

COVID-19: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen

Die nachfolgende Tabelle soll klinisch tätigen Ärzten einen Überblick über medikamentöse Therapieansätze bei COVID-19 geben. Die aufgeführten Arzneimittel werden derzeit im Rahmen von Off-Label-Use oder individuellen Heilversuchen eingesetzt bzw. in zahlreichen klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei COVID-19 untersucht.

Momentan (Mitte Mai 2020) ist noch kein Arzneimittel von der EMA für die Behandlung von COVID-19 zugelassen. Die meisten der dargestellten Arzneimittel sind bereits für andere Indikationen zugelassen, zum Teil jedoch nur in einzelnen Ländern außerhalb Europas. Der Einsatz bei COVID-19 beruht derzeit lediglich auf einer sehr eingeschränkten Datenbasis. Aufgrund der Vielzahl aktuell laufender klinischer Studien ist jedoch in der nächsten Zeit mit der Veröffentlichung weiterer Daten zu rechnen und die Tabelle wird deshalb auf der Homepage der AkdÄ regelmäßig aktualisiert werden. Ob die zahlreichen laufenden Studien tatsächlich die nötigen Erkenntnisse bringen werden, um die untersuchten Arzneimittel bei COVID-19 rational einzusetzen, bleibt abzuwarten. Zu Recht wird von einigen Autoren darauf hingewiesen, dass auch in der momentanen Ausnahmesituation der Corona-Pandemie wissenschaftliche Standards hinsichtlich Design und Qualität von Studien eingehalten werden müssen, um valide Erkenntnisse zu gewinnen (1-3).

Auch in Deutschland sind zahlreiche Studienzentren an Projekten zu COVID-19 beteiligt, zum Teil mit Placebovergleich einzelner Substanzen, zum Teil mit Mehrfachvergleichen. Untersucht werden antivirale und immunmodulatorische therapeutische Ansätze bei bereits eingetretener Erkrankung sowie präventive Strategien zur Manifestationsverhinderung bei nachgewiesener Infektion.

Große randomisierte klinische Studien zu COVID-19 wurden u.a. vom Inserm (Discovery) (4), vom NIAID (ACTT) (5) und von der WHO (Solidarity Trial) (6) initiiert. Das letztgenannte multinationale Projekt verfolgt einen pragmatischen methodischen Ansatz, um die Durchführung auch neben einem durch Pandemie angespannten Klinikalltag zu ermöglichen. Hierin werden randomisiert einige der nachfolgend beschriebenen Wirkstoffe (Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir plus Interferon beta-1a, Remdesivir) mit der Standardbehandlung verglichen. Das Studiendesign ist adaptiv, sodass die Behandlungsarme jederzeit an neue wissenschaftliche Erkenntnisse innerhalb und außerhalb der Studie angepasst oder geschlossen werden können (6). Es handelt sich um ein Basisprotokoll, das in geringfügig unterschiedlichen Studienversionen durchgeführt wird (7), die aber die wichtigsten Outcomedaten in der zentralen WHO-Datenbank zusammenführen. Das deutsche Protokoll lehnt sich eng an das Discovery Projekt des Inserm in Frankreich an (4).

Derzeit kann für kein Arzneimittel die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit COVID-19 abschließend beurteilt werden. Angesichts von möglichen schweren Nebenwirkungen ist die Anwendung bei COVID-19 ein riskantes Vorgehen mit einem derzeit unbekanntem Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten. Bis Arzneimittel gegen COVID-19 zugelassen sind, sollten medikamentöse Therapieansätze möglichst nur im Rahmen von

Literatur

- 1 Bauchner H, Fontanarosa PB: Randomized Clinical Trials and COVID-19: Managing Expectations. JAMA 2020: Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364561>)
- 2 London AJ, Kimmelman J: Against pandemic research exceptionalism. Science 2020; 368: 476-477.
- 3 AMB 2020, 54, 37: <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?S=2020&S=37>
- 4 <https://presse.inserm.fr/en/launch-of-a-european-clinical-trial-against-covid-19/38737/>
- 5 <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

