

Wann könnte die Einleitung einer antiviralen Therapie gerechtfertigt werden?

Kernaussagen:

- COVID-19 kann in 3 unterschiedlichen Phasen verlaufen (frühe Infektion, pulmonale Manifestation, hyperinflammatorische Phase), wobei nicht bei jedem Patienten alle 3 Phasen auftreten.
- Die Erkrankungsphasen korrelieren mit der Schwere der Infektion. Sie sind separat zu betrachten, da ihre pathophysiologischen Grundlagen unterschiedlich sind.
- In der frühen Infektion und (teilweise) in der Phase der pulmonalen Manifestation liegen dem klinischen Bild von COVID-19 Effekte zugrunde, die direkt durch die Virusinfektion und -replikation hervorgerufen sind.
- In der späten pulmonalen Phase sowie in der hyperinflammatorischen Phase stehen immunologische Prozesse im Vordergrund. In dieser Phase ist meistens die Virusreplikation nicht mehr nachweisbar.
- Solange keine antiviralen Medikamente zugelassen sind und der Zeitpunkt ihres Einsatzes im Zulassungstext nicht definiert ist, könnte eine direkte antivirale Therapie in Form eines individuellen Heilversuches oder als *Off-Label-Use* nur dann gerechtfertigt werden, wenn sie in der frühen Phase bzw. in der frühen pulmonalen Phase eingesetzt wird und gleichzeitig klinische Zeichen einer Verschlechterung mit Risiko für einen Übergang in die weiteren Erkrankungsphasen vorliegen.
- Bisherige Studien deuten darauf hin, dass dieser Zeitraum für den Einsatz einer direkten antiviralen Therapie höchstens 10 Tage nach Symptombeginn umfasst.
- In der späten pulmonalen Phase sowie in der hyperinflammatorischen Phase stehen supportive Maßnahmen und Behandlung von Komplikationen im Vordergrund.

Dieses Dokument umfasst praktische Beobachtungen der Autoren im Umgang mit COVID-19 Erkrankten und Hinweise aus der Literatur. Die Autoren möchten Ihre persönlichen Erkenntnisse daraus für den Erfahrungsaustausch mit anderen Klinikern und Klinikern zur Verfügung stellen. Für verschiedene Teilaspekte gibt es bislang keine hinreichende Evidenzgrundlage. Neu publizierte Daten fließen in regelmäßige Aktualisierungen mit ein.

Weiterführende Informationen finden sich in den *Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*, erstellt von STAKOB, DGPI, DGI und DGP unter www.rki.de/covid-19-therapie

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Beobachtung:

COVID-19 kann in 3 Phasen verlaufen [1, 2]:

- 1) frühe Infektion
- 2) pulmonale Manifestation
- 3) schwere hyperinflammatorische Phase

Die erste Phase (Frühinfektion) verläuft ab dem Moment der Einschleusung des SARS-CoV-2 über den ACE2-Rezeptor in die Zellen (v.a. im Bereich der nasopharyngealen Schleimhaut) bis zur Verlegung des primären Replikationsortes in die tiefen Atemwege. In dieser Phase ist nach bisheriger Kenntnis die Viruslast am höchsten [3]. In der Frühphase entwickeln bis zu 80% der Patienten milde bis moderate Symptome, die im Verlauf spontan, d.h. ohne weitere spezifische antivirale Therapie, bis zur vollständigen Genesung regressieren sind [4]. Die restlichen 20% der Infizierten gehen nach ca. 7-10 Tagen nach dem Symptombeginn in die zweite (pulmonale) Phase der Infektion über, die einer viralen SARS-CoV-2 Pneumonie entspricht [5, 6]. Bei ca. 5% aller Infizierten wird eine intensivmedizinische Behandlung benötigt. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich bei unzureichender Virusinaktivierung und -elimination durch die humorale Immunantwort die dritte (hyperinflammatorische) Phase [7]. Unter dem Einfluss von Entzündungsmediatoren werden in dieser Phase Prozesse vorangetrieben, die neben dem Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines ARDS, eine systemische Reaktion bis zum Multiorganversagen erzeugen können.

Die bisherigen Beobachtungsstudien zeigen bei SARS-CoV-2-Infektion eine klinische Verschlechterung in der zweiten Krankheitswoche, was dem Übergang in die 2. bzw. 3. Erkrankungsphase entsprechen kann [8]. Als Biomarker für die Hyperinflammation und somit den Schweregrad von COVID-19 werden diverse hämatologische, biochemische und immunologische Biomarker postuliert [9]. Ihre Bestimmung hilft bei der Zuordnung der Erkrankungsphase und kann somit die therapeutischen Überlegungen unterstützen (siehe auch www.rki.de/covid-19-covriin).

