

Internist 2020 · 61:869–872

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00836-7>

Online publiziert: 22. Juni 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg

M. Hallek, Köln

C. Jacobshagen, Karlsruhe

W. Lehmacher, Köln

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

H. Wedemeyer, Hannover

M. Wehling, Mannheim

**Originalliteratur**

Wang Y, Zhang D, Du G et al (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al for the ACTT-1 Study Group Members (2020) Remdesivir for the treatment of covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

Seit der ersten beschriebenen Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) im Dezember 2019 hat sich die „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) zu einer Pandemie entwickelt, deren Symptomatik von einem asymptomatischen Verlauf bis hin zum akuten Lungen- und Multiorganversagen und Tod reicht. Neben anderen Medikamenten wurde Remdesivir, eine Vorstufe eines Nukleotidanalogs, das virale RNA-Polymerasen inhibiert, „off label“ eingesetzt. Seit Kurzem besteht nun eine „Notzulassung“ für Remdesivir durch die US Food and Drug Administration (FDA), obwohl die Studienergebnisse bislang nicht eindeutig sind.

Ziel der im Folgenden vorgestellten Studien war es, die Wirksamkeit einer Remdesivirtherapie bei Patienten mit COVID-19-Infektion zu verifizieren.

M. Augustin¹ · M. Hallek¹ · S. Nitschmann²¹Klinik I für Innere Medizin, AG Lehmann, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland²Lippetal, Deutschland

Remdesivir bei Patienten mit COVID-19

Zusammenfassung der Studien**S. Nitschmann**

Lippetal, Deutschland

Studie von Wang et al.**Studiendesign**

Placebokontrollierte, 2:1 randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie an 10 Kliniken in Hubei, China, mit einer 10-tägigen Therapie- und 28-tägigen Follow-up-Dauer.

Einschlusskriterien

- Hospitalisierte erwachsene Patienten mit schwerer SARS-CoV-2-Infektion, einer Sauerstoffsättigung $\leq 94\%$ oder Horowitz-Quotient (Sauerstoffpartialdruck/Sauerstoffanteil in der Atemluft) ≤ 300 mm Hg
- Symptombdauer ≤ 12 Tage

Ausschlusskriterien

- Leberzirrhose, Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) über 5-fachem Normwert
- Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min pro $1,73$ m², Nierenersatzverfahren)
- Schwangerschaft, Stillperiode, vorangegangene Teilnahme an einer COVID-19-Studie
- Therapie mit anderen möglichen COVID-19-Medikamenten, inklusive Lopinavir-Ritonavir

Endpunkte Primär

- Klinische Verbesserung an Tag 28

Sekundär

- Anteil der Patienten in den Zustandskategorien (6 = Tod bis 1 = Krankenhausentlassung bzw. entlassungsfähiger Zustand) an Tag 7, 14, 28
- Gesamtmortalität an Tag 28
- Häufigkeit invasiver Beatmung, Dauer der Sauerstofftherapie, Länge des Krankenhausaufenthalts in Tagen, nosokomiale Infektionen, RNA-Quantität

Methodik

Die Studienteilnehmer wurden, stratifiziert nach Intensität der Sauerstofftherapie, 2:1 auf Remdesivir bzw. Placebo randomisiert. Am ersten Therapietag erhielten die Patienten 200 mg Remdesivir,

Take home message

Zusammengefasst zeigt die prospektive, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie (RCT) von Beigel et al. [1] vor allem im frühen Krankheitsverlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 eine statistisch signifikante Verkürzung der Genesungszeit unter Remdesivir vs. Placebo. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten in Anbetracht der negativ bewerteten RCT von Wang et al. [2] in zukünftigen Studien verifiziert werden. Dennoch sind diese ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit von Remdesivir ein Schritt vorwärts auf dem Weg zur Entwicklung einer wirksamen Therapie für SARS-CoV-2-Infektionen.

