

## Anlage 2:

### Jenseits der Impfung: wirksame Interventionen gegen COVID-19

Für die Behandlung von COVID-19 sind seit kurzem hoch wirksame, sichere, zugelassene Medikamente verfügbar. Es liegen belastbare Daten vor: Paxlovid reduziert Hospitalisierung und Sterblichkeit an COVID erheblich, hat kaum Nebenwirkungen und vermindert hochwahrscheinlich auch die Übertragung des Virus an Dritte. Paxlovid steht in dieser Hinsicht den verfügbaren Impfstoffen nicht nach, wie umfangreiche wissenschaftliche Daten belegen. Molnupiravir (Lagevrio) ist ähnlich wirksam. Eine durch subkutane Einmal-Verabreichung verfügbare Kombination monoklonaler Antikörper (Casirivimab und Imdevimab) ist therapeutisch wirksam, nebenwirkungsarm, vermindert Virustiter und Transmission, ist aber derzeit noch nicht zugelassen.

Zur wirksamen und nebenwirkungsarmen Behandlung von COVID-19 können auch anderweitig bereits verwendete und zugelassene Medikamente erfolgreich herangezogen werden. Hierhin zählen Kortikosteroide, Heparin, Remdesivir, Fluvoxamine und Immunglobulin-Präparate.

**Es gibt also nachhaltig wirksame Medikamente, deren Verwendung bei Infizierten ohne Impfung eine ähnliche Reduktion der Hospitalisierung und Sterblichkeit herbeiführt, wie die gängigen Impfungen. Die Medikamente können auch im Falle einer erneuten pandemischen Welle einer Überlastung des Gesundheitssystems effektiv entgegenwirken. Medikamente komplementieren die bevölkerungsweite Strategie, indem sie sicheren und effektiven Schutz für die bieten, die nicht geimpft werden können oder wollen. Dabei reduzieren diese Medikamente die Viruslast, wodurch Dritte geschützt werden können.**

**Ferner weisen die Medikamente gegenüber den Impfungen Vorzüge auf:**

- **Erstens gibt es für die genannten Medikamente keine Hinweise auf einen Wirkungsverlust bei neuen Virusvarianten, wie es dagegen für die Impfpräparate der Fall ist.**
- **Zweitens reduziert die Bedarfsfall-Verabreichung dieser Medikamente im Vergleich zur flächendeckenden Impfung das Risiko für Schädigungen durch Nebenwirkungen in erheblichem Maß.**
- **Drittens gibt es begründete Hinweise darauf, dass die Medikamente die Virusreplikation so hemmen, dass Infektionsketten unterbrochen werden könnten, während dagegen die Impfung die Viruslast nicht in dem Ausmaß reduziert, dass Infektionsketten unterbrochen werden könnten (vgl. Anlage 1.7.).**

**Es ist dringlich angezeigt, diese Vorzüge antiviraler Medikamente gegenüber den Impfstoffen in großen Studien durch Kopf-an-Kopf-Vergleich detailliert nachzuweisen.**

## **1. Einleitung**

Die Sterblichkeit an COVID-19 hat sich seit Beginn der Pandemie erheblich gewandelt. Ein besseres Verständnis der Erkrankung und der anzuwendenden allgemeinen Behandlungsmethoden haben hierzu ebenso beigetragen, wie der Erregerwandel.

Die SARS-CoV-2 B.1.1.529 Variante Omikron etwa ist nicht nur erheblich weniger vermehrungsfähig, sondern verursacht im Tiermodell auch dramatisch weniger Lungenschäden.<sup>1</sup> Dies führt auch zu einer sichtbaren Reduktion der beobachteten Hospitalisierungsrate und Sterblichkeit seit Omikron zur dominanten Virus-Variante wurde.<sup>2</sup> Die Beobachtung ist insofern erheblich, als die Infektion mit Omikron, ganz anders als bei Delta-Varianten, bei vielen Patienten überhaupt kein behandlungswürdiges Ereignis mehr ist. Wir behandeln also heute eine andere Erkrankung als zu Beginn der Pandemie. Und wir behandeln sie besser.

