

**Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“
in Kooperation mit den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften**

9. Februar 2022

**Antivirale Arzneimittel zur Therapie von COVID-19
(Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient*innen¹ mit COVID-19
und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf)**

Zusammenfassung

Es stehen mehrere, zugelassene und/oder zentral für die Bundesrepublik Deutschland beschaffte, wirksame Arzneimittel zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 bei vulnerablen Patient*innen zur Verfügung. Als vulnerabel werden Patient*innen mit einem oder mehreren Risikofaktoren eingestuft. Dazu gehören: Adipositas, Alter, Diabetes mellitus, Immundefizienz- oder -suppression, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankung (aktiv), Lungenerkrankung (chronisch), Nierenerkrankung (chronisch) u. a.

Zugelassen und/oder verfügbar sind: (jeweils alphabetische Reihenfolge):

- Monoklonale Antikörper
 - o Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)
 - o Sotrovimab (VIR-7831, Xevudy®)
 - o Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™)
- Virostatika
 - o Molnupiravir (Lagevrio®)
 - o Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)
 - o Remdesivir (Veklury®)

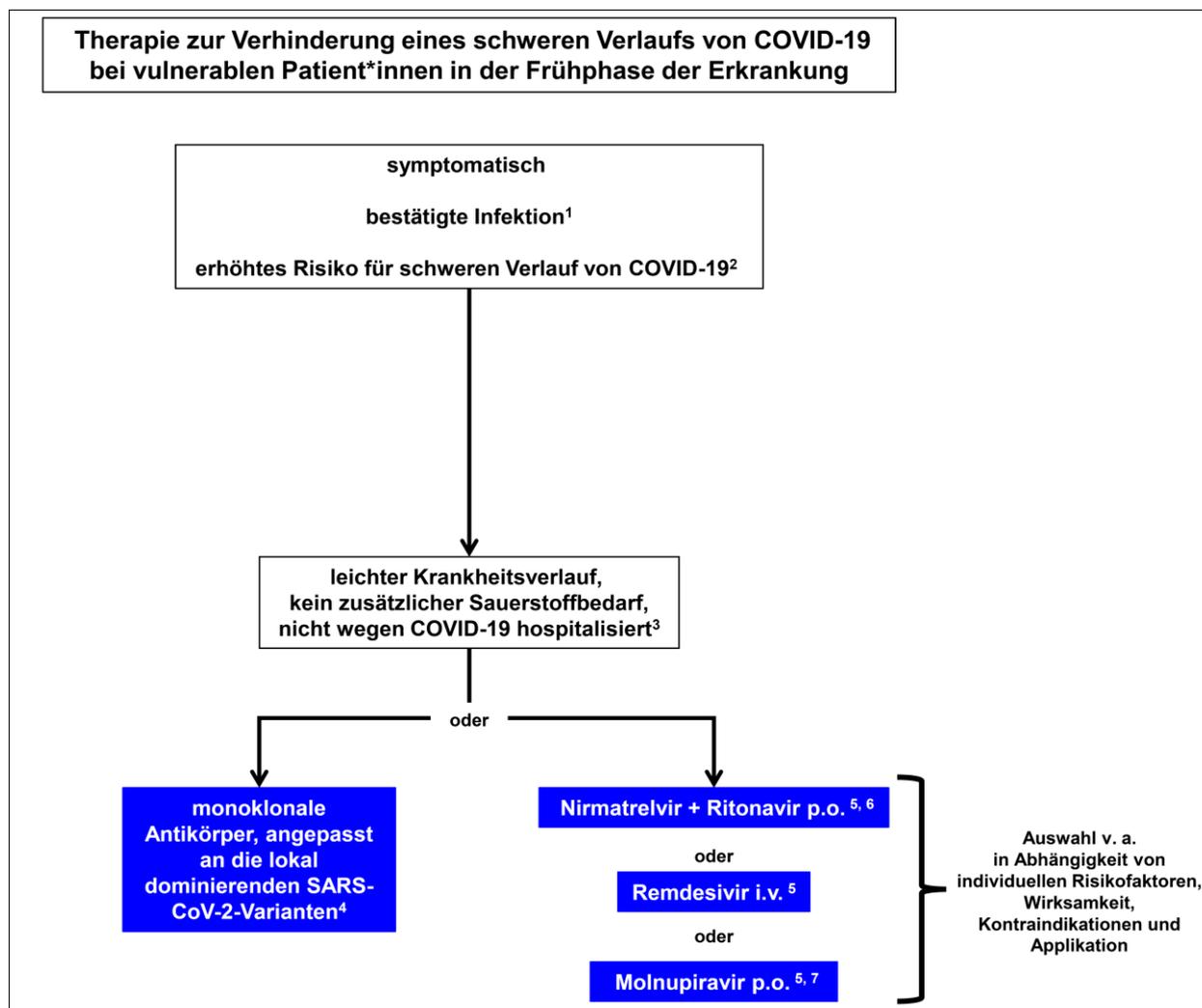
Die Wirksamkeit der Arzneimittel erscheint unterschiedlich. Allerdings sind die derzeit vorliegenden Daten mit Unsicherheiten belastet:

