

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 (off-Label-Verordnungen).

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.
- Anamnese und körperliche Untersuchung dokumentieren.
- Messung der Vitalparameter inkl. Sauerstoffsättigung (Pulsoximeter).
- Blutabnahme, falls möglich: BB inkl. Thrombos, Diff.-BB, Kreatinin, Harnstoff, CRP (D-Dimere bei Verdacht auf Thromboembolie, Troponin bei thorakalen Schmerzen).

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**
 - ▷ Indikation seit Verfügbarkeit von Paxlovid nur noch limitiert (z.B. bei starkem Husten): 2x 800 mcg/d für 14 Tage [7, 8, 9]. Nicht vergessen: Nach jeder Anwendung Mundspülung und Flüssigkeit trinken/Nahrungsaufnahme.
 - ▷ Cave Dexamethason: *Ausschließlich für schwer kranke, hospitalisierte Patienten.*

- **Drei Virustatika** (Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir) sowie **monoklonale Antikörper** 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://t1p.de/mw159> und hier [10].

- ▷ **Molnupiravir** (Lagevrio®; 5 Tage 2x800mg/d). Virustatikum, das teratogen und potentiell mutagen wirkt. Laut Zulassungsstudie nur zu 30% wirksam bei ungeimpften weißen Frauen >60 Jahren, wenn spätestens am 5. Tag nach Symptombeginn eingenommen. Cave: Die Evidenz für die Wirksamkeit bei der Verhinderung schwerer Verläufe ist inzwischen zweifelhaft. Die geringe/fehlende 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 90%, wenn spätestens am 5. Tag nach Symptombeginn eingenommen (je früher, desto höher die Wirksamkeit).

▶ Eine gut geeignete Checkliste (s. Abb. unten) findet man unter <https://www.dgiin.de/paxlovid/index.html#/>

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) Interaktive Checkliste für den Einsatz



Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™): Checkliste für den Einsatz



Klicken Sie einen der unten aufgeführten Buttons an, um zu beginnen

Indikation

Generelle Voraussetzungen für die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)

Wechselwirkungen bei Komedikation: wichtigsten Medikamentengruppen und häufigste Medikamente

Weitere Informationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) (z.B. zu Dosierung sowie Hinweise für die Verordnung)

- ▶ Zahlreiche Interaktionen, die ausschließlich von Ritonavir verursacht werden, lassen sich im **Liverpool interaction checker** <https://t1p.de/k90xa>) nachschlagen.
- ▶ Erste Studien weisen auf einen (bislang unerklärten) möglichen Rebound von Symptomen und/oder positivem PCR-Test nach initialer Negativität hin.
- ▷ **Remdesivir** (Veklury®); 3 Tage (Tag 1: 200mg, Tage 2+3: 100mg; 1 Std./Infusion). Virustatikum, das ursprünglich gegen Ebola entwickelt wurde. Formal zu 87% wirksam, falls innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn an drei Tagen hintereinander infundiert (Infusionsdauer und Nachbeobachtung jeweils eine Stunde). Laut neuem Cochrane-Review Wirksamkeit zweifelhaft. Wenn überhaupt, sollte aufgrund des hohen örtlichen und zeitlichen Aufwandes für die Applikation das Mittel nur in Klinikambulanzen verabreicht werden.

▷ **Monoklonale Antikörper.**

- ▷ *Sotrovimab*, Casirivimab oder Tixagevimab sind gegen aktuelle Omikron-Varianten (wie BA.4/.5) unwirksam [10] und werden seit Verfügbarkeit von Paxlovid zunehmend selten eingesetzt. Einige Schwerpunktkliniken verabreichen monoklonale Antikörper ambulant.
- ▷ Zur *prophylaktischen Anwendung* und zur Behandlung zugelassen ist das gegen alle Omikron-Varianten wirksame **Tixagevimab/Cilgavimab** (Evusheld®). Ausnahmen: XBB.1 und XBB.1.5. Da eine Sequenzierung vor Therapiebeginn unrealistisch ist, spielen monoklonale Antikörper in der hausärztlichen Versorgung praktisch keine Rolle.

4. **Monitoring:**

- **Tägliche Pulsoxymetrie** empfohlen für Patienten > 65 Jahre und chronischen Vorerkrankungen (z.B. Immunsuppression, BMI > 35, Diabetes, laufende Krebstherapie, COPD, Rheumatoide Arthritis, Herz- bzw. Niereninsuffizienz). *Regelmäßige telefonische Befindenskontrolle* durch Hausarzt [11]. **Bei kontrolliert absinkenden Werten < 92% stationäre Einweisung erwägen, auch wenn subjektiv keine Atemnot besteht (sog. silent hypoxia).**

5. **Prophylaktische Maßnahmen**

▪ **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 [12, 13]. Dies trifft möglicherweise auch für Covid-19 zu, wobei neuere Metaanalysen explizit darauf hinweisen, **dass nicht Infektionen, sondern schwere Verläufe verhindert werden** [14-17].
- ▷ Auf dieser Grundlage erscheint es ratsam, *allen älteren Personen (insbesondere Altenheimbewohnern) prophylaktisch 1.000 (-2.000) IE/Tag zu empfehlen, was als Selbstmedikation nur wenige Cent pro Tag kostet.*
- ▷ Von der Gabe hoher Bolusgaben raten wir explizit ab [18].
- ▷ Bis auf seltene Ausnahmen ist eine *Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels nicht sinnvoll* - die Substitution (bis max. 4.000 IE/Tag) verursacht 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.

Literatur:

- [1] Ray S, Banerjee A, Swift A, et al. A robust COVID-19 mortality prediction calculator based on Lymphocyte count, Urea, C-Reactive Protein, Age and Sex (LUCAS) with chest X-rays. *Sci Rep* 2022; 12: 18220
- [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] 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
- [6] Tsang NNY, So HC, Cowling BJ, Leung GM, Ming Ip DK. Performance of saline and water gargling for SARS-CoV-2 reverse transcriptase PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 220014
- [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] Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med* 2022; 387: 468-470
- [11] 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
- [12] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583
- [13] 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
- [14] 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

[15] 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

[16] 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

[17] Subramanian S, Griffin G, Hewison M, et al. Vitamin D and COVID-19 - revisited. J Intern Med 2022; 292: 604–626

[18] 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.

Version 13, Stand: 1-02-2023

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