Eine COVID-19-Erkrankung ist also wegen der geringeren Virulenz der Erreger und der besseren Behandlungsergebnisse 2022 weniger gefährlich, als sie es noch 2021 war. Dies gilt ggf. unabhängig von Impferfolgen (siehe Anlage 1 zur „Wirksamkeit“ der Impfungen). Zu den medizinischen Fortschritten tragen vier Faktoren bei:

- 1.) die Verwendung neuer COVID-spezifischer Medikamente,
- 2.) die Verwendung von Medikamenten, die zuvor bereits für andere Erkrankungen zugelassen wurden und jetzt bei COVID-19 Wirkung zeigen,
- 3.) die Verbesserung der Beatmungsstrategien,
- 4.) die bessere Erkennung des Risikoprofils und der gezielte Einsatz risikobezogener Präventions- und Behandlungsstrategien.

## **2. Die Behandlungsformen: Neue COVID-spezifische Medikamente (ad 1.) und zuvor für andere Erkrankungen zugelassene Medikamente (ad 2.)**

Es folgen kurze Ausführungen zu den in der internationalen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur durch erstklassige Evidenz erwiesenen Behandlungsformen: vgl. ad 1.) und ad 2.).

Der Begriff randomisiert-kontrollierte Studie (RKS) identifiziert aussagekräftige klinische Versuche am Menschen, die den Goldstandard klinischer Evidenz darstellen. Große RKS mit klaren Ergebnissen werden als Evidenz-Stufe 1 bewertet, kleine RKS mit weniger klaren Ergebnissen sind Evidenz-Stufe 2. Wir haben hier durchgehend Studien der Evidenz-Stufe 1 aufgeführt; wo verfügbar, haben wir systematische Übersichten und Meta-Analysen von RKS angeführt, die in dieser Klasse der Datenauswertung eine Evidenz der Stufen 1 und 2 darstellen.

---

<sup>1</sup> Shuai, H., et al., Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. Nature, 2022.

<sup>2</sup> Gorji, H., et al., Projection of Healthcare Demand in Germany and Switzerland Urged by Omicron Wave (January-March 2022). medRxiv, 2022: p. 2022.01.24.22269676.

## Ad 1.) Verwendung neuer COVID-spezifischer Medikamente

**Eine Meta-Analyse der Effizienz und der Sicherheitsdaten von Molnupiravir, Fluvoxamine and Paxlovid belegt, dass diese Medikamente die Hospitalisierung wegen und die Sterblichkeit an COVID um zwei Drittel senken<sup>3</sup>, wobei in manchen Studien überhaupt keine Todesfälle mehr beobachtet werden. Damit sind die Medikamente etwa so wirksam für den Verlauf einer Omikron-Erkrankung wie eine Dreifach-Impfung. Bei Delta-Infektionen ist die Senkung der Sterblichkeit durch Medikamente deutlich besser als der Effekt der Impfung: Bei Personen mit Impfung lag die Sterblichkeit hospitalisierter Patienten bei 13.2% und damit sogar etwas höher als in der Gruppe der Personen ohne Impfung, wo sie 11.8% betrug (siehe Tabelle 2 in Lauring et al.<sup>4</sup>). Die Ergebnisse zur Reduktion der Sterblichkeit sind für die Medikamente zumindest vergleichbar mit diesbezüglichen Ergebnissen der Impfung in großen Feldstudien.<sup>5</sup> COVID-spezifische Medikamente reduzieren die Viruslast schnell um einen Faktor 10 und beeinflussen so effektiv den für Ansteckung und damit Krankheitsverbreitung zentralen Parameter.**

### Paxlovid

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™) ist ein effektives und sicheres antivirales orales Medikament, das die Hauptprotease (M(pro)), d.h. die 3CL protease, des SARS-CoV-2 Virus hemmt<sup>6</sup>. Paxlovid reduziert die Hospitalisierungsrate etwa um den Faktor 8,<sup>7</sup> und reduziert die Mortalität erheblich. Insbesondere führt Paxlovid in RKS zu einer raschen Reduktion der Viruslast um den Faktor 10<sup>8</sup>, und beeinflusst so einen zentralen Parameter der Übertragung von COVID-19 und die Übertragung von COVID zwischen Personen<sup>9</sup>.

<sup>3</sup> Wen, W., et al., Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Ann Med*, 2022. 54(1): p. 516-523.

<sup>4</sup> Lauring, A.S., et al., Clinical Severity and mRNA Vaccine Effectiveness for Omicron, Delta, and Alpha SARS-CoV-2 Variants in the United States: A Prospective Observational Study. *medRxiv*, 2022. Feb 7 2022.02.06.22270558. doi: 10.1101/2022.02.06.22270558

<sup>5</sup> Johnson, A.G., et al., COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022. 71(4): p. 132-138.