- Alle Zulassungsstudien wurden vor der Dominanz der Omikron-Varianten BA.1 und BA.2 durchgeführt. *In vitro*-Studien geben Hinweise, dass die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper in unterschiedlichem Maße durch die Mutationen im Spike-Protein beeinträchtigt oder aufgehoben wird, die Wirksamkeit der Virostatika eher erhalten bleibt.
- Die große Mehrzahl der Patient*innen in den Zulassungsstudien wurde vor der Verfügbarkeit von Schutzimpfungen eingeschlossen. In einigen Studien war „geimpft“ oder „genesen“ ein Ausschlusskriterium.
- Alle zur Verfügung stehenden Antikörper oder Virostatika wurden in randomisierten kontrollierten Studien gegenüber Placebo, aber nicht im direkten Vergleich untereinander getestet. Dadurch unterscheiden sich die untersuchten Kollektive, u. a. in den Einschlusskriterien der Studien zur Definition der Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19, sowie dem regionalen Populationsinfektionsdruck. Gemeinsam ist allen Studien inzwischen der primäre Endpunkt „Hospitalisierung oder Tod“ an Tag 28 bzw. 29.
- Es fehlen umfassende Analysen für eine Gewichtung der Risikofaktoren und damit die Voraussetzungen für eine evidenzbasierte Selektion von Risikopatient*innen. Das Vorliegen mehrerer Komorbiditäten scheint das Risiko für schwere Verläufe zu erhöhen.

Bei der patientenbezogenen Entscheidung für den Einsatz der Arzneimittel bei vulnerablen Patient*innen sind neben der Einschätzung des individuellen Risikos für einen schweren Verlauf mögliche Kontraindikationen (Schwangerschaft, Arzneimittelinteraktionen) der jeweiligen Arzneimittel zu beachten.

Eine Orientierung zur Behandlung vulnerabler Patient*innen in der Frühphase der Erkrankung ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Empfehlungen betreffen Patient*innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung, mildem Verlauf und ohne COVID-19-bedingte Hospitalisierung.

Abbildung 1: Graphische Darstellung von Empfehlungen zur Behandlung von Patient*innen mit symptomatischer COVID-19 Erkrankung, mildem Verlauf und ohne COVID-19-bedingte Hospitalisierung



¹ Standard ist die PCR-Testung; bei entsprechender klinischer Symptomatik kann auch ein Antigen-Test ausreichend für die Bestätigung der Infektion sein;

² Risikofaktoren entsprechend den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien: Adipositas (BMI ≥ 25 oder 30), Alter (>60 oder 65 Jahre), Diabetes mellitus, Immundefizienz- oder -suppression, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankung (aktiv), Lungenerkrankung (chronisch), Nierenerkrankung (chronisch) u. a.;

³ Therapie innerhalb von 3-5 Tagen nach Symptombeginn;

⁴ Die seit November 2021 zugelassene Antikörperkombination Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) zeigt kaum Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante; *in vitro* ist die Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber der Omikron-Variante nicht oder nur gering reduziert; *in vitro* ist die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der Omikron-Variante reduziert, aber nicht aufgehoben;

⁵ *in vitro* bleibt die Omikron-Variante empfindlich;

⁶ Cave Arzneimittelinteraktionen, kontraindiziert bei gleichzeitiger Gabe einiger Substrate von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein, siehe Fachinformation [7]; darüber hinaus gehende Hinweise wurden von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) erarbeitet und bereitgestellt [8];

⁷ kontraindiziert bei Schwangerschaft und Stillperiode [9];

Diese Stellungnahme ergänzt unsere vorherigen Stellungnahmen zu Molnupiravir und zu Nirmatrelvir/Ritonavir aus dem Dezember 2021. Zu umfassenderen Empfehlungen in den verschiedenen Behandlungssituationen verweisen auf die aktuellen Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften im AWMF Portal [5].

