



19.04.2022

Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ in Halle/Saale am 23. April 2022

Am Samstag, den 23. April 2022 findet eine gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ mit der Ärztekammer Sachsen-Anhalt und der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt statt. Diese Veranstaltung ist mit **5 Fortbildungspunkten** anerkannt.

Themen

- **Medikamentöse Therapieoptionen bei COVID-19 – Update 2022.**
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der AkdÄ, Berlin.
- **Therapie des Typ-2-Diabetes – Mit welchen Zielen und womit?**
Dr. med. Andreas Klinge, Vorstandsmitglied der AkdÄ, Hamburg.

Moderation: Dr. med. Simone Heinemann-Meerz, Halle/Saale.

Agenda

- **Ursprung von SARS-CoV-2**

- **Infektion mit SARS-CoV-2:**

- Pathophysiologie, angeborenes Immunsystem, klinische Manifestationen**

- „Repurposed Drugs“: u.a. Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Ivermectin
 - Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper
 - antiviral wirksame Arzneimittel
 - systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien
 - in Deutschland zugelassene Impfstoffe (April 2022):
 - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S; NVX-CoV2373 (Nuvaxovid™)
 - Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
 - Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie

The origins of SARS-CoV-2: A critical review

SUMMARY

Since the first reports of a novel severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus in December 2019 in Wuhan, China, there has been intense interest in understanding how severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in the human population. Recent debate has coalesced around two competing ideas: a “laboratory escape” scenario and zoonotic emergence. Here, we critically review the current scientific evidence that may help clarify the origin of SARS-CoV-2.

Cell

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>

Leading Edge

Neue Indizien zum Ursprung des Coronavirus – Forscher sehen den Huanan-Markt in Wuhan als Ausgangsort der Pandemie

Neue Studien zeigen, dass das Virus in Proben vom Januar 2020 an mehreren Orten des Marktes vorhanden war. Die ersten bekannten Covid-19-Patienten arbeiteten dort oder kauften auf dem Markt ein.



Eine Gasse im Huanan-Seafood-Markt in Wuhan, aufgenommen am 31. Dezember 2019, einen Tag vor der offiziellen Schliessung.

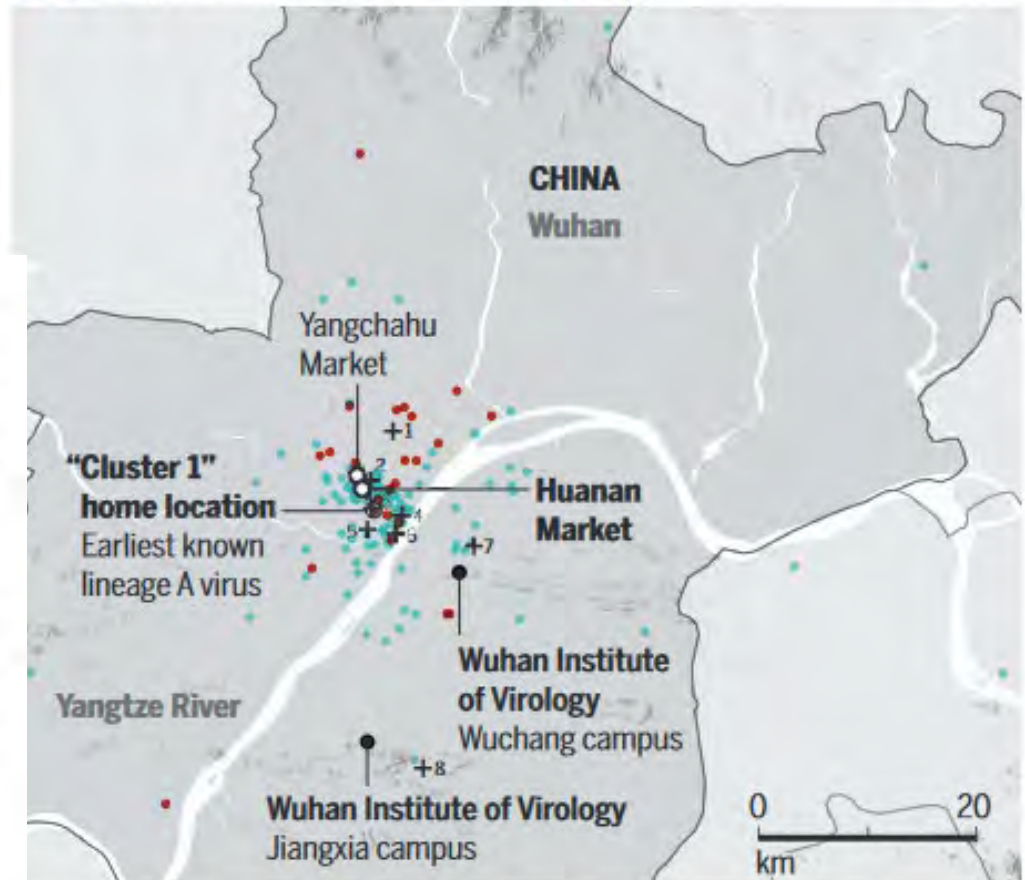
Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan

Elucidating the origin of the pandemic requires understanding of the Wuhan outbreak

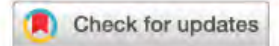
By Michael Worobey

This would explain the extraordinary preponderance of early COVID-19 cases at one of the handful of sites in Wuhan—population 11 million—that sell some of the same animals that brought us SARS. Although it may never be possible to recover related viruses from animals if they were not sampled at the time of emergence, conclusive evidence of a Huanan Market origin from infected wildlife may nonetheless be obtainable through analysis of spatial patterns of early cases and from additional genomic data, including SARS-CoV-2–positive samples from Huanan Market, as well as through integration of additional epidemiologic data. Preventing future pandemics depends on this effort. ■




- Home address of cases with epidemiological link to Huanan Market
- No link to Huanan Market ○ Market + Hospital



1. Jinyintan Hospital; 2. Wuhan Central Hospital, Houhu Branch (no. 2); 3. Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine; 4. Wuhan Central Hospital, Nanjing Road Branch; 5. Tongji Hospital; 6. Union Hospital; 7. Zhongnan Hospital; 8. Wuhan Jiangxia First People's Hospital



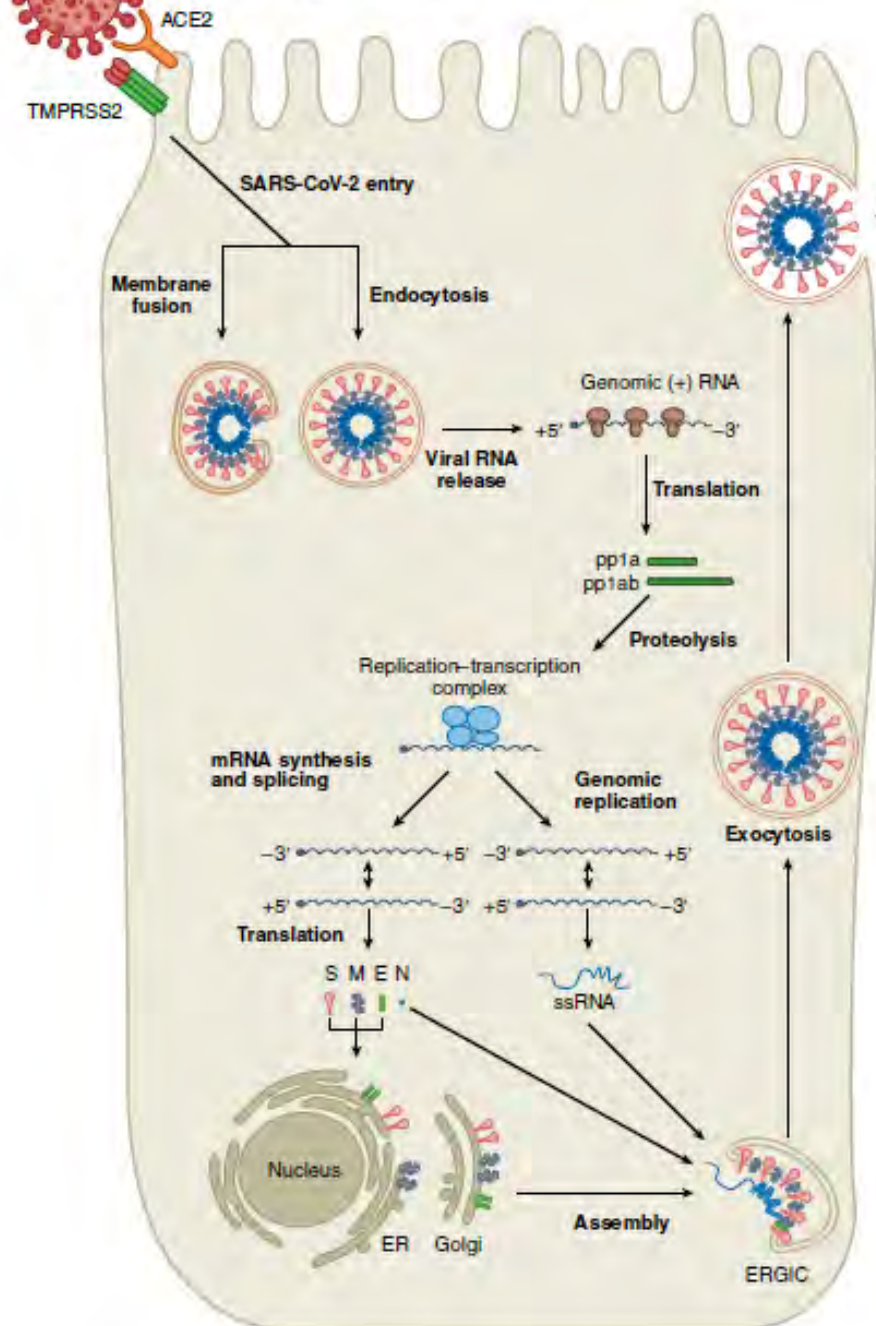
Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2

Michael S. Diamond ^{1,2,3,4} and Thirumala-Devi Kanneganti ⁵ 

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)-2, continues to cause substantial morbidity and mortality. While most infections are mild, some patients experience severe and potentially fatal systemic inflammation, tissue damage, cytokine storm and acute respiratory distress syndrome. The innate immune system acts as the first line of defense, sensing the virus through pattern recognition receptors and activating inflammatory pathways that promote viral clearance. Here, we discuss innate immune processes involved in SARS-CoV-2 recognition and the resultant inflammation. Improved understanding of how the innate immune system detects and responds to SARS-CoV-2 will help identify targeted therapeutic modalities that mitigate severe disease and improve patient outcomes.

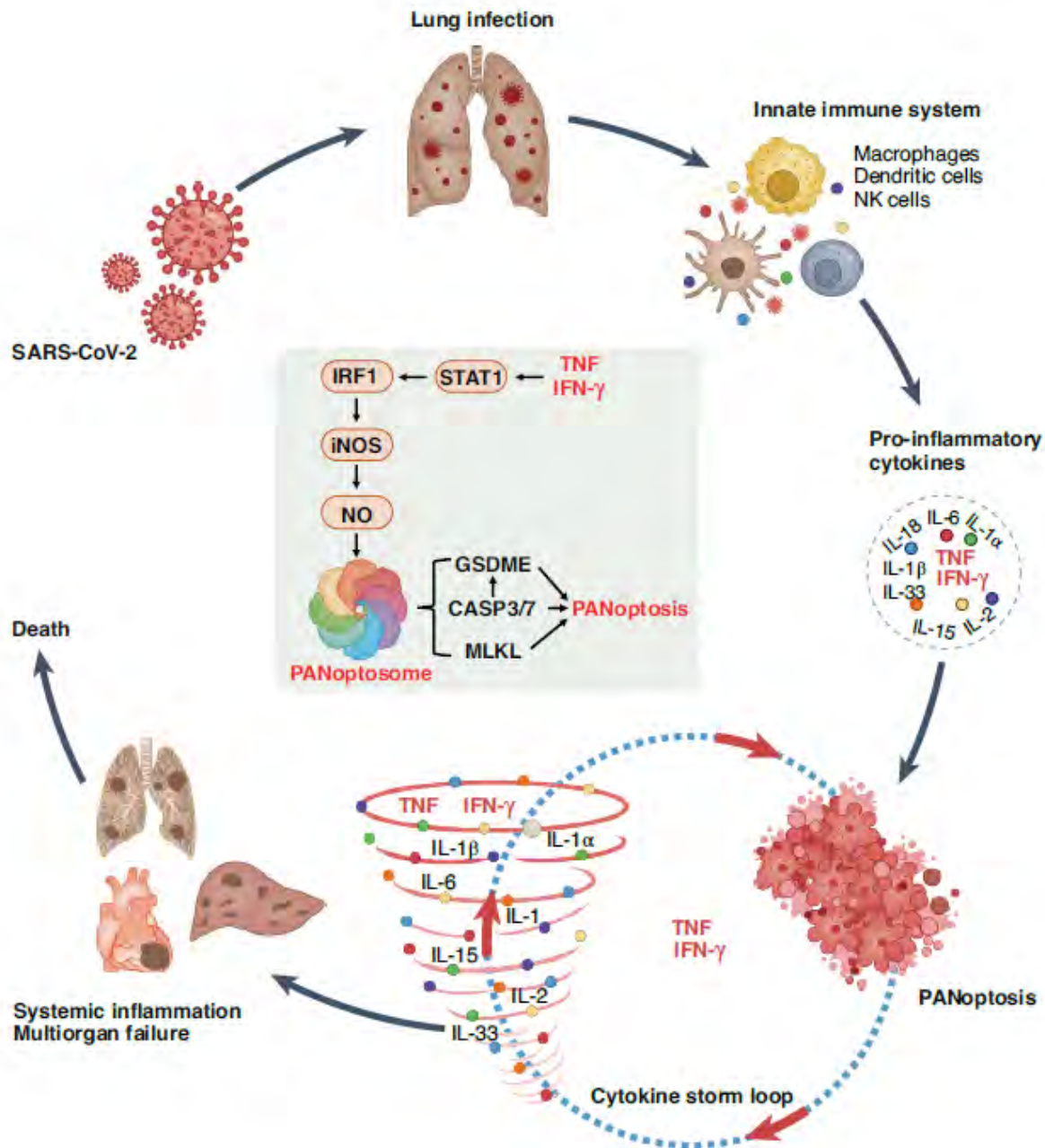
S protein
Other potential host receptors/cofactors:
neuropilin-1, heparin sulfate proteoglycans,
C-type lectins, furin

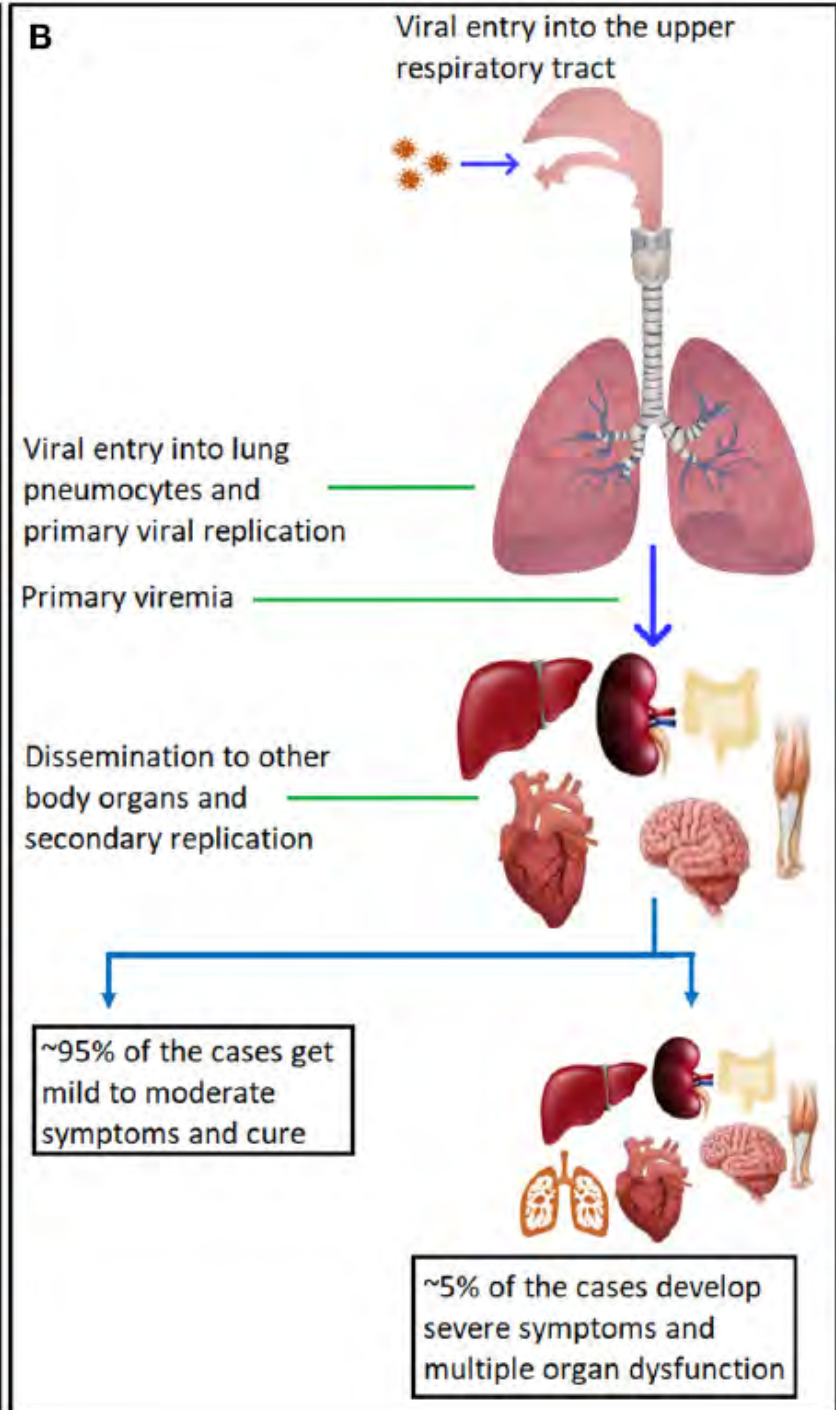
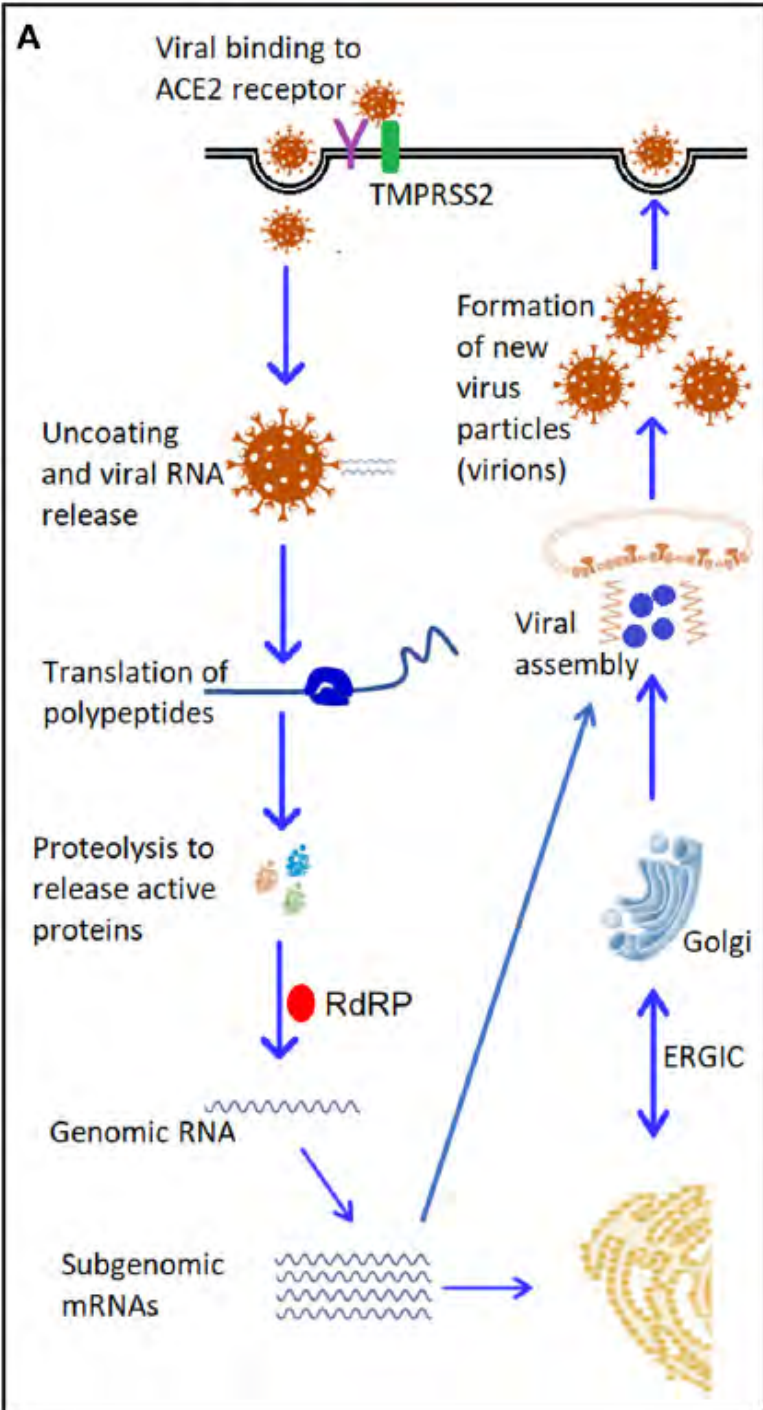
Michael S. Diamond^{1,2,3,4} and Thirumala-Devi Kanneganti⁵