<sup>6</sup> Wang, Z. and L. Yang, In the age of Omicron variant: Paxlovid raises new hopes of COVID-19 recovery. *J Med Virol*, 2021. Dec 22. doi: 10.1002/jmv.27540

Eng, H., et al., Disposition of PF-07321332 (Nirmatrelvir), an Orally Bioavailable Inhibitor of SARS-CoV-2 3CL Protease, across Animals and Humans. *Drug Metab Dispos*, 2022. Feb 13; DMD-AR-2021-000801. doi: 10.1124/dmd.121.000801

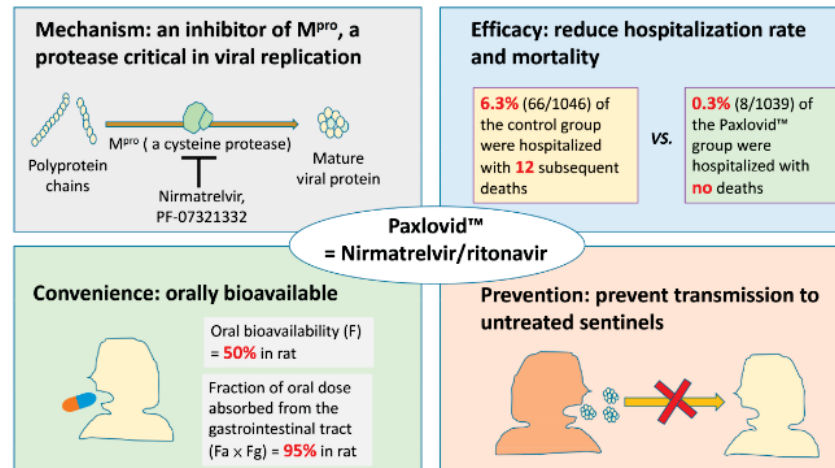
<sup>7</sup> Hammond, J., et al., Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2022. Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Online ahead of print.

<sup>8</sup> Siehe Fussnote 7 und Hung, Y.P., et al., Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? *Antibiotics (Basel)*, 2022. Feb 9;11(2):220. doi: 10.3390/antibiotics11020220

<sup>9</sup> Jones T.C., et al., Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* 2021 Vol. 373 Issue 6551 Pages eabi5273 DOI: doi:10.1126/science.abi5273

Wang, C.C., et al., Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021 Vol. 373 Issue 6558 Pages eabd9149 doi:10.1126/science.abd9149

## Anlage 2: Jenseits der Impfung: wirksame Interventionen gegen COVID-19



<sup>10</sup>©Hung et al

**Paxlovid leistet damit das, was von den Impfungen zu fordern ist, was diese aber nicht erfüllen: den Fremdschutz.**

Paxlovid ist auch bei Hochrisikopatienten 89% effektiv.<sup>11</sup> Nebenwirkungen sind meist mild,<sup>12</sup> und es gibt nur wenige Kontraindikationen.<sup>13</sup> In den USA wurde Paxlovid am 22. Dezember 2021 von der FDA zugelassen.<sup>14</sup> In Deutschland und der EU ist Paxlovid seit dem 25. Februar 2022 bedingt zugelassen, und für Deutschland sind bereits 1 Mio Dosen bestellt. Auch in den USA ist Paxlovid, neben anderen Therapeutika, ein klar identifiziertes Element der Nationalen Anti-COVID-Strategie.<sup>15</sup> Führende Stimmen im Feld sehen in Paxlovid eine substantielle Bereicherung des Repertoires im Kampf gegen COVID.<sup>16</sup> Die Verwendung des Medi-

<sup>10</sup> © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Hung Y.P., et al., Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? *Antibiotics* (Basel) 2022 Vol. 11 Issue 2 Accession Number: 35203821 PMID: PMC8868411 DOI: 10.3390/antibiotics11020220

<sup>11</sup> Mahase, E., COVID-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*, 2021. 375: p. n2713.

<sup>12</sup> COVID-19 updates: NIH outpatient treatment guidelines. *Med Lett Drugs Ther*, 2022. 64(1644): p. 32.

<sup>13</sup> Bonner, L., Here's what we know about FDA-authorized COVID-19 antivirals. *Pharmacy Today*, 2022. 28(2): p. 18-19.

