

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: 05.07.2022; DOI 10.25646/9691.7

Zusammenfassung der letzten Änderungen

Änderungen vom 05.07.2022:

Ergänzung um Informationen zu Tixagevimab/Cilgavimab, 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:

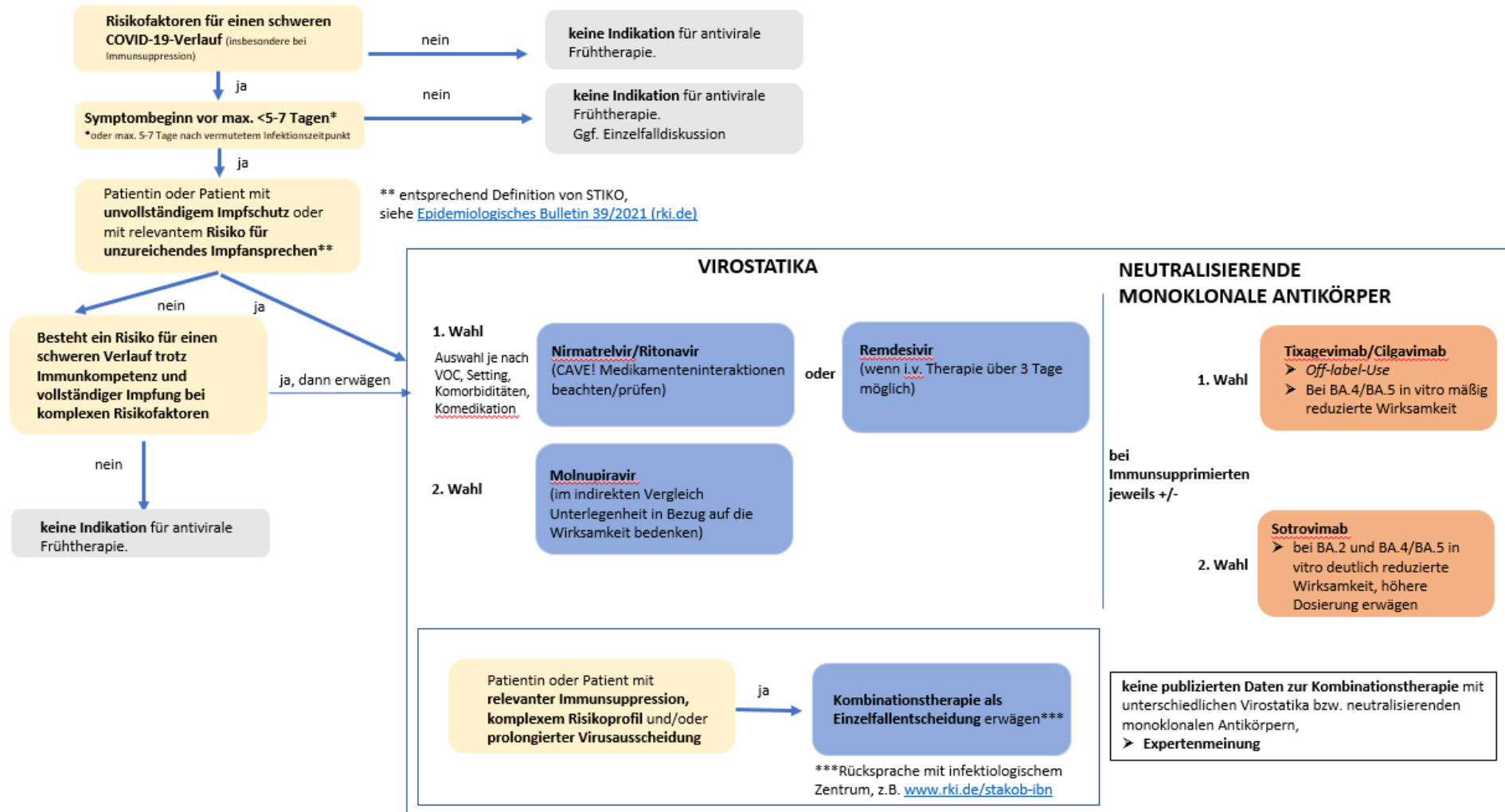
Redaktionelle Anpassung der Grafik, Korrektur der vorgegebenen Verabreichungszeit von monoklonalen Antikörpern