SARS-CoV-2 viral entry and replication cycle.

Fig. 4 | PANoptosis and cytokine storm during SARS-CoV-2 infection.





Klinische Manifestationen COVID-19

Lungs

Pneumonitis
Pulmonary edema
Dyspnea
Hypoxemia
ARDS



Heart

Hypotension
Arrhythmias
Cardiomyopathy
Ischemia
Cardiogenic shock



Gastrointestinal system

Nausea
Vomiting
Diarrhea
Abdominal pain
Hemorrhage



Skin

Urticaria
Rash
Edema
Vesicles



Nervous system

Confusion, delirium
Dizziness
Encephalopathy
Anosmia
Stroke



Vascular-Lymphatic system

Cytopenia, coagulopathy
Hyperferritinemia
Increased CRP, D-dimer, cytokines
Endothelial damage, hemorrhage

Liver

Hepatomegaly
Elevated bilirubin
Liver failure
Increased AST, ALT, LDH



Kidneys

Acute kidney injury
Proteinuria
Hematuria
Kidney failure



Constitutional symptoms

Fever
Headache
Fatigue
Anorexia

Rheumatologic system

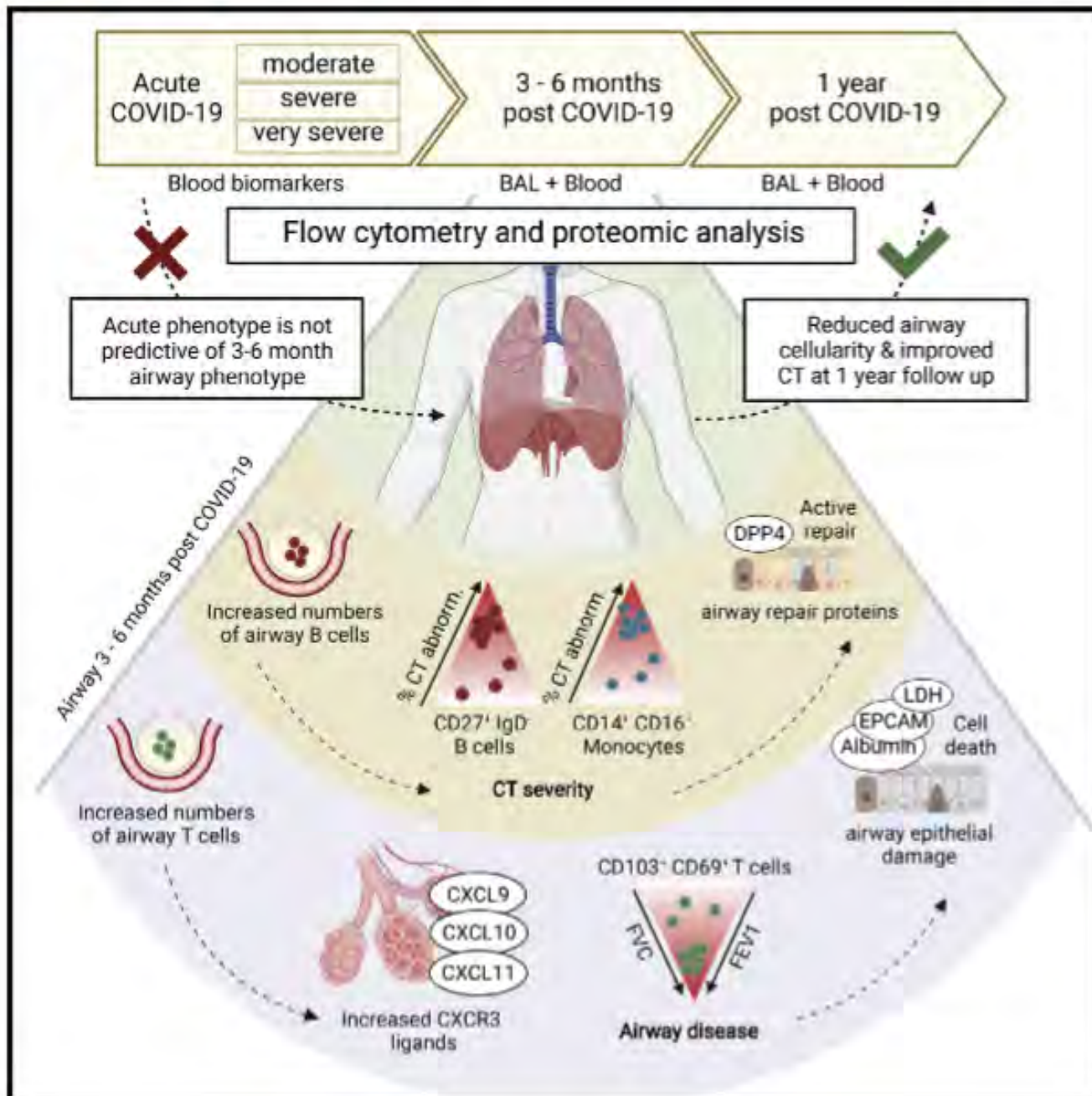
Vasculitis
Arthritis
Arthralgia

Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease

Highlights

- **Post-COVID-19 airways, but not blood, show immune and proteomic changes**
- **Different post-COVID-19 lung abnormalities relate to distinct immunological features**
- **Increased BAL cytotoxic T cells are linked to epithelial damage and airway disease**
- **BAL myeloid and B cell numbers correlate with the degree of lung CT abnormality**

Graphical abstract



Agenda

- Ursprung von SARS-CoV-2
 - Infektion mit SARS-CoV-2:
Pathophysiologie, angeborenes Immunsystem, klinische Manifestationen
- **„Repurposed Drugs“: u.a. Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Ivermectin**
- **Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper, „antiviral drugs“ (Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir)**
- **RCTs, systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien**
- in Deutschland zugelassene Impfstoffe (April 2022):
- BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S; NVX-CoV2373 (Nuvaxovid™)
- Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
- Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie

Minister Jens Spahn benötigt bis Montag Abend eine aktuelle Einschätzung der Therapieoptionen bei Coronapneumonie. Insbesondere auch zur Einschätzung von Remdesivir, Chloroquin, Kaletra, Favipiravir, sowie zur Indikationsstellung, Patienten, Beginn der Therapie usf. Studiendaten sind rar, daher ist Erfahrung und Empirie gefragt. Siehe unten Einschätzung aus Ministerium UK.

Sehr geehrte Mitglieder,

das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat sich mit einer dringenden Anfrage an die AkdÄ gewendet. Daher möchten wir Sie freundlich um Ihre kurzfristige Rückmeldung bzgl. der medikamentösen Therapieoptionen bei Covid-19-Patienten bitten. Gerne können Sie Ihre Einschätzung in Stichworten in die Tabelle unten eintragen (Literatur in der Anlage).

Wirkstoff	Indikationsstellung	Patientenpopulation	Beginn der Therapie	Ggf. Kommentar
Remdesivir				
Chloroquin				
Kaletra [®] (Lopinavir und Ritonavir)				
Favipiravir				

Montag, 16. März 2020 10:26:17



März 2020



**Bundesministerium
für Gesundheit**

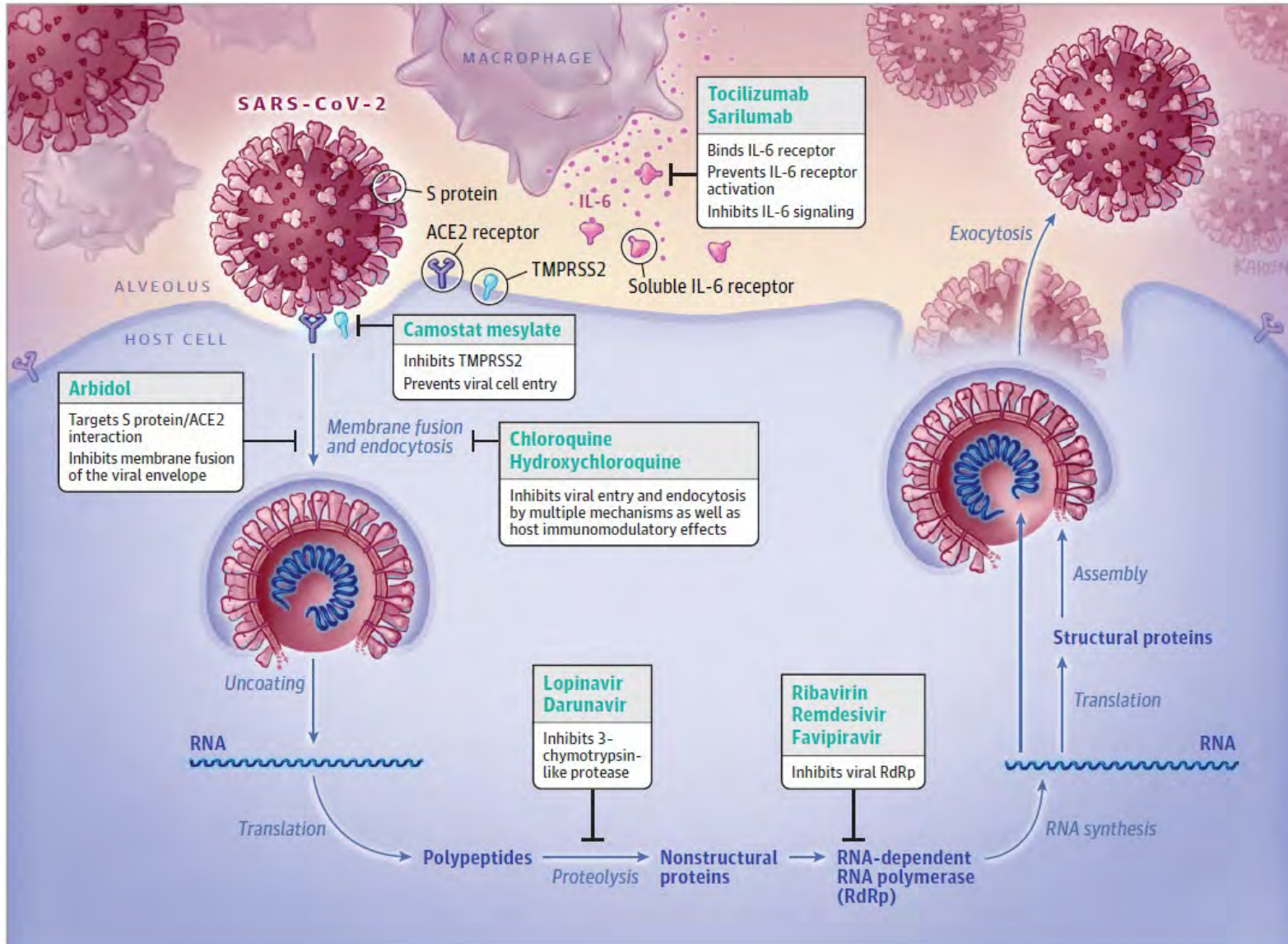
Bei einer COVID-19-Therapie mit Arzneimitteln handelt es sich daher um einen individuellen Heilversuch ohne klinische Wirksamkeitsnachweise. Der Einsatz sollte vorrangig bei schweren Verlaufsformen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung erwogen werden. Es muss daher vor antiviraler Therapie als individueller Heilversuch eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Aufgrund von Erfahrungen für andere antivirale Therapeutika kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie frühzeitig angewendet werden.

Bei den zentral beschafften Arzneimitteln handelt es sich um solche, die nach der derzeitigen Einschätzung von Experten eine Option zur Therapie von COVID-19 darstellen. Das Arzneimittel Kaletra® und chloroquinhaltiger Arzneimittel sind in Deutschland, die Arzneimittel Avigan® und Foipan® in Japan in anderen Indikationen zugelassen, ihr Sicherheitsprofil ist entsprechend bekannt.

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

A Review

James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD





AkdÄ Stellungnahme zu COVID-19 und Arzneimitteln (23.03.2020)

Alte und neue Wirkstoffe als Behandlungs-Optionen für COVID-19

„Das Fazit dieses Kommentars sei ausnahmsweise vorausgeschickt, nicht zuletzt, um die täglichen Sensationsmeldungen vor allem in den allgemeinen Medien zu relativieren bzw. zu konterkarieren“.

Es gibt derzeit keine Daten, die die Aufnahme irgendeiner Arzneimittel-Option in klinische Algorithmen außerhalb von Studien, wie sie aus einigen Ländern berichtet werden, rechtfertigen würden“.

BMJ Open Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials

Discussion Hydroxychloroquine probably increases the risk of diarrhoea and nausea and/or vomiting and may increase the risk of cardiac toxicity and cognitive dysfunction/delirium. Lopinavir/ritonavir may increase the risk of diarrhoea and nausea and/or vomiting. Remdesivir may have no important effect on risk of acute kidney injury or cognitive dysfunction/delirium. These findings provide important information to support the development of evidence-based management strategies for patients with COVID-19.

To cite: Izcovich A, Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, *et al.* Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2022;**12**:e048502. doi:10.1136/bmjopen-2020-048502



RAPID RECOMMENDATIONS

A living WHO guideline on drugs for covid-19

ABSTRACT

CLINICAL QUESTION

What is the role of drug interventions in the treatment of patients with covid-19?

NEW RECOMMENDATION

Increased attention on ivermectin as a potential treatment for covid-19 triggered this recommendation. The panel made a recommendation against ivermectin in patients with covid-19 regardless of disease severity, except in the context of a clinical trial.

PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (b) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (c) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (d) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19, and (e) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.

