

Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion

bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19
(bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19)

Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut

Autoren: Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut (COVRIIN@rki.de)

An der Fachgruppe COVRIIN sind Vertreter der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) beteiligt. Das Ziel der Fachgruppe ist, Expertenwissen aus den Fachbereichen Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin bereitzustellen und komplexe Sachzusammenhänge in der Versorgung von COVID-19-Patienten interdisziplinär zu bewerten und zu kommentieren.

Die Übersicht verbindet die vorhandene Evidenz mit Expertenmeinung. Sie soll explizit nicht die aktuellen Leitlinien zu COVID-19 ersetzen ([113-001LGI S3 Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19 2021-10 1.pdf \(awmf.org\)](#); [053-054I S2e SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte 2021-12 1.pdf \(awmf.org\)](#)), sondern einen praktischen Überblick über mögliche Therapeutika mit Wertung durch die Fachgruppe („von Klinikern für Kliniker“) geben. Im Unterschied zu den Leitlinienempfehlungen werden durch die Fachgruppe nicht nur die peer-reviewed Publikationen, sondern auch Preprints und Pressemeldungen gewertet und kommentiert, um den Behandlern eine Orientierungshilfe durch die immer größere Landschaft der Therapeutika zu geben. Die Handlungsempfehlungen der Fachgruppe werden zusätzlich regelmäßig mit den Updates der Leitlinien in Bezug auf die vorliegende Evidenz abgeglichen und ggf. angepasst. So wird die Therapieübersicht als „lebendes Dokument“ im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen fortgeführt und ggf. kurzfristig aktualisiert.

Eine infektiologische Beratung kann bei Bedarf z.B. über die Autoren dieses Artikels über covriin@rki.de, oder das nächstgelegene Universitätsklinikum, infektiologische Zentrum (www.dgi-net.de) oder über ein Beratungsnetzwerk des STAKOB (www.rki.de/stakob-ibn) erfolgen.

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

Zusammenfassung der letzten Änderungen

Änderungen vom 12.09.2022:

Aktualisierung der Informationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) und Anpassung der Informationen zu Molnupiravir (Lagevrio®), Remdesivir (Veklury) und neutralisierenden monoklonalen Antikörpern Tixagevimab/Sotrovimab (Evusheld®) und Sotrovimab (Xevudy®). Anpassung der Grafik. Redaktionelle Überarbeitungen.

Änderungen vom 05.07.2022:

Ergänzung um Informationen zu Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), Ergänzung der Informationen zu Sotrovimab, Löschen der Informationen zu Casirivimab/Imdevimab, Anpassung der Grafik

Änderungen vom 03.05.2022:

Anpassung der Grafik, Aktualisierung der Informationen über Sotrovimab, redaktionelle Anpassung der Informationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), Molnupiravir und Remdesivir

Änderungen vom 29.03.2022:

Anpassung der Grafik, Aktualisierung der Informationen über Sotrovimab und Casirivimab/Imdevimab sowie im Abschnitt „Verfügbarkeit in Deutschland“ (Aktualisierung des Links zur *Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19*)

Änderungen vom 10.03.2022:

