



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Pharmakologische Therapie bei Covid-19

Eine Übersicht für die ambulante Versorgung

VON PROF. DR. MARTIN SCHERER UND DR. DAGMAR LÜHMANN IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E.V. (WWW.EBM-NETZWERK.DE)

Zur Vorbeugung von schweren Verläufen einer Covid-19-Erkrankung gilt derzeit die Impfung als Methode der Wahl. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt für Personen über 12 Jahren die Grundimmunisierung und eine Auffrischungsimpfung mit einem mRNA-Impfstoff. Seit dem 3. Februar 2022 steht auch ein Proteinimpfstoff für die Grundimmunisierung von Personen über 18 Jahre zur Verfügung. (1).

Eine besondere Sorge gilt jedoch Personen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer Covid-Erkrankung haben. Zu diesem Personenkreis zählen beispielsweise hochaltrige Menschen, Menschen mit Immunschwäche oder mit bestimmten Vorerkrankungen (2). Für diesen Personenkreis empfiehlt die STIKO eine zweite Auffrischungsimpfung, frühestens drei Monate nach der ersten Auffrischungsimpfung (1). Auch der Einsatz der neuen Anti-Covid-Medikamente zielt auf die Verhinderung

von schweren Krankheitsverläufen bei – insbesondere nicht-geimpften – Hochrisikopersonen.

Zwei Gruppen von Medikamenten stehen zur Verfügung: Antikörper-Medikamente und antivirale Medikamente.

ANTIKÖRPER-MEDIKAMENTE

Die Antikörper-Therapie simuliert den Effekt einer erfolgreichen Impfung. Personen, die erfolgreich geimpft werden, bauen innerhalb von 14 Tagen körpereigene Antikörper gegen das Virus auf. Wenn Personen ungeimpft sind oder wenn eine Impfung nicht erfolgreich ist, weil keine körpereigenen Antikörper gebildet werden, kann man gentechnisch hergestellte Antikörper von außen zuführen. Das geschieht bei einer Antikörper-Therapie. Über drei Antikörper-Medikamente wird derzeit diskutiert:

Sotrovimab (Xevudy®)

Das Medikament mit dem monoklonalen Antikörper Sotrovimab kann zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden, die mit Covid-19 infiziert sind, keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben, insbesondere durch Immunsuppression.

Laut Zulassungsstudie reduziert das Medikament das Risiko für Hospitalisierung oder Tod um etwa 80 Prozent (11/1000 Patienten mit Ereignis in der Sotrovimab-Gruppe, 57/1000 Patienten in der Placebogruppe) (3). Hausärztinnen und Hausärzte sollten Patienten, bei de-

ÄLTERE MEDIKAMENTE IN DER VERSORGUNG VON COVID-19-PATIENTEN

In den Praxen kommen bei Covid-19-Patienten auch Medikamente zum Einsatz, die schon längere Zeit auf dem Markt sind und für andere Indikationen entwickelt wurden. Die DEGAM hat unter anderem hierzu in ihrer Leitlinie zur hausärztlichen Versorgung von Covid-19-Patienten (14) Empfehlungen ausgesprochen.

BUDESONID-INHALATIONEN sind geeignet, trockenen Reizhusten bei Covid-19-Patienten zu lindern. Das Medikament wird eigentlich in der Versorgung von Asthma bronchiale und COPD eingesetzt. Der Einsatz bei Covid-19-Patienten erfolgt "Off-Label".

HEPARIN ALS THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE: Wenn bei alten oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion die D-Dimere um mindestens das 1.5 bis 2-fache des Normwerts erhöht sind, sollte eine prophylaktische Heparinisierung mit einem niedermolekularen Heparin erfolgen. Nicht bei oraler Antikoagulation; vorsichtige Abwägung bei bestehender ASS-Dauertherapie. Bei ambulanten COVID-19-Patienten ohne Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf soll eine Thromboembolieprophylaxe nicht eingesetzt werden.

FLUVOXAMIN ist eigentlich ein Antidepressivum. Es gab zunächst Daten, die für einen Einsatz bei Covid-19-Patienten zur Verhinderung schwerer Verläufe sprachen. Doch die Qualität der Evidenz ist sehr niedrig. In der überarbeiteten Leitlinie zur hausärztlichen Versorgung wird es weder eine Empfehlung für noch gegen den Einsatz bei Covid-19-Patienten geben.

