

Ambulante Therapieoptionen bei Covid-19-Erkrankungen

Die nachfolgende Synthese von ambulanten Therapieoptionen bei Covid-19-Erkrankungen wird seit der ersten Version vom 27. November 2021 fortlaufend aktualisiert. Die Autoren möchten damit Hausärztinnen und Hausärzten einige konzise Behandlungsvorschläge an die Hand geben, bei denen allerdings folgende Einschränkungen beachtet werden müssen:

- Die Liste enthält keine Empfehlungen, sondern nur **Vorschläge, die sich explizit auf Altenheimbewohner bzw. andere Hochrisikopatienten beziehen**.
- Einige der Optionen sind wissenschaftlich noch nicht abschließend gesichert bzw. für die jeweilige Indikation zugelassen (demzufolge als Off-Label-Verordnungen zu betrachten).
- Ergänzend aufgeführt sind die für ambulante Hochrisikopatienten zugelassenen Virustatika und monoklonale Antikörper.

1. **Sofort nach Auftreten von Atemwegsbeschwerden**

- Vor Beginn jeglicher Maßnahmen Abklärung, ob Patient*innen bzw. Angehörige eine Behandlung überhaupt wollen und ob u.U. eine Klinikeinweisung zugelassen oder ausgeschlossen ist. Information, dass die Therapie ohne Begründung jederzeit abgebrochen werden kann.
- Anamnese und körperliche Untersuchung dokumentieren.
- Messung der Vitalparameter inkl. Sauerstoffsättigung (SpO₂) mittels eines Pulsoximeters.
- Blutabnahme, falls möglich: BB inkl. Thrombos, Diff.-BB, Kreatinin, CRP, LDH, Ferritin, D-Dimere (bei thorakalen Schmerzen: zusätzlich Troponin).

Eine 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. **Beginn noch vor Eintreffen des Testergebnisses**:

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

3. Positives Testergebnis (ggf. auch Laborwerte) liegt vor:

▪ **Budesonid**

- ▷ 2x 800 mcg/d für 14 Tage [7, 8, 9]. Nicht vergessen: Nach jeder Anwendung Mundspülung und Flüssigkeit trinken.
- ▷ [Die Gabe von Dexamethason wird ausschließlich für schwer kranke, hospitalisierte Patienten empfohlen].

▪ **Fluvoxamin**

- ▷ (Tag 1) 1x 50mg möglichst abends, schrittweise Erhöhung auf die Zieldosis von 2x 100mg/d für 14 Tage (falls unverträglich 2x50mg) [10-14].

Drei Virustatika (Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir) sowie ein *gegen Omikron wirksamer monoklonaler Antikörper* (Sotrovimab) sind inzwischen für den Einsatz bei ambulanten Hochrisikopatienten verfügbar. Details, mögliche unerwünschte Wirkungen und Literaturangaben zum potentiellen Einsatz dieser Medikamente finden sich in der jeweils neuesten Ausgabe der „lebenden“ Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/V22/053-054_S2e%20Coronavirus_V22_22-02-2022.pdf