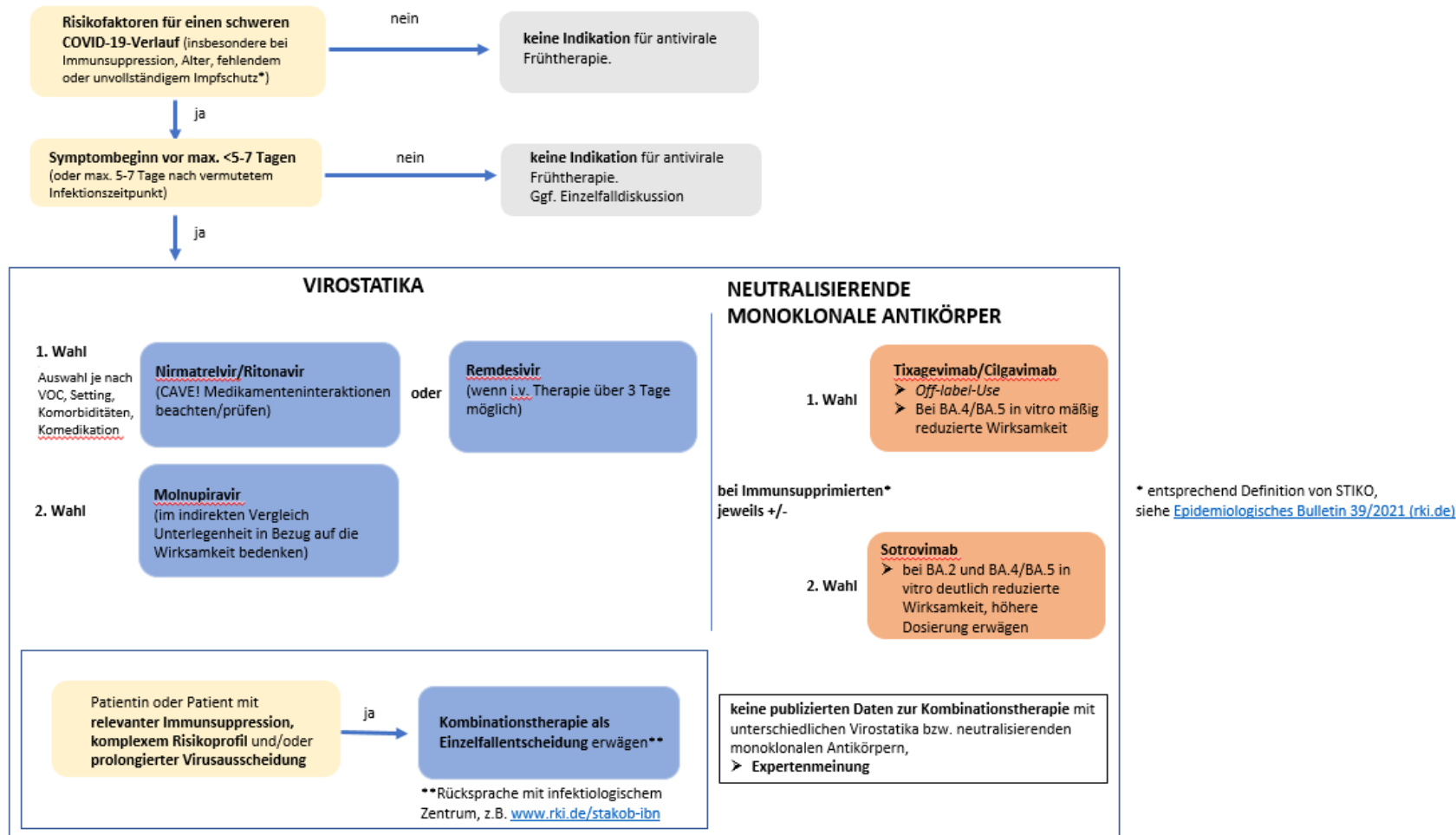
Redaktionelle Anpassung der Grafik, Korrektur der vorgegebenen Verabreichungszeit von monoklonalen Antikörpern

Änderungen vom 07.03.2022:

Aktualisierung der Informationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), Ergänzung der Informationen zu Molnupiravir, Remdesivir und Sotrovimab, Anpassung und redaktionelle Überarbeitung der Grafik

Vorschlag für den Entscheidungsprozess bei der Auswahl der antiviralen Therapie

(individuelle Abwägung der möglichen Therapieoptionen, bei Komplexen Fällen nach infektiologischer Beratung, s.o.):



Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
 Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