A living WHO guideline on drugs for covid-19

Correspondence to: Francois Lamontagne, Université de Sherbrooke, 3001 12e avenue N, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4
Francois.Lamontagne@usherbrooke.ca

Additional material is published online only. To view please visit the journal online

Cite this as: *BMJ* 2020;370:m3379
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379>

A living systematic review and network meta-analysis, supported by a prospective meta-analysis, with data from eight randomised trials (7184 participants) found that systemic corticosteroids probably reduce 28 day mortality in patients with critical covid-19 (moderate certainty evidence; 87 fewer deaths per 1000 patients (95% confidence interval 124 fewer to 41 fewer)), and also in those with severe disease (moderate certainty evidence; 67 fewer deaths per 1000 patients (100 fewer to 27 fewer)). In contrast, systemic corticosteroids may increase the risk of death in patients without severe covid-19 (low certainty evidence; absolute effect estimate 39 more per 1000 patients, (12 fewer to 107 more)). Systemic corticosteroids probably reduce the need for invasive mechanical ventilation, and harms are likely to be minor (indirect evidence).



schwerer/kritischer Verlauf von COVID-19 (in WHO-Leitlinien)

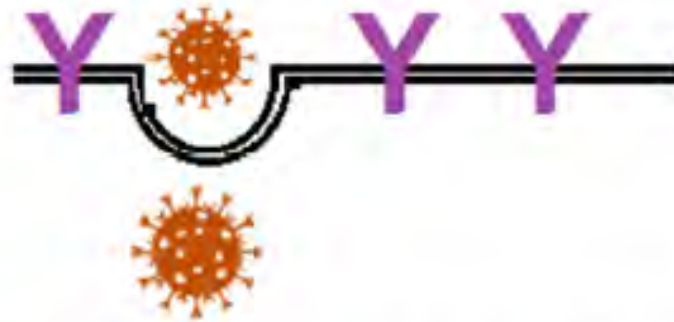
schwerer Verlauf: Sauerstoffsättigung $< 91\%$ bei Raumluft,
Hinweis für eine Pneumonie bzw. schwere Atemnot
bei Erwachsenen:

- Nutzung akzessorischer Muskeln
- Unfähigkeit, komplette Sätze zu artikulieren
- Atemfrequenz > 30 /Minute)

kritischer Verlauf:

ARDS, Sepsis bzw. andere Parameter,
die eine mechanischen Beatmung erfordern (invasiv oder nicht-invasiv)
bzw. Behandlung mit Vasopressoren (RR anheben)

B



↑ Proinflammatory cytokines
↓ Antiinflammatory cytokines
~ Cytokine storm syndrome
↑ inflammatory action



← **Dexamethasone** effect

↑ Antiinflammatory cytokines
↓ Proinflammatory cytokines
↓ Inflammatory response

Visual summary of recommendation

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Disease severity

Non-severe

Severe

Critical

Absence of signs of severe or critical disease

SpO₂ <90% on room air

Requires life sustaining treatment

Respiratory rate >30 in adults

Acute respiratory distress syndrome

Raised respiratory rate in children

Sepsis

Signs of severe respiratory distress

Septic shock

4. September 2020

Recommendation 2

Recommendation 1

Interventions compared

Usual supportive care

No corticosteroids

Corticosteroids Suggested regimen

Acceptable alternative regimens

Dexamethasone

6 mg

Oral or intravenous

Daily for 7-10 days

Hydrocortisone

50 mg

Intravenous

Every 6 hours for 7-10 days

Methylprednisolone

10 mg

Intravenous

Every 6 hours for 7-10 days

Prednisone

50 mg

Oral

Daily for 7-10 days

Recommendation 1 Dexamethason bei „severe disease“



Patients with **severe** and **critical** covid-19



We recommend corticosteroids



Evidence profile

Favours usual supportive care

No important difference

Favours corticosteroids

Within 28 days	Events per 1000 people		Evidence quality
Mortality with critical illness	415	87 fewer (328)	★★★★ Moderate
Mortality with severe illness	334	67 fewer (267)	★★★★ Moderate

Serious adverse events	Events per 1000 people		Evidence quality
Gastrointestinal bleeding	48	No important difference (51)	★★★ Low
Super-infections	186	No important difference (188)	★★★ Low
Hyperglycaemia	286	46 fewer (332)	★★★★ Moderate
Neuromuscular weakness	69	No important difference (75)	★★★ Low
Neuropsychiatric effects	35	No important difference (28)	★★★ Low

Not measured

Time to symptom resolution	Unknown
Duration of intensive care unit stay	Unknown
Duration of mechanical ventilation	Unknown

Severely ill

▶ See all outcomes

MAGIC app

Critically ill

▶ See all outcomes

MAGIC app



Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis

READERS' NOTE

This article is a living systematic review that will be updated to reflect emerging evidence. Updates may occur for up to two years from the date of original publication. This version is the second update of the original article published on 30 July 2020 (BMJ 2020;370:m2980), and previous versions can be found as data supplements. When citing this paper please consider adding the version number and date of access for clarity.

PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (b) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (c) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (d) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19, and (e) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.

RAPID RECOMMENDATIONS

A living WHO guideline on drugs for covid-19

This is the tenth version (ninth update) of the living guideline, replacing earlier versions, available as data supplements. New recommendations will be published as updates to this guideline.

CLINICAL QUESTION

What is the role of drugs in the treatment of patients with covid-19?

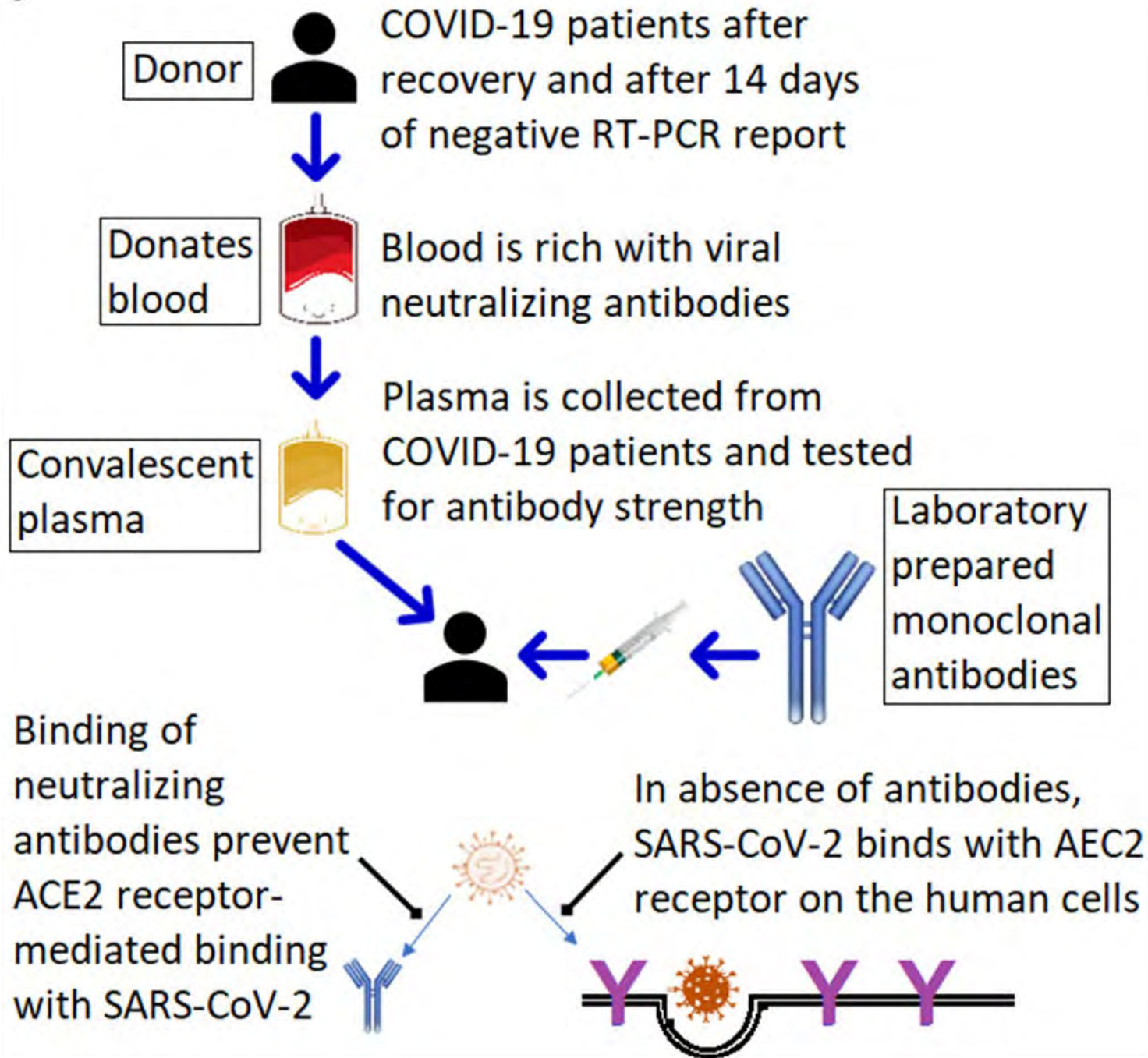
CONTEXT

The evidence base for therapeutics for covid-19 is evolving with numerous recently completed randomised controlled trials (RCTs). In this update the Guideline Development Group (GDG) developed new recommendations for patients with non-severe covid-19, concerning the use of nirmatrelvir/ritonavir (2 RCTs, 3100 participants) and remdesivir (5 RCTs, 2710 participants). We have also revised the structure of the guideline to accommodate for an increasing number of effective treatment options to choose between.

PRIOR RECOMMENDATIONS

- Recommended for patients with severe or critical covid-19—a strong recommendation for systemic corticosteroids; a strong recommendation for IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab), in combination with corticosteroids; a strong recommendation for baricitinib as an alternative to IL-6 receptor blockers, in combination with corticosteroids; and a conditional recommendation for casirivimab-imdevimab, for those with seronegative status, (where rapid viral genotyping is available to confirm infection with a susceptible SARS-CoV-2 variant).
- Recommended for patients with non-severe covid-19—conditional recommendations for those at highest risk of hospitalisation for molnupiravir; sotrovimab; and for casirivimab-imdevimab (where rapid viral genotyping is available to confirm infection with a susceptible SARS-CoV-2 variant).
- Not recommended for patients with non-severe covid-19—a conditional recommendation against systemic corticosteroids; and a strong recommendation against convalescent plasma.
- Not recommended for patients with severe or critical covid-19—a recommendation against convalescent plasma, except in the context of a clinical trial; and a conditional recommendation against ruxolitinib and tofacitinib.

C



Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19

A Randomized Clinical Trial

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Open-label, multicenter, randomized clinical trial performed in 7 medical centers in Wuhan, China, from February 14, 2020, to April 1, 2020, with final follow-up April 28, 2020. The trial included 103 participants with laboratory-confirmed COVID-19 that was severe (respiratory distress and/or hypoxemia) or life-threatening (shock, organ failure, or requiring mechanical ventilation). The trial was terminated early after 103 of a planned 200 patients were enrolled.

CONCLUSION AND RELEVANCE Among patients with severe or life-threatening COVID-19, convalescent plasma therapy added to standard treatment, compared with standard treatment alone, did not result in a statistically significant improvement in time to clinical improvement within 28 days. Interpretation is limited by early termination of the trial, which may have been underpowered to detect a clinically important difference.



Coronavirus Drug and Treatment Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Katherine J. Wu](#), [Jonathan Corum](#) and Matthew Kristoffersen Updated April 5, 2022

We are following **35 coronavirus treatments** for effectiveness and safety:



Below is an updated list of **35 of the most talked-about drugs and treatments for Covid-19**. For each entry, we review the evidence for or against its use, based on published scientific findings and consultation with experts.

Monoclonal Antibodies

Mimicking the Immune System

Antivirals

Putting Out Friendly Fire

Other Treatments

Pseudoscience and Fraud

Treatments and vaccines for COVID-19

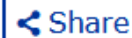


Table of contents

- [In this section](#)
- [Press briefings](#)

Medicines authorised in the European Union (EU) to treat or prevent COVID-19, following a scientific evaluation by the European Medicines Agency (EMA). It provides details on the other potential treatments and vaccines that EMA is evaluating or has provided support to during research and development.

In this section

COVID-19 vaccines

COVID-19 vaccines under investigation, evaluation and authorised for use in the EU

COVID-19 treatments

COVID-19 treatments under investigation, evaluation and authorised for use in the EU

COVID-19 treatments [← Share](#)



Currently under rolling review

No treatments currently under rolling review



Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**
(molnupiravir)
- **Olumiant**
(baricitinib)*



Authorised for use in the European Union

- **Evusheld**
(tixagevimab / cilgavimab)
- **Kineret**
(anakinra)*
- **Paxlovid**
(PF-07321332 / ritonavir)
- **Regkirona**
(regdanvimab)
- **RoActemra**
(tocilizumab)*
- **Ronapreve**
(casirivimab / imdevimab)
- **Veklury**
(remdesivir)
- **Xevudy**
(sotrovimab)

Advice to Member States on treatments that are not yet authorised specifically for patients with COVID-19:

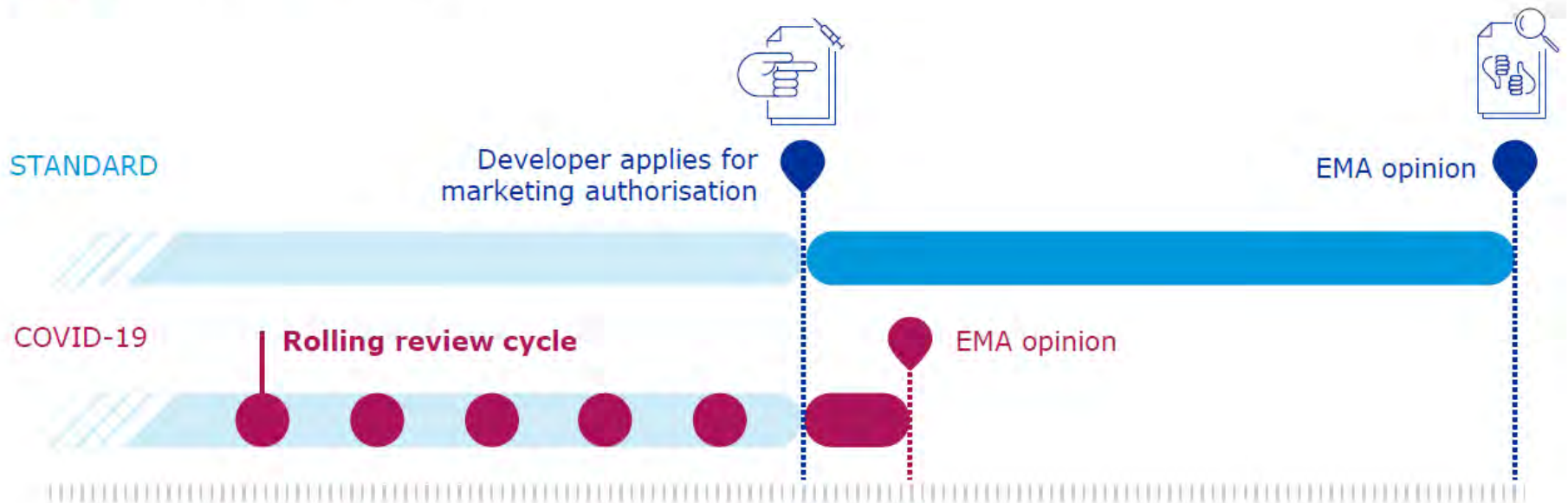
- **Lagevrio** (molnupiravir)

* This medicine is authorised for another indication in the EU.



Rolling review

- Research & development
- Standard EMA evaluation
- EMA evaluation with rolling review



Antivirale Therapeutika bei nicht hospitalisierten Patienten mit milder COVID-19-Symptomatik und hohem Risiko für einen schweren Verlauf. Angepasst an die Omikron-Variante und angelehnt an die Empfehlungen der NIH vom 19.1.2022 (12)

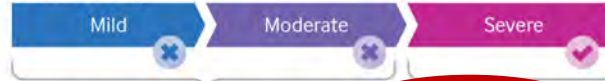
Wirkstoff	Applikation	Wirkmechanismus	Vorteile	Nachteile
Sotrovimab (Xevudy®)	intravenös, einmalig	monoklonaler Antikörper gegen ein Bindungsepitop auf dem viralen Spike-Glykoprotein	hat, verglichen mit anderen erhältlichen MAK, in vitro auch eine gewisse Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante	Infusion unter Aufsicht und Möglichkeiten zum Management von Anaphylaxien. Ansteckung anderer Personen auf dem Weg zum Infusionsort und dortselbst möglich; Entwicklung von Mutationen in diesem Epitop in vitro und vivo nachgewiesen
Remdesivir (Veklury®)	intravenös, an drei Tagen	hemmt die virale Polymerase durch Einbau „falscher“ Bausteine	ist überall verfügbar, was für die anderen hier aufgeführten Wirkstoffe derzeit nicht gilt	Die virale Polymerase hat eine hohe Mutationsrate, daher Resistenzentwicklung möglich; Infusion in Zentren, dadurch Ansteckung anderer Personen auf dem Weg zum Infusionsort und dortselbst möglich
Molnupiravir (Lagevrio®)	oral, als Tabletten	hemmt die virale Polymerase durch Einbau „falscher“ Bausteine	kann zu Hause eingenommen werden	Die virale Polymerase hat eine hohe Mutationsrate, deshalb Resistenzentwicklung möglich; Studienergebnisse schlechter, als bei den anderen Wirkstoffen
Nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid®)	oral, als Tabletten	hemmt die virale Protease	kann zu Hause eingenommen werden; Resistenzentwicklung unwahrscheinlich, da im Bereich dieses Enzyms weniger Mutationen	zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten; geringere Dosis bei Niereninsuffizienz

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Disease severity



Does not apply to:

- ✗ Patients with mild or moderate covid-19
- ✗ Pediatric patients

Applies to people with at least one of:

- ✓ Respiratory rate >30
- ✓ Respiratory distress
- ✓ SpO₂ <94% on room air
- ✓ Requires intensive care admission

⚠ Resource limited settings

Remdesivir is a new drug with uncertain benefits and undetermined cost-effectiveness, not yet approved for marketing or reimbursed for use in many countries. The significant opportunity costs and potential to exacerbate existing health inequities in resource-limited settings may well justify policy decisions not to offer remdesivir to patients until more conclusive evidence is available

Recommendation 1



Usual supportive care

No remdesivir

Strong

Weak

or

Remdesivir

100 mg intravenously daily for 5-10 days

Weak

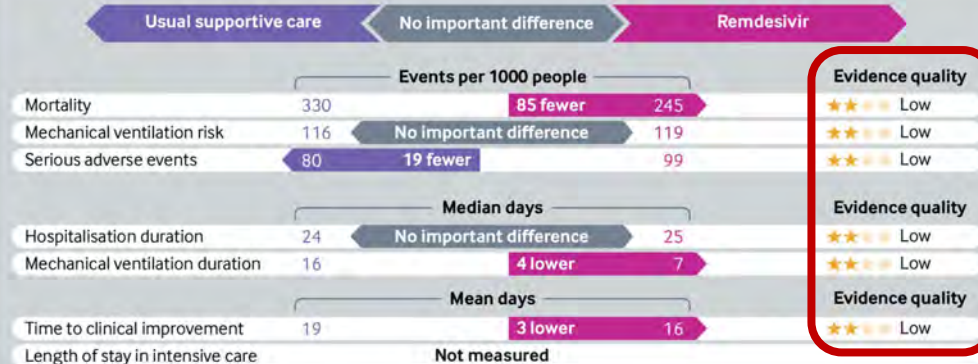
Strong



We suggest remdesivir rather than no remdesivir in patients with severe covid-19



Evidence profile



Recommendation 2



Randomised controlled trials examining remdesivir in patients with covid-19 should continue pending further data



Further information is necessary to raise the quality of evidence for all outcomes



Further information is required to identify subgroups of covid-19 patients that are more or less likely to benefit from therapy

Need for further evidence

We place a high value on ensuring that, ultimately, high quality evidence will be available regarding the impact of remdesivir on all critical outcomes. This is necessary to ensure that we will be able to make wise decisions regarding the relative merits of emerging treatments. For example, establishing the magnitude of impact (if any) of remdesivir on mortality will be crucial

Individual considerations

Key practical issues

Usual supportive care

No additional practical issues

Remdesivir

May increase adverse events leading to discontinuation of medication

Administration via intravenous infusion

Optimal timing, duration and dosing remain unclear

Not a significant inducer or inhibitor of CYP enzymes but should be monitored when co-administrated with strong inducers or inhibitors

May be relatively costly, and there may be limited availability

Values and preferences

Uncertainty remains about which patients would find a three day reduction in time to clinical improvement important, without reduction of hospital stay. Our recommendation to offer remdesivir is weak partly because of this anticipated variability in patient values and preferences, in addition to the low certainty evidence for most outcomes of importance to patients.