<sup>14</sup> Food, U. and D. Administration, Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid.

<sup>15</sup> Borio, L.L., R.A. Bright, and E.J. Emanuel, A National Strategy for COVID-19 Medical Countermeasures: Vaccines and Therapeutics. *JAMA*, 2022. 327(3): p. 215-216.

<sup>16</sup> Gandhi, R.T., P.N. Malani, and C. Del Rio, COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients. *JAMA*, 2022. 327(7): p. 617-618.

Burki, T.K., The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2022. Feb;10(2):e18. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00011-X. Epub 2022 Jan 13.

kaments ist bei Eintritt der Erkrankung, nicht aber bei prophylaktischer Verwendung kosteneffizient.<sup>17</sup> Paxlovid ist, im Unterschied zu den verfügbaren Impfstoffen, hochwirksam auch bei Omikron.<sup>18</sup>

Damit steht mit Paxlovid ein sicheres, effektives und zugelassenes Medikament zur Verfügung, das nicht nur den einzelnen Erkrankten vor einem schweren oder tödlichen Verlauf der Erkrankung schützt (Selbstschutz), sondern hochwahrscheinlich auch die Bevölkerung durch Minderung der Übertragung. Die Verwendung von Paxlovid im Falle der Erkrankung realisiert also für das Kollektiv der Menschen ohne Impfung ggf. das Ziel, welches durch die Impfpflicht erfüllt werden soll, aber durch die Impfung nicht erreicht wird: den Fremdschutz. Hierzu sind Studien dringlich.

### **Molnupiravir Lagevrio(®)**

Molnupiravir ist ein Basenanalogon, das durch Einbau eines Fehlers die Vermehrung der viralen RNA hemmt.<sup>19</sup> Schon die Dosisfindungsstudien zeigten gute Verträglichkeit.<sup>20</sup> Molnupiravir reduziert die Rate von Hospitalisierung oder Tod durch COVID um 50%.<sup>21</sup> Auch Molnupiravir reduziert die Übertragung von COVID-19 erheblich, und zwar auch für die neuen Varianten.<sup>22</sup> Eine große Phase III RKS zeigte eine Reduktion der Hospitalisierungsrate um etwa ein Drittel und die Reduktion der Sterblichkeit um den Faktor 9.<sup>23</sup> Nebenwirkungen sind rar.<sup>24</sup>

Molnupiravir ist seit dem 4. November 2021 im Vereinigten Königreich von Großbritannien und Nordirland zugelassen<sup>25</sup> und kann in Deutschland seit dem 3. Januar 2022 verschrieben werden. Damit stellt Molnupiravir ein weiteres Mittel dar, das Personen ohne Impfung ähnlich

---

<sup>17</sup> Morrison Ponce, D., L.K. Kitchen, and J.J. Devlin, Cost–Benefit Analysis of Novel Antiviral Ritonavir in the Active Duty US Military Population. *Military Medicine*, 2022.

<sup>18</sup> Li, P., et al., SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res*, 2022: p. 1-3.

<sup>19</sup> Khiali, S., et al., Comprehensive review on molnupiravir in COVID-19: a novel promising antiviral to combat the pandemic. *Future Microbiol*, 2022. Mar;17:377-391. doi: 10.2217/fmb-2021-0252. Epub 2022 Feb 24.

Malone, B. and E.A. Campbell, Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol*, 2021. 28(9): p. 706-708.

<sup>20</sup> Khoo, S.H., et al., Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*, 2021. 76(12): p. 3286-3295.

<sup>21</sup> Mahase, E., COVID-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ*, 2021. 375: p. n2422.

<sup>22</sup> Schöning, V., et al., Effectiveness of Antiviral Therapy in Highly-Transmissible Variants of SARS-CoV-2: A Modeling and Simulation Study. *Front Pharmacol*, 2022. 13: p. 816429.

<sup>23</sup> Jayk Bernal, A., et al., Molnupiravir for Oral Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2022. 386(6): p. 509-520.

<sup>24</sup> Wen, W., et al., Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Ann Med*, 2022. 54(1): p. 516-523.

Arribas, J.R., et al., Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with COVID-19. *NEJM Evidence*, 2022. 1(2): p. EVIDoa2100044.

