

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)

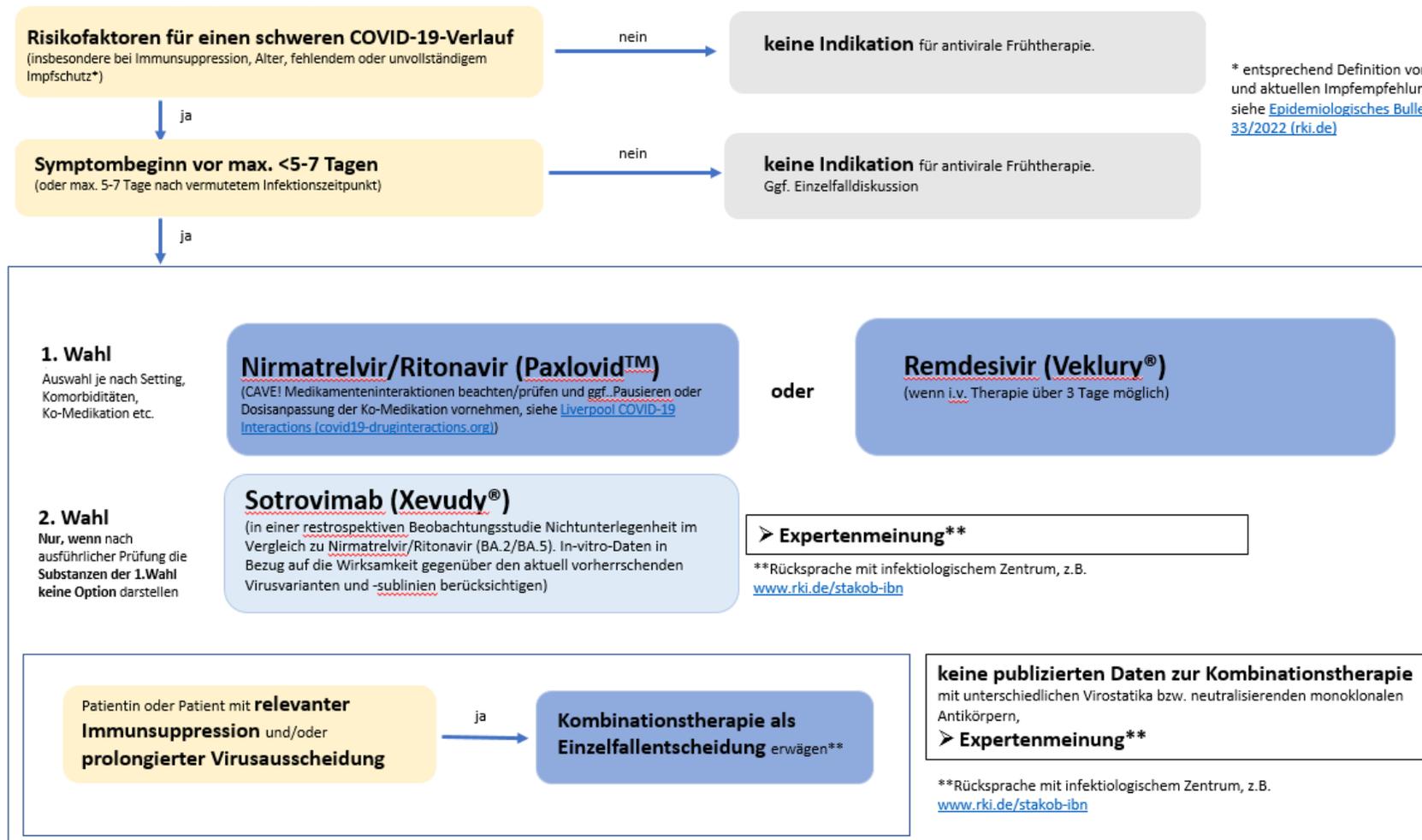
An der Fachgruppe COVRIIN sind Vertreter der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB)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



* entsprechend Definition von STIKO und aktuellen Impfpfehlungen, siehe [Epidemiologisches Bulletin 33/2022 \(rki.de\)](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/2022/33/2022_rki.de.html)

Weitere Informationen:

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

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

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

	Virostatika			neutralisierende monoklonale Antikörper (mAb)	
	<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>Molnupiravir (MPV) (Lagevrio®) Inhibitor viraler RNA-abhängiger RNA-Polymerase (RdRp)</p> <p style="text-align: center;">CAVE! - aktuell nicht empfohlen (negative Nutzen-Risiko-Bewertung) -</p>	<p>Sotrovimab (Xevudy®) neutralisierender monoklonaler Antikörper gegen Spike-Protein</p>	<p>Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) Kombination aus 2 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen Spike-Protein, mit modifiziertem Fc-Fragment und verlängerter Halbwertszeit (HWZ)</p> <p style="text-align: center;">CAVE! - aktuell nicht empfohlen - (relevant reduzierte In-vitro-Wirksamkeit gegen mehrere Omikron-Sublinien)</p>
Klinische Wirksamkeitsdaten:	<p><u>EPIC-HR Studie (RCT), ungeimpfte Personen</u>, andere Virusvarianten als Omikron¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Risikoreduktion für den Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤3d seit Symptombeginn: 89%, ≤5d seit Symptombeginn: 88%, NNT 18,9 <p><u>Retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie: geimpfte Personen</u>, überwiegend Omikron-VOC, N=2.260²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Risikoreduktion für den Endpunkt: Vorstellung in der Notaufnahme oder Hospitalisierung oder Tod: ≤5d seit Symptombeginn: 45%, NNT 15,3 	<p><u>PINETREE-Studie (RCT), ungeimpfte Personen</u>, andere Virusvarianten als Omikron. Kein Einfluss auf Mortalität berechenbar (in keiner der Vergleichsgruppen Tote)¹⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Risikoreduktion für den Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤7d seit Symptombeginn: 87%, NNT 22 <p><u>Retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie;</u> N=82 (RDV) vs. N=90 (Kontrolle); geimpfte Personen 83% (RDV) vs. 65% (Kontrolle), Immunsuppression: 64% (RDV)</p>	<p>Insgesamt negative Bewertung der CHMP der EMA bzgl. des Nutzen-Risiko-Verhältnisses¹⁹</p> <p><u>Ergebnisse einzelner Studien:</u></p> <p><u>MOVE-OUT-Studie (RCT), ungeimpfte Personen</u>, andere Virusvarianten als Omikron¹⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Risikoreduktion für den Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤5d seit Symptombeginn: 30%, NNT 33 <p><u>Open-label PANORAMIC-Studie,</u> MPV vs. usual care, geimpfte Personen, überwiegend ≤65j¹⁷</p>	<p><u>COMET-ICE-Studie (RCT), ungeimpfte Personen</u>, andere Virusvarianten als Omikron²¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Risikoreduktion für den Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤5d seit Symptombeginn: 79%, NNT 20 <p><u>Retrospektive Beobachtungsstudie OpenSAFELY,</u> 87,6% mind. 3fach geimpft, Omikron BA.1²²</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>Pre-Print Publikation der retrospektiven Beobachtungsstudie</u></p>	<p><u>TACKLE-Studie (RCT), ungeimpfte Personen</u>, andere Virusvarianten als Omikron)³⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Risikoreduktion für den Endpunkt: Hospitalisierung oder Tod: ≤3d seit Symptombeginn: 88%, NNT 11; ≤5d seit Symptombeginn: 67%, NNT 14; ≤7d seit Symptombeginn: 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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