Usual supportive care

Strong

Weak

or

Remdesivir

Weak

Strong



Patients with non-severe covid-19



We suggest treatment with remdesivir, for those at highest risk of hospital admission



Conditions for use of treatment

The panel recommended that molnupiravir should be reserved for those at a risk above 10% of being admitted to hospital with covid-19

Typical characteristics of people at high risk include:

Lack of vaccination

Immunodeficiency

Older people

Chronic diseases



Evidence profile | Remdesivir | Patients with non-severe covid-19

Favours supportive care

No important difference

Favours remdesivir

	Events per 1000 people		Evidence quality	
Mortality	6	2 fewer	4	★★★☆☆ Low
Mechanical ventilation	8	5 fewer	3	★☆☆☆☆ Very low
Admission to hospital (risk in trials)	35	26 fewer	9	★★★★☆ Moderate
Admission to hospital (higher risk)	60	44 fewer	16	★★★★☆ Moderate
Admission to hospital (highest risk)	100	73 fewer	27	★★★★☆ Moderate
Serious adverse events	0	No important difference	9	★★★★☆ Moderate
	Days (mean)		Evidence quality	
Time to symptom resolution	9.0	No important difference	7.2	★☆☆☆☆ Very low

Suggested regimen

Remdesivir

200 mg

Intravenous

On the first day

Then

Remdesivir

100 mg

Intravenous

Daily for 5-10 days

Key practical issues

Administration via intravenous infusion

Optimal timing, duration and dosing remain unclear

Not a significant inducer or inhibitor of CYP enzymes but should be monitored when co-administrated with strong inducers or inhibitors

May be relatively costly, and there may be limited availability


Values and preferences

The panel inferred that almost all well informed patients with a low risk of hospital admission would decline remdesivir, and only those at highest risk would choose to receive treatment.



COVID-19: Therapiehinweise und Empfehlungen

Nachfolgend eine Auswahl von Quellen ohne Anspruch auf Vollständigkeit.



» Fachgruppe COVRIIN: Therapieübersicht bei COVID-19 (7.3.2022) (PDF, 734 KB, Datei ist nicht barrierefrei)

» Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion (29.3.2022) (PDF, 358 KB, Datei ist nicht barrierefrei)

» Infografik: COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase (15.10.2021) (PDF, 87 KB, Datei ist nicht barrierefrei)

» Therapie und Prophylaxe: Antikörper gegen COVID-19 (Dtsch Ärztebl, online vorab, 26.11.2021, unter Mitwirkung von FG COVRIIN)

» Infografik: Gabe SARS-CoV-2-spezifischer monoklonaler Antikörper (20.10.2021) (PDF, 179 KB, Datei ist nicht barrierefrei)

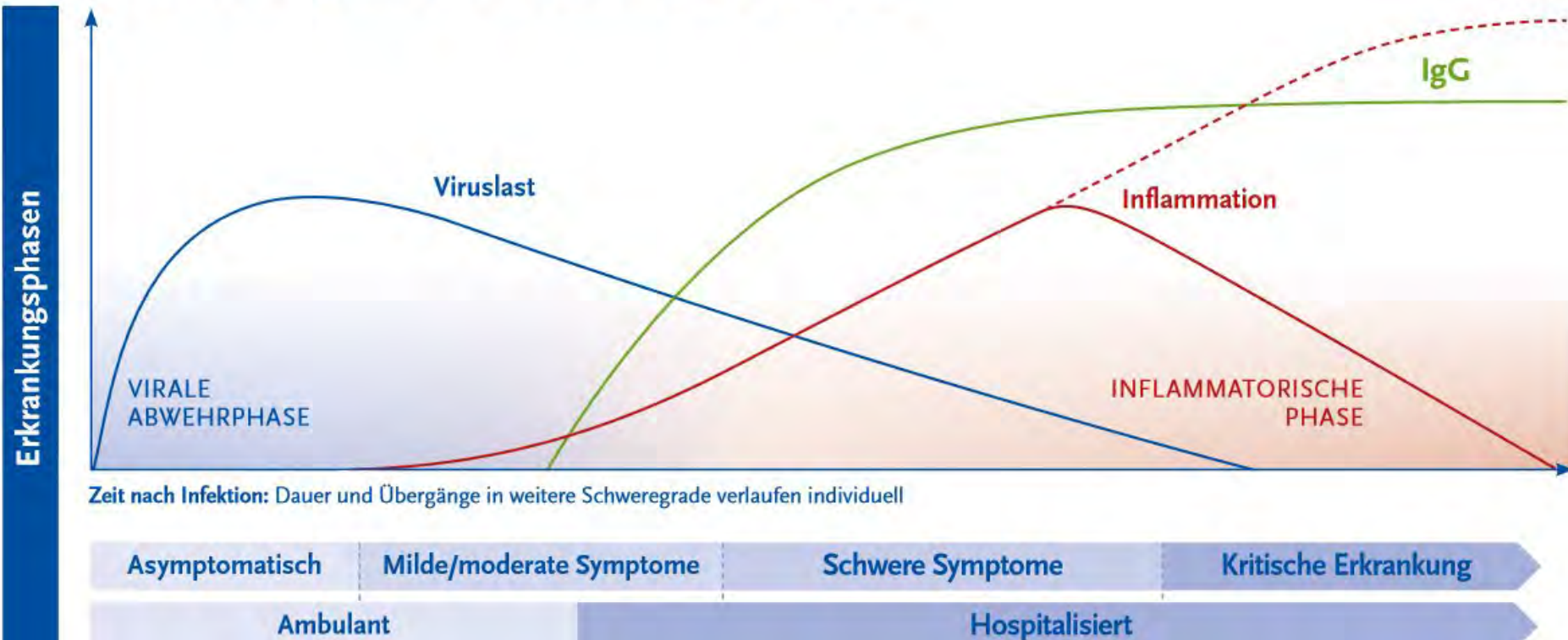
» STAKOB: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie (6.4.2021) (PDF, 1 MB, Datei ist nicht barrierefrei)

Weitere Therapiehinweise und Empfehlungen:

www.rki.de/covriin

COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase

Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte



Monoklonale neutralisierende Antikörper (mAB)

bei maximal $\leq 5-7$ Tagen seit Symptombeginn oder seit vermutetem Infektionszeitpunkt; Wahl nach Wirksamkeit gegen nachgewiesene oder wahrscheinliche Virusvariante (entsprechend lokaler Epidemiologie)

ODER

**Virustatikum: Remdesivir oder Nirmatrelvir/
Ritonavir oder Molnupiravir**

bei maximal $\leq 5-7$ Tagen seit Symptombeginn oder seit vermutetem Infektionszeitpunkt; Wahl je nach klinischer Situation, Kontraindikationen, Komedikation

In ausgewählten klinischen Situationen Kombinationstherapie erwägen

Low-Flow-O₂High-Flow-O₂/NIV

Beatmung +/-

ECMO

Bauchlage ab O₂-PflichtigkeitDexamethason ab O₂-Pflichtigkeit

Baricitinib im zeitlichen Verlauf vor Tocilizumab erwägen. Bei hoher entzündlicher Aktivität und schnellem Progress eher Tocilizumab erwägen

Tocilizumab bei Hyperinflammation (CRP ≥ 75 mg/l), rapider klinischer Verschlechterung, + Dexamethason

Keine parallele Gabe, Wechsel von Baricitinib auf Tocilizumab bei Verschlechterung möglich

Grundsätzlich prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen (NMH/UFH)

während des stationären Aufenthaltes sofern keine Indikation für therapeutische Antikoagulation

Erweiterte therapeutische Antikoagulation mit Heparinen (NMH/UFH) möglich

Zur spezifischen COVID-19-Therapie frühzeitig bei Non-ICU-Patienten ohne Kontraindikationen erwägen, v. a. bei Hochrisiko für VTE

Remdesivir

in der Frühphase bei Low-Flow-O₂-Bedarf, Symptome ≤ 7 Tage

Monoklonale neutralisierende Antikörper bei seronegativen Patienten (anti-Spike-AK)

COVID-19: Bereitstellung ausgewählter Arzneimittel durch das BMG

Allgemeine Hinweise zu COVID-19-Arzneimitteln

- » BMG: Hinweise für medizinische Fachkreise zur Anwendung von zentral beschafften nicht zugelassenen und zugelassenen Arzneimitteln gegen COVID-19 (31.03.2022) (PDF, 415 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » BMG: Übersicht zentral beschaffte COVID-19-Arzneimittel ohne Impfstoffe (29.3.2022) (PDF, 338 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » AWMF und STAKOB: Stellungnahme zu antiviralen Arzneimitteln zur Therapie von COVID-19 (9.2.2022) (PDF, 387 KB, Datei ist nicht barrierefrei)

Anwendung von monoklonalen Antikörpern

- » Infografik: Gabe SARS-CoV-2-spezifischer monoklonaler Antikörper (20.10.2021) (PDF, 179 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » Xevudy (Wirkstoff: Sotrovimab): Fachinformation (PDF, 206 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » Evusheld (Wirkstoff: Tixagevimab/Cilgavimab): Fachinformation (PDF, 398 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » PEI-Informationen zu neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir

Anwendung von Molnupiravir

Administrative Regelungen

Stellungnahme

zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für eine Verordnung zur Vergütung der Anwendung von monoklonalen Antikörpern (Monoklonale Antikörper-Verordnung – MAK-VO)



Aus Sicht des EbM-Netzwerks ist erstens die in §1 und §2 vorgesehene Anwendung und Vergütung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern nicht erforderlich. Zu den Gründen:

- Die aktuelle, evidenzbasierte, deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patient*innen mit SARS-CoV2-Infektion enthält keine Empfehlung für eine Anwendung monoklonaler Antikörper, sondern spricht sich teilweise sogar klar dagegen aus: *„Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab sollte bei erwachsenen Patienten mit einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) im stationären Bereich nicht eingesetzt werden.“* (Kluge et al., 2021)
- In der S3-Leitlinie wird beschrieben, dass die *„ambulante frühzeitige [...] Gabe von Kombinationstherapien [...] bei Patienten mit milder bis moderater COVID-19 Erkrankung (WHO Skala 1-3) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf“* vorteilhaft sein könnte. Es gebe aber für eine solche Kombination der Antikörpertherapien *„derzeit noch keine ausreichende Evidenz“* (Kluge et al., 2021).
- Im März 2021 wurden zwar positive Studienergebnisse angekündigt (Ledford 2021). Die zentralen Studien – sowohl zur Casirivimab-Imdevimab-Kombination ([NCT04425629](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04425629)) als auch zur Bamlanivimab-Etesevimab-Kombination ([NCT04634409](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04634409)) laufen aber noch.

Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante

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

Zu der Wirksamkeit der einzelnen neutralisierenden monoklonalen Antikörper (mAb) liegen in-vitro Untersuchungen vor. Die tatsächliche klinische Wirksamkeit der Antikörper kann von den in-vitro Daten abweichen.

Bei **immundefizienten Patientinnen und Patienten** (durch Grunderkrankung und/oder medikamentöse Immunsuppression) sowie **ungeimpften oder unvollständig geimpften immunkompetenten Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf** wird bei geeignetem klinischem Setting eine **Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern** empfohlen, insofern diese gegen die aktuell vorherrschende Virusvariante als wirksam bewertet werden.

Bei **immundefizienten Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem unzureichenden Impfansprechen** wird eine Prophylaxe im Sinne einer **Prä-Expositionsprophylaxe mit Kombination aus zwei neutralisierenden monoklonalen Antikörpern** indiziert.

Die Details zu der Empfehlung der FG COVRIIN zum Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper sind in dem Dokument „Therapieübersicht bei COVID-19“ ([Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut \(rki.de\)](#)) sowie „Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion“ ([Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion \(rki.de\)](#)) zu finden.

Bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe sind die **aktuelle epidemiologische Lage** ([RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Wochenberichte zu COVID-19](#)) und die **Wirksamkeit gegen die einzelnen Virusvarianten** zu berücksichtigen.

Die Durchführung einer Mutationsanalyse erscheint sehr sinnvoll, insbesondere bei Reinfektionen sowie Infektionen bei Geimpften. Das Abwarten der Ergebnisse der Mutationsanalyse **soll aber die Therapieeinleitung nicht verzögern**. Bei noch nicht vorliegender Mutationsanalyse soll die Wahl der Kombinationstherapie nach der aktuellen epidemiologischen Situation gerichtet werden.

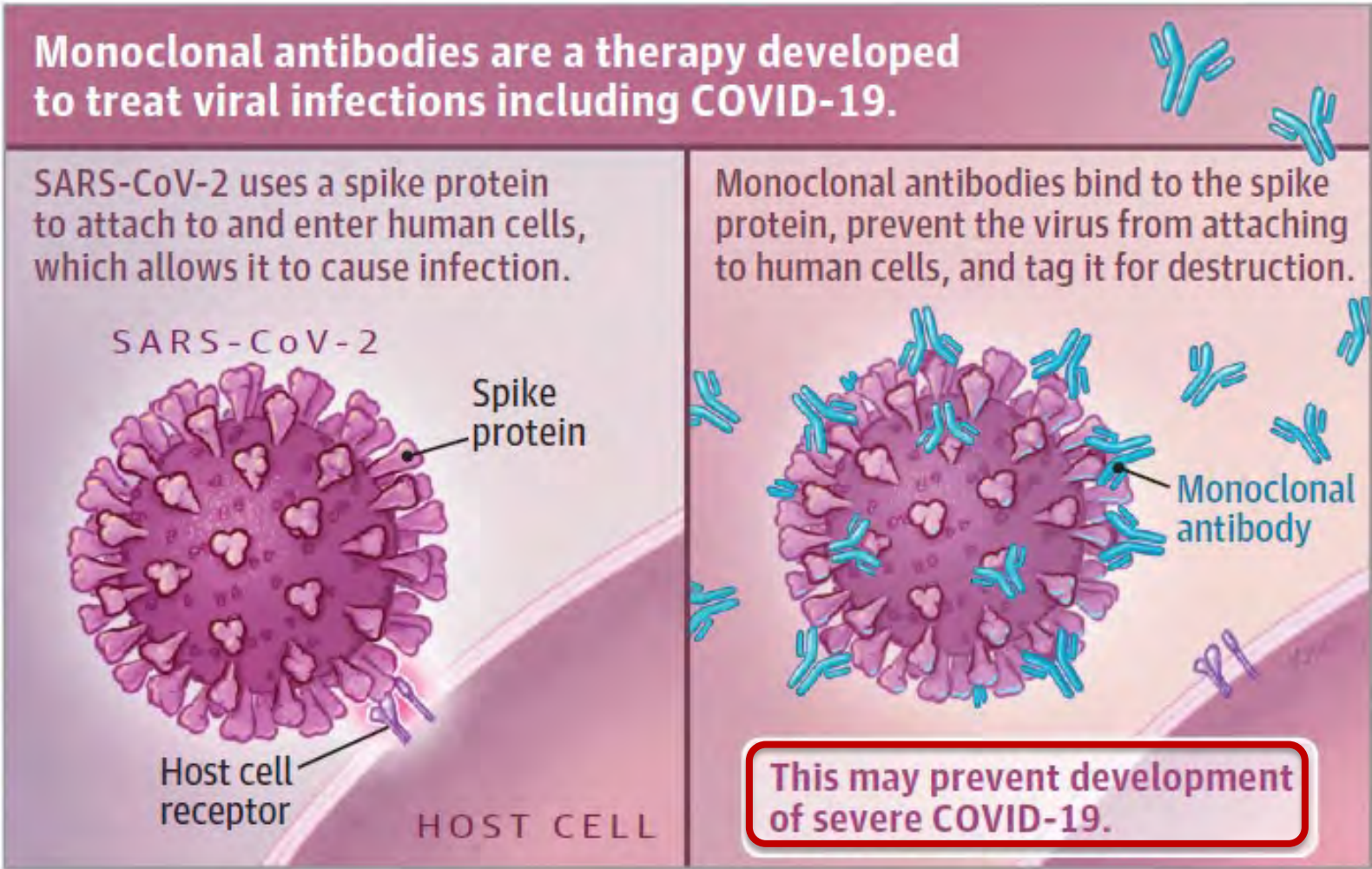
Sollten 1-2 Wochen nach der therapeutischen Antikörpergabe kein Abfall der Viruslast oder - nach vorübergehendem Ansprechen- ein relevanter Anstieg beobachtet werden, ist eine Sequenzierung dringend anzuraten.

Antivirale Therapeutika bei nicht hospitalisierten Patienten mit milder COVID-19-Symptomatik und hohem Risiko für einen schweren Verlauf. Angepasst an die Omikron-Variante und angelehnt an die Empfehlungen der NIH vom 19.1.2022 (12)

Wirkstoff	Applikation	Wirkmechanismus	Vorteile	Nachteile
Sotrovimab (Xevudy®)	intravenös, einmalig	monoklonaler Antikörper gegen ein Bindungsepitop auf dem viralen Spike-Glykoprotein	hat, verglichen mit anderen erhältlichen MAK, in vitro auch eine gewisse Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante	Infusion unter Aufsicht und Möglichkeiten zum Management von Anaphylaxien. Ansteckung anderer Personen auf dem Weg zum Infusionsort und dortselbst möglich; Entwicklung von Mutationen in diesem Epitop in vitro und vivo nachgewiesen
Remdesivir (Veklury®)	intravenös, an drei Tagen	hemmt die virale Polymerase durch Einbau „falscher“ Bausteine	ist überall verfügbar, was für die anderen hier aufgeführten Wirkstoffe derzeit nicht gilt	Die virale Polymerase hat eine hohe Mutationsrate, daher Resistenzentwicklung möglich; Infusion in Zentren, dadurch Ansteckung anderer Personen auf dem Weg zum Infusionsort und dortselbst möglich
Molnupiravir (Lagevrio®)	oral, als Tabletten	hemmt die virale Polymerase durch Einbau „falscher“ Bausteine	kann zu Hause eingenommen werden	Die virale Polymerase hat eine hohe Mutationsrate, deshalb Resistenzentwicklung möglich; Studienergebnisse schlechter, als bei den anderen Wirkstoffen
Nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid®)	oral, als Tabletten	hemmt die virale Protease	kann zu Hause eingenommen werden; Resistenzentwicklung unwahrscheinlich, da im Bereich dieses Enzyms weniger Mutationen	zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten; geringere Dosis bei Niereninsuffizienz

Monoclonal Antibodies for COVID-19

Monoclonal antibodies, designed to mimic the body's natural immune response, are available as treatment for COVID-19 for patients at high risk of progression to severe disease.



Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis Can't Come Fast Enough for Some People

Rita Rubin, MA

JAMA Published online October 27, 2021

Medical News & Perspectives | QUICK UPTAKES

Questions Remain About Who Will Get Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis

Rita Rubin, MA

JAMA Published online December 29, 2021



AstraZeneca

The Omicron Wrinkle

Whether monoclonal antibodies can fend off Omicron remains to be seen, since clinical trials took place before the new SARS-CoV-2 variant was first reported November 24 and deemed a variant of concern by the World Health Organization and the US within a week.