<sup>25</sup> Syed, Y.Y., Molnupiravir: First Approval. *Drugs*, 2022: p. 1-6.

effektiv wie die Impfung schützen kann. Die Kombination mit anderen bereits etablierten antiviralen Medikamenten wie Remdesivir verspricht weiteren Erfolg.<sup>26</sup> Kombinatorische Verwendung antiviraler Mittel hat auch im Falle anderer RNA-Viren, wie etwa bei HIV, langfristig deren Wirksamkeit erhalten.

### **Casirivimab und Imdevimab (C&I)**

C&I sind monoklonale Antikörper, die das SARS-CoV-2 Spike-Protein neutralisieren und so den Eintritt des Virus verhindern. Sie werden im frühen Infektionsverlauf, nämlich nach Exposition zu einem erheblichen Infektionsrisiko, unter die Haut gespritzt und vermindern in RKS das Risiko des Eintrittes einer COVID-Erkrankung sowie deren Dauer ganz erheblich. Dabei reduzieren sie vor allem auch die Zeitdauer eines hohen Virustiters in den Nasenschleimhäuten um fast die Hälfte<sup>27</sup> und vermindern so die Transmission, d.h. bieten ebenfalls Fremdschutz. Dabei treten kaum Nebenwirkungen auf.<sup>28</sup> Selbst die Gabe nach Hospitalisierung reduziert in RKS (RECOVERY) die Sterblichkeit um etwa 20%.<sup>29</sup> Das Medikament hat noch keine Zulassung, aber großes Potential.

## **Ad 2.) Für andere Erkrankungen zugelassene Medikamente**

### **Remdesivir Veklury**

Remdesivir wurde für die Behandlung von Hepatitis C und Ebola entwickelt. Während es anfangs zu den kontroversen Medikamenten gehörte,<sup>30</sup> zählt es heute zu den Medikamenten mit erwiesener Wirksamkeit bei COVID-19,<sup>31</sup> ausdrücklich auch bei neueren Virusvarianten und bei Omikron.<sup>32</sup>

---

<sup>26</sup> Schultz, D.C., et al., Pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues to block SARS-CoV-2. *Nature*, 2022. Feb 7. doi: 10.1038/s41586-022-04482-x. Online ahead of print.

<sup>27</sup> O'Brien, M.P., et al., Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2022. Feb 1;327(5):432-441. doi: 10.1001/jama.2021.24939

<sup>28</sup> Ibidem.

<sup>29</sup> Abani, O., et al., Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 2022. 399(10325): p. 665-676.

<sup>30</sup> Zhang, C., et al., Controversial treatments: an updated understanding of the Coronavirus Disease 2019. *J Med Virol*, 2020. Sep;92(9):1441-1448. doi: 10.1002/jmv.25788

Okoli, G.N., et al., Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis (Lond)*, 2021. 53(9): p. 691-699.

<sup>31</sup> Lee, T.C., et al., Outpatient Therapies for COVID-19: How Do We Choose? *Open Forum Infect Dis*, 2022. 9(3): p. ofac008.

<sup>32</sup> Vangeel, L., et al., Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*, 2022. 198: p. 105252.

## *Anlage 2: Jenseits der Impfung: wirksame Interventionen gegen COVID-19*

Die Wirksamkeit von Remdesivir wurde insbesondere durch eine große RKS bestätigt, die zeigte, dass die Einnahme für COVID-infizierte mit einem hohen Risiko einer schweren Erkrankung das Risiko der Hospitalisierung und des Todes um 87% verringerte.<sup>33</sup> In der Studie verstarb kein Patient.<sup>34</sup> Eine Kohortenstudie kam zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>35</sup> Das Medikament zeigt wenig Nebenwirkungen.

Eine populationsweite Studie in Kanada, die an die WHO-Studien Solidarity und CATCO anschließt, zeigte unter Remdesivir eine Halbierung der Beatmungsrate und eine deutlich niedrigere Sterblichkeit.<sup>36</sup> Remdesivir hat eine bedingte Zulassung für die Behandlung von COVID-19 bei Jugendlichen und Erwachsenen durch die EMA<sup>37</sup> und ist seit dem 22. Okt. 2020 durch die FDA für die Behandlung von COVID-19 zugelassen.

### **Steroide**

COVID-19 ist eine durch entzündliche Mechanismen vermittelte Erkrankung. Die Hemmung der Entzündung kann deshalb ganz unabhängig von der verursachenden Infektion eine deutliche Besserung herbeiführen. Corticosteroide sind die „klinischen Lasttiere“ der Entzündungshemmung. Sie sind bewährt, billig, weitum verfügbar und fast universell wirksam. So auch bei COVID.

