

Gibt es antivirale Substanzen, die zur Behandlung von COVID-19 zur Verfügung stehen?

Kernaussagen:

- Bei unkomplizierten Fällen von SARS-CoV-2- Infektion stehen nach wie vor eine symptomatische Therapie und die Behandlung von eventuellen COVID-19-Komplikationen im Vordergrund.
- Remdesivir (Veklury®) ist derzeit das einzige Arzneimittel, das in der Europäischen Union eine bedingte Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit COVID-19 und Sauerstoffpflichtigkeit erhalten hat (siehe dazu auch den Artikel über Remdesivir der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin).
- Die anderen derzeit für den Einsatz bei COVID-19 diskutierten Medikamente sollten bevorzugt im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden. Sollte ein Einsatz im Rahmen von klinischen Studien nicht möglich sein, kann unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken ein Einsatz als individueller Heilversuch oder sog. *Off-Label-Use* erwogen werden (siehe dazu auch: www.rki.de/covid-19-individueller-heilversuch).
- Ein Einsatz von Lopinavir/Ritonavir ist aufgrund der derzeit vorliegenden Daten (insbesondere der Zwischenanalyse der RECOVERY-Studie) nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien gerechtfertigt.
- Von einem Einsatz von Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin außerhalb von klinischen Studien wird aufgrund der Hinweise auf eine erhöhte Komplikationsrate unter Verwendung dieser Substanzen bei gleichzeitig bisher fehlenden Wirksamkeitsnachweisen abgeraten.
- Für diese Behandlungsformen (Studienteilnahme, *Off-Label-Use* und individueller Heilversuch) sind eine Aufklärung und schriftliche Zustimmung des Patienten (oder seines gesetzlichen Vertreters) notwendig, ebenso ein engmaschiges Monitoring im Bezug auf die unerwünschten Wirkungen.
- Ein Einsatz einer spezifischen antiviralen Therapie ist, den bisherigen Daten zu COVID-19 und in Analogie zu Influenza-, SARS-CoV- und MERS-Infektionen, vor allem in frühen Phasen der Infektion Erfolg versprechend.
- Eine infektiologische Konsultation mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, infektiologischem Zentrum (www.dgi-net.de) oder STAKOB-Zentrum (www.rki.de/stakob) wird zur individuellen Falldiskussion und Beratung empfohlen.

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.

Stand: 08.07.2020; DOI 10.25646/6953.2

Beobachtung:

Seit dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie werden mehrere Substanzen mit einer potenziellen Wirkung gegen das SARS-CoV-2 in klinischen Studien geprüft [1, 2, 3]. Aufgrund des dringenden Bedarfes einer effektiven spezifischen antiviralen Therapie von COVID-19 liegt der Schwerpunkt der aktuellen Medikamentenforschung auf der Prüfung der bereits für andere Indikationen zugelassenen Medikamente auf ihre Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2. Insbesondere werden Medikamente geprüft, die sich *in vitro* bzw. *in vivo* gegen andere Betacoronaviren wie SARS-CoV und MERS als wirksam erwiesen haben.

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

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

Zu den ersten 2 Gruppen gehören Medikamente mit einer direkten antiviralen Wirkung, die 3. Gruppe beinhaltet antiinflammatorische und immunmodulatorische Substanzen. Einige Medikamente könnten über verschiedene Mechanismen wirken, bzw. der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. In diesem Dokument werden vor allem Wirkstoffe aus den ersten beiden Gruppen betrachtet.