| | Virostatika | | | neutralisierende monoklonale Antikörper (mAb) | |
|--|--|---|---|--|---|
| | Nirmatrelvir/Ritonavir (N/r) (Paxlovid®) Inhibitor viraler Protease in Kombination mit Booster Ritonavir | Remdesivir (RDV) (Veklury®) Inhibitor viraler RNA-abhängiger RNA-Polymerase (RdRp) | Molnupiravir (MPV) (Lagevrio®) Inhibitor viraler RNA-abhängiger RNA-Polymerase (RdRp) | Sotrovimab (Xevudy®) neutralisierender monoklonaler Antikörper gegen Spike-Protein | Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) Kombination aus 2 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen Spike-Protein, mit modifiziertem Fc-Fragment und verlängerter Halbwertszeit (HWZ) |
| Relative Risikoreduktion (Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod, wenn nicht anders gekennzeichnet)* | <p>Ungeimpfte Personen: ≤3d seit Symptombeginn: 89% ≤5d seit Symptombeginn: 88%, NNT 18,9 (EPIC-HR Studie, andere Virusvarianten als Omikron)¹</p> <p>Geimpfte Personen: ≤5d seit Symptombeginn: 45%, NNT 15,3 (retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie; N=2.260, Endpunkt: Vorstellung in der Notaufnahme oder Hospitalisierung oder Tod)²</p> <p>Endpunkt schweres COVID-19 oder Tod (retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie; in der gesamten Kohorte (N= 180.351) 75.1% vollständig geimpft) ≤5d seit SARS-CoV-2-Nachweis: HR 0.54 (95% CI, 0.39 - 0.75)³</p> <p>≥60J (N=77.338) ≤5d seit SARS-CoV-2-Nachweis: HR 0.52 (95% CI, 0.36 - 0.73)³</p> | <p>Ungeimpfte Personen: ≤7d seit Symptombeginn: 87%, NNT 22 (PINETREE-Studie, andere Virusvarianten als Omikron. Kein Einfluss auf Mortalität berechenbar (in keiner der Vergleichsgruppen Tote)¹⁰</p> | <p>Ungeimpfte Personen: ≤5d seit Symptombeginn: 30%, NNT 33 (MOVE-OUT-Studie, andere Virusvarianten als Omikron)¹³</p> | <p>≤5d seit Symptombeginn: 79%, NNT 20 (COMET-ICE-Studie, andere Virusvarianten als Omikron)¹⁷</p> | <p>≤3d seit Symptombeginn: 88%, NNT 11 ≤5d seit Symptombeginn: 67%, NNT 14 ≤7d seit Symptombeginn: 50%, NNT 20 (TACKLE-Studie, andere Virusvarianten als Omikron)²⁴</p> |

NNT= Number Needed to Treat, entsprechend der teilnehmenden Studienpopulation und der zu diesem Zeitpunkt vorherrschenden Virusvariante

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|---|
| | Endpunkt Hospitalisierung bei ≥65J Patienten (retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie; ≥65J: N = 42.821, in der gesamten Kohorte (≥40J: N 109.254) 78% seropositiv): ≤5d seit SARS-CoV-2-Nachweis: HR 0.32 (95% CI, 0.17 - 0.63) ⁴ | | | | |
| Wirksamkeit gegen Omikron-VOC (in vitro Daten)** | ja ⁵ klinischer Vorteil auch in einer retrospektiven Beobachtungsstudie (Omikron BA.2) ⁶ | ja ⁵ | ja ⁵ klinischer Vorteil auch in einer retrospektiven Beobachtungsstudie (Omikron BA.2) ⁶ | ja, jedoch bei BA.2 und BA.4, BA.5 deutlich reduziert ¹⁸⁻²¹ | ja, jedoch bei BA.1 deutlich und bei BA.4, BA.5 mäßig reduziert ^{21, 21} |
| Zulassung | ja ⁷ Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln | ja ¹¹ 1) Patienten >12 Jahre und 40 kg mit einer Pneumonie, die Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn erfordert, sowie: 2) Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. | nein Empfehlung von EMA ¹⁴ <i>individueller Heilversuch</i> bei erwachsenen Patienten ohne O2-Pflichtigkeit | ja ²² Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O2-Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. | ja ²⁵ , aber nur für Präexpositionsprophylaxe (PrEP) von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Keine Zulassung für die Therapie (off-label use) |
| Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen | Nebenwirkungen (lt. Studie ¹): Dysgeusie (6 %), Diarrhoe (3 %), Kopfschmerzen (1 %) und Erbrechen Kontraindikationen ⁷ : • GFR<30 ml/min • schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) • Kontrolle der Leberwerte, | Nebenwirkungen ¹¹ : Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem Kontraindikationen ¹¹ : • ALT ≥ 5 x ULN, • GFR < 30 ml/min (keine Daten zur Akkumulation von Zusatzstoff (Betadex Sulfobutylether-Natrium)) | Nebenwirkungen (lt. Studie ¹³): Diarrhoe (3 %), Übelkeit (2 %) Embryo-/Teratogenität / potenziell Mutagenität ^{15, 16} • effektive Kontrazeption bis 4 Tage (Frauen) bzw. 3 Monate (Männer) nach Therapieende notwendig | Nebenwirkungen (lt. Studie) ¹⁷ : selten Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension • Gabe i.v.: 30 min Nachbeobachtung gemäß lokaler medizinischer Praxis | Nebenwirkungen <u>lt. TACKLE-Studie</u> ²⁴ : Kopfschmerzen (1%), lokale Reaktion an der Injektionsstelle (3%), kardiale Komplikationen (akuter Myokardinfarkt (<1%), plötzlicher Herztod (<1%) <u>Lt. Zulassungsstudie (PROVENT)</u> ²⁶ und Fachinformation ²⁶ : |