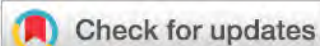
RAPID RECOMMENDATIONS

A living WHO guideline on drugs for covid-19

- The conditional recommendations for casirivimab-imdevimab in patients with both non-severe (for those at highest risk of hospitalisation) and severe or critical covid-19 (for those with seronegative status) are now restricted to cases where rapid viral genotyping is available and confirms infection with a susceptible SARS-CoV-2 variant (such as delta). This change follows pre-clinical evidence that casirivimab-imdevimab lacks efficacy against the omicron BA1 variant.
- Regarding the conditional recommendation against remdesivir in patients with covid-19, new trial data have resulted in an ongoing evidence review by the GDG with an anticipated update of the recommendation in the next iteration of this guideline.

Antivirale Therapeutika bei nicht hospitalisierten Patienten mit milder COVID-19-Symptomatik und hohem Risiko für einen schweren Verlauf. Angepasst an die Omikron-Variante und angelehnt an die Empfehlungen der NIH vom 19.1.2022 (12)

Wirkstoff	Applikation	Wirkmechanismus	Vorteile	Nachteile
Sotrovimab (Xevudy®)	intravenös, einmalig	monoklonaler Antikörper gegen ein Bindungsepitop auf dem viralen Spike-Glykoprotein	hat, verglichen mit anderen erhältlichen MAK, in vitro auch eine gewisse Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante	Infusion unter Aufsicht und Möglichkeiten zum Management von Anaphylaxien. Ansteckung anderer Personen auf dem Weg zum Infusionsort und dortselbst möglich; Entwicklung von Mutationen in diesem Epitop in vitro und vivo nachgewiesen
Remdesivir (Veklury®)	intravenös, an drei Tagen	hemmt die virale Polymerase durch Einbau „falscher“ Bausteine	ist überall verfügbar, was für die anderen hier aufgeführten Wirkstoffe derzeit nicht gilt	Die virale Polymerase hat eine hohe Mutationsrate, daher Resistenzentwicklung möglich; Infusion in Zentren, dadurch Ansteckung anderer Personen auf dem Weg zum Infusionsort und dortselbst möglich
Molnupiravir (Lagevrio®)	oral, als Tabletten	hemmt die virale Polymerase durch Einbau „falscher“ Bausteine	kann zu Hause eingenommen werden	Die virale Polymerase hat eine hohe Mutationsrate, deshalb Resistenzentwicklung möglich; Studienergebnisse schlechter, als bei den anderen Wirkstoffen
Nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid®)	oral, als Tabletten	hemmt die virale Protease	kann zu Hause eingenommen werden; Resistenzentwicklung unwahrscheinlich, da im Bereich dieses Enzyms weniger Mutationen	zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten; geringere Dosis bei Niereninsuffizienz



Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2

We need evidence not optimism

David B Sidebottom,^{1,2} David D Smith,^{1,2} Dipender Gill^{1,2}

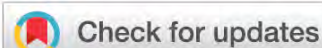
AMB 2022, **56**, 24DB01

Vollpublikationen der beiden Phase-II/III-Studien mit Molnupiravir bzw. Nirmatrelvir zur Behandlung nicht hospitalisierter Patienten mit COVID-19 und Risikofaktor(en) für einen schweren Verlauf

Wir haben bereits im November 2021 und Februar 2022 über die beiden antiviral wirksamen Medikamente, Molnupiravir (Lagevrio[®], Merck Sharp & Dohme = MSD) und Nirmatrelvir plus Ritonavir (Paxlovid[®], Pfizer) berichtet (1, 2). Da am 10. Februar 2022 zu Molnupiravir (3) bzw. am 16. Februar 2022 zu Nirmatrelvir plus Ritonavir (4) die Vollpublikationen der für die Zulassung relevanten klinischen Studien im N. Engl. J. Med. erschienen sind, möchten wir erneut kurz über beide Medikamente berichten. Wir konzentrieren uns dabei vor allem auf die Ergebnisse, die zum Zeitpunkt der vorausgegangenen Zwischenanalysen zu diesen beiden Studien noch nicht vorlagen.

¹ St George's, University of London, London, UK

² St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK



James M Brophy *professor of medicine and epidemiology*

McGill University Health Center,
Montreal, Quebec, Canada

james.brophy@mcgill.ca

Cite this as: *BMJ* 2022;376:o443

Molnupiravir's authorisation was premature

Regulatory decisions fall short of the wise stewardship required during a pandemic

On 1 October 2021 Merck issued a press release¹ reporting an interim analysis of Move-Out, a phase 3 randomised placebo controlled trial in unvaccinated adults with confirmed SARS-Co-V infection and mild-to-moderate symptoms outside hospital. The press release stated that molnupiravir, a nucleoside analogue that inhibits viral replication by mutagenesis, reduced risk of hospital admission or death by about 50% ($P=0.0012$) in the 29 days after infection.

Primärer Endpunkt:

Hospitalisierung/Tod nach 29 Tagen

6,8% vs. 9,7% (Placebo)

„Number needed to treat“ = 34

Kosten (5 Tage): ca. 600 €

von MSD geplant:

10 Mio. Behandlungszyklen in 2023

Good evidence exists that prematurely terminated trials are more likely than non-truncated trials to overestimate effect sizes. In one meta-analysis, 91 truncated trials reported greater effect sizes than 424 matched non-truncated trials,⁹ independent of statistical stopping rules. Smaller truncated trials with less than 200 events (Move-Out had 112 events) reported a 63% greater reduction in relative risk than similar trials that were not truncated. Interestingly, Move-Out's truncated relative risk reduction (0.5)¹ is 66% higher than the non-truncated relative risk reduction (0.3),⁷ emphasising the dangers of making decisions based on a single prematurely terminated trial.

Schott, G.

Ludwig, W.-D.

Zum klinischen Nutzen von Molnupiravir und Nirmatrelvir in der Behandlung nicht hospitalisierter Patienten mit COVID-19 und einem Risiko für einen schweren Verlauf

Arzneiverordnung in der Praxis | vorab online | 11. März 2022

Fazit

Für die Arzneimittel Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) und Molnupiravir (Lagevrio®) ist der therapeutische Stellenwert nicht ausreichend geklärt, um einen unkritischen Einsatz bei allen zur Zielpopulation gehörenden Patienten zu rechtfertigen, zu der beispielsweise alle Patienten mit einem Alter ab 60 Jahren unabhängig von Begleiterkrankungen zählen.

Die absoluten Werte der Risikoreduktion sind gering und die Nebenwirkungsprofile müssen besser definiert werden. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit der Arzneimittel bei der zurzeit dominierenden Omikron (B.1.1.529)-Variante von SARS-CoV-2 vollkommen unklar, die sowieso grundsätzlich zu deutlich weniger schweren Krankheitsverläufen, einschließlich Hospitalisierung und Tod, führt als beispielsweise die Delta-Variante (12;13). Auch zum Nutzen der Arzneimittel in der Behandlung von COVID-19 bei geimpften Patienten ist derzeit nichts bekannt (14). Weitere klinische Studien sollten insbesondere untersuchen, welche Subgruppen von Patienten von den Arzneimitteln profitieren. Die Fehler der Vergangenheit dürfen sich nicht wiederholen, wie die Verschwendung von mehr als 18 Mrd. US-\$ für Oseltamivir (Tamiflu®), einem ebenfalls antiviralen Medikament mit mehr als fraglicher klinischer Effizienz (6).

Ritonavir and COVID-19: pragmatic guidance is important

The onset of ritonavir's inhibitory effect on the CYP3A4 isoenzyme, and to a lesser degree CYP2D6, is rapid, but the inhibition is also lost rapidly after drug cessation, mostly within 2 days.³ This information is important to guide dose adjustment or pause of concomitant medication where advised.

wichtige Aspekte bei „DDI“:

- therapeutisches Fenster
- Metabolisierung durch CYP3A4
- Nutzen für individuellen Pat.

Published Online

March 22, 2022

<https://doi.org/10.1016/>

S0140-6736(22)00280-X

Orale Pharmakotherapie bei COVID-19

Wechselwirkungsmanagement beim Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir

Gerd Mikus, Kathrin I. Foerster, Theresa Terstegen, Cathrin Vogt, André Said,
Martin Schulz, Walter E. Haefeli

Substanzliste und Handlungsempfehlungen für eine geplante Therapie mit Nirmatrelvir/r

	Arzneimittel	Empfehlung	
A	Abemaciclib	●	● Nicht mit Nirmatrelvir/r kombinieren
	β-Acetyldigoxin * ¹	▶	
	Afatinib * ¹	▶	
	Alfentanil	1/2	
	Alfuzosin	●	
	Allopurinol	▶	▶ Das Arzneimittel kann mit unveränderter Dosis weiter eingenommen werden.
	Alprazolam	1/2	
	Ambrisentan	▶	
	Amiodaron * ⁶		
	Amitriptylin	1/2	
	Amlodipin * ²	▶	
	Amphetamin		Das Arzneimittel sollte für die Dauer von Nirmatrelvir/r pausiert werden.
	Apalutamid * ³	●	
	Apixaban	●	
	Atazanavir	○	
	Atorvastatin * ⁶	↓	
	Atovaquon * ⁵	▶	
Avanafil			

Visual summary of recommendation

Usual supportive care

Strong

Weak

or

Nirmatrelvir and ritonavir

Weak

Strong



Non-severe covid-19, highest admission risk



We recommend nirmatrelvir and ritonavir, for those at highest risk of hospital admission



Usual supportive care

Strong

Weak

or

Nirmatrelvir and ritonavir

Weak

Strong



Non-severe covid-19, low admission risk



We suggest no nirmatrelvir and ritonavir, for those at low risk of hospital admission



Suggested regimen

Without renal insufficiency

300 mg Nirmatrelvir 100 mg Ritonavir

Oral

Every 12 hours for 5 days

With renal insufficiency

GFR 30-59 ml/min

150 mg Nirmatrelvir 50 mg Ritonavir

Oral

Every 12 hours for 5 days

Key practical issues

Administration should be as early as possible in the time course of the disease. In the included studies, nirmatrelvir and ritonavir was administered within five days of disease onset

The panel concluded that nirmatrelvir and ritonavir should not be offered to children, breastfeeding women, or pregnant women

Clinicians need to give serious consideration to drug interactions

Evidence profile | Nirmatrelvir and ritonavir | Patients with non-severe covid-19

Favours supportive care

No important difference

Favours nirmatrelvir and ritonavir

	Events per 1000 people			Evidence quality
Mortality	6	6 fewer	0	★☆☆ Low
Admission to hospital (risk in trials)	35	30 fewer	5	★★★★ Moderate
Admission to hospital (higher risk)	60	51 fewer	9	★★★★ Moderate
Admission to hospital (highest risk)	100	84 fewer	16	★★★★ Moderate
Serious adverse events	0	No important difference	0	★★★★ High



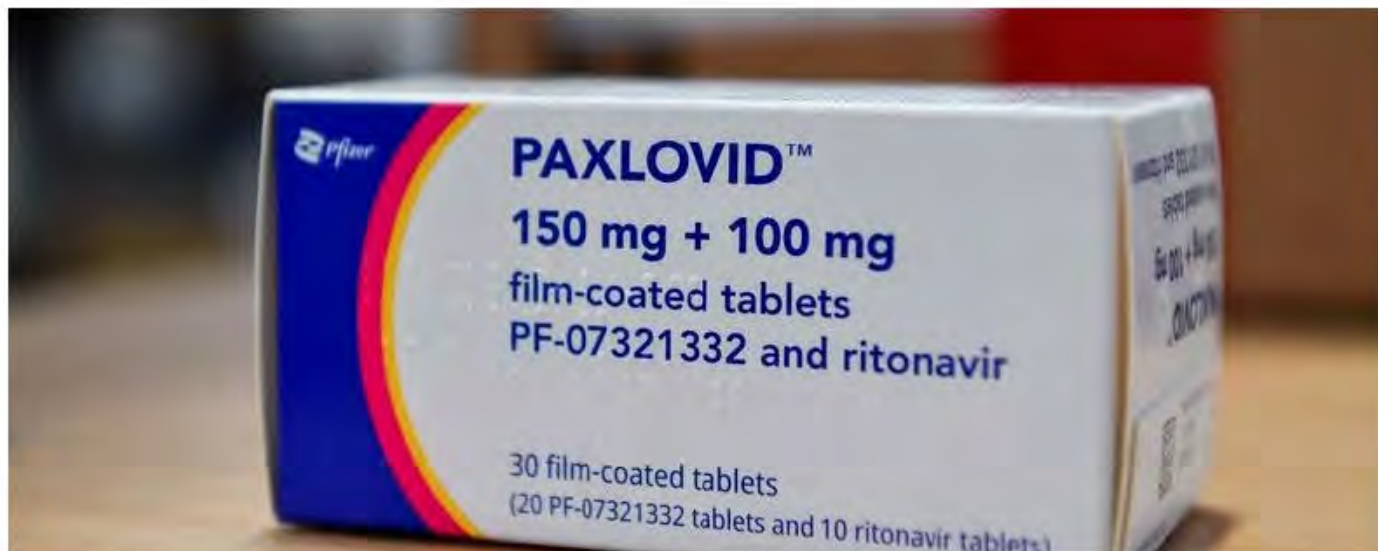
Corona: Deutschland und weltweit Alle aktuellen Zahlen und Fakten →

Erst gehortet, dann vernichtet

14.04.2022, 14:43 Uhr

Corona-Medikamente des Gesundheitsministeriums bleiben liegen

Auf antiviralen Wirkstoffen ruhen große Hoffnungen im Kampf gegen Covid-Infektionen. Doch nun zeigt sich: Die Nachfrage ist weitaus geringer. VON HEIKE HAARHOFF



Helen Salisbury: Are antivirals a covid-19 game changer?

Helen Salisbury *GP*

When these antiviral medicines were first unveiled there was a big fanfare, with the term “game changer” appearing in numerous headlines. The reality so far has been more modest. For the individual patients who are eligible these medicines may indeed be life saving, but unless easier access to both testing and tablets is proposed, it seems likely that their impact will continue to be limited.

We may be waiting for a long time before a technical breakthrough renders covid-19 harmless. In the meantime, please can we do the things that we know will reduce the burden of infection: increase vaccine coverage to include children, wear high quality masks indoors, and clean up the air we breathe.²

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

9. Februar 2022

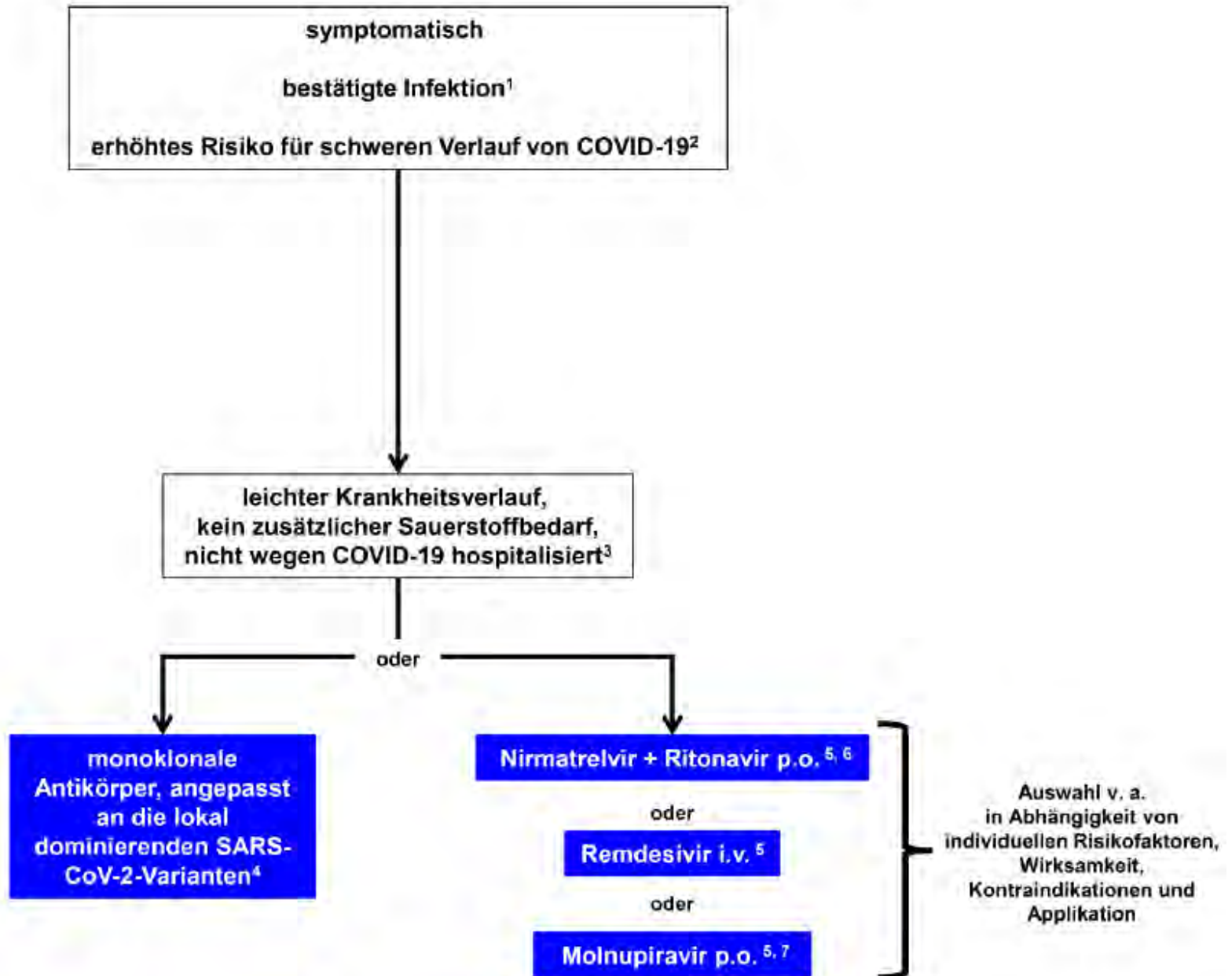
Zusammenfassung

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

Therapie zur Verhinderung eines schweren Verlaufs von COVID-19 bei vulnerablen Patient*innen in der Frühphase der Erkrankung



