

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)

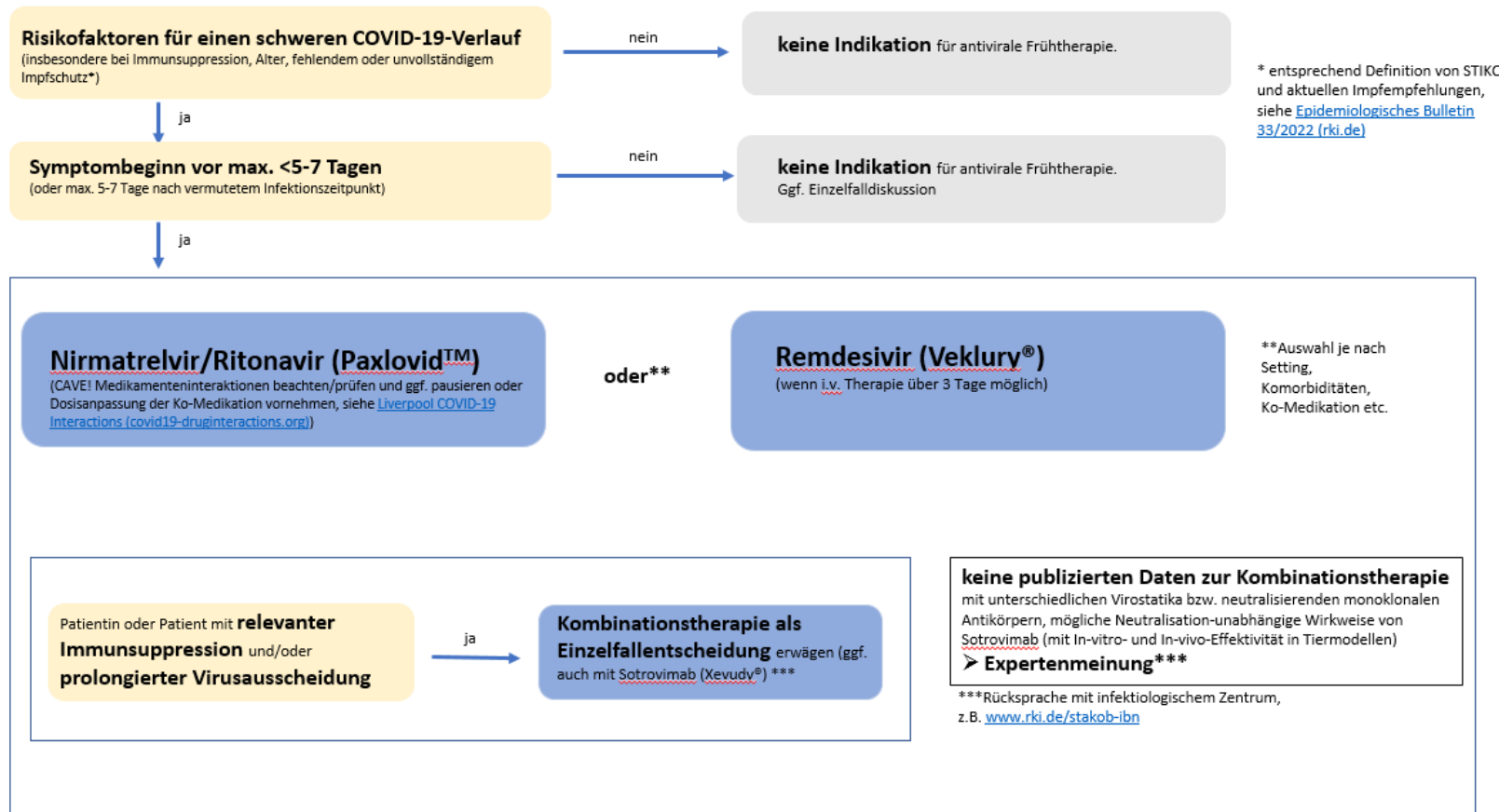
An der Fachgruppe COVRIIN sind Vertreter der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) 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 ([AWMF Leitlinienregister](#)), 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.