Tab. 1 Endpunktanalyse

	Remdesivir (n = 158)	Placebo (n = 78)	
Mediane Zeit bis zur klinischen Verbesserung	21,0	23,0	HR 1,23 (95 %-KI 0,87–1,75)
28-Tages-Sterblichkeit	22 (14%)	10 (13%)	1,1% (–8,1–10,3)
Klinische Verbesserung an Tag 28	103 (65%)	45 (58%)	7,5% (–5,7–20,7)
Mediane Beatmungstage	7,0 (4,0–16,0)	15,5 (6,0–21,0)	–4,0 (–14,0–2,0)
Zustandskategorie an Tag 28			
1: Klinikentlassung	92/150 (61%)	45/77 (58%)	OR 1,15 (0,67–1,96)
2: Klinikaufenthalt, kein Sauerstoff	14/150 (9%)	4/77 (5%)	–
3: Klinikaufenthalt, Sauerstofftherapie	18/150 (12%)	13/77 (17%)	–
4: Klinikaufenthalt, nichtinvasive Beatmung	2/150 (1%)	2/77 (3%)	–
5: Klinikaufenthalt, invasive Beatmung/ECMO	2/150 (1%)	3/77 (4%)	–
6: Tod	22/150 (15%)	10/77 (13%)	–

95 %-KI 95%-Konfidenzintervall, ECMO „extracorporeal membrane oxygenation“, HR Hazard Ratio, OR Odds Ratio

an den Tagen 2–10 jeweils 100 mg als Infusion verabreicht. Die Patienten wurden 1-mal täglich von speziellem Studienpersonal visitiert und mittels einer 6-Punkte-Ordinalskala klinisch eingestuft:

- (1) Ambulante oder entlassungsfähige Patienten (kein Fieber, keine Tachypnoe, Sauerstoffsättigung >94% unter Raumluft, kein Husten für mindestens 72 h)
- (2) Stationäre Patienten ohne Sauerstofftherapie
- (3) Stationäre Patienten mit Sauerstofftherapie
- (4) Stationäre, nichtinvasiv beatmete Patienten oder mit „High-flow-Sauerstofftherapie“
- (5) Stationäre, invasiv beatmete Patienten oder Extracorporeal-membrane-oxygenation(ECMO)-pflichtige Patienten
- (6) Tod

Zur Quantifizierung der Virus-RNA wurden naso- bzw. oropharyngeale sowie Gesichts- und Analabstriche und Sputum an den Tagen 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 und 28 genommen.

Ergebnisse

Zwischen dem 06.02. und dem 12.03.2020 wurden 158 Patienten in die Remdesivir- und 78 Patienten in die Placebogruppe eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65 Jahre, bei 71% bestanden Begleiterkrankungen. Die Symptome bestanden in beiden Therapiegruppen seit 9–12 Tagen. Kortikosteroide erhielten 155 Patienten

(66%). Die meisten Patienten wurden der Zustandskategorie (3) zugeordnet.

Interferon- α -2b erhielten 29% der Remdesivir- und 38% der Placebopatienten, Lopinavir-Ritonavir 28 bzw. 29%.

Die Zeit bis zur klinischen Verbesserung war bei den Remdesivirpatienten 1,23 Tage kürzer als bei den Placebopatienten (Tab. 1) – sowohl bei den Intention-to-treat- als auch bei den Per-protocol-Patienten. Für Remdesivirpatienten, bei denen der Therapiebeginn innerhalb der ersten 10 Tage nach Symptombeginn erfolgte, konnte ein Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden, der nicht statistisch signifikant war (18,0 vs. 23,0 Tage).

Die 28-Tage-Sterblichkeit war in beiden Gruppen vergleichbar. Hinsichtlich der Beatmungstage konnte ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Remdesivirpatienten gezeigt werden.

Die Viruslast im naso- und oropharyngealen Abstrich betrug bei Studienbeginn in beiden Patientengruppen 4,7 log₁₀/ml. In beiden Studiengruppen sank die Viruslast im Verlauf; es konnten keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen identifiziert werden.

Nebenwirkungen wurden bei 66% der Remdesivir- und bei 64% der Placebopatienten angegeben, schwere Nebenwirkungen bei 18% bzw. 26%.

ACTT-1-Studie

Studiendesign

Placebokontrollierte, 1:1 randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie an 60 Kliniken in 10 Ländern weltweit mit einer 10-tägigen Therapie- und 29-tägigen Follow-up-Dauer.