	<p><u>Retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie</u>; in der gesamten Kohorte (N= 180.351) 75.1% vollständig geimpft³</p> <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-Beobachtungsstudie Clalit</u>; Omicron-VOC; $\geq 65j$: N = 42.821, in der gesamten Kohorte (≥ 40): N=109.254) 78% seropositiv⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung bei $\geq 65j$ Patienten: $\leq 5d$ seit SARS-CoV-2-Nachweis: HR 0.32 (95% CI 0.17 - 0.63) 	<p>vs. 73% (Kontrolle), Omikron-VOC (B.1.1.529)¹¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Risikoreduktion für den Endpunkt Hospitalisierung oder Vorstellung in der Notaufnahme: $\leq 7d$ seit Symptombeginn: 52,8%, NNT 8,1 (11% vs. 23,3%, OR 0,41, 95% CI 0,17-0,95) 	<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung oder Tod bis d28: kein Unterschied zwischen den Studienarmen • Endpunkt mediane Zeit zur subjektiven Symptombesserung: 9 Tage (MPV) vs. 15 Tage (usual care) <p><u>Pre-Print Publikation der retrospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie Clalit</u>; Omicron-VOC; $\geq 65j$: N = 13,569, in der gesamten Kohorte (≥ 40): N=19.868) 92% seropositiv¹⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung bei $\geq 65j$ Patienten: HR 0.55 (95% CI 0.34 - 0.88). • Endpunkt Tod bei $\geq 65j$ Patienten: HR=0.26 (95% CI 0.10 - 0.73). <p><u>Retrospektive Beobachtungsstudie OpenSAFELY</u>, 87,6% mind. 3fach geimpft, Omikron BA.1)²²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung oder Tod bis d28: unterlegen im Vergleich zu Sotrovimab (HR zugunsten von Sotrovimab: 0,50, 95% CI, 0,33-0,88, p=0,014) <p><u>Pre-Print Publikation der OpenSAFELY-Studie</u>, 93% mind. 3fach geimpft, Omikron BA.2/BA.5)²³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verglichen zu Nirmatrelvir/Ritonavir diskrepante Ergebnisse je 	<p><u>OpenSAFELY</u>: 93% mind. 3-fach geimpft, Omikron BA.2/BA.5²³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Hospitalisierung oder Tod bis d28: vergleichbares Risiko im Vergleich zu Paxlovid (HR=1.14, 95% CI: 0.62 to 2.08; P=0.673) 	
--	---	--	--	---	--

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

			nach statistischer Methode (HR zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir in propensity score Cox model: 0,26, 95% CI, 0,1-0,65, p=0,004), in konventioneller Adjustierung: 0,65, 95% CI, 0,29-1,29, p=0,198)		
In-vitro-Wirksamkeit gegen Omikron-VOC **	ja ⁵ klinischer Vorteil auch in retrospektiven Beobachtungsstudien ^{2,4, 6}	ja ⁵ klinischer Vorteil auch in retrospektiven Beobachtungsstudien ¹¹	ja ⁵	bei BA.2, BA.4, BA.5, XBB deutlich reduzierte Neutralisationskapazität ^{24, 27-30} , bei BQ.1/BQ.1.1, BA.4.6, BF.7 nicht vorhanden ^{28, 31, 32, 35} Fc-abhängige Mechanismen mit In-vitro- und In-vivo-Effektivität (Tiermodelle) ³⁶	bei BA.1, BA.4, BA.5 deutlich reduziert ^{24, 27-30} , bei BQ.1/BQ.1.1, BA.4.6, BF.7. XBB nicht vorhanden ^{28, 29, 31, 34, 35}
Zulassung	ja ⁷ Therapie bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	ja ¹² 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.	nein Zulassungsantrag abgelehnt (negative Bewertung der EMA (CHMP)) ¹⁹	ja ³³ Therapie bei Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O2-Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	ja ³⁹ 1) Präexpositionsprophylaxe (PrEP) von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. sowie: 2) Therapie bei Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O2-Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

<p>Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen</p>	<p>Nebenwirkungen (lt. Studie¹): Dysgeusie (6 %), Diarrhoe (3 %), Kopfschmerzen (1 %) und Erbrechen</p> <p>Kontraindikationen⁷:</p> <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/wechselwirkungen-check oder ein separates Dokument der FG COVRIIN)⁸ und das Online-Tool: Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) (dgiin.de), auch Wirkungsverlust von Paxlovid möglich <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei zahlreichen Medikamenten, z.B. zahlreiche Antiarrhythmika, Neuroleptika, Statine, 	<p>Nebenwirkungen¹²: Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem</p> <p>Kontraindikationen¹²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT \geq 5 x ULN, • GFR < 30 ml/min (keine Daten zur Akkumulation von Zusatzstoff (Betadex Sulfobutylether-Natrium) mit nephrotoxischer Wirkung), • Überempfindlichkeit; • Kontrolle Transaminasen und Nierenwerte vor und während der Therapie (siehe Fachinformation)¹¹ <p>Einsatz bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und/oder Nierenersatztherapie als Einzelfallentscheidung (sofern keine Leberinsuffizienz vorliegend)¹³⁻¹⁵</p>		<p>Nebenwirkungen (lt. Zulassungsstudie)²¹: selten Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe i.v.: 30 min Nachbeobachtung gemäß lokaler medizinischer Praxis 	<p>Nebenwirkungen lt. TACKLE-Studie³⁷: Kopfschmerzen (1%), lokale Reaktion an der Injektionsstelle (3%), kardiale Komplikationen (akuter Myokardinfarkt (<1%), plötzlicher Herztod (<1%)</p> <p>lt. Zulassungsstudien (PROVENT, TACKLE)^{37, 38} und Fachinformation³⁹: Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3 %), Überempfindlichkeit (1,0 %).</p> <p>In der PROVENT-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.</p> <p>Ein kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung gemäß lokaler medizinischer Praxis
--	--	---	--	---	---