Einführung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 400.000.000 Personen dokumentiert, über 5.750.000 Patient*innen sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts zeigen, dass in Deutschland etwa 11.000.000 Patient*innen an COVID-19 erkrankt und fast 120.000 verstorben sind [2].

Während die Infektion bei der großen Mehrzahl der SARS-CoV-2-positiven Personen a- oder oligosymptomatisch verläuft, kann COVID-19 ein komplexes, lebensbedrohliches Krankheitsbild auslösen [1]. Schon frühzeitig in der Pandemie wurden Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert [3-6]. Hierzu gehören insbesondere höheres Alter, Adipositas mit BMI >30 kg/m², schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, Immunsuppression einschl. antineoplastische Therapie bei malignen Erkrankungen, und andere sowie aktuell der Status „nicht oder unzureichend immunisiert“.

Stand der Therapie

Im ersten Jahr der Pandemie war die Therapie weitestgehend supportiv und Empirie-basiert. In den letzten Monaten hat sich die Situation geändert. Ein Fokus der Therapie ist jetzt die frühzeitige Behandlung von vulnerablen Patient*innen mit dem Ziel der Verhinderung schwerer, klinischer Verläufe.

Aktuelle Daten randomisierter klinischer Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod

Studie ¹	Patient*innen ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung / Tod ⁴	EMA Status
Monoklonale Antikörper						
COV-2067 [10-12]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung ⁵ erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg (REGEN-COV, Ronapreve®) i.v./s.c. als Einmalgabe	1484 (1:1)	3,4 vs 1,0 ⁶ p = 0,0024 (NNT 46) ⁹	12. 11. 2021 Zulassung
		Placebo	Casirivimab 1200 mg + Imdevimab 1200 mg (REGEN-COV) i.v./s.c. als Einmalgabe	2696 (1:1)	4,6 vs 1,3 p < 0,0001 (NNT 31)	
CT-P59 3.2 [13]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Regdanvimab 40mg/kg KG (Regkirona®) i.v. als Einmalgabe	1315 (1:1)	11,1 vs 3,1 p < 0,0001 (NNT 13)	12. 11. 2021 Zulassung
Sotrovimab [14, 15]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Sotrovimab 500 mg (Xevudy®) i.v. als Einmalgabe	1. Auswertung		17. 12. 2021 Zulassung
				583 (1:1)	7 vs 1 p = 0,002	

				2. Auswertung		
				1057 (1:1)	6 vs 1 p < 0,001	
Tixagevimab/ Cilgavimab [16]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Tixagevimab 150 mg + Cilgavimab 150 mg (Evusheld™) i.m. als Einmalgabe	822 (1:1)	8,9 vs 4,4 p = 0,002 (NNT 22)	
Virostatika						
MOVE-OUT [17-19]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Molnupiravir 800 mg bid (Lagevrio®) p.o. über 5 Tage	1. Auswertung		
				765 (1:1)	14,1 vs 7,3 p = 0,0012	
				2. Auswertung		
				1433 (1:1)	9,7 vs 6,8 p = 0,0218 (NNT 34)	
EPIC-HR [20-23]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Nirmatrelvir 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid (Paxlovid®) p.o. über 5 Tage	1. Auswertung		28. 1. 2022 Zulassung
				784 (1:1)	7,0 vs 0,8 ⁷ p < 0,0001	
				2. Auswertung		
				2246 (1:1)	6,45 vs 0,72 ⁸ p < 0,0001 (NNT 17)	
PINETREE [24]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Remdesivir Tag 1: 200 mg Tag 2+3: 100 mg i.v.	562 (1:1)	5,3 vs 0,7 p = 0,008 (NNT 22)	20. 12. 2021 Zulassungs- erweiterung
TOGETHER [25]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Fluvoxamin 100 mg bid p.o. über 10 Tage	1497	16,0 vs 11,0 p < 0,0001 (NNT 20)	Off-Label- Use, Zulas- sung für de- pressive Er- krankungen und Zwangs- störungen