In alphabetischer Reihenfolge

- ▷ **Molnupiravir** (Lagevrio®; 5 Tage 2x800mg/d). Virustatisches Mittel, das teratogen und potentiell mutagen wirkt. Formale Wirksamkeit bei der Verhinderung schwerer Verläufe *bei Ungeimpften* nur **30%** (lediglich bei weißen Frauen <60 Jahren), wenn spätestens am 5. Tag nach Symptombeginn eingenommen. Die geringe Wirksamkeit und der unrealistische Ausschluss von potentiell schwangeren Frauen (und Männern, die auch mehrere Monate nach der letzten Dosis nicht zeugen dürfen), lässt dieses Arzneimittel für die hausärztliche Versorgung als ungeeignet erscheinen
- ▷ **Nirmatrelvir/Ritonavir** (Paxlovid®; 5 Tage 2x 300+100mg/d). Kombination aus 2 Proteasehemmern. Formale Wirksamkeit bei der Verhinderung schwerer Verläufe (*Ungeimpfte*) **90%**, wenn spätestens am 5.Tag nach Symptombeginn eingenommen. Viele Interaktionen von Ritonavir (n=609), darunter Alphablocker, Antiarrhythmika, Benzodiazepine, Calciumantagonisten, Corticoide syst./inhal., DOACs, PDE-5-Hemmer, Statine.
- ▷ **Remdesivir** (Veklury®; 3 Tage - Tag1: 200mg, Tage 2+3: 100mg; 1 Std./Infusion). Virustatikum, das ursprünglich gegen Ebola entwickelt wurde. Formal zu **87%** wirksam, wenn es innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn an drei Tagen hintereinander infundiert wird (Infusionsdauer jeweils eine Stunde). Soll laut RKI nur eingesetzt werden, wenn monoklonale Antikörper (s.u.) nicht gegeben werden kann. Aufgrund des hohen örtlichen und zeitlichen Aufwandes für die Applikation sollte das Mittel in Klinikambulanzen verabreicht werden.
- ▷ **Sotrovimab** (Xevudy®; 1 Tag 1x500mg i.v., 30 Min). Monoklonaler Antikörper, wirksam gegen Omikron BA1 (ob auch gegen aktuelle Omikron-Varianten wie BA.4/.5 Wirksamkeit besteht, ist umstritten). Formal zu **79-85%** wirksam. Einige Schwerpunktkliniken verabreichen das Medikament in Spezialambulanzen.

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) ist z.Zt. das einzige verfügbare Präparat ausschließlich zur **prophylaktischen Anwendung**, wirksam gegenüber den aktuell zirkulierenden Omikron-Varianten

- **Tägliche Pulsoxymetrie** empfohlen für Patienten > 65 Jahre und/oder mit o.g. Risikofaktoren (z.B. Adipositas, Diabetes, Hypertonie, COPD, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression). *Tägliche telefonische Befindenskontrolle* durch Hausarzt [15]. **Bei kontrolliert absinkenden Werten < 92% stationäre Einweisung erwägen, auch wenn subjektiv keine Atemnot besteht (sog. silent hypoxia).**
- **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 [16]. Dies trifft vermutlich auch für Covid-19 zu, wobei neuere Metaanalysen explizit darauf hinweisen, dass *nicht Infektionen, sondern schwere Verläufe verhindert werden* [17-18]. 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 Bolusgaben raten wir ab [19].
 - ▷ 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. Die Resultate weltweit laufender randomisiert-kontrollierte Studien stehen aus.

Literatur:

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

[2] 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 2022; 127: 214-232

[3] Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2021;11: e047474

[4] 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

[5] 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

- [6] Huijghebaert S, Hoste L, Vanham G. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 1275–1293
- [7] 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: 763–72
- [8] 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: 843–55
- [9] Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19 (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 3: CD015125
- [10] 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
- [11] Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab050
- [12] Calusic M, Marcec R, Luksa L, et al. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: an open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br J Clin Pharmacol* 2021 (published online Nov 1)
- [13] Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros Silva DC, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2022; 10: E42-E51
- [14] Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval E, et al. Fluvoxamine for outpatient management of COVID-19 to prevent hospitalization – a systematic review and meta-analysis. *JAMA Open* 2022; 5: e226269
- [15] 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
- [16] 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 Diab Endocrinol* 2021; 9: 276–92
- [16] 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; 113: 1275–1281
- [17] Seal KH, Bertenthal D, Carey E, Grunfeld C, Bikle DD, Lu CM. Association of Vitamin D status and COVID-19-related hospitalization and mortality. *J Gen Intern Med* 2022; 37: 853–861
- [18] Hosseini B, El Abd A, Ducharme FM. Effects of vitamin D supplementation on Covid-19 related outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2022; 14: 2134
- [19] 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.

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
- Hausärzteezentrum Kaufering

Theodor-Heuss-Str. 2, 86916 Kaufering

© Michael M. Kochen und Josef Pömsl.

Alle Angaben, insbesondere zu Dosierungen, ohne Gewähr