen Tagen hat das RKI wieder die „alte" Strategie eingeführt und empfiehlt – bei inzwischen gut ausreichender Testkapazität - erneut die Testung von Menschen mit Atemwegsinfekten *jeglicher Schwere*].

Zurück zu den Vergleichsdaten der Berliner Untersuchung: Die oben dargestellt Abbildung 1 wird man nur dann richtig interpretieren können, wenn man die in der folgenden Tabelle 1 dar-

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

gestellten „Randbedingungen" berücksichtigt.

Nutzungsbereich Innenraum	Aufenthaltszeit in Stunden	Spez. Volllast-Zuluft-volumenstrom in m³/h/Pers.	Aktivitätsgrad: Atemvolumen-strom / Emissionsrate
Büro 50 % Belegung ohne Maske	8	30	II
Büro 20 % Belegung mit Maske	8	30	II
Oberschule ohne Maske Vollbesetzung	6	25	II
Oberschule 50 % Belegung ohne Maske	6	25	II
Oberschule 50 % Belegung mit Maske	6	25	II
ÖPNV mit Maske	0,5	20	II
Supermarkt mit Maske	1	25	III
Friseur Damen mit Maske	2	20	II
Shopping mit Maske und 10 qm/Person	2	20	III
Restaurant 50 % Belegung	1,5	20	II
Restaurant 25 % Belegung	1,5	20	II
Theater, Oper, Museen 30 % Belegung mit Maske	2	30	II
Theater, Oper, Museen 40 % Belegung mit Maske	2	30	II
Kino 30 % Belegung ohne Maske	2	30	II
Kino 40 % Belegung ohne Maske	2	30	II
Fitnessstudio 50 % Belegung ohne Maske	1,5	40	IV
Fitnessstudio 30 % Belegung ohne Maske	1,5	40	IV
Sporthalle (Freizeitsport) 50 % Belegung ohne Maske	1	30	IV
Schwimmhalle	2	40	IV
Fernbahn, Fernbus 3 h Fahrt 50 % Belegung mit Maske	3	30	II

Tabelle 1: Auszug aus den Randbedingungen für die vergleichende Bewertung von Innenräumen

Wer aus diesen Zahlen Argumente für die Öffnung bestimmter Bereiche des öffentlichen Lebens nutzen will, sollte berücksichtigen, dass die Daten für die Berechnung noch auf dem sog. „alten Wildvirus" beruhen – ***die hochansteckenden Varianten aus dem UK, Südafrika und Brasilien könnten durchaus ein ganz anderes Bild zeichnen***.

Repurposed drugs (*repurpose* = wiederverwenden, zu einem neuen Zweck nutzen)

Unabhängig von der Frage, wie viele Impfstoffe in welcher Zeit in der EU und in anderen Ländern zugelassen werden – an Problemen dürfte es auch in den nächsten Jahren nicht mangeln:

- Die fortlaufend entstehenden Mutationen könnten auch bei vollständig Geimpften weitere Booster von angepassten Vakzinen erfordern, um den Schutz vor schweren Krankheitsverläufen aufrecht zu erhalten.
- Auch wenn erfreuliche Meldungen über Datenanalysen aus Israel kommen, dass *Geimpfte bereits nach der ersten Dosis eine deutlich verminderte Viruslast aufweisen und nach der zweiten Dosis die Krankenhauseinweisungen der Geimpften massiv zurückgehen*: Es ist noch nicht bekannt, wie sich das konkret auf die Ansteckungsfähigkeit auswirkt, wie lange dieser Effekt anhält und wie hoch die Durchimpfung der Bevölkerung für eine Herdenimmunität sein muss.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- In dieser Situation gewinnen ***Ansätze für eine (möglichst frühzeitig einsetzende) medikamentöse Behandlung*** an Bedeutung, von denen man sich erhofft, ***schwere Verläufe, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle zu verhindern***. In den Studienregistern wie *ClinicalTrials.gov* oder *EudraCT* sind hunderte Protokolle dokumentiert, an denen man ablesen kann, welche Arzneimittel an welchen Standorten getestet werden und wann voraussichtlich mit einem Abschluss der Untersuchungen zu rechnen ist.
- Ein großer Teil der in den Studienregistern gelisteten Pharmaka sind ***Medikamente, die bereits für andere Indikationen zugelassen sind und bei in-vitro-Experimenten eine mehr oder weniger ausgeprägte Wirkung auf SARS-CoV-2 erkennen lassen: Sog. „repurposed drugs"***
- Einen umfassenden Überblick zum Thema bietet die Webseite DrugRepV https://t1p.de/alh4. Dort sind nicht weniger als 1.554 Substanzen gelistet.