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Patient*innen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Zusammengesetzter Endpunkt (Composite Endpoint) aus Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache, bis Tag 29, als Rate in %; ⁵ Definition nach den Einschlusskriterien der Studie; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten 6,7 vs 1,0%, p<0,0001; ⁸ Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten 6,31 vs 0,77%, p<0,0001; ⁹ NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Patient*innen, damit ein Studienendpunkt verhindert wird;

Alle derzeit zur Verfügung stehenden Antikörper oder Virostatika wurden in randomisierten kontrollierten Studien gegenüber Placebo, aber nicht im direkten Vergleich untereinander getestet. Dadurch unterscheiden sich die untersuchten Patientenkollektive etwas, sowohl in der Herkunft der Patient*innen als auch in den Einschlusskriterien mit Definition der Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19. Gemeinsam ist inzwischen der primäre Endpunkt „Hospitalisierung oder Tod“ an Tag 28/29.

Monoklonale Antikörper

Alle bisher zugelassenen, monoklonalen Antikörper binden an das Spike-Protein von SARS-CoV-2, allerdings an unterschiedliche Epitope. Entsprechend können sie ihre klinische Wirksamkeit beim Auftreten von Varianten und/oder Veränderung des Krankheitsbildes verlieren. Die zuerst in Deutschland zur Verfügung gestellte Antikörperkombination Bamlanivimab/Etesevimab (LY-CoV555) ist aufgrund Rücknahme des Zulassungsantrags des pharmazeutischen Unternehmens nicht mehr verfügbar [27-29]. Unter Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen zu Unterschieden in den Zulassungsstudien können die aktuell zur Verfügung stehenden Daten folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) führte in der Zulassungsstudie COV-2067 zur signifikanten Reduktion der Rate schwerer und tödlicher Verläufe [10-12]. Allerdings hat diese Kombination *in vitro* nur eine geringe Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante [30, 31] und wird derzeit nicht empfohlen, weder in der Therapie noch in der Präexpositionsprophylaxe.
- Sotrovimab (VIR-7831, Xevudy®) hat als Zielstruktur ein hochkonserviertes Epitop des Spike-Proteins, das auch auf SARS-CoV-2 einschl. Varianten wie Delta und Omikron eine Bindung des Antikörpers erlaubt [14, 15]. In der COMET-ICE-Studie reduzierte Sotrovimab das Risiko eines schweren oder tödlichen Verlaufs von 6% (30/529) auf 1% (6/528). Schwere unerwünschte Ereignisse traten seltener unter Sotrovimab (2%) als im Placebo-Arm (6%) auf. *In vitro* ist die Wirksamkeit von Sotrovimab gegenüber der Omikron-Variante nicht [31] oder nur gering reduziert ist [32]. Das eröffnet auch eine Option zum Einsatz von Sotrovimab in der Präexpositionsprophylaxe.
- Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld™) haben eine verlängerte Halbwertszeit und eine mögliche Wirksamkeit von bis zu 6 Monaten [16]. Der Pressemitteilung zufolge reduzierte Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko eines schweren oder tödlichen Verlaufs von 8,9% (37/415) auf 4,4% (18/407) [18]. Die Daten sind bisher nicht voll mit Peer-Review publiziert. *In vitro* ist die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der Omikron-Variante reduziert, aber nicht aufgehoben [31]. Tixagevimab/Cilgavimab ist auch in der Präexpositionsprophylaxe wirksam [33, 34].

