

# **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 weder wissenschaftlich gesichert, noch für diese Indikation zugelassen und 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 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 (SpO<sub>2</sub>) 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].

#### ▪ **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*).
- ▷ Wegen bei Covid-19 erhöhtem Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall [13] kann (falls prophylaktische Heparinisierung nicht in Frage kommt) auch ASS 50-100mg/d gegeben werden. PPI-Prophylaxe ab 65 J.
- ▷ Achtung: Bestehende *orale Antikoagulation muss vor Therapiebeginn ausgeschlossen sein*.

#### ▪ **Fluvoxamin**

- ▷ (Tag 1) 1x 50mg möglichst abends, schrittweise Erhöhung auf die Zieldosis von 2x 100mg/d für 14 Tage (falls unverträglich 2x50mg) [15 - 18].

**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 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](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 wie Sotrovimab (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 (in-vitro-Befunde legen nahe, dass gegen BA.2 in-vitro keine oder nur eine unzureichende Wirksamkeit besteht); gegen die deutlich ansteckerendere Sublinie BA2 wirkt ggf. nur *Bebtelovimab*. Formal zu **79-85%** wirksam. Muss i.v. verabreicht werden; i.m. Applikation wird z.Zt. untersucht (Ergebnisse stehen aus). Einige Schwerpunktkliniken verabreichen das Medikament in Spezialambulanzen.
- **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 < 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 [20]. Dies trifft vermutlich auch für Covid-19 zu [21 - 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/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. 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] Hozayena SM, Zychowskib D, Benson S, et al. Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. *E Clin Med* 2021; 41: 101139
- [11] Ho FK, Man KKC, Toshner M, et al. Thromboembolic Risk in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 patients: a self-controlled case series analysis of a nationwide cohort. *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 2587-2597
- [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: 599–607
- [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; 8: ofab050

- [16] 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)
- [17] 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
- [18] 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
- [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 Diab Endocrinol* 2021; 9: 276–92
- [21] 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
- [22] Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EclinMed* 2021; 37: 100967 [Corrigendum *E Clin Med* 2021; 37: 100,967]
- [23] 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 (published online Jan 1)
- [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.

## **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