Hier einige ***Beispiele für Arzneimittel aus dieser Gruppe, deren Wirksamkeit getestet wurde***.

- ***Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir, Interferon***

  Vor wenigen Tagen publizierte das *New England Journal of Medicine* eine Studie des ***WHO Solidarity Trial***, in dem 11.330 hospitalisierte Patienten entweder mit *Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir, oder Interferon* bzw. Plazebo behandelt wurden. Bei keinem der getesteten Arzneimittel konnte die erhoffte Wirksamkeit nachgewiesen werden https://t1p.de/z652. Die Studie ist so angelegt, dass sie mit anderen Substanzen weitergeführt werden kann.

- ***Zink, Vitamin C***

  Brandneu ist auch eine Studie in *JAMA Open* mit dem vielversprechenden Titel: *„Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with Sars-Cov-2 Infection – the COVID A to Z Randomized ClinicalTrial"* https://t1p.de/834i.

  Sie kam zwar zum Ergebnis, dass weder Zink, noch Vitamin C wirksam seien. Leider aber enthält diese Arbeit solch groteske Fehler, dass man sich dreimal fragen muss, über welche Deals die Autoren eine Annahme zur Publikation erreicht haben.

  Leider fehlt hier der Platz für eine ausführliche Besprechung. Aber für diejenigen, die das Papier ausführlicher lesen wollen, habe ich ***schon mal (unvollständig) aufgelistet, was da schief angelegt war***: ▶ Keine Randomisierung; ▶ keine Plazebo-Gruppe; mittleres Alter 45 Jahre (▶ keine Risikopatienten); ▶ fehlende Stratifizierung (Alter, Geschlecht, Risiken); ▶ Vitamin-D-Einnahme nicht abgefragt; ▶ schwarze Patienten (haben ein deutlich höheres Risiko als Weiße) ungleich verteilt; ▶ primärer Endpunkt nicht objektivierbar; ▶ nachträgliche Änderung des Studienprotokolls; ▶ vorzeitiges Ende nach Einschluss von 25% der vorgesehenen Patientenzahl; ▶ 8000 mg Vitamin C in „2-3" Tagesdosen als orale Medikation unsinnig, weil über 0.5-1.0 g/Einzeldosis große Teile renal ausgeschieden werden.

  So lässt sich eine Therapieoption weder ausschließen noch bestätigen – Geld und Mühe sind zum Fenster herausgeworfen.

- ***Fluvoxamin***

  Über die Wirkung des SSRI *Fluvoxamin* habe ich im Benefit vom 17.1.2020 berichtet. Die Substanz ist ein Agonist des Sigma-1-Rezeptors und kann im Tierexperiment einen Zytokinsturm verhindern, der bei den schweren Verläufen von Covid-19 eine entscheidende Rolle spielt https://t1p.de/yny1.

  Die wichtigsten Resultate des in der JAMA publizierten, plazebokontrollierten RCTs https://t1p.de/cxvi (allerdings mit einer limitierten Anzahl von Teilnehmern) sehen Sie nochmals in der nachfolgenden Tabelle:

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Table 2. Primary, Secondary, and Nonprespecified Outcomes

	Fluvoxamine (n = 80)	Placebo (n = 72)	Absolute difference (95% CI)[a]	*P* value[b]
Primary end point				
Clinical deterioration (met both criteria), No. (%)[c]	0	6 (8.3)	8.7 (1.8 to 16.4)	.009
Secondary end points				
Clinical status on 7-point scale, No. (%)[d]				
0 (none)	80 (100)	66 (91.7)	8.3 (0.6 to 18.4)	.009
Any nonzero value	0	6 (8.3)	−8.3 (−18.4 to −0.6)	.009
1 (shortness of breath and oxygen saturation <92% but no supplemental oxygen needed)	0	2 (2.8)	−2.8 (−10.8 to 3.5)	.15
3 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia)	0	3 (4.2)	−4.2 (−13.2 to 2.0)	.07
5 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia plus ventilator support needed for ≥3 days)	0	1 (1.4)	−1.4 (−8.4 to 4.4)	.36
Clinical status on 7-point scale, mean (SD)	0	0.22 (0.84)	−0.22 (−0.41 to −0.04)	.02
Clinical deterioration, No. of days[e]	NA	NA	NA	NA
Most severe baseline symptom change score (difference between baseline and final rating)[f]	−5.6	−5.8	0.3 (−0.8 to 1.4)	.63
Nonprespecified end points				
30-d post trial observation events (emergency department visit, hospitalization, or both)[g]	1 (1.3)	1 (1.4)	−0.1 (−6.7 to 5.1)	>.99

Abbreviation: NA, not applicable (see footnote "e" for explanation).