Die potenziell einsetzbaren Medikamente in der Behandlung von COVID-19 kann man in 3 Gruppen unterteilen:

- 1) Wirkstoffe, die die Virusvermehrung reduzieren,
- 2) Wirkstoffe, die den interzellulären Transfer des Virus hemmen,
- 3) Wirkstoffe, die gegen die durch SARS-CoV-2 ausgelösten schädigenden Mechanismen gerichtet sind.

Zu den ersten 2 Gruppen zählen Medikamente mit einer direkten antiviralen Wirkung, in die 3. Gruppe gehören antiinflammatorische und immunmodulatorische Substanzen. Dieses Dokument fokussiert sich auf die Wirkstoffe aus den ersten beiden Gruppen (sog. direkte antivirale Medikamente).

Erkenntnisse zum pathophysiologischen Verlauf von COVID-19 lassen vermuten, dass der Zeitpunkt der Initiierung einer antiviralen Therapie gegen SARS-CoV-2 (bezogen auf den Symptombeginn) eine Rolle für ihre Wirksamkeit spielen könnte. Demnach würde eine direkte antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19 keinen Benefit mehr bringen. Diese Hypothese wird durch die Erkenntnisse aus den Studien zu SARS, MERS bzw. zu schwerer Influenza unterstützt [10, 11]. Für diese Erkrankungen wurde ein sog. *time-to-treat*-Effekt für die eingesetzten Medikamente beschrieben. Demnach ist die Wirkung der antiviralen Therapie bei diesen Erkrankungen stark abhängig von dem Zeitpunkt ihrer Anwendung nach dem Symptombeginn, mit einem klinischen Benefit in der Frühphase der Infektion. Für keine der derzeit geprüften antiviralen Therapien gegen COVID-19 gibt es bisher eindeutige Informationen zum optimalen Zeitpunkt der Anwendung. In den meisten bisher publizierten

Studien lässt sich anhand der Subgruppenanalysen ein Trend zugunsten einer frühen Einleitung einer antiviralen Therapie ableiten.

In vitro Daten und experimentelle Tiermodelle zu dem derzeit am meisten Erfolg versprechenden Medikament Remdesivir zeigten die beste Viruselimination sowie die beste Überlebensrate der infizierten Tiere in der frühen Phase nach dem Viruseintritt [12, 13]. Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese alleine durch die Reduktion der Viruslast nicht mehr relevant beeinflusst [13]. Ein Benefit einer früheren Behandlung mit Remdesivir wurde auch in nicht-menschlichen Primatenmodellen von SARS- und MERS-CoV-Infektion gefunden [14, 15]. Diese Befunde sowie die Tatsache, dass in späteren Infektionsphasen u.U. keine relevante Viruslast mehr vorhanden ist, sprechen für den Einsatz von direkten antiviralen Medikamenten in der frühen Erkrankungsphase. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie konnte (allerdings nicht statistisch signifikant) gezeigt werden, dass die Gabe von Remdesivir innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn eine Verkürzung des Zeitraums bis zur klinischen Besserung (median 5 Tage) bewirken konnte. Im Gegensatz dazu war die Mortalität bei einem späteren Therapiebeginn höher als in der Placebo-Gruppe [16]. Die vorläufigen Ergebnisse einer open-label Phase 3 Studie zur Wirksamkeit einer 5 bzw. 10-tägigen Therapie mit Remdesivir bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten zeigten in Bezug auf die Wirksamkeit bessere Ergebnisse bei den Patienten, die Remdesivir innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn erhielten im Vergleich zu denen, die nach mehr als 10 Tagen Symptomatik behandelt wurden. Hier konnten bis zum Tag 14 62% der früh behandelten Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden, verglichen mit 49% der Patienten, bei denen die Therapie spät initiiert wurde [17]. Die Zwischenanalyse einer multizentrischen, doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei hospitalisierten COVID-19 Patienten (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial, ACTT-1*) zeigte eine um 31% schnellere Genesungszeit bei Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden als bei Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,001$). Der Nutzen von Remdesivir war am deutlichsten bei den Patienten, die eine Sauerstoffsubstitution benötigten. Bei Patienten in der späten Erkrankungsphase, in der hyperinflammatorische Prozesse im Vordergrund stehen, konnte kein deutlicher Nutzen nachgewiesen werden [18].