Einschlusskriterien

- Hospitalisierte erwachsene Patienten mit schwerer SARS-CoV-2-Infektion mit Lungenbeteiligung (Infiltrate im Röntgenbild, Sauerstoffsättigung \leq 94%, Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementierung, Beatmung oder ECMO)

Ausschlusskriterien

- ALT oder AST über 5-fachem Normwert
- Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren
- Schwangerschaft, Stillperiode, vorangegangene Teilnahme an einer COVID-19-Studie

Endpunkte Primär

- Zeit bis zum Erreichen der Zustandskategorie (1)–(3) auf der 8-stufigen Gesundheitszustandsskala (8 = Tod bis 1 = nicht stationär, keine gesundheitlichen Einschränkungen; 3 = stationär, aber kein Sauerstoff- oder spezifischer Medikamentenbedarf)

Sekundär

- Klinische Verbesserung an Tag 15 (anfangs war dies der primäre Endpunkt)
- Sterblichkeit an Tag 14 und 28
- Schwere Therapienebenwirkungen

Methodik

Die Studienteilnehmer wurden 1:1 auf Remdesivir bzw. Placebo randomisiert. Am ersten Therapietag erhielten die Patienten 200 mg Remdesivir, an den Tagen 2–10 jeweils 100 mg als Infusion verabreicht. Die Patienten wurden 1-mal täglich von speziellem Studienpersonal visitiert und mittels einer 8-Punkte-Ordinalskala klinisch eingestuft:

- (1) Ambulante Patienten, keine Aktivitätseinschränkung
- (2) Ambulante Patienten mit Aktivitätseinschränkung und/oder häuslicher Sauerstofftherapie
- (3) Stationäre Patienten ohne Sauerstoff- und ohne antiinfektive Therapie
- (4) Stationäre Patienten ohne Sauerstoff- und mit antiinfektiver Therapie
- (5) Stationäre Patienten mit Sauerstofftherapie
- (6) Stationäre, nichtinvasiv beatmete Patienten oder mit „High-flow-Sauerstofftherapie“
- (7) Stationäre, invasiv beatmete Patienten oder ECMO-pflichtige Patienten
- (8) Tod

Zur Quantifizierung der Virus-RNA wurden oro- bzw. nasopharyngeale Abstriche an den Tagen 1, 3, 5, 8, 11, 15 und 29 genommen.

Ergebnisse

Zwischen dem 21.02. und dem 19.04.2020 wurden 1063 Patienten in die Studie eingeschlossen: 541 erhielten Remdesivir und 522 Placebo, in die Auswertung gingen die Daten von 538 bzw. 521 Patienten ein. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug knapp 59 Jahre, 64 % waren Männer und bei 79 % bestanden Begleiterkrankungen. Die Symptome bestanden seit durchschnittlich 9 Tagen (6–12 Tage). Die meisten Patienten (39,6 %) wurden der Zustandskategorie (5) zuge-

ordnet, gefolgt von Zustandskategorie (7) (25,6 %).

Die Zeit bis zur Genesung (Zustandskategorie (1)–(3)) war bei den Remdesivirpatienten 4 Tage kürzer als bei den Placebopatienten (11 vs. 15 Tage, $p < 0,001$, „recovery rate ratio“ 1,32). In Abhängigkeit vom klinischen Zustand bei Studienbeginn betrug die „recovery rate ratio“ 1,47 für Patienten der Kategorie (5), 1,38 für Patienten der Kategorie (4), 1,20 für Patienten der Kategorie (6) sowie 0,95 für Patienten der Kategorie (7). Die „recovery rate ratio“ betrug 1,28 bei Patienten mit Therapiebeginn binnen 10 Tagen nach Symptombeginn und 1,38 bei Patienten mit Therapiebeginn nach 10 Tagen.

Die klinische Verbesserung an Tag 15 war bei den Remdesivirpatienten besser als bei den Placebopatienten: Odds Ratio 1,5; $p = 0,001$. Die Sterblichkeit war in der Remdesivirgruppe niedriger als in der Placebogruppe (Hazard Ratio 0,70, 95 %-Konfidenzintervall 0,47–1,04).