[a] For outcomes reported as No. (%), the absolute difference is a difference in proportions. For other variables, the difference between group means is reported. Most analyses were conducted using BinomCI from the R package ExactCIdiff.

[b] Most were calculated using the exact.test from the R package Exact. The log-rank χ^2 was used ($\chi^2 = 6.8$) for the primary end point. The *t* test was used for clinical status on 7-point scale ($t = -2.4$) and the most severe baseline symptom change ($t = 0.5$).

[c] Shortness of breath or hospitalization for shortness of breath or pneumonia and oxygen saturation dropped below 92% or supplemental oxygen was required to keep oxygen saturation at or above 92%. The prespecified primary outcome analysis was determined instead by survival analysis (time to clinical worsening). The absolute difference and 95% CI are for the Kaplan-Meier estimate of the placebo group at day 15. The test of difference is the log-rank statistic ($\chi^2 = 6.8$).

[d] No study participants were rated 2 (shortness of breath and oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed), 4 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia plus ventilator support needed for <3 days), or 6 (death).

[e] The protocol included a plan to examine number of days (1) requiring oxygen, (2) requiring hospitalization, and (3) requiring ventilator support. This type of outcome measure turned out to be invalid for this study because few patients required these interventions; therefore, a statistical analysis comparing the number of days was not appropriate.

[f] Change from day 0 to day 15. The mean of the highest daily symptom score for each participant that was reported most severe at baseline (62 for fluvoxamine group and 54 for placebo group). This analysis was not pursued further because the curves showed no substantial differences and because the baseline most severe symptom was heterogeneous across participants (Table 1) and likely did not adequately capture overall symptom burden. eFigure 1 in Supplement 2 is a box and whisker plot of the symptom data over the 15 days.

[g] During the 30-day observation period after the 15-day randomized clinical trial, 1 participant from the fluvoxamine group was hospitalized for post-COVID headache and 1 participant from the placebo group had an emergency department visit for chest pain (costochondritis COVID-19 sequela). Details appear in eResults 2 in Supplement 2.

Inzwischen ist eine weitere, allerdings kleine und offene, prospektive Studie von US-amerikanischen Autoren im *Open Forum Infectious Disease* erschienen https://t1p.de/fxu5. Bei einer zweiwöchigen Nachverfolgung ergab sich beim *primären Endpunkt Hospitalisation* unter Fluvoxamin eine Inzidenz von 0% (0/65), bei der Kontrollgruppe von 12.5% (6/48).

In den USA laufen drei groß angelegte RCTs mit 1.100, 880 und 2.724 Teilnehmern (letzterer in vier parallelen Gruppen mit Fluvoxamin, Metformin, Ivermectin bzw. Plazebo). Ein weiterer, kleinerer RCT an der Semmelweis-Universität in Budapest rekrutiert seit drei Monaten.

- ***Budesonid***

Bislang nur auf einem Preprint-Server publizierten Kliniker aus Australien, dem UK und Schweden eine randomisierte, aber offene, nicht plazebokontrollierte und vorzeitig abgebrochene Studie an 146 Patienten mit *2x800 mcg inhaliertem Budenosid* https://t1p.de/6qeh. Den primären Endpunkt („*urgent care visits*", Beurteilungen durch eine Notfallstation oder Hospitalisierung) erreichten 1 Patient in der Verumgruppe und 10 in der Gruppe mit üblicher Behandlung – ein statistisch signifikanter Unterschied.

Allerdings ist der primäre Endpunkt in Zahlen an keiner Stelle des Papiers zu finden. Das offene Design, die fehlende Verblindung und der (aus meiner Sicht fadenscheinig begründete) vorzeitige Abbruch der Studie entwerten das Ergebnis. Die theoretische Begründung für den Einsatz des Arzneimittels ist hingegen gut fundiert: In-Vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Inhalation von Glucocorticoiden die Replikation von SARS-CoV-2 vermindert und eine Downregulierung sowohl des ACE-2-Rezeptors als auch der transmembranösen Protease Serin-2 bewirkt (beide für den Zelleintritt des Virus von entscheidender Bedeutung).