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|
| | <p>insbesondere bei vorbestehenden Lebererkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir: Dosisabhängige Hemmung („Booster“) und Metabolisierung über Cytochrom 450, v.a. Subenzymfamilie CYP3A4, in geringerem Maße CYP2D6. Dadurch vielen Wechselwirkungen zu erwarten (siehe z.B. https://covid19-druginteractions.org/, https://www.paxlovideducation.de/wechselwirkungs-check oder ein separates Dokument der FG COVRIIN)⁸, auch Wirkungsverlust von Paxlovid möglich • Kontraindiziert bei zahlreichen Medikamenten, z.B. zahlreiche Antiarrhythmika, Neuroleptika, Statine, Sedativa, Antikonvulsiva (siehe Fachinformation)⁷ | <p>mit nephrotoxischer Wirkung),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit; • Kontrolle Transaminasen und Nierenwerte vor und während der Therapie (siehe Fachinformation)¹¹ <p>Entsprechend der Stellungnahme der DGfN*** Einsatz bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und/oder Nierenersatztherapie als Einzelfallentscheidung zu diskutieren (sofern keine Leberinsuffizienz vorliegend)¹²</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Keine Anwendung bei Schwangeren, Stillenden oder bei Kindern¹⁴ • Wenig Daten bei Leberinsuffizienz, keine Daten bei GFR<30 ml/min | | <p>Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3 %), Überempfindlichkeit (1,0 %).</p> <p>In der Studie mehr schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse im Vgl. zu Placebo-Arm (0,7 % gegenüber 0,3 %), insbesondere koronare Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt) sowie thromboembolische Ereignisse (0,8 % gegenüber 0,6 %), v.a. bei Studienteilnehmern mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Ein kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung gemäß lokaler medizinischer Praxis |
| <p>Empfehlung für den Einsatz in der frühzeitigen Therapie (bei Patienten ohne zusätzlichen O2-Bedarf)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 1. Wahl (neben Remdesivir), da aktuell neutralisierende mAB wg. reduzierter (Sotrovimab, Tixagevimab/Cilgavimab) oder fehlender (Casirivimab/Imdevimab) Wirksamkeit gegen Omikron BA.5 keine Option darstellen (Einsatz von Sotrovimab bzw. Tixagevimab/Cilgavimab ggf. | <ul style="list-style-type: none"> • 1. Wahl (neben Nirmatrelvir/r), da aktuell neutralisierende mAB wg. reduzierter (Sotrovimab, Tixagevimab/Cilgavimab) oder fehlender (Casirivimab/Imdevimab) Wirksamkeit gegen Omikron BA.5 keine Option darstellen (Einsatz von Sotrovimab bzw. Tixagevimab/Cilgavimab ggf. | <ul style="list-style-type: none"> • 2. Wahl, nur falls Nirmatrelvir/r oder RDV keine Option darstellen (z.B. bei Kontraindikationen oder Risiko schwerwiegender Interaktionen unter Nirmatrelvir/r, bei Kontraindikationen zu RDV etc.) | <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz als Kombinationspartner zu Virostatika zu diskutieren (keine publizierten Daten) bei Infektionen bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation), die Immundefizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfvorsagen aufweisen | <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz als Kombinationspartner erster Wahl zu Virostatika zu diskutieren (Cave! Keine Zulassung für die Therapie, Finanzierung nur für die präEP geregelt; keine publizierten Daten) bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation), die |

