

I-RECOVER

Management-Protokoll für das „Long Haul COVID-19 Syndrom“ (LHCS)

Der im Folgenden beschriebene Ansatz ist ein Konsensprotokoll, das auf einer Zusammenarbeit von Dr. Mobeen Syed („Dr. Been“), Dr. Ram Yogendra, Dr. Bruce Patterson, Dr. Tina Peers und der FLCCC Alliance basiert. Angesichts des Mangels an klinischen Studien zur Behandlung des „Long Haul COVID-19 Syndroms“ (LHCS; auch Post-COVID-19-Syndrom) basieren diese Empfehlungen auf den pathophysiologischen Mechanismen von COVID-19 und postviralen Erkrankungen zusammen mit unserer kollektiven Erfahrung bei der Beobachtung profunder und nachhaltiger klinischer Reaktionen, die mit den unten aufgeführten Behandlungsansätzen erzielt wurden.

Dieses Protokoll wurde mit ähnlichem Erfolg auch zur Behandlung von Entzündungssyndromen nach einer Impfung eingesetzt. Wie bei allen Protokollen der FLCCC-Allianz werden die Komponenten, Dosierungen und Dauern weiterentwickelt, sobald mehr klinische Daten verfügbar sind. Die aktuellsten Informationen über optionale Behandlungen finden Sie unter: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (siehe Abschnitt LHCS).

Initialbehandlung des Post-COVID-19-Syndroms (Long Haul COVID-19-Syndrom):

Bei Vorliegen neurologischer Symptome, (Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Stimmungsschwankungen):

Bei Kurzatmigkeit oder niedrigem Sauerstoffgehalt:

IVERMECTIN



0,2–0,4 mg/kg Dosis, 1 x täglich zu den Mahlzeiten* für 3–5 Tage. (bei Anosmie sind manchmal höhere Dosen erforderlich)

* Auf leeren Magen, wenn Übelkeit/Durchfall/Anorexie auftreten.

Nach 3–5 Tagen auf ein- oder zweimal wöchentlich wechseln, je nach Dauer des Wiederauftretens/der Persistenz der Symptome.

Absetzen nach 2–4 Wochen, wenn alle Symptome abgeklungen sind und nicht wieder auftreten.

Relative Kontraindikationen:

- Patienten, die Warfarin einnehmen, müssen engmaschig überwacht und die Dosis angepasst werden.
- Bei schwangeren oder stillenden Frauen ist eine eingehendere Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.



Wenn nicht alle Symptome mit Ivermectin verschwinden:

KORTIKOSTEROID-THERAPIE



Eine abgestufte Dosis von **Prednison** wie folgt:

1. 0,5 mg/kg täglich für 5 Tage
2. 0,25 mg/kg täglich für 5 Tage
3. 0,12 mg/kg täglich für 5 Tage

Morgens einnehmen, um Schlafstörungen zu vermindern.

Mögliche Nebenwirkungen: Erhöhter Appetit, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, erhöhter Blutzuckerspiegel, Dyspepsie.

Zur Anwendung bei allen Patienten:

MAKROPHAGEN/MONOZYTEN-REPOLARISATIONSTHERAPIE

- Vitamin C — 500 mg zweimal täglich.
- Omega-3 Fettsäuren — 4 g/Tag (Vascepa, Lovaza, oder DHA/EPA).
- Atorvastatin — 40 mg täglich.
- Melatonin — 2–10 mg nachts, mit niedriger Dosis beginnen, falls keine Schlafstörungen: nach Verträglichkeit erhöhen.

Zur Ergänzung:

- Vitamin D3 — 2.000–4.000 IE täglich.

FLUVOXAMIN

50 mg – zweimal täglich für 15 Tage.

Dosis reduzieren oder Behandlung absetzen, wenn Nebenwirkungen auftreten. Dosen so niedrig wie 9 mg zweimal täglich haben sich als wirksam erwiesen.

Genauere Überwachung, da einige Patienten schwach darauf ansprechen. Einige Personen können akute Angstzustände erleben; überwachen und behandeln Sie sorgfältig, um eine seltene Eskalation zu suizidalem oder gewalttätigem Verhalten zu verhindern.

PULMONALE EVALUATION

Überweisung an Lungenspezialisten, falls verfügbar, andernfalls Bildgebung des Brustkorbs (bevorzugt CT) durchführen, um eine sekundäre organisierende Pneumonie (OP) auszuschließen.