Zu anderen Substanzen gibt es ebenso Hinweise auf eine bessere Effektivität bei einem frühen Einsatz. In einer Studie zur Wirksamkeit von Lopinavir-Ritonavir bei hospitalisierten Patienten mit einer schweren COVID-19-Infektion im Vergleich zu *standard-of-care* wurde kein Unterschied zwischen dem Interventions- und Kontrollarm gesehen bezüglich der Zeit bis zur klinischen Symptombesserung, der Reduktion der Viruslast sowie im Hinblick auf die Gesamtmortalität [19]. In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse (Beginn der antiviralen Therapie ≤ 12 Tage vs. > 12 Tage nach Symptombeginn) konnte allerdings festgestellt werden, dass es eine Tendenz zur geringeren Mortalität bei den Patienten gab, die innerhalb von 12 Tagen nach Auftreten der Symptome antiviral behandelt wurden. Eine Phase II open-label-Studie zur Triple-Therapie mit Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin und Interferon- β konnte eine signifikante Reduktion der Viruslast in allen untersuchten Materialien sowie eine schnellere klinische Besserung und geringere Mortalität bei Patienten zeigen, die mit milder bis moderater COVID-19 hospitalisiert wurden und die ihre Triple-Therapie vor Tag 7 nach dem Auftreten erster Symptome begonnen haben [20]. Da diese Studie an einem Kollektiv von mild bis moderat Erkrankten durchgeführt wurde und keinen Placebo-Arm hatte, könnte jedoch die beobachtete klinische Besserung auch dem natürlichen Krankheitsverlauf entsprechen.

Erkenntnis:

Die korrekte Zuordnung der Erkrankungsphase von COVID-19 ist die Voraussetzung für die therapeutischen Entscheidungen für oder gegen einen eventuellen Einsatz einer direkten

antiviralen Therapie. Unter diesem Aspekt sollte man die derzeit geprüften therapeutischen Ansätze bei COVID-19 sehr differenziert betrachten.

Nach aktueller Datenlage zur Infektion mit SARS-CoV-2 sowie in Anbetracht der Daten zu SARS-, MERS-CoV und Influenzavirusinfektionen, können nach Meinung der Autoren, die direkten antiviralen Medikamente nur in der Frühphase der Infektion und bei relevanten klinischen Symptomen oder klinischen Zeichen einer Verschlechterung (und somit relevantem Risiko für den Übergang in weitere Erkrankungsphasen) erwogen werden. Für den Einsatz von Remdesivir wurden im *Compassionate Use Programm* sowie in der *Emergency Use Authorization* (EUA) der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) entsprechende Kriterien definiert: periphere Sauerstoffsättigung $\leq 94\%$ unter Raumluft, Notwendigkeit einer Sauerstoff-Gabe oder einer mechanischen Beatmung [21, <https://www.fda.gov/media/137566/download> (letzter Zugriff: 24.06.2020)]. Zu Berücksichtigen ist jedoch, dass diese spezifisch für Remdesivir entwickelten Kriterien nicht unkritisch auf alle anderen antiviralen Substanzen übernommen werden können, sondern nur eine Orientierungshilfe darstellen könnten.

In der Frühphase einer Pneumonie steht die Verhinderung einer systemischen inflammatorischen Reaktion und insbesondere des Alveolarschadens im Vordergrund. Entsprechend den Daten aus den aktuellen Therapiestudien mit antiviralen Medikamenten könnte ihr Einsatz außerhalb von klinischen Studien als sogenannter *Off-Label-Use* oder als individueller Heilversuch nur innerhalb eines kurzen Zeitraums nach Symptombeginn (max. 10 Tage) gerechtfertigt werden. In den späteren Erkrankungsphasen und insbesondere in der hyperinflammatorischen Phase spielen wahrscheinlich eher Therapieansätze eine Rolle, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen.

Quellen:

- [1] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
- [2] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2020. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.
- [3] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; published online March 23. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- [4] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- [5] Pan Y, Zhang D, Yang P et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 411–412. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
- [6] Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177– 1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- [7] Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis* 2020; published online March 26. doi:10.1093/cid/ciaa325.
- [8] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [9] Henry et al.: Laboratory abnormalities in COVID-19, *Clin Chem Lab Med* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.

- [10] Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 399-406.
- [11] Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a 5-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 52-8. doi: 10.1093/cid/ciy860.
- [12] Wang et al., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar; 30(3): 269–271.
- [13] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV. *NatCommun* 2020; 11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- [14] de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 6771–76. doi: 10.1073/pnas.1922083117.
- [15] Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020; published online April 22. doi:10.1101/2020.04.15.043166 (preprint).
- [16] Wang et al., Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. www.thelancet.com Published online April 29, 2020 doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- [17] Goldmann JD, Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *NEJM*, May72, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
- [18] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print.
- [19] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- [20] Hung IF-N et al, Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. www.thelancet.com Published online May 8, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- [21] Grein J et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

Autoren:

T. Feldt, C. Karagiannidis, S. Mager, A. Mikolajewska, A. Uhrig, O. Witzke, T. Wolf

Letztes Bearbeitungsdatum: 24.06.2020