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|
| | <p>als Kombinationspartner, siehe dort)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz nur wenn Arzneimittelwechselwirkungen unproblematisch (sonst Remdesivir oder als 2. Wahl Molnupiravir bevorzugen). • <u>Einsatz</u> bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation), die <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, ungeimpften/unvollständig geimpften sowie bei Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹ • <u>Therapiebeginn: innerhalb der ersten 5 Tage</u> nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5 Tagen nach vermutetem | <p>als Kombinationspartner, siehe dort)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Therapiealternative, falls Nirmatrelvir/r keine Option darstellt (z.B. bei Kontraindikationen oder Risiko schwerwiegender Interaktionen unter Nirmatrelvir/Ritonavir) und i.v.-Gabe über 3 Tage möglich ist (Cave! Keine Refinanzierung bei ambulanter Gabe) • <u>Einsatz</u> bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation)[#], die <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, ungeimpften/unvollständig geimpften sowie bei Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹ • <u>Therapiebeginn: innerhalb der ersten 7 Tagen</u> nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 7 Tagen nach vermutetem | <ul style="list-style-type: none"> • In der Wirksamkeit RDV und Nirmatrelvir/r unterlegen (kein direkter Vergleich) • Insbesondere bei sehr hohem/komplexem Risikoprofil alternative Therapien (Nirmatrelvir/r oder RDV, jeweils +/- mAB) bevorzugen • <u>Einsatz</u> bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation), die <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, ungeimpften/unvollständig geimpften sowie bei Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹ • <u>Therapiebeginn: innerhalb der ersten 5 Tagen</u> nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5 Tagen nach | <p>analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹</p> <p>und</p> <p>mit noch empfindlicher Virusvariante infiziert sind (bewiesen oder entsprechend der aktuellen epidemiologischen Lage), siehe separates Dokument der FG COVRIIN²³</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Therapiebeginn: innerhalb der ersten 5-7 Tagen</u> nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5-7 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion) • Bei späterem Einsatz (z.B. bei immunsupprimierten Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) nur bei Nachweis einer Seronegativität (keine publizierten Daten) • Bei reduzierter Wirksamkeit gegen vorherrschende oder nachgewiesene Virusvariante eine Dosiserhöhung erwägen (s. unten) | <p>Immundefizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen aufweisen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹</p> <p>und</p> <p>mit noch empfindlicher Virusvariante infiziert sind (bewiesen oder entsprechend der aktuellen epidemiologischen Lage), siehe separates Dokument der FG COVRIIN²³</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Therapiebeginn: innerhalb der ersten 5-7 Tagen</u> nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5-7 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion) • Bei späterem Einsatz (z.B. bei immunsupprimierten Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) nur bei Nachweis einer Seronegativität (keine publizierten Daten) |
|--|--|--|--|---|---|