Aktuelle Informationen zu den medikamentösen Therapieansätzen bei COVID-19 finden Sie unter:
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/COVID-19/>

Inserm: Institut national de la santé et de la recherche médicale, französisches Wissenschafts- und Technologieinstitut unter der Verantwortung des Ministère de la Santé (Gesundheitsministeriums) und des Ministère de la Recherche (Forschungsministeriums);
Homepage: <https://www.inserm.fr/en>

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; US-amerikanisches Forschungsinstitut, Teil der National Institutes of Health (NIH);
Homepage: <https://www.niaid.nih.gov/>

6 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

7 <https://www.regjeringen.no/en/aktuelt/who-global-corona-study-starts-in-norway/id2695532/>

klinischen Studien erfolgen. Außerhalb dieser Studien sind alle beschriebenen Ansätze therapeutische Heilversuche bzw. Off-Label-Use aufgrund einer Einzelfallentscheidung.

Die angegebenen Dosierungen sind nicht als Empfehlungen der AkdÄ zu verstehen, sondern es werden verfügbare Informationen zur Dosierung aus Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen dargestellt (z. B. WHO und RKI).

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Antivirale Arzneimittel (Wirkmechanismus)		
Camostat / Foipan[®] (Inhibitor der zellulären Protease-Transmembran-Protease Serin 2 (TMPRSS2) und Hemmung des Viruseintritts in die Zelle)		
Tabletten à 100 mg 100 <i>oder</i> 200 mg 3 x täglich für 7–10 Tage	Nur In-vitro-Studien: Kawase M, Shirato K, van der Hoek L et al.: Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. <i>J Virol</i> 2012; 86: 6537-6545. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496216)	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung als individueller Heilversuch • in Japan zugelassen bei chronischen Pankreatitiden und postoperativer Refluxösophagitis • ausgewählte Nebenwirkungen: anaphylaktische Reaktionen, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörungen, Hyperkaliämie (http://www.shijiebiaopin.net/upload/product/201272318373223.PDF)
Chloroquin / Resochin^{®b} (Störung der Virus-Zell-Fusion, der Glykosylierung von zellulären Rezeptoren und von Post-Entry-Schritten; zusätzlich immunmodulatorische Effekte u. a. durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und Lysosomfunktionen)		
Tabletten à 250 mg 500 mg alle 12–24 Stunden (1 oder 2 x täglich) für 5 bis maximal 10 Tage	<p>In-vitro-Studien: Wang M, Cao R, Zhang L et al.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. <i>Cell Res</i> 2020; 30: 269-271. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029)</p> <p>Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Gao J, Tian Z, Yang X: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. <i>Biosci Trends</i> 2020; 14: 72-73. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550)</p> <p>Gao J, Hu S: Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Biosci Trends</i> 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281583)</p> <p>Huang M, Tang T, Pang P et al.: Treating COVID-19 with Chloroquine. <i>J Mol Cell Biol</i> 2020: mjaa014, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236562)</p> <p>Kontrollierte Studien: Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al.; CloroCovid-19 Team: Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Netw Open</i> 2020; 3: e208857. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330277)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Use • in Deutschland nicht auf dem Markt (Stand: 15.04.2020); zentral vom Bund beschafft zur Behandlung von COVID-19 • Halbwertszeit etwa 40 Tage, durch Therapie bis max. 10 Tage deutlich längere Wirkung • Tabletten in zwei Hälften teilbar • bei Mörserung Pulver mit Marmelade, Joghurt oder Honig mischen (1) • Dosisanpassung bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion • bei Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) nicht empfohlen (F1); manche Autoren empfehlen dann Dosisreduktion um 25–50 % (2) • EKG-Kontrollen vor/während Therapie empfehlenswert • Vorsicht bei QT > 500 msec oder Hypokaliämie • Wechselwirkungen beachten • KI: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus) • Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für COVID-19 durch FDA (3) • ausgewählte Nebenwirkungen: QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, AV-Block, ventrikuläre Arrhythmie, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Hypoglykämie, Myopathie, Urtikaria (4)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 1)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Favipiravir / Avigan® (Inhibitor der RNA-Polymerase und dadurch der Virusreplikation)		