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

	<p>Sedativa, Antikonvulsiva (siehe Fachinformation)⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ritonavir</u>: Theoretisches Risiko für Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitor Ritonavir bei unbehandelter oder unkontrollierter HIV-1-Infektion⁷ 				
<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 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 	<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) • <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 	<p>Lagevrio® darf seit dem 24. Februar 2023 nicht mehr ärztlich verordnet und abgegeben werden (Details siehe Mitteilung von BfArM)²⁰.</p> <p>Lagevrio® ist in Deutschland aktuell nicht verfügbar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie 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.), basierend auf Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Nirmatrelvir/r in der OpenSAFELY-Studie²³ • Als Kombinationspartner zu Virostatika bei ausgeprägter humoraler Immundefizienz zu diskutieren (z.B. bei Zustand nach Organ- oder Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution), sofern nicht als unwirksam gegen die vorherrschende oder nachgewiesene Virusvariante gewertet³⁴ (Cave! <i>Off label use</i>, keine klinischen Daten zu Kombinationstherapie) • Infektiologische Beratung wird 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^{35, 34}. • Bzgl. PrEP wird auf die aktuelle Stellungnahme der STIKO verwiesen⁴⁰

	<p>Impfversagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹</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 den mAb oder anderen Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren. 	<p>Impfversagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁹</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 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>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,</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</p>		<p>Lt. Zulassung: einmalig 500 mg i.v.²⁸</p> <p>Bei <u>Infektion mit Virusvariante mit reduzierter Empfindlichkeit</u> ³⁵: Dosiserhöhung auf einmalig bis zu 2000mg i.v. erwägen (Cave! <i>Off label use</i>, keine klinischen Daten zur Wirksamkeit, aber gute Tolerabilität (COMET-TAIL-Substudie)³⁶</p>	<p>Lt. Zulassung (Therapie): einmalig 300 mg/300 mg i.m. (jeweils 2 Vials je 150 mg Tixagevimab und 2 Vials je 150 mg Cilgavimab)³⁹,</p> <p>Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn</p>

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

	<p>nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und Beratung ggf. in angepasster Dosis (siehe z.B. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid): What Prescribers and Pharmacists Need to Know - 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 ≤ 5 Tage nach Symptombeginn⁷</p>	<p>(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>Beginn ≤ 7 Tage nach Symptombeginn¹²</p>		<p>Beginn $\leq 5-7$ Tage nach Symptombeginn</p>	<p>Einsatz nur bei <u>Infektion mit Virusvariante mit noch erhaltener Empfindlichkeit</u> ³⁴</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), Details siehe BfArM - Arzneimittelinformationen - Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid® Lieferung über einen Boten möglich Bevorratung bis zu 20 Therapieeinheiten in den öffentlichen Apotheken und bis zu 50 Therapieeinheiten in 	<ul style="list-style-type: none"> die Restbestände des zentral beschafften Medikaments in ausgewählten Apotheken verfügbar www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung 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"> die Restbestände des zentral beschafften Medikaments in ausgewählten Apotheken verfügbar www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung Beschaffung auf dem regulären Weg möglich 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 	<ul style="list-style-type: none"> über den Hersteller regulär verfügbar Kostenübernahme für PrEP, siehe <i>Dritte Verordnung zur Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung</i> Dritte Verordnung SARS-CoV-2_25.05.22.pdf (rki.de) Kostenerstattung für die Therapie bei stationärer Verabreichung bislang nicht allgemein geregelt (NUB notwendig)

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

	<p>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 (siehe <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> <a href="https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/znqcKmpHM1oPKxiLlfp/content/znqcKmpHM1oPKxiLlfp/BAnz%2oAT%2o18.01.2023%2oB5.pdf?in
line%2o">https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/znqcKmpHM1oPKxiLlfp/content/znqcKmpHM1oPKxiLlfp/BAnz%2oAT%2o18.01.2023%2oB5.pdf?inline%2o Patientenaufklärung (auch telefonisch) erforderlich, Abgabe des Dokumentes „Hinweise für den Anwendenden“ in Papierform (z.B. durch den Boten)</p>			<p>Informationen: www.rki.de/covid-19- arzneimittelbevorrattung</p>	
--	---	--	--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 gegen COVID-19</i> 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

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.