Vorschlag für den Entscheidungsprozess bei der Auswahl der antiviralen Therapie

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



Weitere Informationen:

Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte: [COVID-19-Therapieempfehlungen: \(dgiin.de\)](https://www.dgiin.de)

Interaktive Checkliste für den Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™): [Nirmatrelvir/Ritonavir \(Paxlovid™\) \(dgiin.de\)](https://www.dgiin.de)

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: 20.11.2023; DOI 10.25646/9691.16

	Virostatika		Neutralisierende monoklonale Antikörper	
	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir (N/r) (Paxlovid™) Inhibitor viraler Protease in Kombination mit Booster Ritonavir</p>	<p>Remdesivir (RDV) (Veklury®) Inhibitor viraler RNA-abhängiger RNA-Polymerase (RdRp)</p>	<p>Sotrovimab (Xevudy®) neutralisierender monoklonaler Antikörper gegen Spike-Protein</p> <p>CAVE! - aktuell nur als Einzelfallentscheidung - (relevant reduzierte Neutralisation von mehreren Omikron-Sublinien und rekombinante Varianten, aber evtl. Neutralisation-unabhängige Effekte)</p>	<p>Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) Kombination aus 2 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen Spike-Protein, mit modifiziertem Fc-Fragment und verlängerter Halbwertszeit (HWZ)</p> <p>CAVE! - aktuell nicht empfohlen - (relevant reduzierte In-vitro-Wirksamkeit gegen mehrere Omikron-Sublinien und rekombinante Varianten)</p>
Klinische Wirksamkeitsdaten:	<p><u>EPIC-HR Studie (RCT)</u>¹¹: ungeimpfte Personen, andere Virusvarianten als Omikron</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤3d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 89%, ≤5d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 88%, NNT 18,9 <p><u>Retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie</u>²: geimpfte Personen, überwiegend Omikron-VOC, N=2.260</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt: Vorstellung in der Notaufnahme oder Hospitalisierung oder Tod: ≤5d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 45%, NNT 15,3 <p><u>Retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie</u>³: in der gesamten Kohorte (N= 180.351) 75.1% vollständig geimpft)</p>	<p><u>PINETREE-Studie (RCT)</u>¹²: ungeimpfte Personen, andere Virusvarianten als Omikron.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤7d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 87%, NNT 22 • Kein Einfluss auf Mortalität berechenbar (in keiner der Vergleichsgruppen Tote) <p><u>Retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie</u>¹³: N=82 (RDV) vs. N=90 (Kontrolle); geimpfte Personen: 83% (RDV) vs. 65% (Kontrolle), Immunsuppression: 64% (RDV) vs. 73% (Kontrolle), Omikron-VOC (B.1.1.529)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung oder Vorstellung in der Notaufnahme: ≤7d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 52,8%, NNT 8,1 (11% vs. 23,3%, OR 0,41, 95% CI 0,17-0,95) 	<p><u>COMET-ICE-Studie (RCT)</u>¹⁵: ungeimpfte Personen, andere Virusvarianten als Omikron</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤5d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 79%, NNT 20 <p><u>Retrospektive Beobachtungsstudie OpenSAFELY</u>¹⁶: 87,6% mind. 3fach geimpft, Omikron BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung oder Tod bis d28: geringeres Risiko im Vergleich zu Molnupiravir (HR 0,50, 95% CI, 0,33-0,88, p=0,014) <p><u>Retrospektive Beobachtungsstudie OpenSAFELY</u>¹⁷: 93% mind. 3-fach geimpft, Omikron BA.2/BA.5/BQ.1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung oder Tod bis d28: vergleichbares Risiko im Vergleich zu Paxlovid (HR = 0,89, 95% CI: 0,48-1,63; P = 0,698) 	<p><u>TACKLE-Studie (RCT)</u>³¹: ungeimpfte Personen, andere Virusvarianten als Omikron)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤3d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 88%, NNT 11; ≤5d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 67%, NNT 14; ≤7d seit Symptombeginn: relative Risikoreduktion 50%, NNT 20

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: 20.11.2023; DOI 10.25646/9691.16