Dexamethason verbessert die Behandlungsergebnisse bei schwerkranken Patienten signifikant.<sup>38</sup> Dasselbe gilt für inhalierte Steroide, die in vielen Studien RKS geprüft wurden.<sup>39</sup>

### **Heparin**

COVID-19 führt u.a. zu einer Störung der Blutgerinnung und erhöht auch so das Sterblichkeitsrisiko. Die Gabe des weltweit verwendeten und gut bekannten Blutverdünners Heparin führt zu einem signifikanten Nutzen im Sinne der Minderung der Sterblichkeit auf dem Niveau von RKS und systematischem Review.<sup>40</sup> Studien mit inhaliertem Heparin sind im Gange.<sup>41</sup>

---

<sup>33</sup> Gottlieb, R.L., et al., Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med*, 2022. 386(4): p. 305-315.

<sup>34</sup> Ibidem.

<sup>35</sup> Grein, J., et al., Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med*, 2020. Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016

<sup>36</sup> Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*, 2022. 194(7): p. E242-e251.

<sup>37</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>

<sup>38</sup> Granholm, A., et al., Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive care medicine*, 2022. 48(1): p. 45-55.

<sup>39</sup> Karampela, I., et al., Could inhaled corticosteroids be the game changers in the prevention of severe COVID-19? A review of current evidence. *Panminerva Med*, 2021. Dec 3. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04595-X. Online ahead of print.

<sup>40</sup> Giossi, R., et al., A Systematic Review and a Meta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients. *Front Pharmacol*, 2021. Sep 2;12:698008. doi: 10.3389/fphar.2021.698008. eCollection 2021.

<sup>41</sup> van Haren, F.M.P., et al., Can nebulised HepArin Reduce morTality and time to Extubation in patients with COVID-19 Requiring invasive ventilation Meta-Trial (CHARTER-MT): Protocol and statistical analysis plan for an

### **Tocilizumab und Anakinra**

Tocilizumab ist ein Zytokin-Antagonist, der das entzündungstreibende Zytokin interleukin 6 IL-6 hemmt. IL-6 spielt bei COVID-19 eine zentrale Rolle. Tocilizumab wird in der Dauerbehandlung chronischer rheumatischer Erkrankungen weltweit verwendet und hat kaum Nebenwirkungen. Meta-Analysen und deren Re-Analysen zeigen einen erheblichen Nutzen der Verwendung von Tocilizumab bei hospitalisierten COVID-19 Patienten, wo es die Sterblichkeit erheblich senkt.<sup>42</sup>

Ähnliche Ergebnisse werden in RKS zu dem IL-1 Antagonisten Anakinra berichtet, doch sind diese noch nicht bestätigt<sup>43</sup> und in Meta-Analysen nicht beständig<sup>44</sup>. Interferon- $\beta$  ist vor allem bei Kombination mit anderen Mitteln wirksam.<sup>45</sup>

### **Fluvoxamine**

Fluvoxamine ist ein lang etabliertes und weltweit zugelassenes orales Medikament mit weiter Verwendung in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen.<sup>46</sup> Fluvoxamine wirkt über eine Reihe von Mechanismen,<sup>47</sup> von denen sein Einfluss auf die Reifung von Proteinen möglicherweise für COVID-19 den Hauptmechanismus darstellt.<sup>48</sup>

Eine kleinere Beobachtungsstudie zeigte 2021 einen Nutzen bei intensiv-medizinisch betreuten Patienten mit COVID-19,<sup>49</sup> der jedoch noch nicht sicher bestätigt ist.<sup>50</sup> Eine große RKS

---

investigator-initiated international meta-trial of prospective randomised clinical studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2022. Feb 1. doi: 10.1111/bcp.15253. Online ahead of print.

<sup>42</sup> Albuquerque, A.M., et al., Mortality Rates Among Hospitalized Patients With COVID-19 Infection Treated With Tocilizumab and Corticosteroids: A Bayesian Reanalysis of a Previous Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2022. 2022 Feb 1;5(2):e220548. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0548

Belletti, A., et al., Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Ann Intensive Care*, 2021. Oct 26; 11(1):152. doi: 10.1186/s13613-021-00941-2

Conti, V., et al., Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Pers Med*, 2021. 11(7).