DARF NICHT EINGESETZT WERDEN:

- **Ivermectin** (ein Krätzemittel, das Vergiftungen hervorrufen kann)
- **Acetylsalicylsäure** (bringt keine Vorteile – Gefahr ernster Unverträglichkeiten bei Kindern)
- **Azithromycin** (ein Makrolidantibiotikum, das keine Vorteile bringt, aber unerwünschte Ereignisse auslösen kann)
- **Colchicin** (Mitose-Hemmstoff, der im Körper Zellteilungsprozesse verhindert – toxisch)
- **Systemische Steroide** (Von der DEGAM konsentiert für die Überarbeitung der Leitlinie: Es gibt kein RCT mit ambulanten Patienten. In Meta-Analyse mit stationären Patienten zeigen sich tendenziell ungünstige Ergebnisse für Patienten mit leichten Verläufen.)

nen eine Therapie indiziert ist, an spezialisierte Zentren überweisen. Beratung hierzu geben die Ansprechpartner des Infektiologieberatungsnetzwerks für ÄrztInnen:

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Infektiologie_Berater_Netzwerk/IBN_node.html

Das Präparat soll innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten von Covid-19-Symptomen einmalig intravenös verabreicht werden. Die Infusion dauert etwa 30 Minuten. Im Anschluss sollten die Patienten noch etwa eine Stunde nachbeobachtet werden. Sotrovimab ist derzeit

das einzige in Deutschland verfügbare Antikörperpräparat, welches in In-Vitro-Neutralisationsstudien keinen relevanten Wirkverlust gegenüber der derzeit zirkulierenden Virusvariante Omikron aufweist (4).

Die übrigen in Deutschland verfügbaren Antikörperpräparate **Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)** und **Bamlanivimab** dagegen weisen deutliche Wirkverluste gegen Omikron auf (5, 6). Ihr Einsatz wird derzeit von der Behandlungsleitlinie Covid-19 der amerikanischen NIH (7) nicht empfohlen. Auch die DEGAM spricht sich



im Zuge der Überarbeitung der Leitlinie zur hausärztlichen Versorgung von Covid-19-Patienten für die ausschließliche Verwendung von Sotrovimab aus.

ANTIVIRALE MEDIKAMENTE

Bei der zweiten Medikamentengruppe handelt es sich um antivirale Medikamente. Diese Präparate sollen verhindern, dass sich das Virus im Körper vermehrt. Sie hemmen ein spezifisches Enzym, das Coronaviren benötigen, um sich zu replizieren.

Remdesivir (Veklury®)

Remdesivir kann zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Covid-19 eingesetzt werden, die keinen Impfschutz und mindestens einen weiteren Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen. Für die Therapie infrage kommen beispielsweise immunsupprimierte Patienten, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort bestehen könnte.

In einer Phase-III-Studie mit insgesamt 517 Teilnehmern reduzierte das Medikament das Risiko für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung oder Tod um ca. 87 Prozent (7/1000 Patienten mit Ereignis in der Remdesivir-Gruppe, 53/1000 in der Placebogruppe). Aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen und Ereignisraten ist das Ergebnis jedoch recht unsicher (95% KI 0,41 – 0,97 Prozent). Ebenfalls aus diesem Grund können auch keine sicheren Aussagen zum Auftreten von relevanten Nebenwirkungen gemacht werden. (8)

Für Erwachsene bzw. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Covid-19, die aufgrund einer Pneumonie zusätzlichen Sauerstoff aber keine High-Flow-Sauerstofftherapie oder Beatmung benötigen, hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Sommer 2021 Hinweise auf einen erheblichen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Standardtherapie festgestellt (9). Sind Patienten bereits schwerer erkrankt, profitieren sie nicht.

Remdesivir kann eingesetzt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Sotrovimab) verfügbar ist. Auch die Therapie mit Remdesivir wird in spezialisierten Zentren durchgeführt, zum Beispiel an Kliniken. Der Einsatz von Remdesivir sollte frühzeitig erfolgen (möglichst innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn). Es handelt sich um eine Infusionstherapie. Die Therapiedauer soll im Regelfall auf fünf Tage beschränkt sein. In der Studie mit den ambulanten Patienten wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen behandelt: Tag 1 mit 200mg, an Tag 2 und 3 mit je 100mg Remdesivir (8).

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)

Zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) gibt es noch keine publizierte Studie (Stand 14.2.2022). Die EMA hat das Medikament vorläufig zugelassen für Patienten mit Covid-19, die nicht sauerstoffpflichtig sind und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben. Es handelt sich um Tabletten, die zweimal täglich über fünf Tage eingenommen werden sollen. Die Komponente Ritonavir ist gleichzeitig Inhibitor und Induktor einer Reihe von Cytochrom-P450-Enzymen, daher sind Interaktionen mit vielen Arzneimitteln zu erwarten (10).