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: 05.07.2022; DOI 10.25646/9691.7

	Virostatika			neutralisierende monoklonale Antikörper	
	Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) Inhibitor viraler Protease in Kombination mit Booster Ritonavir	Remdesivir (Veklury®) Inhibitor viraler RNA-abhängiger RNA-Polymerase (RdRp)	Molnupiravir (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)*	≤3d seit Symptombeginn: 89% ≤5d seit Symptombeginn: 88%, NNT 18,9 (EPIC-HR Studie) ¹	≤7d seit Symptombeginn: 87%***, NNT 22 (PINETREE-Studie) ⁹	≤5d seit Symptombeginn: 30%, NNT 33 (MOVE-OUT-Studie) ⁴	≤5d seit Symptombeginn: 79%, NNT 20 (COMET-ICE-Studie) ¹¹	≤3d seit Symptombeginn: 88%, NNT 11 ≤5d seit Symptombeginn: 67%, NNT 14 ≤7d seit Symptombeginn: 50%, NNT 20 (TACKLE-Studie) ¹⁵
Wirksamkeit gegen Omikron-VOC (in vitro Daten)**	ja ²	ja ²	ja ²	ja, jedoch bei BA.2 und BA.4/5 deutlich reduziert ^{12, 14}	ja, jedoch bei BA.1 deutlich und bei BA.4/5 mäßig reduziert ^{16, 17}
Zulassung	ja ³ Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	ja ¹⁰ 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 ⁵ <i>individueller Heilversuch</i> bei erwachsenen Patienten ohne O2-Pflichtigkeit	ja ¹³ Patienten >12 Jahre und 40 kg ohne O2-Pflichtigkeit und mit erhöhtem Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	ja ¹⁸ , 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)

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: 05.07.2022; DOI 10.25646/9691.7

<p>Wichtigste Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie notwendige Kontrollen</p>	<p>Nebenwirkungen (lt. Studie¹): Dysgeusie (6 %), Diarrhoe (3 %), Kopfschmerzen (1 %) und Erbrechen</p> <p>Kontraindikationen³:</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 450, v.a. Subenzymfamilie CYP3A4, in geringerem Maße CYP2D6. Dadurch viele Wechselwirkungen zu erwarten (siehe z.B. https://covid19-druginteractions.org/, https://www.paxlovideducati.on.de/wechselwirkungs-check oder ein separates Dokument der FG COVRIIN), auch Wirkungsverlust von Paxlovid möglich³ <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei zahlreichen Medikamenten, z.B. zahlreiche Antiarrhythmika, Neuroleptika, Statine, Sedativa, Antikonvulsiva (siehe Fachinformation)³ 	<p>Nebenwirkungen¹⁰: Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem</p> <p>Kontraindikationen¹⁰:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT $\geq 5 \times$ 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)¹⁰ <p>Entsprechend der Stellungnahme der DGfN**** Einsatz bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und/oder Nierenersatztherapie als Einzelfallentscheidung zu diskutieren (sofern keine Leberinsuffizienz vorliegend)</p>	<p>Nebenwirkungen (lt. Studie⁴): Diarrhoe (3 %), Übelkeit (2 %)</p> <p>Embryo-/Teratogenität / potenziell Mutagenität^{5,6}</p> <ul style="list-style-type: none"> • effektive Kontrazeption bis 4 Tage (Frauen) bzw. 3 Monate (Männer) nach Therapieende notwendig) • Keine Anwendung bei Schwangeren, Stillenden oder bei Kindern⁷ • Wenig Daten bei Leberinsuffizienz, keine Daten bei GFR<30 ml/min 	<p>Nebenwirkungen (lt. Studie¹¹): selten Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe i.v.: 30 min Nachbeobachtung 0,5-1 h 	<p>Nebenwirkungen lt. TACKLE-Studie¹⁵: Kopfschmerzen (1%), lokale Reaktion an der Injektionsstelle (3%), kardiale Komplikationen (akuter Myokardinfarkt (<1%), plötzlicher Herztod (<1%)</p> <p><u>Lt. Zulassungsstudie (PROVENT)¹⁹ und Fachinformation²⁰:</u> Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3 %), Überempfindlichkeit (1,0 %). 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>
--	---	---	--	--	--