Die direkten antiviralen Medikamente können an unterschiedlichen Stellen des Replikationszyklus des SARS-CoV-2 angreifen:

- beim Viruseintritt in die Wirtszelle durch die Blockade des ACE2 bzw. TMPRSS2-Rezeptors (sog. Entry-Inhibitoren, z.B. humanes rekombinantes ACE2, hrACE2, Camostat)
- durch Blockade der Einschleusung des Virus in die Endosome (sog. Fusionsinhibitoren, z.B. Chloroquin oder Hydroxychloroquin)
- durch Hemmung der RNA-Replikation (RNA-Polymerase-Inhibitoren, z.B. Remdesivir, Favipiravir)
- durch Hemmung der Translation und Proteinbildung (Protease-Inhibitoren, z.B. Lopinavir)

Für die meisten klinischen Prüfungen liegen aktuell noch keine Ergebnisse vor, die eine ausreichende Evidenz für eine therapeutische Empfehlung liefern würden.

Basierend auf der Zwischenanalyse von einer Phase III-Studie des *National Institutes of Health* (NIH) zu Remdesivir (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial, ACTT-1*), die bei Anwendung des Medikamentes eine Verkürzung der Krankheitsdauer von 15 auf 11 Tage, sowie einen Trend zu geringerer Mortalität an Tag 14 zeigte (7,1% vs. 11,9%, nicht signifikant), [4] sowie auf den Sicherheitsdaten aus einer Phase III-Studie des Herstellers Fa. Gilead (*SIMPLE*-Studie) [5] und Daten aus einem *Compassionate Use* Programm [6, 7] hat in den USA die *Food and Drug Administration* (FDA) eine *Emergency Use Authorization* (EUA) für dieses Medikament ausgestellt, um seine Notfalleinwendung zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf zu ermöglichen [8]. Die Daten aus den genannten Studien und aus dem *Compassionate Use* Programm wurden auch intensiv durch die CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausgewertet. Infolge der Empfehlung von CHMP vom 25. Juni 2020 erteilte die Europäische Kommission am 3. Juli 2020 eine bedingte Zulassung für das Remdesivir (Veklury®) zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Sauerstoffpflichtigkeit [9, 10]. (siehe dazu auch den Artikel über Remdesivir der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin). Trotz des verkürzten Verfahrens liegt der bedingten Zulassung eine gründliche Bewertung der Vorteile und Risiken des Arzneimittels zugrunde. Demnach überwiegt der Nutzen
Stand: 08.07.2020; DOI 10.25646/6953.2

der sofortigen Verfügbarkeit von Remdesivir die potenziellen Risiken, die aus den noch nicht vorliegenden vollständigen klinischen Daten resultieren könnten. Der Hersteller Fa. Gilead ist verpflichtet, bis Dezember 2020 Abschlussberichte seiner Remdesivir-Studien bereitzustellen. Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit werden gesammelt und regelmäßig überprüft.

Über eine Initiative des Bundesgesundheitsministeriums wurde Remdesivir für die Behandlung von hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19 bereitgestellt. Es kann über ausgewählte Klinikapotheken angefordert werden, eine vorherige Falldiskussion und Beratung mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, infektiologischem Zentrum (www.dgi-net.de) oder STAKOB-Zentrum (www.rki.de/stakob) ist dringend angeraten (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung).

Für das Hydroxychloroquin und Chloroquin erteilte die FDA bereits Ende März 2020 eine Notfallgenehmigung für den Einsatz zur Behandlung von COVID-19, wenn kein Zugang zu klinischen Studien möglich ist [11]. In einigen außereuropäischen Ländern wurden mittlerweile ähnliche Regelungen herausgegeben, die die Verwendung von Chloroquin bei COVID-19 ermöglichen. Diese Entscheidungen basierten auf *in vitro* Analysen, die antivirale und immunmodulatorische Eigenschaften von diesen Substanzen zeigten [12, 13] sowie auf einer kleinen Anzahl von Einzelfallberichten, Beobachtungsanalysen sowie kleinen *open label* Studien, die aber insgesamt uneinheitliche Ergebnisse in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin erbrachten [14]. Im Mai 2020 wurde eine multizentrische Registeranalyse veröffentlicht, die Hinweise auf eine erhöhte Mortalität unter einer Therapie mit Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin (mit und ohne eine zusätzliche Makrolid-Gabe) zeigte [15]. Diese wurde zwar kurz danach aufgrund von Zweifeln an der Zuverlässigkeit der zugrundeliegenden Daten zurückgezogen [16], die Hinweise auf die erhöhte kardiale Toxizität bei gleichzeitig fehlenden Wirksamkeitsnachweisen führten jedoch zum Widerruf der Notfallgenehmigung durch die FDA [17]. Die EMA und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sehen auch die *Off-Label* Anwendung von Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin zur Behandlung oder Prophylaxe von COVID-19 als nicht gerechtfertigt [18, 19]. Von einem Einsatz außerhalb von Studien muss abgeraten werden.