	<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt schweres COVID-19 oder Tod: $\leq 5d$ seit SARS-CoV-2-Nachweis: HR 0.54 (95% CI, 0.39 - 0.75) $\geq 60j$ (N=77.338) und $\leq 5d$ seit SARS-CoV-2-Nachweis: HR 0.52 (95% CI, 0.36 - 0.73) <p><u>Retrospektive Kohorten-</u> <u>Beobachtungsstudie Clalit</u>⁴: Omicron-VOC; $\geq 65j$: N = 42.821, in der gesamten Kohorte ($\geq 40j$): N=109.254) 78% seropositiv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung bei $\geq 65j$ Patienten und $\leq 5d$ seit SARS-CoV-2-Nachweis: HR 0.32 (95% CI 0.17 - 0.63) <p><u>Retrospektive Kohorten-</u> <u>Beobachtungsstudie</u>: Vorherrschen der Omikron-VOC; N=62.324; 59% mit Impfung-Booster</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung oder Tod: HR 0.63 (95% CI, 0.59-0.68) <p><u>Retrospektive Kohorten-</u> <u>Beobachtungsstudie</u>⁶: Vorherrschen der Omikron-VOC; N=6866; 73-98% geimpft (je nach untersuchter Kohorte):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt all-cause Mortalität oder notfallmäßige Hospitalisierung innerhalb von 28d: <ul style="list-style-type: none"> - Signifikante relative Risikoreduktion bei schwer oder moderat immunsupprimierten Personen (Studiendefinition): [RD]: -2.5%, 95% CI, -4.8% bis -0.2% bzw. [RD]: -1.7%; 95% CI, -2.9% bis -0.5%; - Statistisch nicht signifikante Risikoreduktion bei nicht-immunsupprimierten Personen mit anderen Risikofaktoren [RD]: -1.3%, 95% CI, -2.8% bis 0.1% 		
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

In-vitro-Wirksamkeit gegen Omikron-VOC **	ja⁷ klinischer Vorteil auch in retrospektiven Beobachtungsstudien ^{2-6, 8}	ja⁷ klinischer Vorteil auch in retrospektiven Beobachtungsstudien ¹³	deutlich reduzierte bis nicht vorhandene Neutralisationskapazität¹⁸⁻²⁷ Fc-abhängige Mechanismen mit In-vitro- und In-vivo-Effektivität (Tiermodelle) ²⁸	deutlich reduzierte bis nicht vorhandene Neutralisationskapazität¹⁸⁻²⁷
Zulassung	ja⁹ Therapie bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	ja¹⁴ 1) Therapie von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit COVID-19-Pneumonie und zusätzlicher Sauerstoffgabe (Low-Flow, High-Flow oder nicht-invasive Beatmung) sowie: 2) Therapie bei Erwachsenen und Kindern ≥ 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	ja²⁹ Therapie bei Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O ₂ -Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	ja³² 1) Präexpositionsprophylaxe (PrEP) von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ⁵ . sowie: 2) Therapie bei Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O ₂ -Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ⁵ basierend auf den Ergebnissen der PROVENT-Studie ³³
Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen	Nebenwirkungen (lt. Studie ¹): Dysgeusie (6 %), Diarrhoe (3 %), Kopfschmerzen (1 %) und Erbrechen Kontraindikationen⁹: <ul style="list-style-type: none"> GFR < 30 ml/min schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) <ul style="list-style-type: none"> Kontrolle der Leberwerte, insbesondere bei vorbestehenden Lebererkrankungen Ritonavir: Dosisabhängige Hemmung („Booster“) und Metabolisierung über Cytochrom P450, v.a. Subenzymfamilie CYP3A4, in geringerem Maße CYP2D6. Dadurch viele Wechselwirkungen zu erwarten (siehe z.B. https://covid19-druginteractions.org/, https://www.paxlovideducation.de/wec) 	Nebenwirkungen¹⁴: Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem Kontraindikationen¹⁴: <ul style="list-style-type: none"> ALT $\geq 5 \times$ ULN (Kontrolle Transaminasen vor und während der Therapie) Überempfindlichkeit Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung , einschließlich dialysepflichtigen Patienten, ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich (Cave! Begrenzte Sicherheitsdaten). Der Zeitpunkt der Verabreichung von Remdesivir ist unabhängig von einer Dialyse (Details: siehe Fachinformation) ¹⁴ .	Nebenwirkungen (lt. Zulassungsstudie) ¹⁵ : selten Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension <ul style="list-style-type: none"> Gabe i.v.: 30 min. Nachbeobachtung gemäß lokaler medizinischer Praxis 	Nebenwirkungen lt. TACKLE-Studie ³¹ : Kopfschmerzen (1%), lokale Reaktion an der Injektionsstelle (3%), kardiale Komplikationen (akuter Myokardinfarkt (<1%), plötzlicher Herztod (<1%) lt. Fachinformation ³² : Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3 %), Überempfindlichkeit (1,0 %). In der PROVENT-Studie ³³ 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.

