

Ambulante Therapieoptionen bei Covid-19-Erkrankungen

Wir Hausärzte stehen bei an Covid-19 erkrankten, insbesondere *alten und/oder vorerkrankten Patienten* (z.B. Adipositas, Diabetes, Hypertonie, COPD, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression) vor dem Dilemma, dass wir in Ermangelung gesicherter Behandlungsoptionen oft wenig 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 allerdings *wichtige Einschränkungen beachtet werden* sollten:

- Die Liste enthält (in teilweiser Ermangelung belastbarer Evidenz) nur Vorschläge, die sich *vorwiegend auf Patienten mit o.g. Risiken* beziehen.
- Die meisten der aufgeführten Optionen sind für die Indikation Covid-19 *nicht* zugelassen.
- Es handelt sich i.d.R. um *off-label*-Verordnungen.

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. Information, dass Therapie ohne Begründung jederzeit abgebrochen werden kann.
- Anamnese und körperliche Untersuchung dokumentieren
- Messung der Vitalparameter inkl. Sauerstoffsättigung (SpO₂) mittels eines Pulsoximeters.
- Blutabnahme: BB inkl. Thrombos, Diff.-BB, Kreatinin, CRP, LDH, Ferritin, D-Dimere (bei thorakalen Schmerzen: zusätzlich Troponin).

Eine (meist sehr deutliche) Abweichung dieser Werte von der Norm 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:

- ▷ **Zink** 2x10mg/d für 7 Tage (z.B. als Glukonat [Zink Verla® 10mg]) [3, 4, 5].
- ▷ **Nasenspülung mit Kochsalzlösung** (0.9% - 1.5%) morgens und abends ohne zeitliche Begrenzung [6, 7]. Cave Aerosolbelastung im Raum (Querlüften!).
- ▷ **Paracetamol oder Novaminsulfon** als Analgetika bei Bedarf.

3. Positives Testergebnis und Laborwerte liegen vor:

▪ **Budesonid**

- ▷ 2x 800 mcg/d per inhalationem für 14 Tage [8, 9].
- ▷ [Die Gabe von Dexamethason wird ausschließlich für schwer kranke, hospitalisierte Patienten empfohlen].

▪ **Prophylaktische Heparinisierung**, wenn D-Dimere, falls vorliegend, um *mind. 1.5-2x Normwert erhöht sind* [10, 11, 12]:

- ▷ Z.B. Enoxaparin (Dosierung 1x4000 IE/d s.c. - falls BMI > 35 bzw. KG > 100kg oder bei früher stattgehabter Thromboembolie: 2x 4.000 E/d).
- ▷ Kontrolle der Thrombozyten (und anderer Parameter) nach spätestens 7 Tagen.
- ▷ Wegen erhöhtem Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall [13] kann (falls prophylaktische Heparinisierung nicht in Frage kommt) auch *ASS 50-100mg/d* gegeben werden - wie auch bei ASS-Dauertherapie: PPI-Prophylaxe ab 65 J!

Achtung: Bestehende *orale Antikoagulation muss vor Therapiebeginn ausgeschlossen sein.*

▪ **Fluvoxamin**

- ▷ (Tag 1) 1x 50mg möglichst abends,
- ▷ für die nächsten 14 Tage 2x 50-100mg/d (je nach Verträglichkeit) [14, 15].

Grundlagenstudien zum Schutzmechanismus von Fluvoxamin und anderen Antidepressiva (16, 17). **Beobachtungsstudie** zur Schutzwirkung von Antidepressiva auf schwere Verläufe (18).

- **Tägliche Pulsoxymetrie** empfohlen für Patienten > 65 Jahre und/oder mit o.g. Risikofaktoren (z.B. Adipositas, Diabetes, Hypertonie, COPD, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression). Ggf. kurze Einkaufsliste für Geräte mit Adresse/URL in Praxis vorhalten. *Tägliche telefonische Befindenskontrolle* durch Hausarzt [19]. Bei kontrolliert absinkenden Werten stationäre Einweisung erwägen.
- **Vitamin D3.** Die vorliegenden wissenschaftlichen Belege sprechen für eine verbesserte Abwehr respiratorischer Infekte (auch für eine verminderte Häufigkeit von COPD-Exazerbationen) durch regelmäßige Einnahme von Vitamin D3 [20,21]. Dies trifft wahrscheinlich auch für Covid-19 zu [22, 23]. Auf dieser Grundlage erscheint es ratsam, *allen älteren Personen (insbesondere Altenheimbewohner) prophylaktisch 1.000 (-2.000) IE/Tag zu empfehlen, was nur wenige Cent pro Tag kostet.*

Von der Gabe hoher wöchentlicher oder monatlicher Dosen raten wir ab [24].

Bis auf seltene Ausnahmen ist eine *Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels dabei allerdings nicht sinnvoll* - die Substitution verursacht (bis max. 4.000 IE/Tag) keine unerwünschten Wirkungen.

Für die Wirksamkeit einer *therapeutischen* Gabe von Vitamin D3 bei nachgewiesener Covid-19-Erkrankung liegt bislang noch keine ausreichend belastbare Evidenz vor. Weltweit laufen zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien, die in absehbarer Zeit entsprechende Daten liefern dürften.

Version 3, Stand: 12-8-2021

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] Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr* 2021; 125 (published online March 1, 2021)

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

[5] 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. *medRxiv* 2020 (published online Nov 2, 2020)

[6] 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

[7] 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

[8] Ramakrishnan S, Nicolau Jr DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (published online April 9, 2021)

[9] Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021; 398 (published online August 10, 2021)

- [10] 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
- [11] 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
- [12] Ges. f. Thrombose- und Hämostaseforsch. (GTH). Aktualisierte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (Covid-19). 21.4.2020 <https://gth-online.org/wp-content/uploads/2020/04/Aktualisierte-GTH-Empfehlungen-COVID-19-1.pdf>
- [13] Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connoll AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet* 2021; 398 (published online July 29, 2021)
- [14] 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
- [15] Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis* 2021 (published online Feb 1, 2021)
- [16] Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor–IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Science Translat Med* 2019; 11: eaau5266
- [17] Carpinteiro A, Edwards MJ, Hoffmann M, et al. Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Rep Med* 2020; 1: 100142
- [18] Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, et al. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry* 2021; 26 (published online Feb 4, 2021)
- [19] Greenhalgh T, Knight M, Inda-Kim M, Fulop NJ, Leach J, Vindrola-Padros C. Remote management of covid-19 using home pulse oximetry and virtual ward support. *BMJ* 2021; 372: n677
- [20] Jolliffe DA, Camargo Jr CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 276–92
- [21] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74: 337–345
- [22] 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

[23] 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)

[24] Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al.: Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. Clin Med (Lond) 2021; 21: e144-e149.

Fachinfo

- Budenosid
https://www.orionpharma.de/globalassets/materials/new-folder/spcde-budesonid-eh_2019-10-203-204-205.pdf
- Enoxaparin
<https://mein.sanofi.de/produkte/Clexane/Downloads?id=75d6ad5e-75bc-4757-88a6-3cc3922804f4>
- Fluvoxamin
<https://www.neuraxpharm.de/download/fluvoxamin-neuraxpharm/#>

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