▶ Ein plazebokontrollierter RCT mit dem in Deutschland zugelassenen Arzneimittel (für diese Indikation allerdings off-label) wäre m.E. eine ***reizvolle Aufgabe für allgemeinmedizinische Universitätsabteilungen***. Studien laufen im Iran, in Argentinien, Frankreich und den USA.

(Danke an Etzel Gysling und die Mitglieder der S1-Leitliniengruppe für ihre kritischen Anmerkungen).

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- ***Tocilizumab***

  Tocilizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor, der bislang überwiegend zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wurde.

  Noch am 11. Januar 2021 zeigte ein im *BMJ* von brasilianischen Autoren veröffentlichter RCT keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt Tod oder maschinelle Beatmung. Die Studie zeigte allerdings deutliche methodische Mängel, u.a. ein offenes Design und wenige Teilnehmer (n=65 vs. n=64).

  „Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial" https://t1p.de/bcby.

  Wie schnell sich wissenschaftliche Erkenntnisse in diesen Zeiten ändern können: Eine vorläufig auf einem Preprint-Server publizierte Studie (RCT, aber open-label) der *weltweit produktivsten Studiengruppe für Covid-19, der RECOVERY Collaborative Group aus Oxford*, weist nach, dass intravenös appliziertes Tocilizumab sehr wohl wirksam ist https://t1p.de/h468: Beim primären Endpunkt, der 28-Tage-Mortalität wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt, wie die folgende Abbildung zeigt:

Table 2: Effect of allocation to tocilizumab on main study outcomes

	Treatment allocation			
	Tocilizumab (n=2022)	Usual care (n=2094)	RR (95% CI)	p value
Primary outcome				
Total: 28-day mortality	596 (29%)	694 (33%)	0.86 (0.77-0.96)	0.0066
Secondary outcomes				
Median time to being discharged alive, days	20	>28		
Discharged alive from hospital within 28 days	1093 (54%)	990 (47%)	1.22 (1.12-1.34)	<0.0001
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*	571/1754 (33%)	687/1800 (38%)	0.85 (0.78-0.93)	0.0005
Invasive mechanical ventilation	215/1754 (12%)	273/1800 (15%)	0.81 (0.68-0.95)	0.01
Death	471/1754 (27%)	552/1800 (31%)	0.88 (0.79-0.97)	0.01
Subsidiary clinical outcomes				
Receipt of ventilation†	233/935 (25%)	242/933 (26%)	0.96 (0.82-1.12)	0.61
Non-invasive ventilation	222/935 (24%)	223/933 (24%)	0.99 (0.84-1.17)	0.94
Invasive mechanical ventilation	45/935 (5%)	63/933 (7%)	0.71 (0.49-1.03)	0.07
Successful cessation of invasive mechanical ventilation‡	91/268 (34%)	94/294 (32%)	1.07 (0.80-1.43)	0.64
Use of haemodialysis or haemofiltration§	103/2003 (5%)	142/2075 (7%)	0.75 (0.59-0.96)	0.02

Data are n(%), n/N (%), or median (interquartile range). RR=rate ratio for the outcomes of 28-day mortality, hospital discharge and successful cessation of invasive mechanical ventilation, and risk ratio for other outcomes. * Analyses include only those on no ventilator support or non-invasive ventilation at second randomisation. † Analyses include only those on no ventilator support at second randomisation. ‡ Analyses restricted to those on invasive mechanical ventilation at second randomisation. § Analyses exclude those on haemodialysis or haemofiltration at second randomisation.

Die Darstellung zeigt auch einen wichtigen Unterschied zum BMJ-Papier: Die Teilnehmerzahl betrug „lediglich" n=4.116!

Tocilizumab ist damit nach Dexamethason das zweite Arzneimittel, das gegen schwere Verläufe hospitalisierter Patienten wirksam ist!

- Vor dem Hintergrund der bislang bekannten Daten über *repurposed drugs* haben Josef Pömsl und ich eine einige ***Therapievorschläge für Hochrisiko-Patienten*** (inkl. einer Literaturliste mit 12 Zitaten) zusammengestellt, die als Anlage beiliegt (Version 2 vom 17.2.2021).

