

Schwere COVID-19-Infektion

Lopinavir-Ritonavir-Kombination nicht wirksam

Fragestellung: Ist die Kombination von Lopinavir und Ritonavir bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung wirksam?

Hintergrund: Derzeit wird weltweit eine Vielzahl von randomisierten Studien mit Medikamenten durchgeführt, die in vitro eine Inhibition des SARS-CoV-2-Virus bewirken. Lopinavir, ein HIV-Medikament, wurde 2003 im Rahmen der SARS-Infektion erprobt. In Kombination mit Ritonavir wird die Plasmahalbwertszeit von Lopinavir erhöht.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie in China an Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion und einer Sauerstoffsättigung von 94 % oder weniger, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht künstlich beatmet werden

mussten. Die Patienten erhielten entweder die Kombination von Lopinavir-Ritonavir in einer Dosis von 400 und 100 mg 2 × täglich für 14 Tage oder lediglich die übli-

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; 382:1787–99

che Therapie. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur klinischen Besserung, definiert als eine Verbesserung von zwei Punkten oder mehr auf einer 7-Punkte-Ordinalskala oder die Entlassung aus dem Krankenhaus.

Ergebnisse: In die Studie wurden 199 Patienten aufgenommen und randomisiert (mittleres Alter: 58 Jahre, 60 % Männer). 11 % litten unter einem Diabetes mellitus. 90 % der Patienten hatten Fieber. Auf der 7-Punkte-Skala wurde die Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung als 5,0 eingestuft. Im Studienverlauf mussten 16 % der Patienten künstlich beatmet werden. Insgesamt ergab sich kein positiver Therapieeffekt der antiviralen Therapie (Hazard Ratio für klinische Verbesserung 1,31; 95 %-Konfidenzintervall: 0,95–1,80). Die Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen war mit 19,2 % versus 25,0 % ebenfalls nicht unterschiedlich. Unter der antiviralen Therapie kam es vermehrt zu unerwünschten gastrointestinalen Arzneimittelwirkungen.

Schlussfolgerung: In einer randomisierten Studie an 199 Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion war die Kombination von Lopinavir und Ritonavir nicht wirksamer als Placebo.

– Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

Die am schwersten erkrankten Patienten wurden nicht untersucht

Die randomisierte offene Studie zeigte, dass die Kombination von Lopinavir-Ritonavir zusätzlich zur Standardtherapie keine Verbesserung von klinischem Outcome und Sterblichkeit bewirkt. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten, die sehr früh behandelt werden, möglicherweise einen klinischen Nutzen aufweisen. Dies müsste aber in einer erneuten Studie be-

legt werden. 14 % der Patienten brachen in der Verumgruppe die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Die Studie hat mehrere Designprobleme: Sie war offen und nicht verblindet. Darüber hinaus wurden Patienten, die am schwersten betroffen waren, nämlich solche, die beatmet werden müssen, in der Studie nicht untersucht.

Interferon beta-1b, Ribavirin und Lopinavir-Ritonavir bei Patienten mit COVID-19

Triple ist wirksamer als dual

Fragestellung: Ist die Dreifachkombination von Interferon beta-1b, Ribavirin und Lopinavir-Ritonavir bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 einer Therapie mit Lopinavir und Ritonavir überlegen?

Hintergrund: Weltweit wird zurzeit nach einer wirksamen Therapie von COVID-19 gesucht. Mehr als 100 randomisierte Studien untersuchen unterschiedliche antivirale Strategien. Bei In-vitro-Modellen und Primaten war Ribavirin in Kombination mit Interferon beta-1b bei COVID-19 wirksam. Daher sollte diese Kombination, die bisher zur Behandlung von Hepatitis C eingesetzt wird, in Kombination mit dem HIV-Medikament Lopinavir

plus Ritonavir bei leichter oder mittelschwerer COVID-19-Erkrankung untersucht werden, wobei die Therapie möglichst früh begonnen werden sollte.

Patienten und Methodik: Die multizentrische, prospektive, offene, randomisierte Phase-II-Studie schloss stationär aufgenommene COVID-19-Patienten in sechs Krankenhäusern in Hongkong ein. Sie erhielten entweder 14 Tage lang eine Kombination aus Lopinavir 400 mg und Ritonavir 100 mg alle zwölf Stunden, Ribavirin 400 mg alle zwölf Stunden und drei Dosen von acht Millionen internationalen Einheiten von Interferon beta-1b an abwechselnden Tagen (Kombinationsgruppe) oder

14 Tage lang Lopinavir 400 mg und Ritonavir 100 mg alle zwölf Stunden (Kontrollgruppe). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zu einem negativen nasopharyngealen Abstrich für die Coronavirus-2-RT-PCR. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Besserung der Symptomatik, gemessen mit dem national early warning score (NEWS2) und dem sequential organ failure assessment score (SOFA).