Schwere Therapienebenwirkungen traten bei 114 Remdesivirpatienten und bei 141 Placebopatienten auf.

Kommentar

M. Augustin, M. Hallek

Klinik I für Innere Medizin, AG Lehmann, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

Die Frage nach der Sicherheit und Effektivität von Remdesivir als Therapie einer Infektion mit SARS-CoV-2 konnte nach Veröffentlichung der nichtkontrollierten, nichtrandomisierten, offenen Beobachtungsstudie von Grein et al. [3] am 10.04.2020 nicht geklärt werden [4, 5].

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den hier vorliegenden Studien um zwei prospektive, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCT). Es wurden 236 [2] bzw. 1063 Patienten [1] nach 2:1- [2] und 1:1-Randomisierung [1] in die Remdesivir- vs. Placebogruppe eingeschlossen. Zur klinischen Einstufung der Patienten wurde bei Studieneinschluss eine 6- [2] bzw. 8-stufige Ordinalskala [1] mit definierten Kriterien angewandt, um den Therapieeffekt (Erreichen des primären Endpunkts) messen zu können. Sowohl Remdesivir als auch Placebo wurde in beiden Studi-

en für insgesamt 10 Tage (Tag 1 200 mg; Tag 2–10 100 mg) verabreicht.

Die Studienpopulationen der beiden RCT waren vergleichbar:

- Medianes Erkrankungsalter 65 Jahre [2] vs. 59 Jahre [1]
- Hospitalisierte Patienten mit Sauerstoffbedarf (Stufe 3 vs. Stufe 5 der Ordinalskala)
- Vorliegen von Vorerkrankungen (78 % [2] vs. 79 % [1])
- Medianer Therapiestart 10 Tage (Interquartilsabstand 9–12 [2]) vs. 9 Tage (6–12 [1]) nach Symptombeginn

In beiden hier vorliegenden Studien konnte durch eine Remdesivirtherapie die Genesungszeit von 23 auf 21 Tage [2] bzw. von 15 auf 11 Tage [1] verkürzt werden. Es wurde jedoch nur in der Studie von Beigel et al. [1] ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt. Daher kann in Zusammenschau der Daten im Gegensatz zur Arbeit von Wang et al. [2] die Studie von Beigel et al. positiv bewertet werden. Mögliche Gründe dafür liegen

- in den deutlich unterschiedlichen Fallzahlen (236 Patienten [2] vs. 1063 Patienten [1]) sowie
- in der durch den Einsatz einer antiviralen Komedikation (pegyliertes Interferon- α , Lopinavir, Ritonavir) in der RCT von Wang et al. [2] möglicherweise kaschierten Effektivität von Remdesivir.

Es ist zu betonen, dass in beiden Studien schwere Therapienebenwirkungen vermehrt in der Placebogruppe auftraten (Placebo vs. Remdesivir 26 % vs. 18 % [2], 27 % vs. 21,1 % [1]). Obwohl antivirale Effekte bereits *in vitro* [6] und in Tiermodellen [7] beschrieben wurden, führte Remdesivir in der RCT von Wang et al. [2] weder in Sekreten der oberen Atemwege noch im Sputum zur signifikanten Verringerung der SARS-CoV-2-RNA.

In keiner der beiden Studien konnte für Remdesivir ein statistisch signifikanter Unterschied der Letalität nachgewiesen werden. Interessanterweise wiesen jene Patienten, bei denen die Remdesivirtherapie mehr als 10 Tage nach Symptombeginn eingeleitet wurde, eine höhere Mortalität [2] und einen schlech-

teren Therapieeffekt auf [1]. Da in einer Zwischenanalyse vom 27.04.2020 bereits mehr als die erforderlichen Genesungen verzeichnet werden konnten, wurde die RCT von Beigel et al. [1] frühzeitig beendet. Zu diesem Zeitpunkt lagen allerdings nur zwei Drittel der Daten der vollständigen 28-tägigen Nachuntersuchungszeit vor. Dies ist eine mögliche Erklärung für die ausbleibende statistisch signifikante Senkung der Gesamtmortalität.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass möglicherweise der Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Remdesivir (Start der Therapie <10 Tage nach Symptombeginn) und der zugrunde liegende klinische Status des Patienten Auswirkungen auf die Ergebnisse der Therapie haben.