Wenn der Befund mit einer sekundären OP übereinstimmt, leiten Sie eine **Kortikosteroidtherapie** wie unten beschrieben ein. Möglicherweise muss die Behandlung wiederholt oder verlängert werden, wenn die Symptome oder der Sauerstoffbedarf fortbestehen.

CT Computertomografie

Wenn die Symptome nach der Behandlung mit Ivermectin und Kortikosteroiden nicht verschwunden sind oder wiederkehren:

BEHANDLUNG BEI VERDACHT AUF MASTZELLAKTIVIERUNG

Wählen Sie ein Typ-I- und ein Typ-II-Antihistaminikum zusammen mit einem Mastzellstabilisator – zum Beispiel Loratadin, Famotidin und Rupatadin. Wechseln Sie die Medikamente bei schlechtem Ansprechen. Die von der US-amerikanischen FDA zugelassene Dosierung vieler der unten aufgeführten Medikamente ist einmal täglich, kann aber mit Vorsicht und enger Überwachung bei schlechtem Ansprechen oder Nebenwirkungen bis zu dreimal täglich angewendet werden.

Primärtherapie

- Histaminarme Diät
- *Typ-I-Antihistaminika:* Loratadin 10 mg, oder Cetirizin 10 mg, oder Fexofenadin 180 mg – dreimal täglich, nach Verträglichkeit.
- *Typ-II-Antihistaminika:* Famotidin 20 mg, oder Nizatidin 150 mg – zweimal täglich, nach Verträglichkeit.
- *Mastzellen-Stabilisatoren:*
 - Rupatadin 10 mg – einmal täglich, oder Ketotifen 1 mg – einmal täglich nachts (Steigerung nach Verträglichkeit).
 - Kann hinzugefügt werden: Natriumcromoglycat 200 mg – dreimal täglich (langsam steigern), oder Quercetin 500 mg – dreimal täglich.

Sekundärtherapie

- Montelukast 10 mg (Vorsicht: vereinzelt Depression möglich) – einmal täglich.
- Low Dose Naltrexone (LDN) – Beginn mit 0,5 mg täglich, steigern um 0,5 mg wöchentlich bis zu 4,5 mg täglich. Vermeiden, wenn Opiate eingenommen werden.
- Diazepam 0,5–1 mg zweimal täglich.
- SSRIs.

I-RECOVER

2/3

Management-Protokoll für das „Long Haul COVID-19 Syndrom“ (LHCS)

Das Long Haul COVID-19 Syndrom (auch: Post-COVID-19 Syndrom)

Auszug aus dem "Guide to the Management of COVID-19" [Leitfaden zum Management von COVID-19] von Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance — flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Das Long Haul COVID-19-Syndrom (LHCS) ist gekennzeichnet durch anhaltendes Unwohlsein, Kopfschmerzen, allgemeine Müdigkeit, Schlafstörungen, Haarausfall, Geruchsstörungen, verminderten Appetit, schmerzende Gelenke, Dyspnoe, Brustschmerzen und kognitive Störungen. [400-411] Bis zu 80 % der Patienten leiden nach einer COVID-19-Infektion an einer anhaltenden Erkrankung. LHCS tritt nicht nur nach der COVID-19-Infektion auf, sondern wird auch bei einigen Personen beobachtet, die Impfstoffe erhalten haben (wahrscheinlich aufgrund der Aktivierung von Monozyten durch das Spike-Protein aus dem Impfstoff). LHCS kann über Monate nach der akuten Infektion anhalten und fast die Hälfte der Patienten berichtet über eine eingeschränkte Lebensqualität. Die Patienten können unter anhaltenden neuropsychologischen Symptomen leiden, die mehrere Bereiche der kognitiven Fähigkeiten betreffen. [409,412] Ein rätselhaftes Merkmal von LHCS ist, dass es nicht durch den anfänglichen Krankheitsschweregrad vorherbestimmt wird; Post-COVID-19 betrifft häufig leichte bis mittelschwere Fälle und jüngere Erwachsene, die keine Beatmungsunterstützung oder Intensivpflege benötigt haben. [411] Das Symptombild des LHCS ist in der Mehrzahl der Fälle dem des chronischen inflammatorischen Response-Syndroms (CIRS) / der myalgischen Enzephalomyelitis / des chronischen Erschöpfungssyndroms sehr ähnlich. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum CIRS ist die Beobachtung, dass sich das LHCS von alleine weiter verbessert, wenn auch in der Mehrzahl der Fälle langsam. Eine weitere wichtige Beobachtung ist, dass beim LHCS mehr junge Menschen betroffen sind, im Vergleich zum schweren COVID-19, das ältere Menschen oder Personen mit Komorbiditäten betrifft. Darüber hinaus wurde eine Ähnlichkeit zwischen dem Mastzellaktivierungssyndrom und dem LHCS beobachtet, und viele betrachten Post-COVID-19 als eine Variante des Mastzellaktivierungssyndroms. [413]

