

Innere Medizin 2022 · 63:900–902
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01367-z>
 Angenommen: 14. Juni 2022
 Online publiziert: 4. Juli 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg
 M. Hallek, Köln
 C. Jacobshagen, Karlsruhe
 W. Lehmacher, Köln
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 H. Wedemeyer, Hannover
 M. Wehling, Mannheim



Antivirale Therapie bei Patienten mit COVID-19

Max Augustin¹ · Michael Hallek¹ · Sirka Nitschmann²

¹ Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

² Lippetal, Deutschland

Originalliteratur

Hammond J et al for the EPIC-HR Investigators (2022) Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.

Für die Behandlung von Patienten mit „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) wurden unterschiedliche medikamentöse Therapieansätze verfolgt: Kortikoide, Antikoagulanzen, Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten (IL-6-RA), monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein, antiinflammatorische und antivirale Medikamente. Letztere sind in Form von Remdesivir (Veklury, seit 07/2020; [1, 2]), Molnupiravir (Lagevrio, seit 01/2022) und Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid, seit 1/2022) in Deutschland verfügbar. Eine Zulassung in Europa besteht derzeit nur für Remdesivir und Paxlovid.

Ziel der im Folgenden diskutierten Studie war es, die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie bei ambulanten, ungeimpften symptomatischen Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 zu verifizieren.

Zusammenfassung der Studie

Sirka Nitschmann
 Lippetal, Deutschland

Studiendesign

Laufende doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Multicenterstudie mit einer Sicherheits-Follow-up-Zeit von 34 Tagen an 343 Zentren weltweit.

Einschlusskriterien

- Symptomatische, Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-positive, ungeimpfte Erwachsene in ambulantem Setting mit einer Symptombdauer von maximal 5 Tagen bis zum Studienbeginn
- Mindestens ein Risikofaktor (höheres Alter, Raucher, kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, Tumorerkrankung) für einen schweren COVID-19-Verlauf

Ausschlusskriterien

- Gesundheitszustand, der eine Krankenhausaufnahme binnen 48 h wahrscheinlich werden lässt
- Vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion
- Vorangegangene SARS-CoV-2-Impfung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

| Tab. 1 Endpunktanalyse | Therapie ≤ 3 Tage nach Symptombeginn | | Therapie ≤ 5 Tage nach Symptombeginn | |
|---|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------|
| | Verum (n = 697) | Placebo (n = 682) | Verum (n = 1039) | Placebo (n = 1046) |
| Primäres Endpunktereignis | 5 (0,72 %) | 44 (6,45 %) | 8 (0,77 %) | 66 (6,31 %) |
| Krankenhausaufnahme aufgrund von COVID-19 | 5 (0,72 %) | 44 (6,45 %) | 8 (0,77 %) | 65 (6,21 %) |
| Tod | 0 | 9 (1,32 %) | 0 | 12 (1,15 %) |
| Abweichung von Placebo | -5,81 % (p < 0,001) | - | -5,62 (p < 0,001) | - |
| COVID-19 „coronavirus disease 2019“ | | | | |

Endpunkte

Primär.

- COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 28 bei Patienten, deren Symptome bei Studienbeginn nicht länger als 3 Tage bestanden

Sekundär.

- COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 28 bei Patienten, deren Symptome bei Studienbeginn nicht länger als 5 Tage bestanden
- Viruslast an Tag 5 der Therapie
- Sicherheit (schwere unerwünschte Ereignisse) bis Tag 34

Methodik

Nach Studieneinschluss wurden die 2246 Patienten binnen 3 Tagen nach Symptombeginn bei positivem SARS-CoV-2-Nachweis 1:1 auf 300 mg Nirmatrelvir plus 100 mg Ritonavir (n = 1120; Verumgruppe) vs. Placebo (n = 1126) alle 12 h für 5 Tage randomisiert. Bei allen Patienten wurde die Viruslast im Nasenrachenraum bei Studienbeginn und an den Tagen 3, 5, 10 und 14 mittels Polymerasekettenreaktions(PCR)-Test erfasst.