Tabletten à 200 mg variable Dosierung je nach Infektionsart ID: 3200 mg (2 x 1600 mg) am Tag 1; ED: 600 mg 2 x täglich an den Tagen 2–5 bzw. 2–14 Tage	In-vitro-Studien: Du YX, Chen XP: Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin Pharmacol Ther 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246834) Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al.: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104786, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Bryner J: Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19. LiveScience, Meldung vom 18. März 2020. (https://www.livescience.com/flu-drug-could-treat-coronavirus.html) Kontrollierte Studien: Chen C, Huang J, Cheng Z et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4) Cai Q, Yang M, Liu D et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020; Article in press. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631)	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung als individueller Heilversuch • in Japan zur Influenza-Behandlung zugelassen; auch als Favilavir bekannt • Anfang 2020: Zulassung in China zur Behandlung von COVID-19 • teratogen • KI: Kinder • Tabletten können gemörsert werden (1) • ausgewählte Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Erhöhung der Serumharnsäurespiegel (https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf)
Hydroxychloroquin / Quensyl®^b (Störung der Virus-Zell-Fusion, der Glykosylierung von zellulären Rezeptoren und von Post-Entry-Schritten; zusätzlich immunmodulatorische Effekte u. a. durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und Lysosomfunktionen)		
Tabletten à 200 mg ID: 400 mg alle 12 Stunden (2 x täglich) für 1 Tag ED: 200 mg 2 x täglich für weitere 4 Tage (bzw. für maximal 10 Tage)	In-vitro-Studien: Zhou D, Dai SM, Tong Q: COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother 2020; dkaa114, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196083) Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS et al.: COVID-19 Global Rheumatology Alliance. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. Ann Intern Med 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138335) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Gautret P, Lagier JC, Parola P et al.: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 105949, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204) Gautret P, Lagier JC, Parola P et al.: Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis 2020; 101663, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289548) Geleris J, Sun Y, Platt J et al.: Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955) Kontrollierte Studien: Chen Z, Hu J, Zhang Z et al.: Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3) Tang W, Cao Z, Han M et al.: Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1)	<ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Use • Tabletten nicht teilbar und nicht mörserbar; manche Quellen geben an, die Tabletten zu mörsern und in Flüssigkeit zu dispergieren (1) • bei eingeschränkter Nierenfunktion: Dosis anpassen/ halbieren • EKG-Kontrollen vor/während Therapie empfehlenswert • Vorsicht bei QT > 450 msec (unkorrigiert) oder Hypokaliämie oder Komedikation anderer Wirkstoffe mit Effekt auf QT-Zeit • Wechselwirkungen beachten • Halbwertszeit etwa 40 Tage, durch Therapie bis max. 10 Tage wird deutlich längere Wirkung erzeugt • KI: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus) • Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für COVID-19 durch FDA (3) • ausgewählte Nebenwirkungen: QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, AV-Block, ventrikuläre Arrhythmie, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Hypoglykämie, Myopathie, Angstzustände, Agitation, Halluzinationen, Psychosen, allergische Reaktionen, Urtikaria (4)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 2)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Lopinavir/Ritonavir / Kaletra® (Inhibitoren der viralen 3-Chymotrypsin-ähnliche Protease und dadurch der Virusreifung und -vermehrung)		
Tabletten à 100 mg/25 mg bzw. 200 mg/50 mg Lösung mit 80 mg/20 mg/ml 2 x täglich 400 mg Lopinavir/100 mg Ritonavir für 7–10 (bzw. 14) Tage	<p>In-vitro-Studien: Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al.: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. <i>Antiviral Res</i> 2020; 178: 104786, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/)</p> <p>Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG et al.: Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. <i>JAMA</i> 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125362)</p> <p>Lim J, Jeon S, Shin HY et al.: Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. <i>J Korean Med Sci</i> 2020; 35: e79. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32056407)</p> <p>Han W, Quan B, Guo Y et al.: The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. <i>J Med Virol</i> 2020; 92: 461-463. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32073161)</p> <p>Wang Z, Chen X, Lu Y et al.: Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. <i>Biosci Trends</i> 2020; 14: 64-68. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32037389)</p> <p>Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. <i>Lancet</i> 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)</p> <p>Chen N, Zhou M, Dong X et al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. <i>Lancet</i> 2020; 395: 507-513. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143)</p> <p>Deng L, Li C, Zeng Q et al.: Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. <i>J Infect</i> 2020; S0163-4453(20)30113-4, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171872)</p> <p>Kontrollierte Studien: Cao B, Wang Y, Wen D et al.: Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. <i>N Engl J Med</i> 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464)</p> <p>Ye XT, Luo YL, Xia SC et al.: Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2020; 24: 3390-3396. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32271456)</p> <p>Zhu Z, Lu Z, Xu T et al.: Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19. <i>J Infect</i> 2020; S0163-4453(20)30188-2, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283143)</p> <p>Li Y, Xie Z, Lin W et al.: An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). <i>MedRxiv</i> 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2)</p> <p>Fan-Ngai Hung I, Lung KC, Yuk-Keung Tso E 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. <i>Lancet</i> 2020; Epub ahead of print. (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31042-4/fulltext)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Use • Tabletten sind nicht teilbar und dürfen nicht gemörsert, zerkaut oder zerkleinert werden. • flüssige Darreichungsform bei Gabe über nasogastrale Sonde • Kontraindikation: gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängt • im Rahmen von Studien (z. B. Solidarity) Anwendung auch in Kombination mit Interferon beta (Rebif®) • ausgewählte Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Transaminasenerhöhung, QT-Verlängerung, Torsades de Pointes (4)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 3)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Remdesivir (Nukleotidanalogen, Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase und somit der Virusreplikation)		
intravenös; Compassionate Use bzw. im Rahmen von klinischen Studien ID: 200 mg an Tag 1; ED: 100 mg täglich für insgesamt 5 oder 10 Tage (genaue Therapiedauer noch unklar) Infusion über 30–60 Minuten	In-vitro-Studien: Wang M, Cao R, Zhang L et al.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. <i>Cell Res</i> 2020; 30: 269-271. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029) Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al.: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. <i>Antiviral Res</i> 2020; 178: 104786, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al.: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. <i>N Engl J Med</i> 2020;382: 929-936. (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191) Kujawski SA, Wong K, Collins JP et al.: First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. <i>MedRxiv</i> 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1) Grein J, Ohmagari N, Shin D et al.: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. <i>N Engl J Med</i> 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275812) Kontrollierte Studien: Wang Y, Zhang D, Du G et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2020: Epub ahead of print. (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext) Pressemitteilung über eine kontrollierte Studie (Daten nicht überprüfbar, da bisher nicht peer-reviewed publiziert, Stand 03.05.2020) Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT): https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19	<ul style="list-style-type: none"> • Compassionate Use oder individueller Heilversuch • keine IA durch CYP3A4 zu erwarten • Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für COVID-19 durch FDA (3); CHMP der EMA: Rolling Review gestartet aufgrund der Daten der ACTT-Studie (5) • ausgewählte Nebenwirkungen: Transaminasenerhöhung, Erhöhung der Prothrombinzeit ohne Änderung der INR und ohne hepatische Effekte, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen) (4)
Umifenovir / Arbidol® (Inhibitor der Virusfusion mit der Zellmembran und dadurch der Virusreplikation)		