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

| | | | | | |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---|
| | <p>Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorgfältige Prüfung der Komedikation (siehe auch separates Dokument der FG COVRIIN www.rki.de/covriin)⁸ • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit den mAb oder anderen Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren. | <p>Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit den mAb oder anderen Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren. <p>#betrifft die Indikation in der Frühtherapie. Einsatz entsprechend der Zulassung auch bei O2-Gabe (über 5 (max. 10) Tage) in ausgewählten Fällen zu diskutieren.</p> | <p>vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effektive Kontrazeption im Reproduktionsalter • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit den mAb oder anderen Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren, insbesondere wenn Therapie mit Nirmatrelvir/r oder RDV nicht möglich. | | |
| Dosierung und Therapiedauer | <p>(300 mg+100 mg) 2x/d p.o. über 5 Tage <u>Dosisreduktion:</u> bei GFR 30-59 ml/min: 2x (150 mg + 100 mg) p.o. Beginn ≤5 Tage nach Symptombeginn⁷</p> | <p>Tag 1: 1 x 200 mg/d i.v. Tag 2+3: 1 x 100 mg/d i.v. Dauer: 3 Tage Beginn ≤7 Tage nach Symptombeginn¹¹</p> | <p>800 mg 2x/d p.o. über 5 Tage Beginn ≤5 Tage nach Symptombeginn¹⁴</p> | <p>einmalig 500 mg i.v.²² Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn</p> <p>Bei <u>Infektion mit Virusvariante mit reduzierter Empfindlichkeit</u> (z.B. Omikron Subtyp BA.2)²³: Dosiserhöhung auf einmalig 1000mg i.v. erwägen und mit Virostatika kombinieren (Cave! <i>Off label use</i>, keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und keine direkten Sicherheitsdaten)</p> | <p>einmalig 300 mg/300 mg i.m. (jeweils 2 Vials je 150 mg Tixagevimab und 2 Vials je 150 mg Cilgavimab)²⁴ Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn</p> |
| Verfügbarkeit in Deutschland | <ul style="list-style-type: none"> • zentral beschafftes Medikament • verfügbar über den pharmazeutischen Großhandel | <ul style="list-style-type: none"> • die Restbestände des zentral beschafften Medikaments in ausgewählten Apotheken | <ul style="list-style-type: none"> • zentral beschafftes Medikament • verfügbar über den pharmazeutischen | <ul style="list-style-type: none"> • zentral beschafftes Medikament • in ausgewählten Apotheken verfügbar www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung | <p>über den Hersteller regulär verfügbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kostenübernahme nur für PrEP, siehe <i>Dritte Verordnung zur</i> |

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

| | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|
| | <p>nach ärztlicher Rezeptierung (BUND-PZN für Paxlovid®: 17 97 70 87)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lieferung über einen Boten möglich • Bevorratung bis zu 2 Therapieeinheiten in den öffentlichen Apotheken sowie bis zu 5 Therapieeinheiten in den Krankenhausapotheken, krankenhausversorgenden Apotheken sowie in den Arztpraxen möglich • Patientenaufklärung (auch telefonisch) erforderlich, Abgabe des Dokumentes „Hinweise für den Anwendenden“ in Papierform (z.B. durch den Boten) • Unerwünschte Ereignisse sind unter BfArM - Risiken melden zu melden • Erforderliche Dokumente und genannte Informationen siehe www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung sowie KBV - Antivirale Arzneimitteltherapie • gesetzliche Regelung: <i>Zweite Verordnung zur Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung vom 22.12.2021</i> BAnz AT 23.12.2021 V1.pdf (bundesanzeiger.de) sowie <i>Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und</i> | <p>verfügbar www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschaffung auf dem regulären Weg möglich • Derzeit keine Regelung der Refinanzierung einer ambulanten Therapie | <p>Großhandel nach ärztlicher Rezeptierung (BUND-PZN für Lagevrio®: 17 93 60 94)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lieferung über einen Boten möglich • Patientenaufklärung (auch telefonisch) erforderlich, Abgabe des Dokumentes „Hinweise für den Anwendenden“ in Papierform (z.B. durch den Boten) sowie das durch den Großhandel bei Anlieferung zur Verfügung gestellte Begleitschreiben der Fa. MSD mit Kontakthinweisen • Unerwünschte Ereignisse sind unter BfArM - Risiken melden zu melden • Erforderliche Dokumente und genannte Informationen siehe www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung sowie KBV - Antivirale Arzneimitteltherapie • gesetzliche Regelung: <i>Zweite Verordnung zur Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung vom 22.12.2021</i> BAnz AT 23.12.2021 V1.pdf (bundesanzeiger.de) sowie <i>Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Gabe ambulant oder in gemeldeten Kliniken/ Krankenhäusern möglich, www.rki.de/mak-plz-tool • gesetzliche Regelung: <i>Bekanntmachung der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19</i> BAnz AT 04.04.2022 B3.pdf (bundesanzeiger.de), weitere Informationen: www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung | <p><i>Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung</i> Dritte Verordnung SARS-CoV-2 25.05.22.pdf (rki.de)</p> |
|--|---|---|--|--|--|