Infobox 1

Take Home Message

Zusammengefasst stellt Paxlovid basierend auf der Endanalyse der EPIC-HR-Studie eine effektive und sichere Therapiemöglichkeit zur Reduktion von COVID-19-assoziierten Krankenhausaufenthalten und Todesfällen dar. Die orale Applikation und unkomplizierte Lagerung von Paxlovid würden theoretisch den globalen Einsatz erleichtern. Eine ständige Reevaluation der Wirksamkeit im Angesicht neu auftretender Virusvarianten ist notwendig.

Ergebnisse

Die Patienten waren durchschnittlich 46 Jahre alt, 49 % waren Frauen. Einen Body-Mass-Index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ hatten 80,5 % der Studienteilnehmer, 39 % waren Raucher, 32,9 % hatten einen Hypertonus. Zwei oder mehr Risikofaktoren wiesen 61 % der Patienten auf. Das Sicherheits-Follow-up bis Tag 34 finalisierten 2102 der 2246 Patienten, das Studienend-Follow-up in Woche 24 kein Patient. Die erste Dosis erhielten 66,3 % der Studienteilnehmer binnen 3 Tagen nach Symptombeginn.

Der primäre Endpunkt – COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 28 – ereignete sich bei den Verumpatienten um 6,32 % seltener als bei den Placebopatienten (relative Risikoreduktion 89,1 %, $p < 0,001$; **Tab. 1**). Es verstarb kein Patient der Verum- aber 13 Patienten der Placebogruppe.

Die Viruslast am fünften Behandlungstag war in der Verumgruppe mit einer durchschnittlichen Differenz von $-0,868 \log_{10}$ Kopien/ml geringer als in der Placebogruppe.

Unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums auftraten, waren in den beiden Gruppen vergleichbar häufig (22,6 % vs. 23,9 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Therapie führten, waren in der Verumgruppe seltener als in der Placebogruppe (1,6 % vs. 6,6 % bzw. 2,1 % vs. 4,2 %). Dysgeusie (5,6 % vs. 0,3 %) und Diarrhö (3,1 % vs. 1,6 %) traten unter antiviraler Therapie häufiger auf als unter Placebo.

Kommentar

Dr. Max Augustin, Prof. Dr. Michael Hallek

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

Durch die vorherrschenden Omikron-Virusvarianten, derzeit BA.4 und BA.5 (Stand 29.06.2022), liegt der Schwerpunkt der Behandlung nicht mehr auf den Intensiv-, sondern auf den Normalstationen. Ein Grund dafür ist die breite Immunisierung der Bevölkerung durch bereits zugelassene Impfungen zur Prävention von COVID-19. Insbesondere für ältere und vorerkrankte Patienten (Adipositas, chronische Nieren-, Leber- und Lungenerkrankung, Diabetes mellitus und Immunsuppression) geht eine SARS-CoV-2-Infektion trotz Impfung mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufenthalt und Tod einher. Auch fast zwei Jahre nach Beginn der Ausbreitung von SARS-CoV-2 waren die zielgerichteten Möglichkeiten zur Behandlung von COVID-19 auf intravenöse bzw. subkutane Arzneimittel begrenzt. Diese sind teuer, müssen gekühlt gelagert und invasiv appliziert werden, was die Zugänglichkeit in vielen Gebieten der Erde erschwert.

Am 28.01.2022 erhielt der Proteaseinhibitor „Paxlovid“ (300 mg Nirmatrelvir/100 mg Ritonavir) von Pfizer als erstes orales Medikament mit antiviraler Wirkung zur Behandlung von COVID-19 eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Um insbesondere in den Geweben trotz der oralen Verabreichung von 300 mg Nirmatrelvir adäquate Wirkspiegel zu gewährleisten (Metabolisierung über das Cytochrom-P₄₅₀-3A4[CYP3A4]-System), beinhaltet eine Tablette Paxlovid zusätzlich 100 mg Ritonavir, einen CYP3A4-Inhibitor. Aufgrund der CYP3A4-Metabolisierung muss bei der Therapie mit Paxlovid auf Medikamentenwechselwirkungen geachtet werden.