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Diejenigen unter Ihnen, die das in ihrer Praxis nutzen wollen, sollten unbedingt darauf achten, dass die Optionen wissenschaftlich noch nicht gesichert und für diese Indikation auch nicht zugelassen sind.

Wie Sie alle inzwischen wissen, öffnen am 1. März die Friseursalons - von meiner Frau lange herbeigesehnt (mich lässt es – aus bekanntem Grund – kalt ☺). Die nachfolgende Karikatur aus meiner fast 50-jährigen Sammlung stammt noch aus DM-Zeiten und zeigt, wieviel Geld in den letzten Monaten gespart werden konnte - für 15 Euro bekommt man aber heute weder als Frau, noch als Mann einen Haarschnitt. Das sollte man auch einmal aus dieser Perspektive sehen...

Ich verabschiede mich mit einem musikalisch einprägsamen Video zur Förderung der Impfbereitschaft von Evans Wellerman Family Tree — https://t1p.de/7ao5

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

DEUTSCHER
HAUSÄRZTEVERBAND
Landesverband Niedersachsen e.V.

Hannover, 16.02.2021

HÄV Niedersachsen – Rundschreiben Februar 2021/ II

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Praxisteams,

es ist geschafft! Nach sechs Wochen intensiven Gesprächen – und zuletzt auch öffentlicher Kritik – mit dem Land, konnten wir im Schulterschluss mit KVN und ÄKN gemeinsam erreichen, dass ein Großteil der Hausärztinnen und Hausärzte sowie Praxisteams, z.B. in der Pflegeheimversorgung und bei Abstrichen, nun mit höchster Priorität geimpft werden können.

Erlass zur Impf-Priorisierung von Hausärztinnen und -ärzten sowie MFAs

Mit Schreiben vom 12. Februar hat das Sozialministerium die Regelung zur Impfberechtigung mit höchster Priorität u.a. für Ärztinnen und Ärzte sowie Beschäftigten mit direkten Patientenkontakten ergänzt,

- ✓ die im Rahmen der Heimärztlichen Versorgung regelmäßig Heime zu Behandlungszwecken besuchen
- ✓ die regelmäßig Abstrichnahmen im Rahmen von Corona Testungen durchführen, insbesondere Abstrichpraxen

Hierzu werden die Impfzentren kurzfristig eine Liste der betroffenen Arztpraxen auf Landkreisebene von der KVN erhalten und Time-Slots für uns reservieren. Weitere Informationen finden Sie auf den Seiten der KVN.

Im nächsten Schritt gilt es, eine möglichst breite Basis für die Impfung gegen Corona zu erreichen. Dies kann nur mit uns Hausärzten in unseren Praxen funktionieren. Wir kümmern uns darum, dass die Corona-Impfungen schnellstmöglich, aber vor allem auch organisatorisch (Logistik, Terminmanagement/ Berechtigungsschein, Dokumentation, Abrechnungsvoraussetzung für Beratung und Impfung) gut vorbereitet, in unseren Praxen erfolgen können.

Rettungsschirm Teil II

Nach aktuellem Stand werden im Gegensatz zu den Regelungen 2020, die EGV-Leistungen nicht unter den Rettungsschirm fallen. Deshalb empfehlen wir Ihnen, die extrabudgetären Leistungen wie DMPs, Vorsorgen und HZV hochzuhalten bzw. -fahren.

Wie geht es Ihnen? Hausärzteverband Niedersachsen unterstützt DEGAM-Umfrage zum Praxisalltag

Aktuell findet die Erhebung des Praxisklimaindex 2021 durch die DEGAM und das UKE statt. Ziel ist es, deutlich darstellen zu können, was unsere Praxen in dieser Pandemiezeit bewegt - sowohl in Fragen zum hausärztlichen Praxisalltag als auch zu tagesaktuellen politischen Themen. Bitte nehmen Sie teil, denn Sie helfen uns damit, Ihre Interessen besser vertreten zu können. Den **anonymen** Online-Fragebogen können Sie unter diesem Link ausfüllen: **https://t1p.de/pki2021-3**

Das Ausfüllen des Fragebogens sollte weniger als 5 Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen. Die Umfrage wird alle 14 Tage mit „alten“ und neuen Fragen zur Trendentwicklung und tagespolitischen Themen wiederholt. Die aktuelle Umfrage ist noch bis Donnerstag, 18. Februar 2021 freigeschaltet.