Molnupiravir (Lagevrio®)

Zu dem ebenfalls oral einzunehmenden Präparat Molnupiravir (Lagevrio®) liegen Daten aus einer Phase-II- und einer Phase-III-Studie mit insgesamt 1704 Patienten aus der ambulanten Versorgung vor. Niedrige Ereignisraten und Unklarheiten bei der Endpunktdefinition lassen die berichteten positiven Effekte auf Mortalität und Hospitalisierung sehr unsicher erscheinen. (11, 12)

Molnupiravir ist nach aktueller Datenlage teratogen – kann also während der Schwangerschaft Fehlbildungen beim Embryo hervorrufen. Und das Präparat hat mutagenes Potenzial – es besteht die Gefahr einer Erbgutveränderung (13). Aktuelle Leitlinien empfehlen Molnupiravir allenfalls als Option, wenn andere Behandlungsmethoden nicht zur Verfügung stehen oder klinisch nicht angemessen erscheinen (7).

FAZIT

Der Einsatz einiger der neuen Anti-Covid-Medikamente kann indiziert sein, wenn eine Patientin oder ein Patient mit SARS-CoV-2 infiziert ist, keinen Impfschutz hat und außerdem ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf aufweist. Allerdings steht, insbesondere für die oral einzunehmenden antiviralen Medikamente, bisher keine belastbare Datenlage zur Begründung ihres Einsatzes zur Verfügung. Damit bleibt die Impfung vorerst die wirkungsvollste Maßnahme zum Schutz vor schweren Covid-19 Verläufen. ■

PROF. DR. MED. MARTIN SCHERER

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Direktor des Instituts und der Poliklinik für Allgemeinmedizin / Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

DR. MED. DAGMAR LÜHMANN

ehemalige Vorsitzende des Netzwerks evidenzbasierte Medizin (2017–2019), wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut und der Poliklinik für Allgemeinmedizin / Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Referenzen

- 1) <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html> Accessed [11.02.2022]
- 2) https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html Accessed [11.02.2022]
- 3) Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al; COMET-ICE Investigators. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706189
- 4) Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culp K, Pinto D, VanBlargan LA, De Marco A, di Iulio J, Zatta F, Kaiser H, Noack J, Farhat N, Czudnochowski N, Havenar-Daughton C, Sprouse KR, Dillen JR, Powell AE, Chen A, Maher C, Yin L, Sun D, Soriaga L, Bassi J, Silacci-Fregni C, Gustafsson C, Franko NM, Logue J, Iqbal NT, Mazzitelli I, Geffner J, Grifantini R, Chu H, Gori A, Riva A, Giannini O, Ceschi A, Ferrari P, Cippà PE, Franzetti-Pellanda A, Garzoni C, Halfmann PJ, Kawaoka Y, Hebner C, Purcell LA, Piccoli L, Pizzuto MS, Walls AC, Diamond MS, Telenti A, Virgin HW, Lanzavecchia A, Snell G, Veelsler D, Corti D. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature.* 2021 Dec 23. doi: 10.1038/s41586-021-04386-2. Epub ahead of print. PMID: 35016195.
- 5) Public Health Emergency. Bamlanivimab/etesevimab. 2022. Available at: <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/default.aspx>. Accessed [04.02.2022].
- 6) Public Health Emergency. REGEN-COV. 2022. Available at: https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/cas_imd/Pages/default.aspx. Accessed [04.02.2022].
- 7) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [04.02.2022].
- 8) Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.
- 9) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Remdesivir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A21-38. ISSN: 1864-2500. https://www.iqwig.de/download/a21-38_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf Accessed [04.02.2022].
- 10) Heskin J, Pallett SJC, Mughal N, Davies GW, Moore LSP, Rayment M, Jones R. Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management. *Lancet.* 2022 Jan 1;399(10319):21-22. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02657-X. PMID: 34973713; PMCID: PMC8718360.
- 11) Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, Galustyan AN, Musungaie DB, Payne B, u. a. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults. *NEJM Evidence [Internet].* 25. Januar 2022 [zitiert 5. Februar 2022];1(2).
- 12) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16;NEJMoa2116044. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub ahead of print. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688.
- 13) Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorized product Lagevrio (molnupiravir). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf
- 14) DEGAM: S2e-Leitlinie „SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte“, Stand 12/12/2021 (Version 21) https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/053-054_S2e%20Coronavirus_V21_12-12-2021.pdf