<sup>43</sup> Kharazmi, A.B., et al., A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2022. 10(2): p. 201-208.

<sup>44</sup> Davidson, M., et al., Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022. 1(1): p. Cd015308.

<sup>45</sup> Kumar, S., et al., Efficacy of Interferon- $\beta$  in Moderate-to-Severe Hospitalised Cases of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig*, 2021. 41(12): p. 1037-1046.

<sup>46</sup> Mueller, J.K., P. Riederer, and W.E. Müller, Neuropsychiatric Drugs Against COVID-19: What is the Clinical Evidence? *Pharmacopsychiatry*, 2022. 55(1): p. 7-15.

Hashimoto, Y., T. Suzuki, and K. Hashimoto, Old drug fluvoxamine, new hope for COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022. 272(1): p. 161-163.

<sup>47</sup> Hashimoto, Y., T. Suzuki, and K. Hashimoto, Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: a historical review. *Mol Psychiatry*, 2022: p. 1-10.

<sup>48</sup> Glebov, O.O., Low-Dose Fluvoxamine Modulates Endocytic Trafficking of SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Mechanism for Anti-COVID-19 Protection by Antidepressants. *Front Pharmacol*, 2021. 12: p. 787261.

<sup>49</sup> Calusic, M., et al., Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br J Clin Pharmacol*, 2021. Nov 1;10.1111/bcp.15126. doi: 10.1111/bcp.15126

<sup>50</sup> Trkulja, V., Fluvoxamine for COVID-19 ICU patients? *Br J Clin Pharmacol*, 2022. Feb 7. doi: 10.1111/bcp.15166. Online ahead of print.



zeigte sodann, dass die Behandlung mit Fluvoxamin (100 mg 2x täglich oral für 10 Tage) die Hospitalisierungsrate bei COVID-19 Erkrankung erheblich senkte,<sup>51</sup> wobei die Resultate als solide angesehen werden.<sup>52</sup> Die Daten reichen noch nicht zur Empfehlung einer weiten Verwendung,<sup>53</sup> doch sind Studien hierzu im Gange.

Wegen seiner geringen Kosten und sicheren Verwendbarkeit ist Fluvoxamin gerade auch als Kombinationspräparat von großem Interesse.

### **Konvaleszenten-Plasma (KP) und Intravenöse Immunglobuline (IVIG)**

KP wird gewonnen, indem zuvor Erkrankten Blut (Plasma) entnommen wird, um so die gegen COVID-19 gebildeten Antikörper zu gewinnen, die Infizierten injiziert werden. Es handelt sich um eine der ältesten Formen der passiven Immunisierung. Eine große Zahl von RKS und deren Meta-Analysen belegen, dass KP wirksam die Sterblichkeit an COVID-19 senkt,<sup>54</sup> wobei allerdings noch Unsicherheiten bezüglich des Ausmaßes bestehen.<sup>55</sup>

Die Gabe von Antikörpern, die LIGHT neutralisieren (CERC-002), führt in RKS zu einer erheblichen Senkung, nämlich der Halbierung, der Mortalität.<sup>56</sup> Die Verwendung polyklonaler Immunglobuline dagegen ist erfolglos.<sup>57</sup>

(Aus der AG Molekularbiologie und Medizin)

---

<sup>51</sup> Reis, G., et al., Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*, 2022. 10(1): p. e42-e51.

<sup>52</sup> Berwanger, O., Fluvoxamine for outpatients with COVID-19: where do we stand? *Lancet Glob Health*, 2022. 10(1): p. e2-e3.

<sup>53</sup> Dodds, M.G., et al., Fluvoxamine for the treatment of COVID-19. *Lancet Glob Health*, 2022. 10(3): p. e332.

<sup>54</sup> Franchini, M., et al., Safety and Efficacy of Convalescent Plasma in COVID-19: An Overview of Systematic Reviews. *Diagnostics (Basel)*, 2021. 11(9).

van den Berg, K., et al., Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial). *Scientific Reports*, 2022. 12(1): p. 1-11.

<sup>55</sup> Janiaud, P., et al., Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 2021. 325(12): p. 1185-1195.

<sup>56</sup> Perlin, D.S., et al., Randomized, double-blind, controlled trial of human anti-LIGHT monoclonal antibody in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 2022. 132(3).

<sup>57</sup> Focosi, D., et al., Efficacy of High-Dose Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in COVID-19: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*, 2022. 10(1).