

Wann könnte die Einleitung einer antiviralen Therapie gerechtfertigt werden?

Kernaussagen:

- 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.
- Bisherige Studien und Beobachtungen deuten darauf hin, dass dieser Zeitraum für den Einsatz einer direkten antiviralen Therapie meistens höchstens 10 Tage nach Symptombeginn umfasst.
- Bei Immunsupprimierten oder in Ausnahmesituationen, wenn ein quantitativer Nachweis einer relevanten Viruslast vorliegt, ist eine antivirale Therapie auch nach dem Tag 10 nach Symptombeginn bzw. in den späteren Erkrankungsphasen als Einzelfallentscheidung zu diskutieren.
- Das Remdesivir (Veklury®) zeigte in der ACTT-1-Studie die beste Wirksamkeit bei sauerstoffpflichtigen, jedoch nicht bei bereits mechanisch beatmeten Patienten. Das deutet auf den Benefit bei dem Einsatz von Remdesivir in der frühen pulmonalen Phase hin, jedoch nicht in der hyperinflammatorischen Phase.
- Außerhalb von klinischen Studien könnte eine direkte antivirale Therapie mit einem bisher für diese Indikation nicht zugelassenen Medikament 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.
- 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.

Stand: 27.07.2020; DOI 10.25646/6962.2

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 (siehe auch den Artikel über Hyperinflammation der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin).

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 den Artikel über Hyperinflammation der Fachgruppe COVRIIN unter 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 Wirkstoffe aus den ersten beiden Gruppen (sog. direkten antiviralen Medikamenten).

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.

Auch für das derzeit einzige antivirale Medikament mit einer bedingten Zulassung in der Europäischen Union (EU) für die Behandlung von COVID-19 ist der Zeitpunkt seines Einsatzes nicht klar definiert. Die Zulassung für die sauerstoffpflichtigen Patienten sowie der Hinweis in der Fachinformation auf einen fehlenden Benefit für die bereits mechanisch beatmeten oder mit ECMO versorgten Patienten unterstützen jedoch den möglichst zeitnahen Therapiebeginn bei Patienten mit Notwendigkeit einer Sauerstoffsubstitution [12].

Die Grundlage für die bedingte Zulassung von Remdesivir bildet 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). Die ACTT-1-Studie 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 [13]. Auch andere klinische Studien deuten auf eine Abhängigkeit der möglichen Wirksamkeit von Remdesivir vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. 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 [14]. 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 [15].

Die Daten aus den klinischen Studien finden ihre Unterstützung in mehreren *in vitro* Untersuchungen und experimentellen Tiermodellen. Diese zeigten die beste Viruselimination sowie die beste Überlebensrate der infizierten Tiere beim Einsatz von Remdesivir in der frühen Phase nach dem Viruseintritt [16, 17]. Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese alleine durch die Reduktion der Viruslast nicht mehr relevant beeinflusst [17]. Ein Benefit einer früheren Behandlung mit Remdesivir wurde auch in nicht-menschlichen Primatenmodellen von SARS- und MERS-CoV-Infektion gefunden [18, 19]. 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.

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 [20]. 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 [21]. 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:

Nach aktueller Datenlage zur Infektion mit SARS-CoV-2 sowie in Anbetracht der Daten zu SARS-CoV-, MERS-CoV- und Influenzavirusinfektionen, können (der Meinung der Autoren nach) die direkten antiviralen Medikamente hauptsächlich 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.

Das bisher einzige antivirale Medikament in der EU mit einer bedingten Zulassung für die Behandlung von COVID-19 ist das Remdesivir (Veklury®). Das Remdesivir wurde für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre, sauerstoffpflichtige Patienten zugelassen. Die bedingte Zulassung definiert zwar nicht den konkreten Zeitpunkt des Therapiebeginnes mit Remdesivir, in der aktuellen Fachinformation wird jedoch darauf hingewiesen, dass der Einsatz von Remdesivir bei bereits beatmeten Patienten oder bei Patienten unter ECMO-Versorgung wahrscheinlich keinen Benefit mehr bringt [12]. In der Frühphase einer Pneumonie steht die Verhinderung einer systemischen inflammatorischen Reaktion und insbesondere des Alveolarschadens durch die Reduktion der Viruslast im Vordergrund. Ein Einsatz von Remdesivir zu einem späteren Zeitpunkt könnte nur in Ausnahmesituationen (z.B. bei Immunsupprimierten oder bei persistierendem quantitativem Virusnachweis) diskutiert werden.