Ob Remdesivir für 5 Tage (Tag 1 200 mg; Tag 2–5 100 mg) oder 10 Tage (Tag 1 200 mg; Tag 2–10 100 mg) verabreicht werden sollte, wurde in der Arbeit von Goldman et al. [8] untersucht. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen einer 5- oder 10-tägigen intravenösen Remdesivirtherapie bei schwerer COVID-19, sodass eine 5-tägige Therapiedauer ausreichend sein könnte. Es ist zu betonen, dass in dieser Studie [8] aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine Aussage über die Wirksamkeit von Remdesivir getroffen werden kann.

Aufgrund zunehmend protrahierter COVID-19-Krankheitsverläufe wurde der initiale primäre Endpunkt in der RCT von Beigel et al. [1] nach Studienstart verändert. Zu diesem Zeitpunkt waren lediglich 72 Patienten eingeschlossen (6,7% der Gesamtpopulation) und es hatte noch keine Datenauswertung stattgefunden, sodass hier vertretbar reagiert wurde.

Der Bericht von Beigel et al. [1] zeigt, dass Remdesivir bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 vor allem im frühen Krankheitsverlauf einen moderaten klinischen Nutzen bietet.

Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten insbesondere in Anbetracht der negativ bewerteten RCT von Wang et al. [2] in zukünftigen Studien verifiziert werden. Dennoch sind diese ersten Ergebnisse ein Schritt vorwärts auf dem Weg zur

Entwicklung einer wirksamen Therapie für SARS-CoV-2-Infektionen.

Korrespondenzadresse

M. Augustin

Klinik I für Innere Medizin, AG Lehmann, Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
max.augustin@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Augustin, M. Hallek und S. Nitschmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Beigel JH et al (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
2. Wang Y et al (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 395(10236):1569–1578
3. Grein J et al (2020) Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
4. Grein J, Myers RP, Brainard D (2020) Compassionate use of Remdesivir in Covid-19. Reply. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2015312>
5. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S (2020) Remdesivir for patients with severe COVID-19. *Internist* 61:644–645. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00800-5> (Augustin, M., Hallek, M. und Nitschmann, S. Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19)
6. Wang M et al (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30(3):269–271
7. Williamson BN et al (2020) Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>
8. Goldman JD et al (2020) Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>

Der implantierte Code

Produktkennzeichnung für jahrzehntelange Nachverfolgung entwickelt

Mit Codes, die unsichtbar im Inneren von Implantaten liegen, kann die Fertigung 3D-gedruckter Produkte effizienter gestaltet und Produktpiraterie besser verhindert werden. Angewendet in der Medizintechnik, sind damit künstliche Gelenke und andere Implantate in Zukunft über ihre gesamte Lebensdauer hinweg eindeutig identifizierbar.

Schulter, Hüfte, Knie – wer heute ein Implantat trägt, hat auch einen Implantatpass bei sich. Er gibt Auskunft über die genaue Bezeichnung, die Seriennummer und den Herstellenden des Implantats. Verlässlicher und sicherer lassen sich Implantate womöglich bald mit einem neuen Verfahren identifizieren, das gerade am Fraunhofer-Institut für Werkzeugmaschinen und Umformtechnik (IWU) erprobt wird: Beim 3D-Druck künstlicher Gelenke werden im Inneren der Bauteile kleinste Hohlräume als Codes eingearbeitet. Sie sind unveränderbar und können jederzeit von Röntgengeräten oder mit einer Computertomographie eindeutig erkannt werden.

Ärztinnen und Ärzte können so im Notfall mit einem Blick in eine Datenbank schnell herausfinden, welche Eigenschaften ein Implantat hat – auch wenn Patienten den Pass nicht bei sich tragen oder nach vielen Jahren verloren haben.

Quelle: Fraunhofer-Institut für Werkzeugmaschinen und Umformtechnik (IWU), www.iwu.fraunhofer.de