Virostatika

Virostatika haben unterschiedliche intravirale Zielstrukturen. Unter Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen zu Unterschieden in den Zulassungsstudien können die aktuell zur Verfügung stehenden Daten folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) wird als fixe Kombination mit der gleichzeitigen Einnahme von 2 Filmtabletten verwendet. Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der 3CL-Protease. Ritonavir ist ein Cytochrom P450 (CYP) 3A- und P-Glykoprotein-Inhibitor, der die Exposition von Nirmatrelvir erhöht und es damit ausreichend oral bioverfügbar macht. Die CYP 3A-Hemmung hält über 4-5 Tage nach Beendigung der Einnahme an. In der EPIC-HR-Studie reduzierte Nirmatrelvir/Ritonavir bei einem Therapiebeginn innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn die Hospitalisierungs-/Sterberate gegenüber Placebo von 6,5% auf 0,7% [20-23]. Bei Therapiebeginn innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn war die Wirksamkeit mit 6,3 vs 0,8% vergleichbar. Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir ist gut. Die Daten sind bisher nicht voll mit Peer-Review publiziert. Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von kritischen Arzneimittelinteraktionen durch Inhibition oder Induktion verschiedener Stoffwechsellenzyme, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein.

- Remdesivir (Veklury®) ist ein Prodrug. Es wirkt als Nukleotid-Analogon des Adenosintriphosphats (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in die neu entstehenden RNA-Ketten RNA-abhängigen RNA-Polymerase von SARS-CoV-2. Remdesivir war bereits zur Therapie der sauerstoffpflichtigen COVID-19-Pneumonie [35, 36] zugelassen. Jetzt liegen Daten aus PINETREE, einer Studie zum Einsatz von Remdesivir bei symptomatischen, nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 vor [24]. Hier zeigte sich bei den 562 Patient*innen eine Reduktion der Ereignisrate von 5,3% (15/283 Patient*innen) im Placebo- auf 0,7% (2/279 Patient*innen) im Remdesivir-Arm. Die Rate unerwünschter Ereignisse lag mit 46,3% vs 42,3% und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse mit 6,7% vs 1,8% jeweils im Placebo-Arm höher als im Remdesivir-Arm.
- Molnupiravir ist das orale Prodrug eines synthetischen Nukleosid-Analogons (*N*⁴-Hydroxycytidin, NHC). Es hemmt die virale RNA-Replikation durch Akkumulation von Mutationen im viralen Genom (lethale Mutagenese). Molnupiravir wird oral appliziert. In der ersten, der EMA zur Bewertung vorgelegten Analyse der Zulassungsstudie mit 765 Patient*innen zeigte sich fast eine Halbierung der Hospitalisierungs-/Sterberate (14,1 vs 7,3%, $p=0,0012$) [17-19]. In einer späteren Pressemitteilung und in der aktuellen Publikation [19] mit Auswertung von 1.433 Patient*innen war die Reduktion geringer (9,7 vs 6,8%, $p=0,0218$). Die Rate unerwünschter Ereignisse und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war jeweils im Placebo-Arm höher als im Molnupiravir-Arm. Häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe, im Molnupiravir-Arm trat häufiger Übelkeit auf. Molnupiravir ist potenziell teratogen und darf nicht bei Schwangeren sowie in der Stillperiode eingesetzt werden. Die FDA stufte das Risiko der Mutagenität als niedrig ein [37].

In vitro ist die Omikron-Variante BA.1 gegenüber Nirmatrelvir, Remdesivir und Molnupiravir empfindlich [38, 39].

Besondere Aspekte bei Kindern und Jugendlichen

Aufgrund der fehlender Studiendaten und der potentiellen Teratogenität ist Molnupiravir bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert. Für Nirmatrelvir/Ritonavir liegen bislang ebenso keine Studiendaten bei Kindern und Jugendlichen vor. In den Remdesivir-Studien waren zwar Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren eingeschlossen, allerdings nur zu einem sehr geringen Anteil. Mittlerweile liegen zumindest erste Fallserien zum Einsatz von Remdesivir bei Kindern vor. Remdesivir und Sotrovimab sind für Kinder ab 12 Jahren und 40 kg KG zugelassen.

Diskussion

Es besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln zur kausalen Therapie von COVID-19. Die bisherigen Erfahrungen aus der Frühphase der Pandemie haben dazu geführt, dass sich die Entwicklung von Arzneimitteln zunächst auf die Verhinderung von schweren Krankheitsverläufen und Tod bei vulnerablen Patient*innen konzentriert hat. Im Kontext der zur Zulassung bzw. zur zentralen Beschaffung führenden, randomisierten kontrollierten Studien sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

Qualität der Studien

Die meisten, in dieser Stellungnahme diskutierten Studien waren international, randomisiert und Placebo-kontrolliert. Allerdings war die Zahl der Ereignisse insgesamt niedrig, so dass die Konfidenzintervalle beim Vergleich von Ergebnissen breit sind. Ein Teil der Studien ist bisher nicht in Peer-Review-Journals publiziert.