Herzliche Grüße,

Ihr
Matthias Berndt

Hausärzteverband Niedersachsen – Wir tun was!

Ich kann jederzeit einer Verarbeitung und Nutzung meiner Daten für Zwecke der Information durch den Deutschen Hausärzteverband – Landesverband Niedersachsen e.V. widersprechen, indem ich meinen schriftlichen Widerspruch an richte:
Deutscher Hausärzteverband - Landesverband Niedersachsen e. V. , Berliner Allee 46, 30175 Hannover
Vorsitzender: Dr. med. Matthias Berndt, 1. Stellv.: Jens Wagenknecht, 2. Stellv.: Dr. med. Eckart Lummert, Amtsgericht Hannover VR 3545
Tel. 0511-228 778-0, Fax 0511-228 778-77, E-Mail: info@haevn.de, www.Hausaerzteverband-Niedersachsen.de

Ambulante Therapieoptionen bei Covid-19-Erkrankungen

Wir Hausärzte stehen bei an Covid-19 erkrankten Altenheimbewohnern und anderen Hochrisikopatienten vor dem Dilemma, dass wir in Ermangelung gesicherter Behandlungsoptionen meist wenig mehr als unsere Empathie anbieten können.

Die Verfasser der folgenden Zusammenstellung (Zahlen im Text weisen auf das Literaturverzeichnis am Ende hin) möchten praktizierenden Kolleginnen und Kollegen einige Therapievorschläge machen, bei denen aber *wichtige Einschränkungen beachtet werden* sollten:

- Die Liste enthält keine Empfehlungen, sondern nur Vorschläge, die sich explizit auf Altenheimbewohner bzw. andere Hochrisikopatienten beziehen.
- Die Optionen sind weder wissenschaftlich gesichert, noch für diese Indikation zugelassen.
- Es handelt sich in jedem Falle um eine off-label-Verordnung.

Bitte chronologische Reihenfolge beachten:

1. **Sofort nach Auftreten von Atemwegsbeschwerden**
   - Vor Beginn jeglicher Maßnahmen Abklärung, ob Patient*innen bzw. Angehörige eine Behandlung überhaupt wollen und ob eine Klinikeinweisung zugelassen oder ausgeschlossen ist. Zudem sollte klar sein, dass die Therapie – ohne Begründung - jederzeit abgebrochen werden kann.
   - Anamnese und körperliche Untersuchung dokumentieren
   - Messung der Vitalparameter inkl. Sauerstoffsättigung (SpO2) mittels eines Pulsoximeters (Gerät kann nach jeder Benutzung problemlos desinfiziert werden).
   - Blutabnahme: BB inkl. Thrombos, Diff.-BB (Lymphopenie?), Albumin, Kreatinin, K, Cl, CRP, LDH, Ferritin, D-Dimere, Troponin.

     Eine (meist sehr deutliche) Erhöhung dieser Werte zeigt rel. zuverlässig das ***Risiko eines Zytokinsturms*** an, der bei der klinischen Verschlechterung von zentraler Bedeutung ist [1, 2].

2. **Beginn *noch vor Eintreffen des Testergebnisses***:
   - ▷ Falls SpO2-Messung wiederholt wurde und < 92% liegt oder um mehr als 2%-Punkte im Vergleich zur Basismessung absinkt (und dafür keine andere Erklärung vorliegt):

O2-Gabe über Maske oder Nasensonde 4-6 l/min (Cave Risiko bei COPD/ Hyperkapnie, hier max. 2-3 l/min).

- ▷ **Zink** 2x10mg/d für 7 Tage (z.B. als Glukonat [Zink Verla® 10mg]) [3, 4].
- ▷ Morgens und abends **Nasenspülung mit Kochsalzlösung** (0.9% - 1.5%) ohne zeitliche Begrenzung [5, 6].
- ▷ Analgesie: Bei Bedarf Paracetamol oder Novaminsulfon.

3. **Positives Testergebnis und Laborwerte liegen vor**:

- Beginn mit **Fluvoxamin**
  - ▷ (Tag 1) 1x 50mg möglichst abends,
  - ▷ für die nächsten 14 Tage 2x 50-100mg/d (je nach Verträglichkeit), [7, 8].
- D-Dimere, falls vorliegend, sollten um *mind. 2x Normwert erhöht sein*:

  Prophylaktische Heparinisierung, z.B. mit 1x4000 IE/d Enoxaparin s.c. (falls BMI > 35 oder KG > 100kg: 2x 4.000 E/d). Kontrolle der Thrombozyten (und anderer Parameter) nach spätestens 7 Tagen [9, 10].