Das LHCS-Syndrom ist sehr heterogen und resultiert wahrscheinlich aus einer Vielzahl von pathogenetischen Mechanismen. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass eine verzögerte Behandlung (mit Ivermectin) in der frühen symptomatischen Phase zu einer hohen Viruslast führt, die das Risiko und den Schweregrad des LHCS erhöht. Die folgenden Theorien wurden zur Erklärung von LHCS aufgestellt: [411]

1. Anhaltende respiratorische Symptome (Dyspnoe, Husten, verringerte Anstrengungstoleranz) können mit einer ungelösten organisierenden Pneumonie zusammenhängen (Aktivierung der pulmonalen Makrophagen).
2. Monozyten-Aktivierungssyndrom. Die Persistenz von Virustrümmern in Monozyten führt zu einer andauernden Immunreaktion, mit der das Immunsystem versucht, das/die störende(n) Protein(e) und virale RNA-Fragmente zu beseitigen.
3. Die neurologischen Symptome können im Zusammenhang mit mikro- und/oder makrovaskulären thrombotischen Erkrankungen stehen, die bei schwerer COVID-19-Erkrankung häufig aufzutreten scheinen. [414] Gehirn-MRTs 3 Monate nach der Infektion zeigten bei 55 % der Patienten mikrostrukturelle Veränderungen. [415] Darüber hinaus können Merkmale einer Enzephalopathie mit einer Enzephalitis und autoreaktiven Hirn-Antikörpern [416] sowie einer schweren zerebralen Vasokonstriktion zusammenhängen. [417] Die Mikrovaskulatur des Gehirns exprimiert ACE-2-Rezeptoren und SARS-CoV-2-„Pseudovirone“ können

an das mikrovaskuläre Endothel binden und eine zerebrale mikrovaskuläre Entzündung und Gerinnung verursachen. [418].

4. Eine Demaskierung des Mastzellen-Aktivierungssyndroms (MCAS) bzw. die Auslösung des Mastzellen-Aktivierungssyndroms. Mastzellen sind im Gehirn vorhanden, insbesondere in der medianen Eminenz des Hypothalamus, wo sie perivaskulär in der Nähe von Nervenenden lokalisiert sind, die positiv für das Corticotrophin-Releasing-Hormon sind. [419] Nach Stimulation setzen Mastzellen proinflammatorische Mediatoren wie Histamin, Tryptase, Chemokine und Zytokine frei, die zu einer neurovaskulären Entzündung führen können. [419] Der „Hirnebel“, die kognitive Beeinträchtigung und die allgemeine Müdigkeit, die bei der Langzeit-COVID-19 berichtet werden, können auf eine mastzellbedingte neurovaskuläre Entzündung zurückzuführen sein.

Die klinischen Zeichen und Symptome können in die folgenden Cluster gruppiert werden. Der Grund für diese Gruppierung ist, eine organspezifische gezielte Therapie/individualisierte Therapie zu ermöglichen.

1. Respiratorisch: Kurzatmigkeit, Kongestion, anhaltender Husten, etc.
2. Neurologisch/psychiatrisch: Hirnebel, Unwohlsein, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Migräne, Depression, Unfähigkeit sich zu fokussieren/konzentrieren, veränderte Wahrnehmung, Schlaflosigkeit, Schwindel, Panikattacken, Tinnitus, Anosmie, Phantomgerüche, etc.
3. Muskuloskelettale Beschwerden: Myalgien, Müdigkeit, Schwäche, Gelenkschmerzen, Unfähigkeit Sport zu treiben, Unwohlsein nach Belastung, Unfähigkeit normale Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) durchzuführen.
4. Kardiovaskulär: Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen, Raynaud-ähnliches Syndrom, Hypotonie und Tachykardie bei Anstrengung.
5. Autonom: Posturales Tachykardie-Syndrom (POTS), abnormales Schwitzen.
6. GIT-Störungen: Anorexie, Diarrhöe, Blähungen, Erbrechen, Übelkeit, etc.
7. Dermatologisch: Juckreiz, Hautausschläge, Dermatographien.
8. Schleimhäute: Laufende Nase, Niesen, brennende und juckende Augen.