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: 20.11.2023; DOI 10.25646/9691.16

	<p>hswirkungs-check oder ein separates Dokument der FG COVRIIN)¹⁰ und das Online-Tool: Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) (dgiin.de), auch Wirkungsverlust von Paxlovid möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei zahlreichen Medikamenten, z.B. zahlreiche Antiarrhythmika, Neuroleptika, Statine, Sedativa, Antikonvulsiva (siehe Fachinformation)⁹ • Ritonavir: Theoretisches Risiko für Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitor Ritonavir bei unbehandelter oder unkontrollierter HIV-1-Infektion⁷ 			<p>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) • Einsatz nur wenn Arzneimittelwechselwirkungen unproblematisch (sonst Remdesivir bevorzugen) • Einsatz 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 Impfversagen 	<ul style="list-style-type: none"> • 1. Wahl (neben Nirmatrelvir/r) • 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) • Einsatz bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O₂-Supplementation)[#], die • ≥ 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Als Einzelfallentscheidung, z.B. als Kombinationspartner zu Virostatika bei ausgeprägter humoraler Immundefizienz als zu diskutieren (z.B. bei Zustand nach Organ- oder Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution), (Cave! <i>Off label use</i>, keine klinischen Daten zu Kombinationstherapie) • Infektiologische Beratung empfohlen (z.B. www.rki.de/stakob-ibn). 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der reduzierten oder fehlenden Wirksamkeit gegen die derzeit zirkulierenden und vorherrschenden Sublinien der Omikron-Variante ist aktuell von einer Therapie mit Tixagevimab/Cilgavimab abzuraten • Bzgl. PrEP wird auf die aktuelle Stellungnahme der STIKO verwiesen³⁴

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: 20.11.2023; DOI 10.25646/9691.16

	<p>analog der STIKO-Impfempfehlungen¹¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiebeginn: innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion) • Sorgfältige Prüfung der Ko-Medikation (siehe https://covid19-druginteractions.org/) • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit anderen Virostatika oder ggf. mit den mAb, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) als Einzelfallentscheidung zu diskutieren. 	<p>Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen¹¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiebeginn: innerhalb der ersten 7 Tagen nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 7 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion) • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit anderen Virostatika oder ggf. mit den mAb, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) als Einzelfallentscheidung 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>Dosierung und Therapiedauer</p>	<p>(300 mg Nirmatrelvir + 100 mg Ritonavir) 2x/d p.o. über 5 Tage</p> <p><u>Dosisreduktion:</u> bei GFR 30-59 ml/min: (150 mg Nirmatrelvir + 100 mg Ritonavir) 2x/d p.o. über 5 Tage</p> <p>Bei GFR <30 ml/min grundsätzlich kontraindiziert. In Einzelfällen, nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und Beratung ggf. in angepasster Dosis (siehe z.B. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid): What Prescribers and Pharmacists Need to Know)</p>	<p><u>Erwachsene und Kinder ≥40 kg KG:</u> Tag 1: 1 x 200 mg/d i.v. ab Tag 2: 1 x 100 mg/d i.v.</p> <p><u>Kinder ≥4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥3 kg KG und <40 kg KG</u> (nur bei COVID-19-Pneumonie und zusätzlicher Sauerstoffgabe (siehe Zulassungsstatus): Tag 1: 1x 5 mg/kg KG i.v. ab Tag 2: 1 x 2,5 mg/kg KG i.v. Dauer: 3 Tage (Frühtherapie) bzw. 5-(max. 10) Tage bei COVID-19-Pneumonie und zusätzlicher Sauerstoffgabe</p>	<p>Lt. Zulassung²⁹: einmalig 500 mg i.v.</p> <p>Bei <u>Infektion mit Virusvariante mit reduzierter Empfindlichkeit⁸:</u> Dosiserhöhung erwägen (Cave! <i>Off label use</i>, keine klinischen Daten zur Wirksamkeit, aber gute Tolerabilität in Dosierung bis 2000mg (COMET-TAIL-Substudie)³⁰</p> <p>Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn</p>	<p>Lt. Zulassung (Therapie)³²: einmalig 300 mg/300 mg i.m. (jeweils 2 Vials je 150 mg Tixagevimab und 2 Vials je 150 mg Cilgavimab), Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn</p> <p>Cave! Einsatz in Therapie aktuell nicht empfohlen</p>