Nationale Leitlinien und Stellungnahmen

- » STAKOB: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 (6.4.2022) (PDF, 1 MB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » AWMF: Neurologische Manifestationen bei COVID-19 - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (29.12.2021)
- » Praxisberichte der Fachgruppe COVRIIN (29.11.2021)
- » AWMF: S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID (8.10.2021)
- » S3-Leitlinie: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (20.5.2021)
- » Evidence Brief - Kurzzusammenfassung der S3-Leitlinie (11.3.2021)
- » Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung: Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei COVID-19 (20.1.2021)
- » STAKOB: Remdesivir bei COVID-19 - Empfehlungen zum sachgerechten Einsatz (09.11.2020) (PDF, 153 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » AMWF: Aktuelle Leitlinien und Leitlinienanmeldungen zu COVID-19, u.a. Leitlinie der DEGAM "Neues Coronavirus – Informationen für die hausärztliche Praxis" (16.8.2020)
- » DGP: Informationen und Empfehlungen zu COVID-19 (9.7.2020)
- » University of Liverpool: Überprüfung von Medikamenteninteraktionen im Kontext von COVID-19 (20.4.2020)
- » Stellungnahme AWMF, STAKOB und Fachgruppe COVRIIN: COVID-19 Präexpositionsprophylaxe (4.4.2022)
- » AWMF und STAKOB: Stellungnahme zu antiviralen Arzneimitteln zur Therapie von COVID-19 (9.2.2022) (PDF, 387 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » AWMF und STAKOB: Stellungnahme zu Nirmatrelvir / Ritonavir (21.12.2021)
- » AWMF und STAKOB: Stellungnahme zu Molnupiravir (8.12.2021)
- » Gemeinsame Stellungnahme der Fachgruppe COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei COVID-19 (10.5.2021) (PDF, 119 KB, Datei ist nicht barrierefrei)
- » Gemeinsame Stellungnahme der Fachgruppe COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von inhalativen Steroiden bei ambulanter COVID-19-Infektion



Internationale Leitlinien

- » Management of Hospitalized Adults with Coronavirus Disease (COVID-19): A European Respiratory Society Living Guideline
- » WHO: Therapeutics and COVID-19: living guideline
- » MEDBOX: Übersicht zu internationalen Therapiehinweisen für COVID-19

Stand: 06.04.2022

COVID-19 Leitlinien / Handlungsempfehlungen

<https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html>

federführende Fachgesellschaften:	Titel der Leitlinie:	Stand/Klassifikation:
Prävention / Schutzmaßnahmen		
DGI	↑ SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern	07.04.2022 / S1
DGKJ, DGEpi, DGPI	↑ Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen - Lebende Leitlinie	26.11.2021 / S3
DIVI	↑ SARS-CoV-2 Infektion bei Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Gesundheitswesen – Empfehlungen zur Testung mittels RT-PCR	11.09.2020 / S1
DGAI	↑ Empfehlungen zu Schulungen von Mitarbeitenden im Gesundheitswesen bei Einsatz während der COVID-19-Pandemie	01.11.2020 / S1
DGZMK	↑ Umgang mit zahnmedizinischen Patienten bei Belastung mit Aerosol-übertragbaren Erregern	08.03.2021 / S1
ambulante Versorgung		
DEGAM	↑ SARS-CoV-2 / Covid-19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte	04.02.2022 / S2e
DGPflegewissenschaft	↑ Häusliche Versorgung, soziale Teilhabe und Lebensqualität bei Menschen mit Pflegebedarf im Kontext ambulanter Pflege unter den Bedingungen der COVID19-Pandemie - Living Guideline	22.12.2020 / S1
stationäre Versorgung		
DGIIN, DIVI, DGP, DGI	↑ Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19	28.02.2022 / S3
DIVI	↑ Entscheidungen über die Zuteilung von Ressourcen in der Notfall- und Intensivmedizin im Kontext der COVID-19-Pandemie - Klinisch-ethische Empfehlungen	14.12.2021 / S1
Versorgung besonderer Patient*innengruppen		
DGPneumologie	↑ Post-Covid/Long-Covid	12.07.2021 / S1
DGHO	↑ Coronavirus-Infektion (COVID-19) ↑ bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen	01.02.2023 / S1
DGNeurologie	↑ Neurologische Manifestationen bei COVID-19 Patient*inne - Living Guideline	20.12.2021 / S1

Agenda

- Ursprung von SARS-CoV-2
 - Infektion mit SARS-CoV-2:
Pathophysiologie, angeborenes Immunsystem, klinische Manifestationen
- „Repurposed Drugs“: u.a. Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Ivermectin
- Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper, „antiviral drugs“ (Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir)
- RCTs, systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien
- **in Deutschland zugelassene Impfstoffe (April 2022):**
- **BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S; NVX-CoV2373
(Nuvaxovid™)**
- **Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität**
- **Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie**

The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse

Penny M. Heaton, M.D.

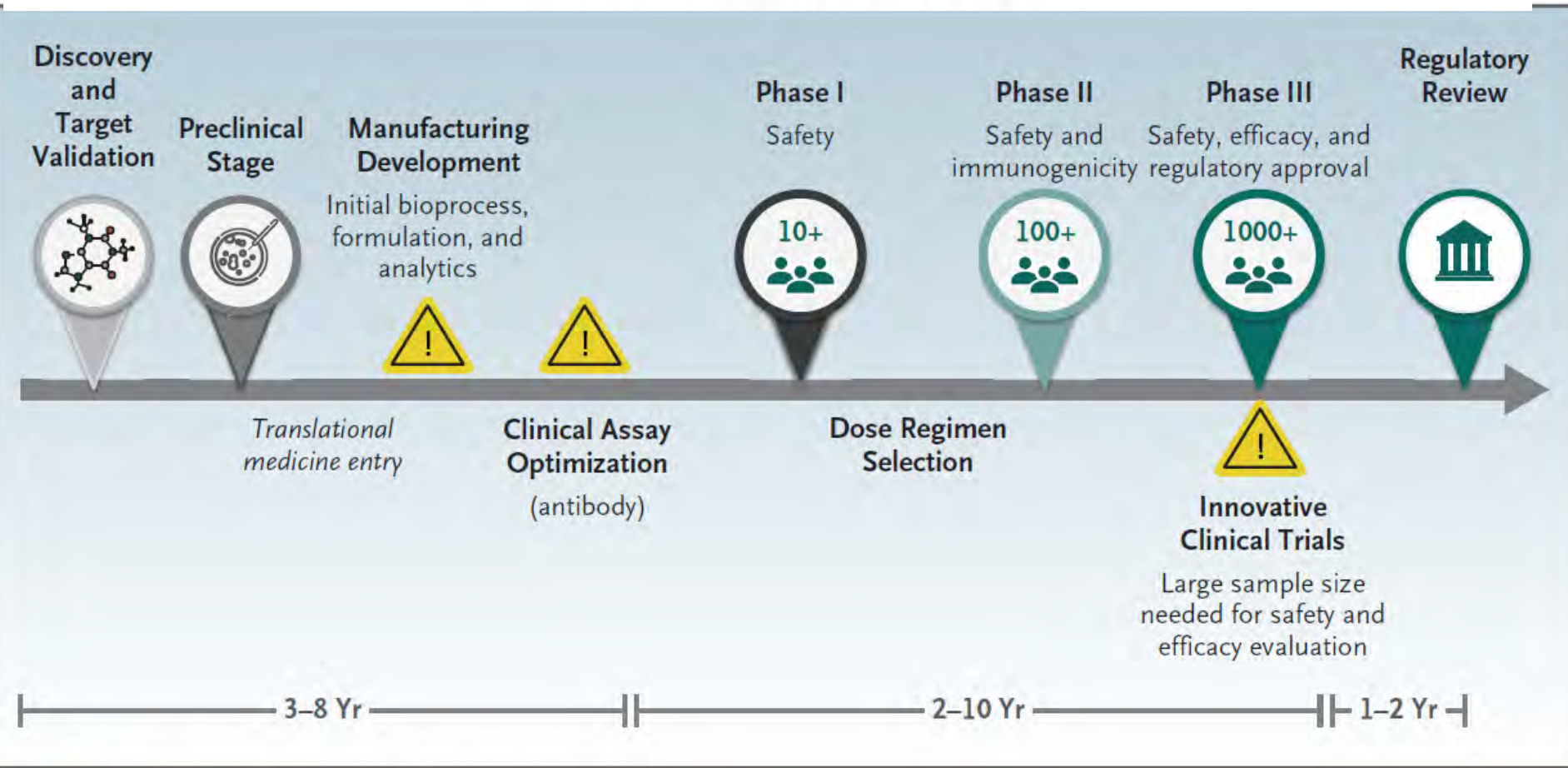
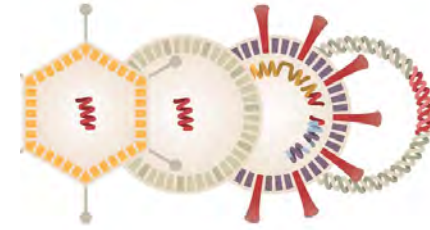


Figure 1. Traditional Vaccine Development Pathway.

The Vaccine Testing Process

The development cycle of a vaccine, from lab to clinic.



PRECLINICAL TESTING : Scientists test a new vaccine on cells and then give it to **animals** such as mice or monkeys to see if it produces an immune response.

PHASE 1 SAFETY TRIALS : Scientists give the vaccine to a **small number of people** to test safety and dosage, as well as to confirm that it stimulates the immune system.

PHASE 2 EXPANDED TRIALS : Scientists give the vaccine to **hundreds of people** split into groups, such as children and the elderly, to see if the vaccine acts differently in them. These trials further test the vaccine's safety.

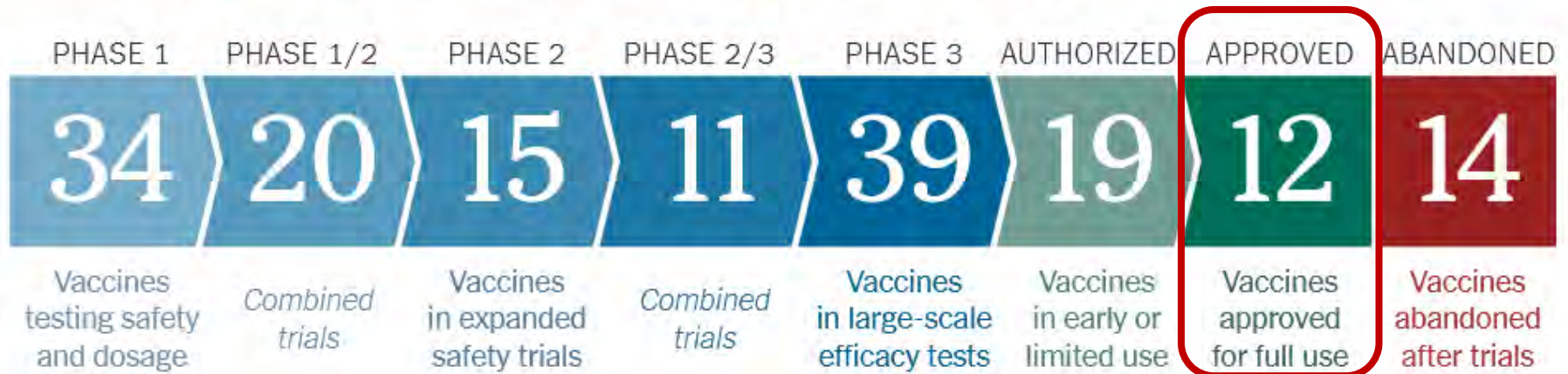
PHASE 3 EFFICACY TRIALS : Scientists give the vaccine to **thousands of people** and wait to see how many become infected, compared with volunteers who received a placebo. These trials can determine if the vaccine protects against the coronavirus, measuring what's known as the [efficacy rate](#). Phase 3 trials are also large enough to reveal evidence of relatively rare side effects.

EARLY OR LIMITED APPROVAL : Many countries have procedures for providing emergency authorizations for vaccines, based on preliminary evidence that they are safe and effective. In addition, some countries such as [China](#) and [Russia](#) began administering vaccines before detailed Phase 3 trial data was made public. Experts have warned of [serious risks](#) from jumping ahead of these results.

APPROVAL : Regulators review the complete trial results and plans for a vaccine's manufacturing, and decide whether to give it full approval.

Coronavirus Vaccine Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#), [Sui-Lee Wee](#) and Matthew Kristoffersen Updated April 15, 2022



COVID-19 vaccines [← Share](#)



Currently under rolling review

- **Sputnik V**,
Gam-COVID-Vac
(Gamaleya Institute)
- **COVID-19 Vaccine (Vero Cell Inactivated)**
(Sinovac)
- **Vidprevtyn**
(Sanofi Pasteur)
- **VLA2001**
(Valneva)



Marketing authorisation application submitted

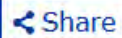
No applications currently under evaluation



Authorised for use in the European Union

- **Comirnaty**
(BioNTech and Pfizer)
- **Nuvaxovid**
(Novavax)
- **Spikevax**
(Moderna)
- **Vaxzevria**
(AstraZeneca)
- **COVID-19 Vaccine Janssen**

COVID-19 vaccines



Currently under rolling review

- **Sputnik V, Gam-COVID-Vac**
(Gamaleya Institute)
- **COVID-19 Vaccine (Vero Cell Inactivated)**
(Sinovac)
- **Vidprevtyn**
(Sanofi Pasteur)
- **VLA2001**
(Valneva)

Zulassung in GB



Marketing authorisation application submitted

No applications currently under evaluation

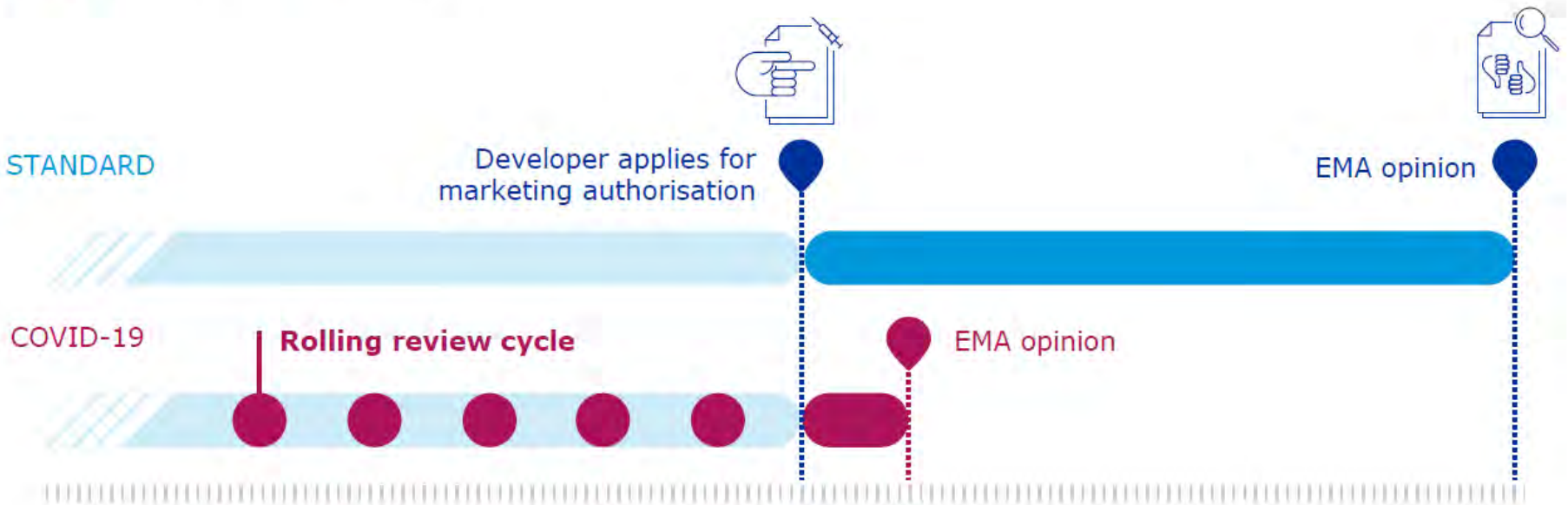


Authorised for use in the European Union

- **Comirnaty**
(BioNTech and Pfizer)
- **Nuvaxovid**
(Novavax)
- **Spikevax**
(Moderna)
- **Vaxzevria**
(AstraZeneca)
- **COVID-19 Vaccine Janssen**

Rolling review

- Research & development
- Standard EMA evaluation
- EMA evaluation with rolling review



Conditional Marketing Authorisation

WHY CONDITIONAL APPROVAL IS THE MOST APPROPRIATE TOOL IN THE EU?

- **Formal approval** of a medicine across the EU: **all member states benefit** from the joint scientific assessment and approval
- It has **all safeguards and controls** in place to ensure high level of protection to citizens during a mass vaccination campaign:
 - A robust **monitoring plan** for managing **safety**
 - Clear **legal framework** for evaluation of **emerging efficacy data**
 - **Manufacturing** controls including **batch controls** for vaccines
 - Full **prescribing information** and **package leaflet** with defined conditions for storage and use of the vaccine
 - A **plan** for **use** of the vaccine **in children**
 - **Additional studies or other data** ('conditions') that the company is **legally obliged** to provide with defined **timelines**

Comirnaty

(BioNTech and Pfizer)

Status as of 03/04/2022

625,000,000

Doses given to people in the EU/EEA

699,605*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Comirnaty safety updates >](#)

Vaxzevria

(AstraZeneca)

Status as of 03/04/2022

69,000,000

Doses given to people in the EU/EEA

266,091*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Vaxzevria safety updates >](#)

Spikevax

(Moderna)

Status as of 03/04/2022

155,000,000

Doses given to people in the EU/EEA

193,037*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Spikevax safety updates >](#)

COVID-19 Vaccine Janssen

Status as of 03/04/2022

19,300,000

Doses given to people in the EU/EEA

45,947*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All COVID-19 Vaccine Janssen safety updates >](#)

Nuvaxovid

(Novavax)

Status as of 03/04/2022

149,000

Doses given to people in the EU/EEA

170*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see www.adrreports.eu)

* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Nuvaxovid safety updates >](#)

- [Latest safety information](#)
- [How EMA monitors vaccine safety](#)

The European Medicines Agency (EMA) monitors the safety of COVID-19 vaccines authorised in the European Union (EU) extremely carefully. This enables the detection of any rare side effects that may emerge once many millions of people are vaccinated.

- More than 868 million doses of vaccines have been given to people in the EU and European Economic Area (EEA), as of early April 2022.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section>

Leading vaccines

Developer	How It Works	Phase	Status
 Pfizer-BioNTech	mRNA	3	Approved in U.S., other countries. Emergency use in many countries.
 Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, Bahrain. Emergency use in many countries.
 Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Approved in Brazil, India. Emergency use in many countries.
 Sinovac	Inactivated	3	Approved in China. Emergency use in many countries.
 Moderna	mRNA	3	Approved in U.S., Canada, Switzerland. Emergency use in many countries.
 Novavax	Protein	3	Approved in Canada, South Korea. Emergency use in several countries.
 Bharat Biotech	Inactivated	3	Approved in India. Emergency use in other countries.
 Johnson & Johnson	Ad26	3	Approved in Canada. Emergency use in many countries.
 Baylor-Biological E	Protein	3	Emergency use in India, Botswana.
 Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Approved in Russia. Emergency use in many countries.