Ein Nutzen einer antivirale Therapie mit Lopinavir/Ritonavir wird derzeit im Rahmen von mehreren klinischen Studien geprüft [<https://clinicaltrials.gov/>, <https://dzif.clinicalsite.org/de>]. Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der ersten randomisierten *Open-Label*-Studie, die Lopinavir/Ritonavir mit Standardbehandlung verglichen hat und keinen Benefit für den Interventionsarm zeigte [20], wurden die geringere Zahl der rekrutierten Patienten (99 im Interventionsarm) sowie ein später Therapiebeginn (Median 13 Tage nach Symptombeginn) als Hauptkritikpunkte genannt, die ggf. das Studienergebnis hätten beeinflussen können. Die kürzlich durchgeführte Zwischenanalyse der RECOVERY-Studie, die eine deutlich größere Patientenzahl umfasste (1596 Patienten im Interventionsarm vs. 3376 im Kontrollarm) zeigte allerdings ebenso keinen klinischen Benefit bei der Verwendung von Lopinavir/Ritonavir verglichen zu *Standard-of-Care*. Insbesondere betrug die 28-Tage-Sterblichkeit in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe 22,1 % gegenüber 21,3 % in den Kontrollgruppen [21]. Infolge fehlender Erfolgsaussichten, was die Zwischenanalyse vermuten lässt, wurde der Lopinavir/Ritonavir-Studienarm der RECOVERY-Studie vorzeitig geschlossen. Die Subgruppenanalysen stehen noch aus und bleiben abzuwarten. Diese sich verdichtenden Daten, die *gegen* einen klinischen Nutzen von Lopinavir/Ritonavir sprechen, finden allerdings schon jetzt Resonanz bei mehreren Fachgesellschaften, die sich in ihren Empfehlungen gegen den *Off-Label*-Einsatz von Lopinavir/Ritonavir aussprechen [22].

Erkenntnis:

Das einzige antivirale Medikament, das derzeit in Europa zur Behandlung von COVID-19 bedingt zugelassen ist, ist Remdesivir (Veklury®). Laut seiner bedingten Zulassung kann

Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten
– Hinweise von Klinikern für Kliniker –

Remdesivir bei sauerstoffpflichtigen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre eingesetzt werden (siehe dazu auch den Artikel über Remdesivir der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin).

Im Rahmen von klinischen Studien werden derzeit weitere Arzneimittel (z.B. Camostat, Favipiravir, Lopinavir/Ritonavir, Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin u.v.m.) bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit in Behandlung von COVID-19 geprüft. Ein Verzeichnis der aktuell in Deutschland durchgeführten klinischen Studien zur antiviralen Behandlung von COVID-19 findet man unter <https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2084>.