Definition der vulnerablen Patient*innen

Zahl und Art der Risikofaktoren waren breit gefasst. Die Mehrzahl der Patient*innen in den bewerteten Studien hatte Adipositas und/oder Alter als Risikofaktor. Daraus eine individuelle Therapieindikation für einen Patienten im Alter von 61 Jahren oder mit einem BMI von 30,1 ohne Komorbidität abzuleiten, ist schwierig. Subgruppenanalysen liegen bisher nur für wenige Arzneimittel vor [23]. Ausgehend von Patient*innen, die in der jetzigen Pandemiewelle hospitalisiert und z. T. auf den Intensivstationen behandelt werden müssen, wäre eine Hierarchisierung von Risikofaktoren sinnvoll, auch eine Orientierung an der Zahl der Komorbiditäten. Dazu fehlen derzeit die Daten. Auch waren Patient*innen mit starken Risikofaktoren wie Immunsuppression, Dialysepflichtigkeit, >2 Komorbiditäten u. a. in den Studien unterrepräsentiert.

Weitere Schutz- und Therapiemaßnahmen

Alle weiteren, auch in aktuellen Leitlinien für die Versorgung ambulanter und stationärer Patient*innen von der AWMF oder von mehreren Fachgesellschaften konsensuell verabschiedeten Empfehlungen z. B. zur Antikoagulation sind additiv zu betrachten [5]. Selbstverständlich darf das Wissen um die Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel nicht die Empfehlungen insbesondere zur besonderen Achtsamkeit im Umfeld, zu Selbstisolation und Beachtung aller empfohlenen Hygienemaßnahmen der Gesundheitsbehörden, sowie die Empfehlungen zu den Schutzimpfungen einschl. der Auffrischimpfung (Booster) in den Hintergrund treten lassen.

Auch die Präexpositionsprophylaxe ist nicht Gegenstand der Stellungnahme. Hier zeichnet sich bei Patient*innen mit einem Risiko für einen schweren Verlauf und fehlendem Antikörpernachweis nach zwei Impfungen und einer Boosterimpfung eine klare Empfehlung für den Einsatz von Tixagevimab/Cilgavimab ab.

In der Tabelle 1 sind auch Ergebnisse zum in Deutschland als Antidepressivum zugelassenen Fluvoxamin aufgenommen. Die in der Tabelle aufgeführte, große, randomisierte Studie wurde in Brasilien durchgeführt. Eine weitere, kleine Studie wurde aus den USA publiziert [40]. In der brasilianischen Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in den sekundären Endpunkten Hospitalisierung, Viral Clearance, Mortalität und Zeit bis Genesung. Die Patient*innen beider Studien waren nicht an der Omikron-Variante erkrankt. Da darüber hinaus Daten zur *In-vitro*-Wirksamkeit bei den Omikron-Varianten BA.1 und/oder BA.2 fehlen, haben wir Fluvoxamin nicht in den Algorithmus aufgenommen.

Angesichts der Unsicherheiten in der Wirksamkeit der verfügbaren Arzneimittel sind Register zur engmaschigen Erfassung von Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich. Gleichzeitig sollen begleitende Studien (Antikörper, Viruslast, Monitoring, Immunresponse, Pharmakovigilanz u.a.) initiiert und gefördert werden.

Auch in der Pandemie darf die Patientensicherheit nicht vernachlässigt werden. Angesichts unklarer Risiken, möglicher unerwünschter Langzeiteffekte und alternativer Therapieoptionen sind Aufklärung mit Berücksichtigung der Patientenpräferenz und eine strukturierte Nachbeobachtung erforderlich.