Behandlungsansatz

Der Behandlungsansatz sollte entsprechend der Bündelung der klinischen Zeichen und Symptome individualisiert werden. Im Allgemeinen ist jedoch davon auszugehen, dass Patienten, die während der akuten symptomatischen Phase eine unzureichende antivirale Behandlung (Ivermectin) und während der akuten Phase von COVID-19 eine unzureichende entzündungshemmende/Makrophagen-Repolarisationstherapie (Kortikosteroide, Statine, Omega-3-Fettsäuren, Fluvoxamin, Ivermectin usw.) erhalten haben, mit größerer Wahrscheinlichkeit das Post-COVID-19-Syndrom entwickeln. Bei Patienten mit anhaltenden respiratorischen Symptomen wird eine Bildgebung des Brustkorbs empfohlen (vorzugsweise eine CT-Untersuchung des Brustkorbs). Diejenigen mit einer nicht abgeklungenen Lungenentzündung (organisierende Pneumonie) sollten mit einer Kur von Kortikosteroiden (Prednison) behandelt und engmaschig überwacht werden. Der CRP-Wert sollte gemessen werden und diesen Patienten sollten erweiterte Kortikosteroide (titriert auf den CRP-Wert) angeboten

I-RECOVER

3/3

Management-Protokoll für das „Long Haul COVID-19 Syndrom“ (LHCS)

werden. Ähnlich wie bei Patienten, die sich von einem septischen Schock erholt haben, [420] kann eine lang (viele Monate) andauernde Immunstörung mit erhöhten pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen zum LHCS beitragen. Dies ist wahrscheinlich die Folge eines Monozyten-Aktivierungssyndroms und eine Monozyten-Repolarisationstherapie ist daher indiziert. Darüber hinaus kann ein Zytokin-Panel eine gezielte antiinflammatorische Therapie ermöglichen (Maraviroc bei Patienten mit hohen CCR5-Werten). Es sollte beachtet werden, dass Kortikosteroide, ähnlich wie Omega-3-Fettsäuren, nachweislich die Expression von pro-resolvierenden Lipiden wie Protectin D1 und Resolvin D4 erhöhen. [421] Eine

unbekannte Anzahl von Patienten, die sich von einer COVID-19-organisierenden Pneumonie erholt haben, entwickelt eine Lungenfibrose mit einer damit verbundenen Einschränkung der Aktivität. Die Lungenfunktionsprüfung zeigt ein restriktives Muster mit vermindertem Residualvolumen und DLCO.[406] Diese Patienten sollten an einen Pulmologen mit Erfahrung in Lungenfibrose überwiesen werden. Eine antifibrotische Therapie kann bei diesen Patienten eine Rolle spielen, [380-383] jedoch sind zusätzliche Daten erforderlich, bevor diese Therapie allgemein empfohlen werden kann. Wie bereits erwähnt, kann der Serotoninrezeptorblocker Cyproheptadin das Risiko einer Lungenfibrose verringern. [256]

Referenzen

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard E. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF- κ B, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Disclaimer

Das I-RECOVER-Protokoll beruht ausschließlich auf klinischen Erfahrungen und dient daher ausschließlich der Aufklärung von medizinischem Fachpersonal über potenziell vorteilhafte empirische Behandlungsansätze für das Long Haul COVID-19-Syndrom. Ignorieren Sie niemals professionellen medizinischen Rat aufgrund von etwas, das Sie auf unserer Website und in unseren Veröffentlichungen gelesen haben. Dies ist nicht als Ersatz für professionelle medizinische Beratung, Diagnose oder Behandlung in Bezug auf einen Patienten gedacht. Die Behandlung eines einzelnen Patienten hängt von vielen Faktoren ab, so dass Sie sich auf das Urteil Ihres Arztes oder eines qualifizierten Gesundheitsdienstleisters verlassen sollten. Wenden Sie sich bei Fragen zu Ihrem medizinischen Zustand oder Ihrer Gesundheit immer an diesen.

Bitte überprüfen Sie unsere Homepage www.flccc.net regelmäßig auf Aktualisierungen unserer COVID-19-Protokolle! – Es können neue Medikamente hinzukommen und/oder Dosisänderungen an bestehenden Medikamenten vorgenommen werden, wenn neue wissenschaftliche Studien dies erforderlich machen.