  Achtung: *Orale Antikoagulation bzw. ASS-Einnahme muss vor Therapiebeginn ausgeschlossen sein*.

4. Täglich 1x telefonische Befindenskontrolle (falls indiziert: Hausbesuch)

5. Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Belege [11, 12] für eine verbesserte Abwehr respiratorischer Infekte – wahrscheinlich auch für Covid-19 zutreffend - erscheint es ratsam, dass alle älteren Personen (insbesondere Altenheimbewohner) *prophylaktisch* 1.000 (-2.000) IE/Tag **Vitamin D3** einnehmen. Bis auf seltene Ausnahmen ist eine Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels allerdings nicht sinnvoll - die Substitution verursacht (bis max. 4.000 IE/Tag) keine unerwünschten Wirkungen. Von der Einnahme oder parenteralen Gabe von hochdosierten Präparaten raten wir ab.

   Eine Substitution mit z.B. 2.000 IE Vitamin D/Tag kostet ca. 7-8 Cent/Tag und dürfte daher für viele Menschen bezahlbar sein.

   Beobachtungsstudien und einzelne RCTs mit einer begrenzten Zahl von Teilnehmern lassen vermuten, dass eine *therapeutische* Gabe von Vitamin D3 bei nachgewiesener Covid-19-Erkrankung wirksam sein könnte. Eine belastbare Evidenz liegt bislang allerdings noch nicht in ausreichendem Ausmaß vor. Weltweit laufen zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien, die in absehbarer Zeit entsprechende Daten liefern werden.

Literatur:

[1] Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis 2021; 80: 88–95.

[2] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. N Engl J Med 2020; 383: 2255-73.

[3] Zinc treatment of outpatient COVID-19: A retrospective review of 28 consecutive patients. J Med Virol 2021 (published online January 21, 2021)

[4] Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, et al. Benefits and risks of zinc for adults during covid-19: rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. medRxix 2020 (published online Nov 2, 2020)

[5] Farrell NF, Klatt-Cromwell C, Schneider JS. Benefits and safety of nasal saline irrigations in a pandemic—washing Covid-19 away. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146: 787-788

[6] Kimura KS, Freeman MH, Wessinger BC, et al. Interim analysis of an open-label randomized controlled trial evaluating nasal irrigations in non-hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Intl Forum Allergy Rhinol 2020; 10: 1325-28

[7] Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic covid-19 – a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 2292-2300

[8] Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19. Open Forum Infect Dis 2021 (published online Feb 1, 2021)

[9] Qina W, Dongb F, Zhang Z, et al. Low molecular weight heparin and 28-day mortality among patients with coronavirus disease 2019. Thromb Res 2021; 198: 19–22

[10] Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. BMJ 2021; 372: n311

[11] Liua N, Sunb J, Wangb Y, Zhangc T, Zhaob M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. Intl J Infect Dis 2021; 104: 58–64

[12] Ma H, Zhou T, Heianza Y, Qi L. Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in UK Biobank. Am J Clin Nutr 2021 (published online Jan 29, 2021)

Fachinfo

- Fluvoxamin
  https://www.neuraxpharm.de/download/fluvoxamin-neuraxpharm/#

- Enoxaparin
  https://mein.sanofi.de/produkte/Clexane/Downloads?id=75d6ad5e-75bc-4757-88a6-3cc3922804f4

Autoren:

Prof. Dr. med. Michael M. **Kochen**, MPH, FRCGP

- Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für Allgemeinmedizin
- Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen
- Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
- AG Infektiologie und Leitliniengruppe Neues Coronavirus, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin,
- Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Ludwigstr. 37
D-79104 Freiburg/Germany

Dr. med. Josef **Pömsl**

- Facharzt für Innere Medizin
- AG Infektiologie und Leitliniengruppe Neues Coronavirus, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin,
- Mitglied des erweiterten Landesvorstands, Bayer. Hausärzteverband
- Hausärztezentrum Kaufering

Theodor-Heuss-Str. 2
86916 Kaufering

© Michael M. Kochen und Josef Pömsl.

Alle Angaben, insbesondere zu Dosierungen, ohne Gewähr