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 BAnz AT 04.04.2022 B3.pdf (bundesanzeiger.de) | | gegen COVID-19 BAnz AT 04.04.2022 B3.pdf (bundesanzeiger.de) | | |
|--|--|--|--|--|--|

*meistens keine Daten zu Immunsupprimierten Patienten (in den Studien nicht oder nur zum sehr geringen Anteil eingeschlossen)

** überwiegend in-vitro Daten

*** Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Literatur:

- ¹ Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub ahead of print. PMID: 35172054.
- ² Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19, Clinical Infectious Diseases, 2022; ciac673, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac673>
- ³ Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients, Clinical Infectious Diseases, 2022; ciac443, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac443>
- ⁴ Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med. 2022 Aug 24. doi: 10.1056/NEJMoa2204919. Epub ahead of print. PMID: 36001529.
- ⁵ Vangeel L, De Jonghe S, Maes P et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. This version posted December 28, 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.27.474275> bioRxiv preprint. (zuletzt aufgerufen am 05.07.2022)
- ⁶ Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, et al. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2022 Aug 24:S1473-3099(22)00507-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2. Epub ahead of print. PMID: 36029795; PMCID: PMC9401976.
- ⁷ [BfArM - Homepage - Fachinformation zu Paxlovid® \(Nirmatrelvir + Ritonavir\) für Angehörige der medizinischen Fachkreise \(Stand 19.08.2022\)](#) _ (zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)
- ⁸ Fachgruppe COVRIIN: Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir), [Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® \(Nirmatrelvir/Ritonavir\) \(rki.de\)](#) (zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)
- ⁹ Beschluss der STIKO zur 15. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung Epidemiologisches Bulletin 01/2022 (rki.de) online vorab veröffentlicht am 17.12.2021 (Zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)
- ¹⁰ Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2021 Dec 22. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub ahead of print. PMID: 34937145.
- ¹¹ Remdesivir- European Medical Agency (EMA) Product Information https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen 31.08.2022)
- ¹² Deutsche Gesellschaft für Nephrologie: Anwendung von Remdesivir bei hochgradiger Niereninsuffizienz (Stand 22.10.2020) <https://www.dgfn.eu/anwendung-von-remdesivir-bei-hochgradiger-niereninsuffizienz.html> (zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)
- Sie haben Fragen?** Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

¹³ Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of COVID19 in Nonhospitalized Patients. NEJM: 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044

¹⁴ EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. [EMA issues advice on use of Lagevrio \(molnupiravir\) for the treatment of COVID-19 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) (zuletzt aufgerufen 31.08.2022)

¹⁵ Zhou, S, CS Hill, S Sarkar, et, 2021, β -d-N4-Hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells, The Journal of infectious diseases, 224(3):415-419

¹⁶ Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorized product Lagevrio (molnupiravir). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf (zuletzt aufgerufen 05.07.2022)

¹⁷ Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al; COMET-ICE Investigators. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706189.

¹⁸ [Variant Therapeutic in vitro Activity Visualization \(nih.gov\)](#) <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity> (zuletzt aufgerufen am 05.07.2022)

¹⁹ Iketani, S. et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4> (2022).

²⁰ Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, et al; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. Lancet Infect Dis. 2022 Jun 8:S1473-3099(22)00365-6. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00365-6. Epub ahead of print. PMID: 35690075; PMCID: PMC9179126.

²¹ Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. Nature. 2022 Aug;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35714668; PMCID: PMC9385493.

²² Xevudy <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy#authorisation-details-section> Stand 16.12.2021 (zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)

²³ [Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante \(rki.de\)](#) (zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)

²⁴ Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al; TACKLE study group. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022 Jun 7:S2213-2600(22)00180-1. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1. Epub ahead of print. PMID: 35688164; PMCID: PMC9173721.

²⁵ Evusheld <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld> Stand 30.03.2022 (zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 12.09.2022; DOI 10.25646/9691.8

²⁶ Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35443106; PMCID: PMC9069994.

²⁷ Evusheld- Fachinformation https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/evusheld-produktinformation.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (zuletzt aufgerufen am 31.08.2022)