Sollte eine Teilnahme an einer klinischen Studie nicht möglich sein, ist in Einzelfällen bei hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19 (z. B. periphere Sauerstoffsättigung \leq 94% unter Raumluft oder Sauerstoffbedarf via Nasenbrille) ein individueller Heilversuch (Behandlung mit einem bislang in Deutschland nicht zugelassenen Medikament, für das eine Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 vermutet wird) bzw. Anwendung als sog. *Off-Label-Use* (Behandlung mit einem für eine andere Indikation, Population oder in einer anderen Dosierung zugelassenen Medikamenten, für das eine Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 vermutet wird) nach Ausschöpfen aller anderen Behandlungsoptionen und Abwägung von individuellem Nutzen und Risiken zu erwägen. Eine Aufklärung und schriftliche Zustimmung des Patienten (oder seines gesetzlichen Vertreters) sind für diese Behandlungsformen notwendig, ebenso ein engmaschiges Monitoring in Bezug auf die unerwünschten Wirkungen. Eine infektiologische Konsultation mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, einem infektiologischen Zentrum (www.dgi-net.de) oder STAKOB-Zentrum (www.rki.de/stakob) wird zur individuellen Falldiskussion und Beratung empfohlen. Über eine Initiative des Bundesgesundheitsministeriums wurden neben Remdesivir auch einzelne andere untersuchte Arzneimittel für die Behandlung von hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19 (z. B. periphere Sauerstoffsättigung \leq 94% unter Raumluft oder Sauerstoffbedarf via Nasenbrille) bereitgestellt. Diese können über ausgewählte Klinikapotheken angefordert werden, eine vorherige Falldiskussion und Beratung mit dem nächstgelegenen Universitätsklinikum, infektiologischem Zentrum (www.dgi-net.de) oder STAKOB-Zentrum (www.rki.de/stakob) ist dringend angeraten (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung).

Insbesondere in Anbetracht der Zwischenanalyse der RECOVERY-Studie sehen die Autoren den Einsatz von Lopinavir/Ritonavir außerhalb von kontrollierten klinischen Studien als nicht gerechtfertigt. Aufgrund der Hinweise auf eine erhöhte Komplikationsrate unter einer Therapie mit Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin sollen auch diese Substanzen nur im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.

Bisherige Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Erkrankung sowie Subgruppenanalysen aus den bisher publizierten Studien deuten auf eine Effektivität vor allem bei einer frühen Einleitung einer antiviralen Therapie hin (siehe dazu auch www.rki.de/covid-19-covriin).

Bei unkomplizierten Fällen von SARS-CoV-2-Infektion stehen nach wie vor eine symptomatische Therapie und Behandlung von eventuellen COVID-19-Komplikationen im Vordergrund. Hinweise zur Therapie von COVID-19 sind auf den RKI-Seiten im Dokument des *Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger* (STAKOB) hinterlegt [23].

Quellen:

- [1] <https://apps.who.int/trialsearch>, abgerufen am 07.07.2020
- [2] <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, abgerufen am 07.07.2020
- [3] <https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2084>, abgerufen am 07.07.2020
- [4] 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.
- [5] Goldmann JD, , Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. NEJM, May7,2020. DOI: 10.1056/NEJM:0a2015301

- [6] Grein J et al., Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- [7] Antinori S et al., Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post_treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res.* 2020 May 11:104899. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104899
- [8] <https://www.fda.gov/media/137566/download>, abgerufen am 07.07.2020
- [9] https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-veklury_en.pdf
- [10] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19/remdesivir-section>, abgerufen am 04.07.2020
- [11] <https://www.fda.gov/media/136534/download>, abgerufen am 17.06.2020
- [12] Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16.
- [13] Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; published online March 12. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
- [14] Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020; published online May 7. DOI:10.1101/2020.04.10.20060558 (preprint).
- [15] Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020 May 22, DOI:10.1016/S0140-6736(20)31180-6 (published online)
- [16] Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis *www.thelancet.com* Published online June 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
- [17] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>, abgerufen am 07.07.2020
- [18] https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf, abgerufen am 07.07.2020
- [19] <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin2.html>, abgerufen am 07.07.2020
- [20] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- [21] <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
- [22] Meini S et al. Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2050; doi:10.3390/jcm9072050
- [23] www.rki.de/covid-19-therapie-stakob, abgerufen am 07.07.2020

Autoren:

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

Letztes Bearbeitungsdatum: 08.07.2020