<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) oder fehlender (Casirivimab/Imdevimab) Wirksamkeit gegen Omikron BA.2 keine Option darstellen (Sotrovimab ggf. als Kombinationspartner, siehe dort) • Als Therapiealternative, falls Remdesivir keine Option darstellt (z.B. keine i.v.-Therapie über 3 Tage möglich) und gleichzeitig Arzneimittelwechselwirkungen unproblematisch. • <u>Einsatz</u> bei <ul style="list-style-type: none"> ○ asymptomatischen Pat. oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation), die ungeimpft/unvollständig geimpft sind und ≥ 1 Risikofaktor sowie bei Pat. mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁸ <ul style="list-style-type: none"> • Bei sehr hohem/komplexem Risikoprofil auch bei vollständiger Impfung in Erwägung ziehen 	<ul style="list-style-type: none"> • 1. Wahl (neben Nirmatrelvir/r), da aktuell neutralisierende mAB wg. reduzierter (Sotrovimab) oder fehlender (Casirivimab/Imdevimab) Wirksamkeit gegen Omikron BA.2 keine Option darstellen (Sotrovimab ggf. als Kombinationspartner, siehe dort) • 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 • <u>Einsatz</u> in der genannten Dosierung und Therapiedauer bei <ul style="list-style-type: none"> ○ asymptomatischen Pat. oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation), die ungeimpft/unvollständig geimpft sind und ≥ 1 Risikofaktor sowie bei Pat. mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁸ <ul style="list-style-type: none"> • Bei sehr hohem/komplexem Risikoprofil auch bei vollständiger 	<ul style="list-style-type: none"> • 2. Wahl, nur falls RDV oder Nirmatrelvir/r keine Option darstellen (z.B. bei Kontraindikationen oder Risiko schwerwiegender Interaktionen unter Nirmatrelvir/Ritonavir, bei Kontraindikationen zu Remdesivir etc.) • In der Wirksamkeit mAB, RDV und Nirmatrelvir/r unterlegen (kein direkter Vergleich) • Insbesondere bei sehr hohem/komplexem Risikoprofil alternative Therapien (Nirmatrelvir/r oder RDV, jeweils +/- mAB) bevorzugt • <u>Einsatz</u> bei <ul style="list-style-type: none"> ○ asymptomatischen Pat. oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation), die ungeimpft/unvollständig geimpft sind und ≥ 1 Risikofaktor sowie bei Pat. mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁸ <ul style="list-style-type: none"> • Bei sehr hohem/komplexem Risikoprofil auch bei vollständiger 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Einsatz</u> als Kombinationspartner zu Virostatika (s. unten) bei Pat. mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁸ bei <ul style="list-style-type: none"> ○ asymptomatischen Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation) • nur bei Infektionen mit empfindlicher Virusvariante (bewiesen oder entsprechend der aktuellen epidemiologischen Lage), siehe Monoklonale Antikörper: Möglicher Einsatz in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante (rki.de) • <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) • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Einsatz</u> als Kombinationspartner erster Wahl zu Virostatika (s. unten) bei Pat. mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfersagen analog der STIKO-Impfempfehlungen⁸ (Cave! Keine Zulassung für die Therapie, Finanzierung nur für die PrEP geregelt) bei <ul style="list-style-type: none"> ○ asymptomatischen Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O2-Supplementation) • nur bei Infektionen mit empfindlicher Virusvariante (bewiesen oder entsprechend der aktuellen epidemiologischen Lage), siehe Monoklonale Antikörper: Möglicher Einsatz in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante (rki.de) • <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: 05.07.2022; DOI 10.25646/9691.7