In der hier vorgestellten randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Zulassungsstudie EPIC-HR von Hammond et al. wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Paxlovid für 5 Tage (300 mg Nirmatrelvir/100 mg Ritonavir) vs. Placebo für 5 Tage bei insgesamt 2246 symptomatischen, ambulanten und ungeimpften COVID-19-Patienten mit Risiko für einen schweren Verlauf im Zeitraum von Juni bis Dezember 2021 getestet. Zwei Drittel der Studienpopulation erhielten Verum/Placebo innerhalb der ersten 3 Tage, ein Drittel ab dem vierten Tag nach Symptombeginn. Die große Mehrheit der Teilnehmer (93,8 %) erhielt keine neutralisierenden Antikörper.

Insgesamt konnte Paxlovid im Vergleich zu Placebo sowohl COVID-19-assoziierte Krankenhausaufenthalte als auch Todesfälle deutlich reduzieren bzw. verhindern. Dies entspricht insgesamt einer relativen Risikoreduktion von 88,9 % (Einsatz ≤ 3 Tage nach Symptombeginn) vs. 87,8 % (Einsatz ≤ 5 Tage nach Symptombeginn). Auch in den Subgruppenanalysen und unter Einschluss derer, die neutralisierende Antikörperkonzentrate erhalten hatten, zeigten sich vergleichbare Risikoreduktionen. Bei gleich verteiltem Auftreten unerwünschter Ereignisse in den beiden Studienarmen und häufigerem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse im Placeboarm als im Verumarm konnte die 5-tägige Verabreichung von Paxlovid als sicher bewertet werden. Im Gegensatz zu vielen Zulassungsstudien anderer COVID-19-Therapeutika lassen die im Studienzeitraum von Juni bis Dezember vorherrschenden Virusvarianten (Delta B.1.617.2 und Omikron BA.1) noch Rückschlüsse auf die aktuell vorherrschenden Varianten (Omikron BA.4 und BA.5) zu. Nichtsdestotrotz ist eine ständige Reevaluation der Wirksamkeit im Angesicht neu auftretender Virusvarianten notwendig. Ob der Einsatz von Paxlovid Auswirkungen auf Inzidenz und Schwere von Post-COVID-Syndromen [3] hat, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Korrespondenzadresse

Dr. Max Augustin
 Klinik I für Innere Medizin, 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. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S (2020) Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19. Internist 61:644–645. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00800-5>
2. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S (2020) Remdesivir bei Patienten mit COVID-19. Internist 61:869–872. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00836-7>
3. Augustin M et al (2021) Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur 6:100122

Das Wichtigste in Kürze: Abbildungen

Abbildungsmanagement

Bitte beachten Sie, dass alle Abbildungen in Ihrem Manuskript mit einer Quellenangabe versehen sein müssen, sofern sie nicht eigens für die Publikation des geplanten Beitrags von der Autorenschaft erstellt wurden.

Übernahmen

Bereits publizierte Abbildungen (auch in modifizierter Form) aus Publikationen anderer Verlage können nur berücksichtigt werden, wenn die zeitlich unbefristete Abdruckgenehmigung (print, online, mobil) des Inhabers der Nutzungsrechte von Ihnen vorgelegt werden kann.

>> Weiterführende Informationen und Links zur Rechteeinholung finden Sie über den QR-Code.

Copyright Clearance Center

Die meisten großen Verlage arbeiten über das Copyright Clearance Center (CCC)/Rightslink. Zu dem Genehmigungsformular gelangen Sie über einen Link an den Online-Artikeln/Kapiteln mit der gewünschten Abbildung.

>> Weiterführende Informationen mit Kurzanleitung finden Sie über den QR-Code.

Tipp: Tabellen

Für einfache Tabellen brauchen Sie keine weitere Abdruckgenehmigung.

Vorsicht: Fotos erkennbarer Personen

Gesichter werden vom Verlag grundsätzlich unkenntlich gemacht. Soll die abgebildete Person erkennbar bleiben, benötigen Sie die zeitlich und räumlich unbeschränkte Einwilligung zur Nutzung des Fotos.

Mehr Informationen auf www.springermedizin.de/schreiben