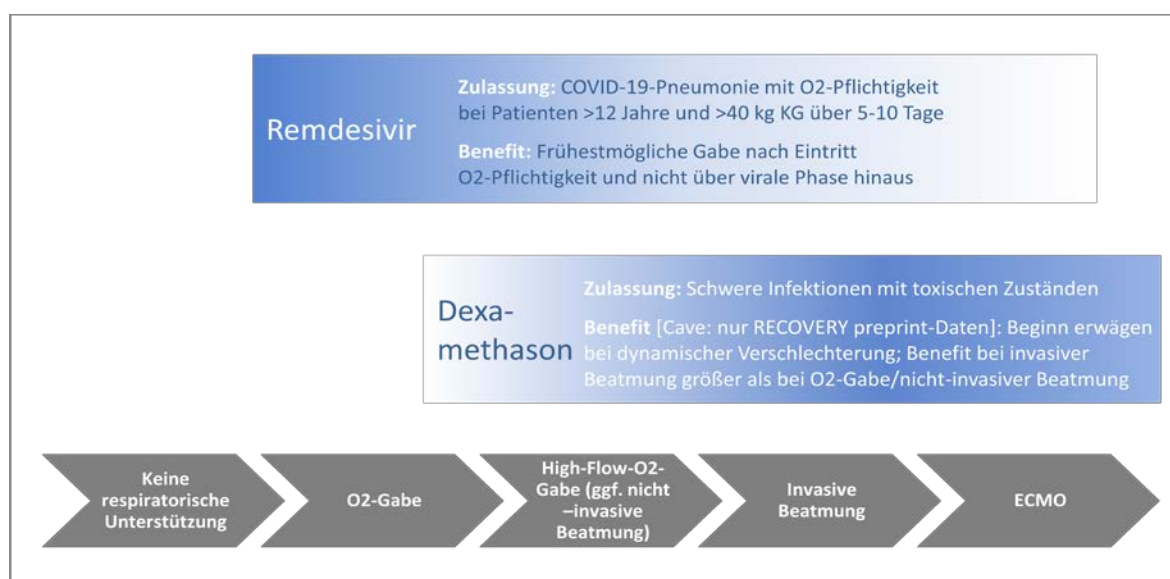


Abbildung 1. Zeitfenster für den Einsatz von Remdesivir und Dexamethason bei COVID-19 in zeitlicher Relation zur Atemungsunterstützung. Die Evidenzgrundlage für das Remdesivir bilden die bedingte Zulassung in der EU [12] und die Zwischenergebnisse der ACTT-1-Studie [13]. Der Vorschlag für das therapeutische Zeitfenster für das Dexamethason beruht auf den Daten zu Dexamethason aus der RECOVERY-Studie (siehe auch den Artikel über Hyperinflammation der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin) [23].

Entsprechend den Daten aus den aktuellen Therapiestudien mit anderen 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 der hyperinflammatorischen Phase spielen wahrscheinlich eher Therapieansätze eine Rolle, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen (siehe auch den Artikel über Hyperinflammation der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin).

Die Art der Sauerstoffsubstitution bzw. der respiratorischen Unterstützung korreliert meistens mit dem Verlauf der COVID-19-Phasen, muss aber mit ihnen nicht identisch sein. Die korrekte Zuordnung der Erkrankungsphase von COVID-19 ist daher die Voraussetzung für die therapeutischen Entscheidungen *für* oder *gegen* einen eventuellen Einsatz einer direkten antiviralen Therapie (siehe auch den Artikel über Hyperinflammation der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin). Unter diesem Aspekt sollte man die derzeit geprüften therapeutischen Ansätze bei COVID-19 sehr differenziert betrachten.

Autoren:

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

Letztes Bearbeitungsdatum: 27.07.2020

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] https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf
- [13] 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
- [14] 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
- [15] Goldmann JD, Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *NEJM*, May 7, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- [16] 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
- [17] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
- [18] 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

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

- [19] 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)
- [20] 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
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Horby P, Lim WS, Emberson J et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. doi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>, July 17, 2020