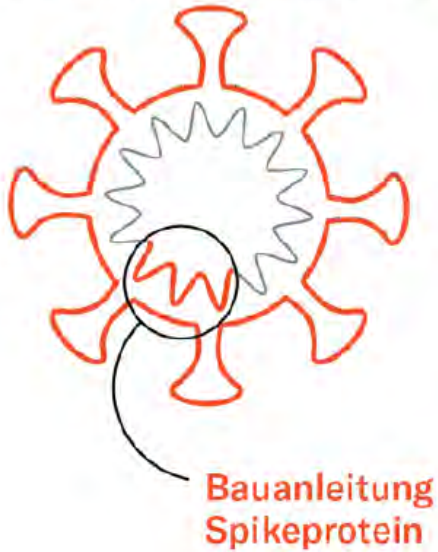
What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2

Susanne H Hodgson, Kushal Mansatta, Garry Mallett, Victoria Harris, Katherine RW Emary, Andrew J Pollard



Vektor- und mRNA-Impfstoff

Diese Impfstoffe verwenden die **Bauanleitung für das Spikeprotein** des Coronavirus. Diese gibt es in Form von **DNA** und **messenger RNA (mRNA)**.



Die **DNA** wird in andere Viren verpackt. AstraZeneca und Johnson & Johnson verwenden dafür Adenoviren, das sind harmlose Erkältungsviren.

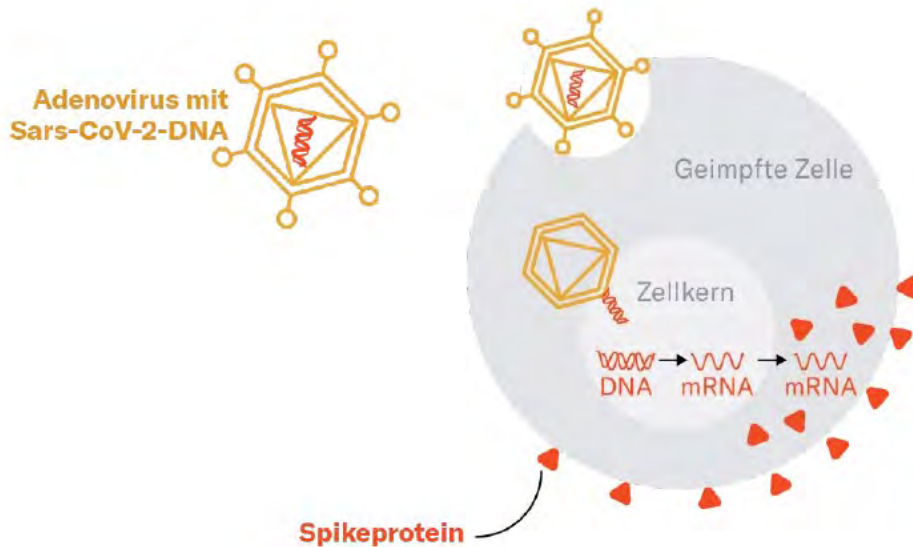


Der indische Impfstoff ZyCoV-D basiert auf **ringförmiger DNA**. Er wird ohne Verpackung, sogenannte nackt, verabreicht.



Die **mRNA** wird in Lipid-Nanopartikel verpackt.

Adenovirus-Vektorimpfstoff



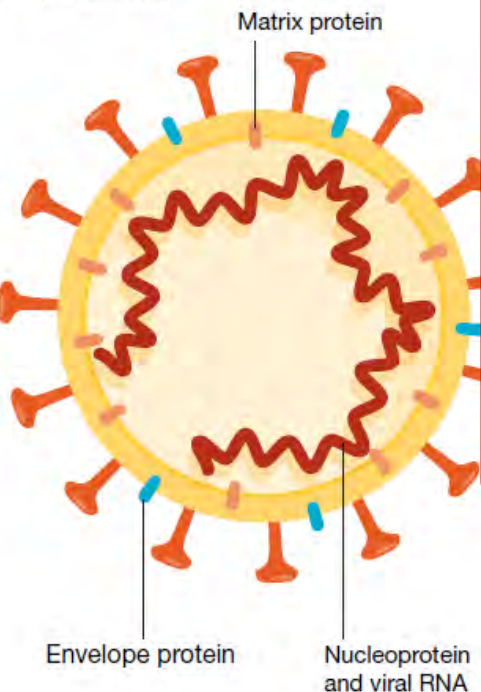
Proteinimpfstoff

Dieser Impfstoff injiziert das **gereinigte Spikeprotein**.



Die Novavax-Vakzine weist andere Inhaltsstoffe auf als die Produkte von Biontech, Moderna, AstraZeneca und Johnson & Johnson. Eine Spritze Nuvaxovid enthält gentechnisch hergestellte und dann gereinigte Stachelproteine von Sars-CoV-2. Diese werden aneinandergesetzt, so dass ein Gebilde ähnlich einer Gänseblümchenblüte entsteht, mit viralen Stachelproteinen als Blütenblättchen. Nuvaxovid enthält also kein genetisches Material von Sars-CoV-2.

a SARS-CoV-2



b RBD of the spike protein



c Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



d Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



e Recombinant spike-protein-based vaccines



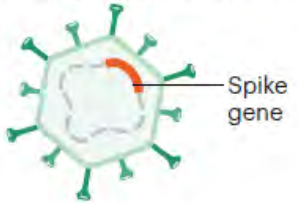
f Recombinant RBD-based vaccines



g VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



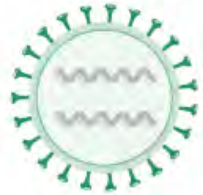
h Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



i Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them



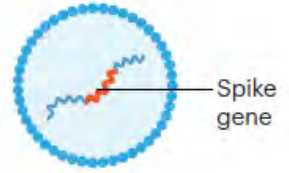
j Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



k DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter

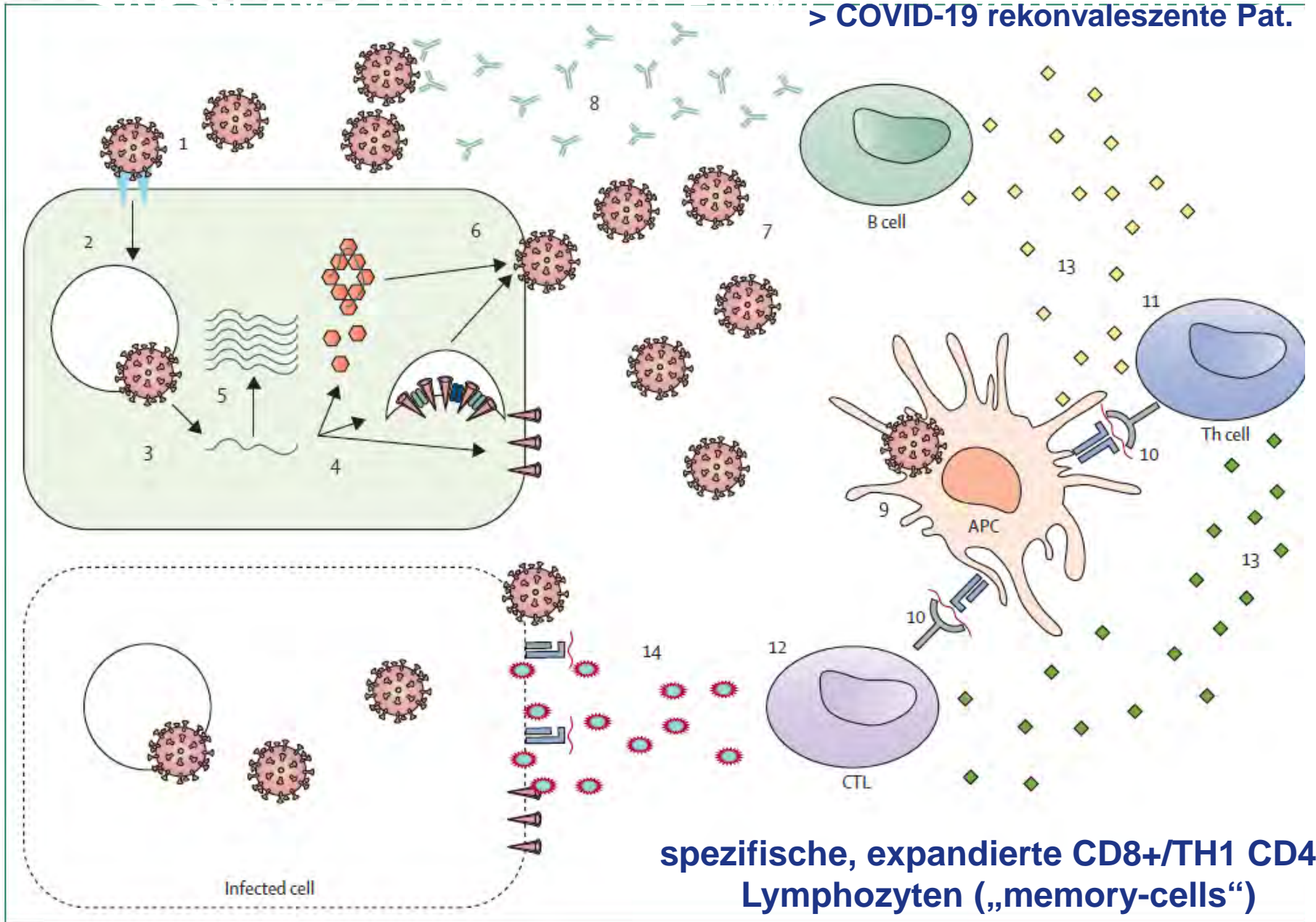


l RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs



SARS-CoV-2 infection and the development of immunity

IgG-Ak gegen Spike-Glykoprotein
> COVID-19 rekonvaleszente Pat.



spezifische, expandierte CD8+/TH1 CD4+
Lymphozyten („memory-cells“)

Tabelle 2**Reaktogenität (< 7 Tage) der fünf SARS-CoV-2-Impfstoffe im Vergleich**

Symptome	NVX-CoV2373 proteinbasiert (18, 19)	BNT162b2 mRNA (29)	mRNA-1273 mRNA (21)	AZD1222 Vektor (30)	Ad26.COVS.S Vektor (31)
Lokale Reaktionen	Pooldaten	16-55/> 55 Jahre	18-65/≥ 65 Jahre	Pooldaten	
Spannungsgefühl	75%			64%	
Schmerz	62%	83%/71%	90%/83%	54%	49%
Systemische Nebenwirkungen					
Kopfschmerz	50%	42%/25%	63%/46%	53%	39%
Myalgie	51%	21%/14%	62%/47%	44%	33%
Erschöpfung	53%	47%/34%	68%/58%	53%	38%

Tabelle 3**Relative Wirksamkeit verschiedener SARS-CoV-2-Impfstoffe. Per-Protokoll-Effektivitäts-Analysen > 7 Tage nach kompletter Impfung**

NVX-CoV2373 (19) proteinbasiert	NVX-CoV2373 (18) proteinbasiert	BNT161b2 (29) mRNA	mRNA-1273 (21) mRNA	AZD1222 (30) Vektor	Ad26.COVS.S (31) Vektor
90,4%	89,7%	95,0%	94,1%	70,4%	66,9%



BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2022

EDITORIAL

Die SARS-CoV-2-Pandemie: Entwicklung von Impfstoffen und Therapeutika 03

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Dabigatran und Rivaroxaban: Behandlung und Rezidivprophylaxe von venösen Thromboembolien bei Kindern und Jugendlichen 04

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren aus Deutschland 15

Nebenwirkungsmeldungen in Deutschland: Aktuelles und Hintergründe 22

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2022 29

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 35

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 46

E. KOMMAS

D. LEX

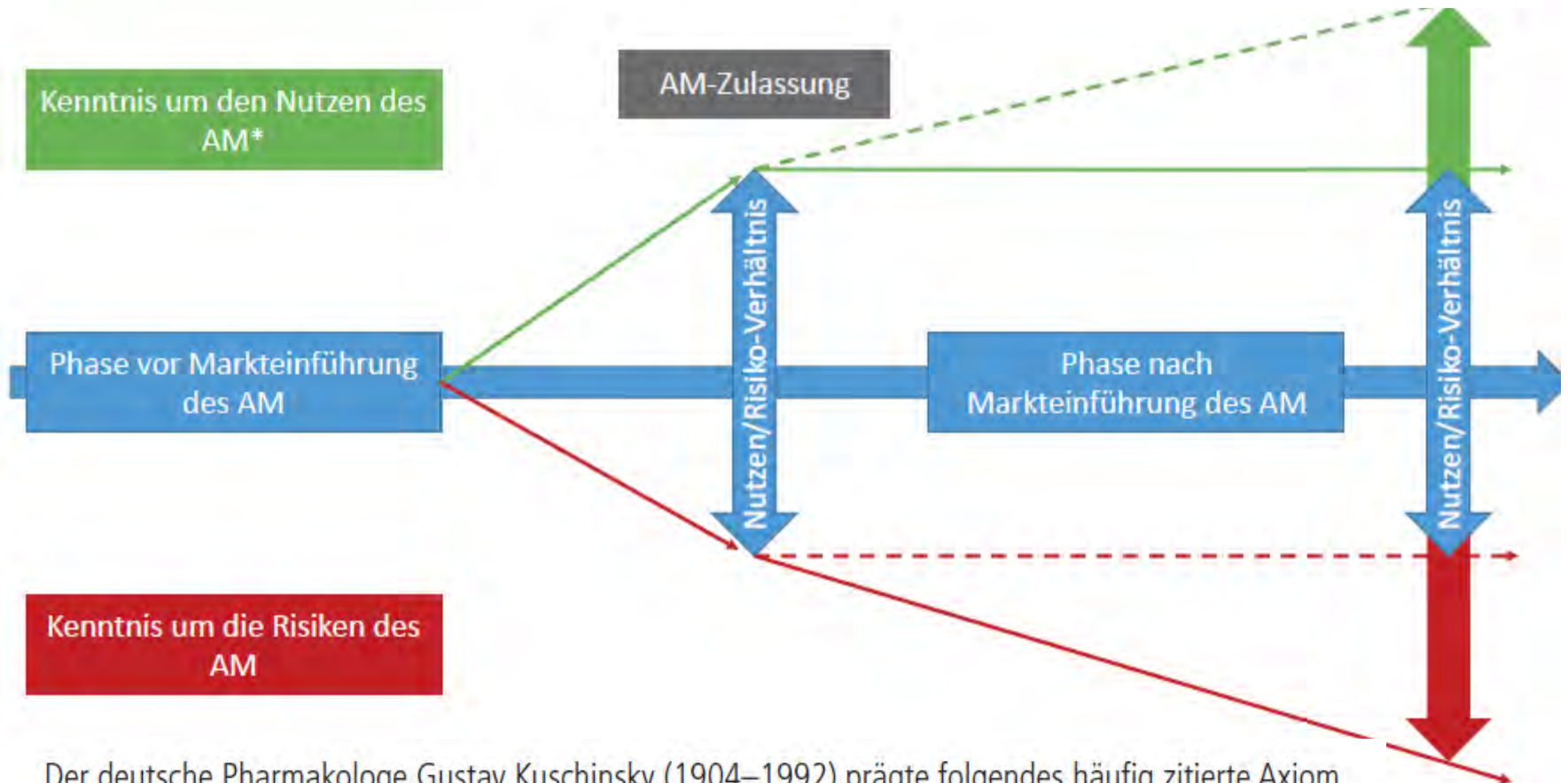
F. LOHANATHA

M. HUBER

(BfArM)

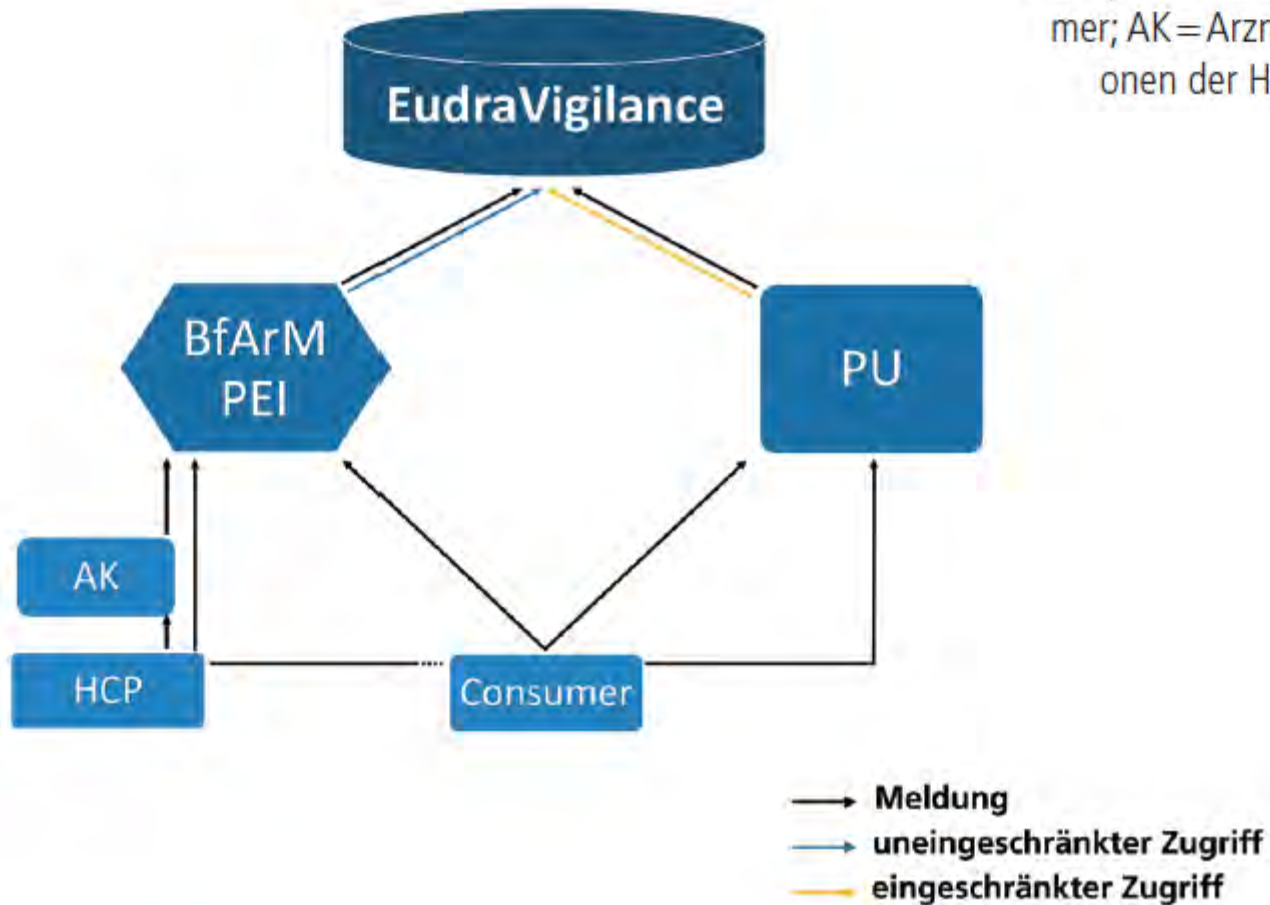
// Nebenwirkungsmeldungen in Deutschland: Aktuelles
und Hintergründe //

Abbildung 1:
Nutzen-Risiko-Bewertung im
Life-Cycle eines Arzneimittels



Der deutsche Pharmakologe Gustav Kuschinsky (1904–1992) prägte folgendes häufig zitierte Axiom der evidenzbasierten Arzneimitteltherapie: „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“

HCP = Healthcare Professionals
(Angehörige der Heilberufe);
Consumer = Patienten / deren
Angehörige oder deren Vertreter;
PU = pharmazeutischer Unterneh-
mer; AK = Arzneimittelkommissi-
onen der Heilberufskammern



Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Februar 2022)

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19781	Amenorrhö
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19780	starke Menstruationsblutungen
Tocilizumab	19360	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert] – Comirnaty®)	19784	Amenorrhö
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff [nukleosidmodifiziert] – Comirnaty®)	19783	starke Menstruationsblutungen

Nebenwirkungen melden

Ein Leitfaden für Ärzte



Herausgegeben von der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?