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

- 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 16.03.2023)
- ⁶ 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.
- ⁷ [BfArM - Homepage - Fachinformation zu Paxlovid® \(Nirmatrelvir + Ritonavir\) für Angehörige der medizinischen Fachkreise \(Stand 19.08.2022\)](#) . (zuletzt aufgerufen am 16.03.2022)
- ⁸ Fachgruppe COVRIIN: Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir), [Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® \(Nirmatrelvir/Ritonavir\) \(rki.de\)](#) (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- 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 16.03.2023)
- 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 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.
- ¹² 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 16.03.2023)
- ¹³ Wang S, Huynh C, Islam S, Malone B, Masani N, Joseph D. Assessment of Safety of Remdesivir in Covid – 19 Patients with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 30 ml/min per 1.73 m². *Journal of Intensive Care Medicine*. 2022;37(6):764-768. doi:10.1177/08850666211070521
- ¹⁴ Stancampiano F, Jhawar N, Alsaf W et al. Use of remdesivir for COVID-19 pneumonia in patients with advanced kidney disease: A retrospective multicenter study. *Clinical Infection in Practice* 16 (2022) 100207
- ¹⁵ Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T et al. Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance. *Kidney International Reports* (2021) 6, 586-593
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al; PANORAMIC Trial Collaborative Group. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):281-293. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02597-1. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36566761; PMCID: PMC9779781.
- ¹⁸ Arbel R, Sagy YW, Battat E et al.: Molnupiravir Use and Severe Covid-19 Outcomes During the Omicron Surge. Preprint <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2115769/v1> (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ¹⁹ Refusal of the marketing authorization for Lagevrio (molnupiravir). https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-lagevrio-molnupiravir_en.pdf [EMA issues advice on use of Lagevrio \(molnupiravir\) for the treatment of COVID-19 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) (zuletzt aufgerufen am 16.03.2022)
- ²⁰ Ablehnung des Zulassungsantrags von Lagevrio (Molnupiravir) und Beendigung des Inverkehrbringens in Deutschland. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/lagevrio-ablehnung-zulassung.html;jsessionid=3C733643D0987AAC66E5944A5C630070.intranet661?nn=471278> (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023).
- ²¹ 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.
- ²² 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.

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

- ²³ Zheng B, Tazare J, Nab L, et al. Comparative effectiveness of Paxlovid versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised patients: observational cohort study using the OpenSAFELY platform. This version posted January 22, 2023; <https://doi.org/10.1101/2023.01.20.2328484>, medRxiv preprint (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ²⁴ [Variant Therapeutic in vitro Activity Visualization \(nih.gov\)](https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity) <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity> (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ²⁵ Iketani, S. et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4>.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Cao Y, Jian F, Wang J et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.15.507787>. This version was posted October 30, 2022 (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ²⁹ 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)
- ³⁰ 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
- ³¹ 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)
- ³² 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.
- ³³ Xevudy <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy#authorisation-details-section> Stand 16.12.2021 (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ³⁴ [Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante \(rki.de\)](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile) (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ³⁵ [ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/etfsaravimab/etfsaravimab.htm) (zuletzt aufgerufen am 28.12.2022)³⁷ Addetia A, Piccoli L, Case JB et al. Therapeutic and vaccine-induced cross-reactive antibodies with effector function against emerging Omicron variants. <https://doi.org/10.1101/2023.01.17.52379>; bioRxiv preprint. This version posted January 17, 2023. (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ³⁶ 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. <https://doi.org/10.1101/2023.02.02.2328535>, medRxiv preprint. This version posted February 7, 2022 (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ Evusheld- Fachinformation https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)
- ⁴⁰ 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/08_23.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt aufgerufen am 16.03.2023)

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: 16.03.2023; DOI 10.25646/9691.14

Zusammenfassung der letzten Änderungen

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