	<p>- Ontario COVID-19 Science Advisory Table (covid19-sciencetable.ca))</p> <p>Die Tabletten sind nicht dosisgleich teilbar und sollten als Ganzes geschluckt werden. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Verabreichung in zerkleinerter Form, z.B. über eine Magensonde/PEG vor.</p> <p>Beginn \leq 5 Tage nach Symptombeginn⁹</p>	<p>Beginn \leq 7 Tage nach Symptombeginn¹⁴</p>		
<p>Verfügbarkeit in Deutschland</p>	<ul style="list-style-type: none"> zentral beschafftes Medikament verfügbar über den pharmazeutischen Großhandel nach ärztlicher Rezeptierung (BUND-PZN für Paxlovid®: 17 97 70 87 für personenbezogene ärztliche Verschreibungen; 18 26 89 38 für Bestellungen ohne Versichertenbezug), Patientenaufklärung (auch telefonisch) erforderlich, Abgabe des Dokumentes „Hinweise für den Anwendenden“ in Papierform (z.B. durch den Boten) Bevorratung bis zu 20 Therapieeinheiten in den öffentlichen Apotheken und bis zu 50 Therapieeinheiten in den Krankenhausapotheken und krankenhausversorgenden Apotheken möglich. Je Arztpraxis/Krankenhaus dürfen direkt bis zu fünf Packungen vorgehalten werden. Zugelassene vollstationäre Pflegeeinrichtungen dürfen bewohnerzahlabhängig bis zu fünf (bzw. bei einer Anzahl von über 150 Bewohnerinnen und Bewohnern bis zu zehn) Packungen Paxlovid™ ohne Verschreibung von der die Einrichtung in der Regel versorgenden Apotheke beziehen und bevorraten 	<ul style="list-style-type: none"> Beschaffung auf dem regulären Weg möglich Derzeit keine Regelung der Refinanzierung einer ambulanten Therapie Kostenerstattung für die Therapie bei stationärer Verabreichung; bislang nicht allgemein geregelt (NUB notwendig) 	<ul style="list-style-type: none"> Beschaffung auf dem regulären Weg möglich 	<ul style="list-style-type: none"> über den Hersteller regulär verfügbar Die Kosten für die Verordnung als PrEP übernehmen seit dem 8. April 2023 die gesetzlichen Krankenkassen. Verordnungen für Privatpatienten erfolgen auf einem Privatrezept (siehe https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/97/VO.html).

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: 20.11.2023; DOI 10.25646/9691.16

	<ul style="list-style-type: none"> • Details siehe BfArM - Arzneimittelinformationen - Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid® • Unerwünschte Ereignisse sind unter BfArM - Risiken melden zu melden • Die Kosten für die Verordnung übernehmen seit dem 8. April 2023 die gesetzlichen Krankenkassen. Verordnungen für Privatpatienten erfolgen auf einem Privatrezept (siehe https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/97/VO.html). 			
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

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

** überwiegend in-vitro Daten

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 Lin DY, Abi Fadel F, Huang S et al. Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections. JAMA Netw Open. 2023 Sep 5;6(9):e2335077. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35077. PMID: 37733342; PMCID: PMC10514733.

⁶ Dormuth CR, Kim JD, Fisher A, et al. Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 Mortality and Hospitalization Among Patients With Vulnerability to COVID-19 Complications. JAMA Netw Open. 2023 Oct 2;6(10):e2336678. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36678. PMID: 37782496; PMCID: PMC10546233.

⁷ Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Res. 2022 Feb;198:105252. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105252. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085683; PMCID: PMC8785409.

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: 20.11.2023; DOI 10.25646/9691.16

⁸ Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1213-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01586-0. PMID: 36216007; PMCID: PMC9539539.

⁹ [BfArM - Homepage - Fachinformation zu Paxlovid® \(Nirmatrelvir + Ritonavir\) für Angehörige der medizinischen Fachkreise \(Stand 31.10.2022\)](#) . (zuletzt aufgerufen am 15.11.2023)

¹⁰ Fachgruppe COVRIIN: Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir), [Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® \(Nirmatrelvir/Ritonavir\) \(rki.de\)](#) (zuletzt aufgerufen am 15.11.2023)

¹¹ 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 15.11.2023)

¹² 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.

¹³ Piccicacco N, Zeitler K, Ing A, et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Sep 30;77(10):2693-2700. doi: 10.1093/jac/dkac256. PMID: 35913836; PMCID: PMC9384598.

¹⁴ Remdesivir- European Medical Agency (EMA) Product Information https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 06.11.2023)

¹⁵ 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.

¹⁶ Zheng B, Green ACA, Tazare J, et al. Comparative effectiveness of sotrovimab and molnupiravir for prevention of severe covid-19 outcomes in patients in the community: observational cohort study with the OpenSAFELY platform. *BMJ*. 2022 Nov 16; 379:e071932. doi: 10.1136/bmj-2022-071932. PMID: 36384890; PMCID: PMC9667468.