Jede Nebenwirkung kann gemeldet werden. Wenn Nebenwirkungen aus Sicht der behandelnden Ärzte relevant erscheinen, sind sie auch für die AkdÄ von Interesse. Grundsätzlich reicht für eine Meldung der Verdacht aus, dass es sich bei einer Reaktion um eine Nebenwirkung handeln könnte. Ein kausaler Zusammenhang muss nicht gesichert sein.

Von besonderem Interesse für Meldungen sind:

- Nebenwirkungen, die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind oder die in ihrer Schwere oder Häufigkeit die Angaben der Produktinformation übertreffen
- schwerwiegende Nebenwirkungen
- Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die weniger als fünf Jahre auf dem Markt sind.

Dabei sollten auf jeden Fall gemeldet werden:

- schwerwiegende Nebenwirkungen, die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind.
Bei Hinweisen auf solche Reaktionen kann ein dringender Handlungsbedarf im Sinne der Wahrung der Patientensicherheit bestehen.

Zur Meldung von Nebenwirkungen von Impfstoffen, Blutprodukten und Plasmaproteinpräparaten gibt es gesetzliche Vorgaben, die sich aus dem Infektionsschutzgesetz bzw. dem Transfusionsgesetz herleiten.



Informationen zur COVID-19-Impfung und Impfstoffen: Meldungen von Nebenwirkungen

Die Sicherheit aller Arzneimittel wird nach der Zulassung weiter überwacht; für Impfstoffe gilt dies in besonderer Weise. Auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen sollen an die zuständigen Institutionen gemeldet werden.

Von besonderem Interesse sind Meldungen,

- die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind, insbesondere wenn sie schwerwiegend sind;
- die schwerwiegend sind, auch wenn sie in der Produktinformation aufgeführt sind.

Jede derartige Nebenwirkung sollte gemeldet werden, auch wenn „nur“ der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen aufgetretenem Symptom und der Impfung besteht. Nicht gemeldet werden sollten dagegen solche Erkrankungen/Symptome, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt.

Gemäß der ärztlichen Berufsordnung sind Ärzte verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden. Die AkdÄ leitet diese pseudonymisiert an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde weiter (bei Impfstoffen: Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Von dort werden die Fallmeldungen an die Pharmakovigilanzdatenbanken der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weitergeleitet. Dadurch ist sichergestellt, dass jeder Bericht in die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels eingeht.

Neben der berufsrechtlichen Meldeverpflichtung besteht eine gesetzliche Meldeverpflichtung nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) für über das übliche Maß hinausgehende Reaktionen nach einer Impfung an das Gesundheitsamt.

Formulare zum Melden von Nebenwirkungen an die AkdÄ und nach dem Infektionsschutzgesetz sowie der Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ sind auf der Webseite der AkdÄ abrufbar:

- www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/

SICHERHEITSBERICHT

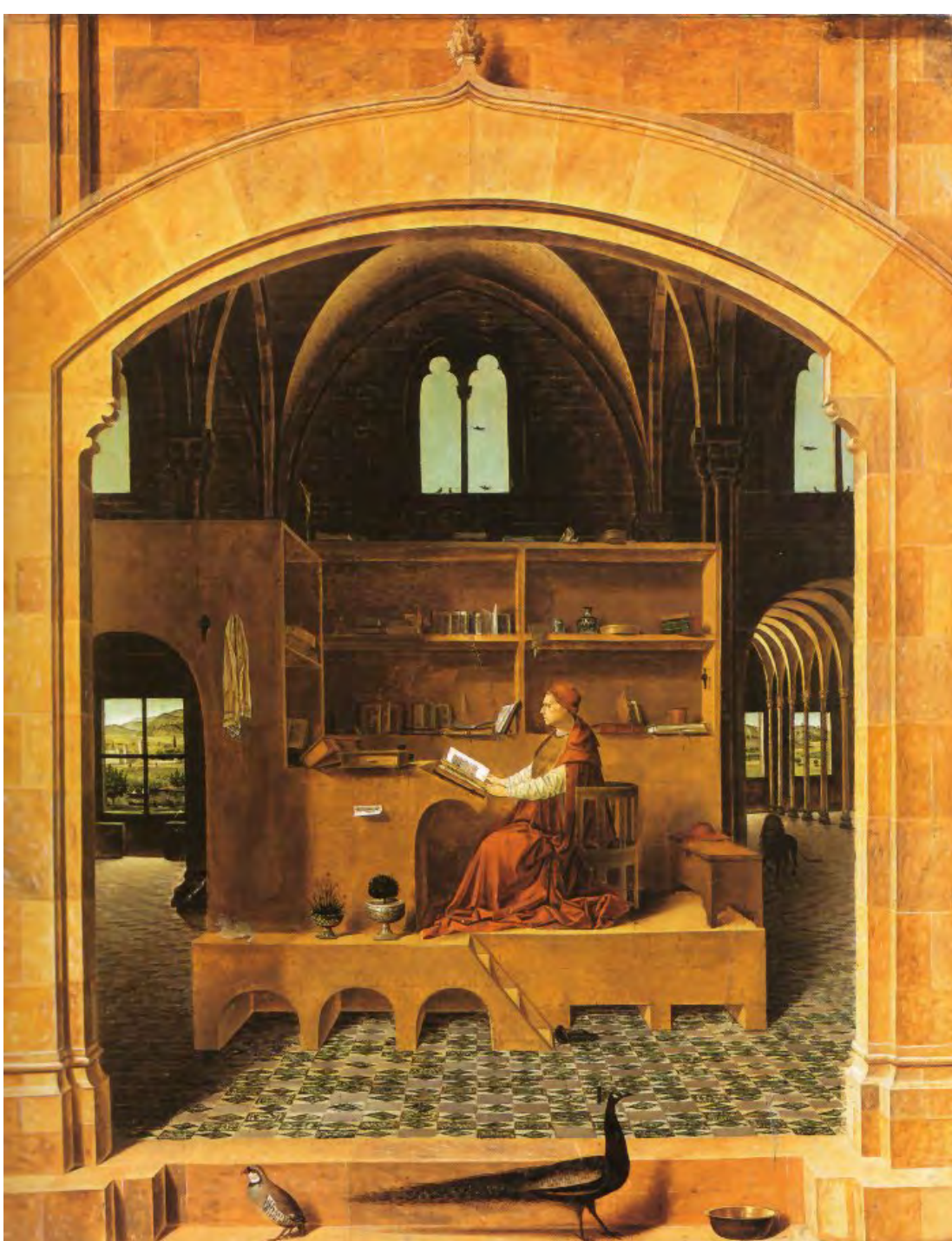
Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über die aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) und Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) sowie den Vektor-Impfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19 Vaccine Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2021. Bis zum 30.12.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) 148.760.720 Impfungen durchgeführt, davon 110.533.639 Impfungen mit Comirnaty, 21.912.123 Impfungen mit Spikevax, 12.738.494 Impfungen mit Vaxzevria und 3.576.464 Impfungen mit COVID-19 Vaccine Janssen. Insgesamt wurden 244.576 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen gemeldet. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,64 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,20 Meldungen pro 1.000 Impfdosen.



5.2. Myokarditis und/oder Perikarditis	24
5.2.1. Übersicht	24
5.2.2. Zeitabstand zwischen Impfung und ersten Symptomen	25
5.2.3. Myo-/Perikarditis nach Booster-Impfung.....	27
5.2.4. Myo-/Perikarditis nach Adenovirus-basierten Vektorimpfstoffen	27
5.2.5. Ausgang der unerwünschten Reaktionen.....	28
5.3. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS).....	29
5.4. Guillain-Barré-Syndrom (GBS).....	31
5.5. Thrombozytopenie / Immunthrombozytopenie	32

- Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Impfung mit den beiden derzeit in Deutschland überwiegend verimpften mRNA-Impfstoffe bis 31.12.2021 beträgt 1,3 pro 1.000 Impfungen für Comirnaty und 1,9 pro 1.000 Impfungen für Spikevax. Die Gesamtmelderate der als schwerwiegend klassifizierten Fallmeldungen wurde mit 0,2 bzw. 0,1 pro 1.000 Impfungen nach Comirnaty bzw. Spikevax errechnet.



Antonello da Messina

(ca. 1430-1479)

Saint Jerome in His Study

Resümee

Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment

Olivier J Wouters, Kenneth C Shadlen, Maximilian Salcher-Konrad, Andrew J Pollard, Heidi J Larson, Yot Teerawattananon, Mark Jit

Four dimensions of an effective global immunisation strategy against COVID-19



Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment

Olivier J Wouters, Kenneth C Shadlen, Maximilian Salcher-Konrad, Andrew J Pollard, Heidi J Larson, Yot Teerawattananon, Mark Jit

Conclusion

The societal value of safe and effective COVID-19 vaccines is enormous. Yet new vaccines will mean little to individuals around the world if they are unable to get vaccinated in a timely manner. This objective requires vaccines to be affordable and available to countries around the world, and governments to have the administrative and political capacities to deliver them locally. In this Health Policy paper, we have discussed the

Abbildung 1

Hersteller und verschiedene Informationen zu ihren SARS-CoV-2-Impfstoffen

Hersteller	Entwicklung und Produktion			Preis	Zuteilung		Merkmale d. Vakzinen	
	Autorisiert von SRA oder WHO	Wirksamkeit in Phase-III-Studien	Produktion in 2021 (geschätzt)	Niedrigstes Angebot pro Dosis in US-\$	Dosen (%) vorbestellt durch HIC für 2021	Dem Vertrieb durch COVAX zugestimmt	Zahl der benötigten Impfungen	Lagerungstemperatur
AnGes/Univ. Osaka						Nein	2	-70°C
Anhui Zhifei/CAMS			300 Mio.			Nein	2 oder 3	2-8°C
AstraZeneca/Univ. Oxford	Ja	62%	3 Mrd.	5 \$	27%	Ja	2	2-8°C
Bharat Biotech	Nein		700 Mio.	6 \$	0%	Nein	2	2-8°C
Biological E						Nein	2	2-8°C
BioNTech/Pfizer	Ja	95%	2 Mrd.	14 \$	77%	Ja	2	-70°C
CAMS/IMB						Nein	2	2-8°C
CanSino			320 Mio		0%	Nein	1	2-8°C
Clover Pharm/Dynavax			1 Mrd.			Nein	2	2-8°C
Covaxx/Univ. Nebraska			1 Mrd.		0%	Nein	2	2-8°C
CureVac			300 Mio.	24 \$	100%	Nein	2	5°C
Gamaleya	Ja	92%	1 Mrd.	6 \$	0%	Nein	2	-18°C
Inovio			100 Mio.			Nein	2	2-8°C
Johnson & Johnson		66%	1 Mrd.	9 \$	38%	Ja	1	2-8°C
Medicago			80 Mio.		100%	Nein	2	2-8°C
Moderna	Ja	94%	1 Mrd.	31 \$	97%	Nein	2	-20°C
Novavax		89%	2 Mrd.	6 \$	31%	Ja	2	2-8°C
RIBSP	Nein		60 Mio.			Nein	2	2-8°C
Sanofi/GlaxoSmith Kline				19 \$	73%	Ja	2	2-8°C
SII/Max Planck Inst.						Nein		-50 bis -15°C
Sinopharm/Beijing	Ja	79%	1 Mrd.	62 \$	8%	Nein	2	2-8°C
Sinopharm/Wuhan	Nein		600 Mio.	62 \$	8%	Nein	2	2-8°C
Sinovac	Nein	50-91%	1 Mrd.	21 \$	18%	Nein	2	Raumtemp.
SK Biosciences						Nein		2-8°C
Univ. Hong Kong						Nein		-50 bis -15°C
Vector Institut	Nein		11 Mio.			Nein	2	2-8°C

Der Senegal hat vor einem Jahr als eines der ersten Länder in Subsahara-Afrika mit Coronaimpfungen begonnen. Über das Impfverteilungsprogramm COVAX erhielt er Anfang März 2021 erste Dosen des Astra-Zeneca-Impfstoffs.



Foto: picture alliance/dpa MAXPPP Arnaud Dumontier

Thema Globale Impfstoffverteilung

Der neue Kolonialismus

Die Verteilung der COVID-19-Impfstoffe erfolgt auch nach zwei Jahren Pandemie entlang der ökonomischen Stärke der Länder. Der globale Süden ist weiterhin unterversorgt, eine Patentfreigabe der Impfstoffe ist nicht in Sicht. Einige Organisationen sehen darin neue koloniale Strukturen.



Addressing Vaccine Inequity — Covid-19 Vaccines as a Global Public Good

David J. Hunter, F.Med.Sci., Salim S. Abdool Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Lindsey R. Baden, M.D., Jeremy J. Farrar, M.D., Ph.D., Mary Beth Hamel, M.D., M.P.H., Dan L. Longo, M.D., Stephen Morrissey, Ph.D., and Eric J. Rubin, M.D., Ph.D.

The first peer-reviewed clinical trial evidence that a Covid-19 vaccine provided robust protection against SARS-CoV-2 infection was published in the *Journal* in December 2020,¹ less than a year after the sequence of the viral genome was reported. This unprecedentedly rapid development of vaccines was a scientific triumph. In the year since, about 62% of the world's population has received at least one dose of a Covid-19 vaccine, and 54% have completed the primary vaccine series.² This would appear to be a landmark success in global health mobilization.

N ENGL J MED 386;12 NEJM.ORG MARCH 24, 2022

The New England Journal of Medicine

The truth, of course, is very different.

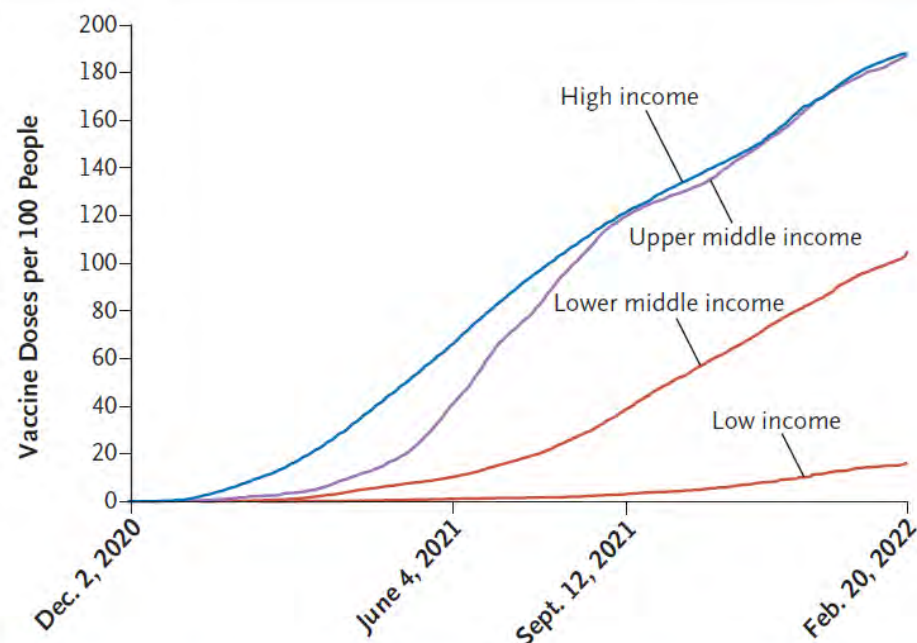
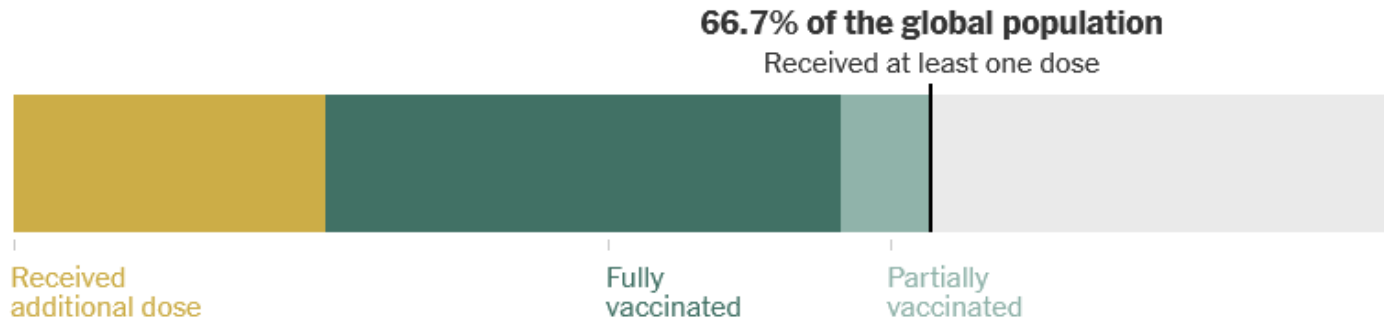


Figure 1. Covid-19 Vaccine Doses Administered in Countries Categorized by Income Level, December 2, 2020, through February 20, 2022.

Tracking Coronavirus Vaccinations Around the World

By [Josh Holder](#) Updated April 17, 2022



More than 5.12 billion people worldwide have received a dose of a Covid-19 vaccine, equal to about 66.7 percent of the world population. This map shows the stark gap between vaccination programs in different countries.