Literatur / Referenzen

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081
3. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?_blob=publicationFile
4. https://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Publikationen/Archiv/Positionspapiere_und_Stellungnahmen/FINAL_DGIM_20210107_Stellungnahme_STIKO-COVID-19.pdf
5. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
6. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline, Stand 5. Oktober 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>

7. European Medicines Agency: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ritonavir-mylan-epar-product-information_de.pdf
8. AMK: Informationen zu Lagevrio® und zu Paxlovid®, 2022. <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/01-22-information-der-institutionen-und-behoerden-amk-lagevrior-molnupiravir-und-paxlovidr-nirmatrelvir-ritonavir-oral-verfuegbare-antivirale-wirkstoffe-zur-behandlung-von-covid-19-patienten-mit-erhoehtem-risiko-fuer-einen-schweren-krankheitsverlauf/>
9. Lagevrio®; Informationen der EMA; https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf
10. European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>
11. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ et al.: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 385:1184-1195, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2109682](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682)
12. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:238-251, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)
13. European Medicines Agency: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf
14. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E et al.: Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med 385:1941-1950, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934)
15. European Medicines Agency: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf
16. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html>
17. Federal Drug Administration USA: Molnupiravir. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. FDA Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting, November 30, 2021.
18. Johnson MG et al.: Molnupiravir MOVE-OUT, Phase 3: Interim Analysis. [Poster #2968. Presented at Virtual ASTMH; Nov 2021](#)
19. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med 386:509-520, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044)
20. Pfizer: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>
21. Pfizer: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>
22. Pfizer: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>
23. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner et al.: Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. Submitted for publication, 2/22.
24. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al.: Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. Dec 22, 2021. N Engl J Med DOI: [10.1056/NEJMoa2116846](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846)
25. European Medicines Agency: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

26. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros-Silva DC et al.: Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 10:E42-51, 2022. DOI: [10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)
27. Chen P, Nirual A, Heller B et al.: SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 384:229-237, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2029849](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849)
28. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P et al.: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325:632-644, 2021. DOI: [10.1001/jama.2021.0202](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202)
29. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas C et al.: A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:905-914, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2033130](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130)
30. Planas D, Saunier N, Maes P et al.: Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* Dec 23, 2021. DOI: [10.1038/s41586-021-04389-z](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z)
31. VanBlargan L, Errico J, Halfmann P et al.: An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Res Sq* Dec 27, 2021. DOI: [10.21203/rs.3.rs-1175516/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1175516/v1)
32. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D et al.: Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *bioRxiv* Dec 22, 2021. DOI: [10.1101/2021.12.03.471045](https://doi.org/10.1101/2021.12.03.471045)
33. Mahase E: Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. *BMJ* Nov 19, 2021. 375:n2860, 2021. DOI: [10.1136/bmj.n2860](https://doi.org/10.1136/bmj.n2860)
34. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-long-acting-monoclonal-antibodies-pre-exposure>
35. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 383:1813-1826, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764)
36. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS et al.: Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 383:1827-1837, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2015301](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301)
37. Federal Drug Administration USA: <https://www.fda.gov/media/149534/download>
38. 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". *Antiviral Res* 198:105252, 2022. DOI: [10.1016/j.antiviral.2022.105252](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252)
39. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S et al.: Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med* Jan 26, 2022. Online ahead of print. DOI: [10.1056/NEJMc2119407](https://doi.org/10.1056/NEJMc2119407)
40. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF et al.: Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:2292-2300, 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.22760](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760)

Beteiligte Fachgesellschaften und Arbeitskreise (alphabetische Reihenfolge)

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGI – Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

DGIIN – Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin

DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

DGPI – Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

STAKOB - Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger

Expert*innen

Die Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormunologie, Campus Virchow) in Kooperation mit Prof. Dr. Thorsten Bauer (DGP, Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (DGHO, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Christian Karagiannidis (DGIIN, Lungenklinik, Zentrum Köln-Merheim), Dr. Bettina Klug (Paul-Ehrlich-Institut, Langen), Dr. Jakob Malin (DGI, Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln), Dr. Agata Mikolajewska (STAKOB, Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS), Berlin), Dr. Michaela Niebank (RKI, Berlin), Dr. Monika Nothacker (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg, Marburg), Prof. Dr. Mathias W. Pletz (DGI, Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena), Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Infektiologie), Prof. Dr. Martin Schulz (AMK, Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker); Prof. Dr. Hortense Slevogt (DGP, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin I), PD Dr. Christoph Spinner (DGI, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München), Prof. Dr. Tobias Tenenbaum (DGPI, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Mannheim), PD Dr. Timo Wolf (STAKOB, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Infektiologie) und Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie, Jena) unter Einbindung der AG Therapie des STAKOB erarbeitet.