	<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 Komedikation (siehe auch separates Dokument der FG COVRIIN www.rki.de/covriin) • 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>Impfung in Erwägung ziehen</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, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren. 	<p>Impfung in Erwägung ziehen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiebeginn: innerhalb der ersten 5 Tagen nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 5 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion) • Effektive Kontrazeption im Reproduktionsalter • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit den mAb, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) zu diskutieren, insbesondere wenn Therapie mit Nirmatrelvir/r oder RDV nicht möglich. 	<p>mit prolongierter Virusausscheidung, reduzierte Wirksamkeit der mAb gegen die aktuelle Virusvariante etc.) zu diskutieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei reduzierter Wirksamkeit gegen vorherrschende oder nachgewiesene Virusvariante eine Dosiserhöhung erwägen (s. unten) 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten zur Kombinationstherapie mit Virostatika, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung, reduzierte Wirksamkeit der mAb gegen die aktuelle Virusvariante etc.) zu diskutieren.
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 Symptombeginn⁴</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 Symptombeginn¹⁰</p>	<p>800 mg 2x/d p.o. über 5 Tage Beginn ≤5 Tage nach Symptombeginn⁷</p>	<p>einmalig 500 mg i.v.¹³ Beginn ≤5-7 Tage nach Symptombeginn</p> <p>Bei Infektion mit Virusvariante mit <u>reduzierter Empfindlichkeit</u> (z.B. Omikron Subtyp BA.2): Dosiserhöhung auf einmalig 1000 mg i.v. erwägen und ggf. mit Virostatika kombinieren (Cave! <i>Off label use</i>, keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und keine direkten Sicherheitsdaten)</p>	<p>einmalig jeweils 300 mg i.m. (jeweils 2 Spritzen je 150 mg Tixagevimab und 2 Spritzen je 150 mg Cilgavimab)¹⁵ 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: 05.07.2022; DOI 10.25646/9691.7

<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) Lieferung über einen Boten 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-arzneimittelbevorrattung 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"> die Restbestände des zentral beschafften Medikaments in ausgewählten Apotheken verfügbar www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorrattung Beschaffung auf dem regulären Weg möglich 	<ul style="list-style-type: none"> zentral beschafftes Medikament verfügbar über den pharmazeutischen Großhandel nach ärztlicher Rezeptierung (BUND-PZN für Lagevio®: 17 93 60 94) 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-arzneimittelbevorrattung 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</i> 	<ul style="list-style-type: none"> zentral beschafftes Medikament in ausgewählten Apotheken verfügbar www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorrattung 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-arzneimittelbevorrattung 	<ul style="list-style-type: none"> zentral beschafftes Medikament für die Indikation PrEP <ul style="list-style-type: none"> Restbestände in ausgewählten Apotheken verfügbar www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorrattung 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), über den Großhandel regulär verfügbar (zunächst zentral beschafften Bestände zu verbrauchen) <ul style="list-style-type: none"> Kostenübernahme nur 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)
--	--	--	---	---	---

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: 05.07.2022; DOI 10.25646/9691.7

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

** keine systematisch erhobenen Daten zur klinischen Wirksamkeit vorhanden

*** kein Einfluss auf Mortalität berechenbar (in keiner der Vergleichsgruppen Tote)

*** 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 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)

³ [BfArM - Homepage - Fachinformation zu Paxlovid® \(Nirmatrelvir + Ritonavir\) für Angehörige der medizinischen Fachkreise \(Stand 21.02.2022, zuletzt aufgerufen am 28.02.2022\)](#) (zuletzt aufgerufen am 05.07.2022)

⁴ 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

⁵ 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 05.07.2022)

⁶ 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

⁷ 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)

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: 05.07.2022; DOI 10.25646/9691.7

- ⁸ 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 05.07.2021)
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Remdesivir- European Medical Agency (EMA) Product Information https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen 05.07.2022)
- ¹¹ 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.
- ¹² [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 05.07.2022)
- ¹³ Xevudy <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy#authorisation-details-section> Stand 16.12.2021 (zuletzt aufgerufen am 05.07.2022)
- ¹⁴ Iketani, S. et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4> (2022).
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Cao Y, Yisimayi A, Jian F et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited 1 by Omicron infection. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.30.489997>; this version posted May 2, 2022. (zuletzt aufgerufen am 20.06.2022)
- ¹⁸ Evusheld <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld> Stand 30.03.2022 (zuletzt aufgerufen am 05.07.2022)
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Evusheld- Fachinformation https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/evusheld-produktinformation.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (zuletzt aufgerufen am 05.07.2022)