Ergebnisse: Zwischen dem 10. Februar und 20. März 2020 wurden 127 Patienten rekrutiert. Nach dem Zufallsprinzip wurden

Hung IF, Lung KC, Tso EY 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. *Lancet* 2020; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)

86 der Kombinationsgruppe und 41 der Kontrollgruppe zugeordnet. Die mediane Anzahl der Tage vom Symptombeginn bis zum Behandlungsbeginn der Studie betrug fünf Tage (IQR 3–7). Die Patienten waren im Mittel 51 Jahre alt, 54 % waren Männer, 80 % litten unter Fieber, 54 % unter Husten, 18 % unter ei-

nem allgemeinen Krankheitsgefühl und 19 % unter Durchfall. Bei 76 % der Patienten gab es einen pathologischen Befund im Röntgen-Thorax. Die Kombinationsgruppe hatte eine signifikant kürzere mediane Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu einem negativen Nasen-Rachen-Abstrich (7 Tage, IQR = 5–11) als die Kontrollgruppe (12 Tage, IQR = 8–15). Die klinische Verbesserung war in der Kombinationsgruppe signifikant besser, mit einer kürzeren Zeit bis zur vollständigen Linderung der Symptome, definiert als NEWS2, von 0 (4 Tage, IQR = 3–8, in der Kombinationsgruppe versus 8 Tage, IQR = 7–9, in der Kontrollgruppe) und SOFA-Wert von 0 (3 Tage vs. 8 Tage). Das signifikant bessere klinische und virologische Ansprechen spiegelte sich auch in dem kürzeren medianen Krankenhausaufenthalt in der Kombinationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (9 Tage vs. 14,5 Tage). Während der Studie verstarb keiner der Patienten.

Schlussfolgerungen: In einer offenen, randomisierten Studie an Patienten mit leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankung in Hongkong war eine frühe dreifache antivirale Therapie bezüglich der Viruslast und der Besserung der Symptome wirksamer als die Behandlung mit Lopinavir-Ritonavir. Dies galt auch für die Dauer des Krankenhausaufenthalts.

– **Kommentar** von Hans-Christoph Diener, Essen

Triple-Therapie wirkt

Die Triple-Therapie aus Ribavirin plus Interferon beta-1b und der Kombination aus Lopinavir und Ritonavir war wirksamer als eine alleinige Therapie mit Lopinavir plus Ritonavir. Die Phase-II-Studie untersuchte als primären Endpunkt die Viruslast und als sekundäre Endpunkte die Schwere der klinischen Symptome und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. In einer weiteren, fast zeitgleich publizierten Studie aus China hatte sich gezeigt, dass

die Kombination aus Lopinavir plus Ritonavir einer Therapie mit Placebo bei Patienten mit fortgeschrittener COVID-19-Infektion nicht wirksam ist (siehe oben). Die Studie hatte eine relativ geringe Patientenzahl und muss daher jetzt in einer größeren Population repliziert werden. Wichtig wäre auch, eine weitere Studie bei schwer Erkrankten durchzuführen, und bei Patienten, die bereits intensivmedizinisch behandelt werden müssen.

Erkrankung an COVID-19

Komorbiditäten und ACE-Hemmer-Therapie

Fragestellung: Welchen Einfluss haben Vorerkrankungen auf die Prognose der COVID-19-Erkrankung?

Hintergrund: SARS-CoV-2 dringt über den ACE2-Rezeptor in die Zellen ein. Dieser Rezeptor findet sich in Herz, Darm, Niere und alveolären Zellen der Lunge. Daher stand theoretisch zu befürchten, dass möglicherweise Patienten, die wegen arterieller Hypertonie oder Herzinsuffizienz einen ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker (ARB) einnehmen, ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen und ein schwerer Krankheitsverlauf zu befürchten ist.

Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; doi: [10.1056/NEJMoa2007621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621)

und Nordamerika untersuchte den Zusammenhang zwischen der Mortalität im Krankenhaus bei COVID-19-Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB. Die Beobachtungsstudie erstreckte sich auf den Zeitraum zwischen Dezember 2019 und März 2020.

Patienten und Methodik: Die Studie an 169 Krankenhäusern in Asien, Europa

Ergebnisse: Die Patienten waren im Mittel 52 Jahre alt. 6 % nahmen einen ACE-Hemmer und 7 % einen ARB ein. Von den 8.910 COVID-19-Patienten starben 515 im Krankenhaus (5,8 %). Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko, im Krankenhaus zu versterben, waren ein Alter von über 65 Jahren (Mortalität 10,0 % vs. 4,9 %), eine koronare Herzkrankheit (10,2 % vs. 5,2 %), Herzinsuffizienz (15,3 % vs. 5,6 %), Herzrhythmusstörungen (11,5 % vs. 5,6 %), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (14,2 % vs. 5,6 %), und Rauchen (9,4 % vs. 5,6 %). Es wurde kein erhöhtes Risiko für die Mor-