¹⁷ Zheng B, Tazare J, Nab L, et al; OpenSAFELY Collaborative. Comparative effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised high-risk patients during Omicron waves: observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Oct 8; 34:100741. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100741. PMID: 37927438; PMCID: PMC10624988.

¹⁸ Variant Therapeutic in vitro Activity Visualization (nih.gov) <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity> (zuletzt aufgerufen am 15.11.2023)

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

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.

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: 20.11.2023; DOI 10.25646/9691.16

- ²² Cao Y, Jian F, Wang J, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *Nature*. 2023 Feb;614(7948):521-529. doi: 10.1038/s41586-022-05644-7. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36535326; PMCID: PMC9931576.
- ²³ Sheward D, Kim C, Fischbach J et al. Omicron sublineage BA.2.75.2 exhibits extensive escape from neutralizing antibodies. *Lancet Infect Dis*, October 13, 2022, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00663-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00663-6)
- ²⁴ Takashita E, Yamayoshi S, Halfmann P et al. In Vitro Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariant BA.4.6. *NEJM*, This version was posted November 16, 2022, DOI: 10.1056/NEJMc2211845
- ²⁵ Arora P, Kempf A, Nehlmeier I et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*, November 18, 2022, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00733-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00733-2)
- ²⁶ Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med*. 2022 Dec 7:NEJMc2214302. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub ahead of print. PMID: 36476720; PMCID: PMC9749618.
- ²⁷ [ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) (zuletzt aufgerufen am 15.11.2023)
- ²⁸ Addetia A, Piccoli L, Case JB, et al. Neutralization, effector function and immune imprinting of Omicron variants. *Nature*. 2023 Sep;621(7979):592-601. doi: 10.1038/s41586-023-06487-6. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37648855; PMCID: PMC10511321.
- ²⁹ Xevudy <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy#authorisation-details-section> (zuletzt aufgerufen am 15.11.2023)
- ³⁰ Moya J, Temech M, Parra S, et al. Safety, Virology, Pharmacokinetics, and Clinical Experience of High-Dose Intravenous Sotrovimab for the Treatment of Mild to Moderate COVID-19: An Open-Label Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Jul 10;10(7):ofad344. doi: 10.1093/ofid/ofad344. PMID: 37520411; PMCID: PMC10372714.
- ³¹ 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.
- ³² Evusheld- Fachinformation https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 15.11.2023)
- ³³ 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.
- ³⁴ Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Aktualisierung der Empfehlung zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/o8_23.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt aufgerufen am 15.11.2023)

Zusammenfassung der letzten Änderungen

Änderungen vom 20.11.2023: Aktualisierung der Informationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Wirksamkeitsdaten, Verfügbarkeit), Remdesivir (Einsatz bei Niereninsuffizienz) und Sotrovimab (Formulierung der Empfehlung). Entfernung der Informationen zu Molnupiravir. Aktualisierung der Grafik. Überprüfung und Ergänzung der Literatur.

Änderungen vom 22.03.2023: Korrektur der Empfehlung für den Einsatz von Paxlovid in der frühzeitigen Therapie (Verweis auf Molnupiravir als 2. Wahl gelöscht). Redaktionelle Anpassung.

Änderungen vom 16.03.2023:
Aktualisierung der Informationen zu Sotrovimab und Molnupiravir, Aktualisierung der Grafik. Ergänzung der Literatur. Redaktionelle Anpassungen.

Änderungen vom 27.01.2023:
Aktualisierung im Abschnitt „Verfügbarkeit in Deutschland“

Änderungen vom 05.01.2023:
Aktualisierung der Informationen zu Remdesivir (Zulassungsstatus, klinische Wirksamkeitsdaten), Ergänzung der Informationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) (Dosierung und Therapiedauer, Kontraindikationen), Aktualisierung der Literatur, Ergänzung der Hinweise zur Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern

Änderungen vom 22.11.2022:
Aktualisierung der Informationen zu Remdesivir (Zulassungsstatus), Überarbeitung der Hinweise zum Einsatz sowie Aktualisierung und Ergänzung der Informationen zu Medikamentenverfügbarkeit in Deutschland. Redaktionelle Anpassungen.

Änderungen vom 14.10.2022:
Aktualisierung der Informationen zu Tixagevimab/Cilgavimab (Zulassungsstatus) sowie zu Molnupiravir (Wirksamkeitsdaten). Redaktionelle Anpassungen.

Änderungen vom 27.09.2022:
Anpassung der Grafik, redaktionelle Anpassungen.

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