Kapseln à 50, 100 oder 200 mg 200 mg 3 x täglich (alle 8 Stunden) für 7–14 Tage bzw. für maximal 10 Tage oder 200 mg 2 x täglich für 7–14 Tage	Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Wang Z, Yang B, Li Q et al.: Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. <i>Clin Infect Dis</i> 2020: ciaa272, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176772) Wang Z, Chen X, Lu Y et al.: Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. <i>Biosci Trends</i> 2020; 14: 64-68. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32037389) Deng L, Li C, Zeng Q et al.: Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. <i>J Infect</i> 2020: S0163-4453(20)30113-4, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171872) Kontrollierte Studien: Zhu Z, Lu Z, Xu T et al.: Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19. <i>J Infect</i> 2020: S0163-4453(20)30188-2, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283143) Chen C, Huang J, Cheng Z et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <i>MedRxiv</i> 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4) Li Y, Xie Z, Lin W et al.: An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACO). <i>MedRxiv</i> 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2)	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisierung über CYP3A4 • zugelassen u. a. in Russland und China zur Vorbeugung und Behandlung der Influenza und anderer Viruserkrankungen • ausgewählte Nebenwirkungen: allergische Reaktionen, Urtikaria (http://www.arbidol.org/dosage.pdf)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 4)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Immunmodulatorische Arzneimittel		
Sarilumab / Kevzara® (IL-6-Rezeptorantagonist, Reduktion des Zytokinsturms)		
–	<p>Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Liu B, Li M, Zhou Z et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun 2020; 102452, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291137)</p> <p>Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, können erforderlich sein (siehe Fachinformation)
Tocilizumab / RoActemra® (IL-6-Rezeptorantagonist, Reduktion des Zytokinsturms)		
<p>intravenöse Infusion 400 mg oder 4–8 mg/kg KG einmalig, Infusion über 60 Min.</p> <p>2. Dosis nach 8–12 Stunden möglich (nicht mehr als 800 mg insgesamt)</p>	<p>Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Liu B, Li M, Zhou Z et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun 2020; 102452, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291137)</p> <p>Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)</p> <p>Fu B, Xu X, Wei H: Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med 2020; 18: 164. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32290839)</p> <p>Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A; GEMELLI AGAINST COVID-19 group: Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. J Med Virol 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297987)</p> <p>Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA: Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. J Transl Med 2020; 18:165. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32290847)</p> <p>De Luna G, Habibi A, Deux JF et al.: Rapid and Severe Covid-19 Pneumonia with Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab. Am J Hematol 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282956)</p> <p>Cellina M, Orsi M, Bombaci F et al.: Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. Diagn Interv Imagin 2020; 101: 323-324. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32278585)</p> <p>Luo P, Liu Y, Qiu L et al.: Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253759)</p> <p>Zhang C, Wu Z, Li JW et al.: The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020: 105954, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32234467)</p> <p>Michot JM, Albiges L, Chaput N et al.: Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. Ann Oncol 2020; S0923-7534(20)36387-0, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32247642)</p> <p>Xu X, Han M, Li T et al.: Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv 2020. (http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, können erforderlich sein (siehe Fachinformation)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 5)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Siltuximab / Sylvant® (Hemmung von IL-6; Reduktion des Zytokinsturms)		
–	Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Liu B, Li M, Zhou Z et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun 2020; 102452, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291137) Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, können erforderlich sein (siehe Fachinformation)

ID: Initialdosis; ED: Erhaltungsdosis

a: Quellen für die dargestellten Dosierungen:

<https://www.rki.de/covid-19-therapie>

<https://emcrit.org/ibcc/COVID19/>

<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>

<https://asprtracie.hhs.gov/technical-resources/resource/8036/interim-clinical-guidance-for-adults-with-suspected-or-confirmed-covid-19-in-bum>

b: In manchen Studien wird Hydroxychloroquin oder auch Chloroquin mit Azithromycin kombiniert. Azithromycin weist in vitro antivirale Aktivität auf, zudem werden synergistische Effekte angenommen (6). Das Risiko-Nutzen-Verhältnis dieser Kombination kann derzeit nicht abschließend bewertet werden, allerdings ist dabei ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen anzunehmen.

Literatur

- (1) https://www.covid19-druginteractions.org/active_storage/blobs/eyJfcmFpbHMiOnsibWVzc2FnZSI6IkJBaHBFZz09IiwiaXhwljpuWxsLCJwdXkiOiJibG9iX2Iklm19--1c44079f001c1797964459b1f54d57e1b9298ea6/Covid_Swallowing_Web_2020_Apr03.pdf
- (2) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB: Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>)
- (3) <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#abouteuas>
- (4) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/antiviral-therapy/table-2b-characteristics-of-potential-antiviral-agents/>
- (5) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19>
- (6) Damle B, Vourvahis M, Wang E et al.: Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. Clin Pharmacol Ther 2020; Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302411>)

Risikoinformationen zu Chloroquin und Hydroxychloroquin

- Food and Drug Administration (FDA) (Stand: 24.04.2020): <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>
- European Medicines Agency (EMA) (Stand: 23.04.2020): <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Stand: 29.04.2020): <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html>

Auswahl laufender Studien und Register

- Informationen zum europäischen Fallregister für Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion „Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients“ (LEOSS) (Stand: 30.04.2020): <https://leoss.net/>
- Übersicht zu klinischen Studien in Europa (Stand: 29.04.2020): <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Ausgewählte Übersichtsarbeiten zur medikamentösen Behandlung von COVID-19

- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB: Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; Epub ahead of print (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>)
- Delang L, Neyts J: Medical treatment options for COVID-19. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020; 2048872620922790, Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32363880>)

- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM: COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol 2020; 108448, Epub ahead of print (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32353634>)
- McCreary EK, Pogue JM: Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infect Dis 2020; 7: ofaa105. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32284951>)

Weitere Informationen

- Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) zum Vorgehen bei antiviraler Therapie sowie zu allgemeinen Maßnahmen bei stationärer Versorgung (Stand: 17.04.2020):
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf
- Informationen des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Stand: 29.04.2020):
https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html
- Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu Therapieversuchen mit Rekonvaleszentenplasma (Stand: 20.04.2020):
<https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200407-empfehlung-pei-covid-19-rekonvaleszentenplasma-rkp.html>
- Informationen zu Bereitstellung ausgewählter Arzneimittel durch das BMG (Stand: 20.04.2020):
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Arzneimittel_Tab.html
- Härtefallprogramm zu Remdesivir (Stand: 20.04.2020): <https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2101/trial/4163>
- Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA) zum Compassionate Use von Remdesivir (Stand: 11.05.2020):
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>
- Information der WHO zu COVID-19 (Stand: 29.04.2020):
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Informationen zu Wechselwirkungen bei der Anwendung von Arzneimittel gegen COVID-19 (Stand: 09.04.2020):
<https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Informationen zu Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern können (Stand: 29.04.2020): <http://crediblemeds.org>
- Informationen zur Verabreichung von experimentellen COVID-19-Therapieansätzen bei Patienten mit Schluckstörungen bzw. nasogastraler Sonde (Stand: 03.04.2020):
https://www.covid19-druginteractions.org/rails/active_storage/blobs/eyJfcmFpbHMiOnsibWVzc2FnZSI6IkJBaHBFZz09IwiZXhwIjpudWxsLCJwdXIiOiJibG9iX2lkIn19--1c44079f001c1797964459b1f54d57e1b9298ea6/Covid_Swallowing_Web_2020_Apr03.pdf
- Belgische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit einer vermuteten bzw. bestätigten COVID-19-Erkrankung (Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed COVID-19 in Belgium) (Stand: 07.04.2020):
<https://asprtracie.hhs.gov/technical-resources/resource/8036/interim-clinical-guidance-for-adults-with-suspected-or-confirmed-covid-19-in-bum>
- COVID-19 Treatment Guidelines der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) (Stand: 21.04.2020):
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/> bzw.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/antiviral-therapy/>

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de