

COVID-19: Die Suche nach wirksamen und sicheren Arzneimitteln zur medikamentösen Therapie geht weiter

DER ARZNEIMITTELBRIEF hatte in seinen Hauptartikeln der April- und Mai-Ausgabe zur medikamentösen Therapie bei COVID-19 ausführlich berichtet über die bisher vorliegenden Ergebnisse – meist aus Beobachtungsstudien – zur Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir, Chloro- bzw. Hydroxychloroquin (CQ, HCQ) und die Kombination von Lopinavir plus Ritonavir (1). Inzwischen liegen weitere Ergebnisse vor aus Beobachtungsstudien und auch randomisierten, kontrollierten Studien („randomized controlled trials“ = RCT) vor, die leider wenig Anlass zum Optimismus geben und die bisher auch nicht zur (beschleunigten) Zulassung eines Arzneimittels in Europa geführt haben – weder als Prophylaxe noch als Therapie der manifesten COVID-19-Erkrankung.

Chloroquin, Hydroxychloroquin: Auf die unzureichende Beachtung der wissenschaftlichen Standards in einigen dieser klinischen Studien und vorschnelle Verbreitung positiver Studienergebnisse über Preprint-Server – ohne fachkundiges und sorgfältiges Peer-Review-Verfahren – hatten wir bereits berichtet (1). Wie wichtig die gründliche Begutachtung klinischer Studien ist, verdeutlicht eindrucksvoll die Analyse eines multinationalen Registers, das Ergebnisse aus 671 Krankenhäusern in 6 Kontinenten enthält. Insgesamt wurden 96.032 im Krankenhaus behandelte Patienten mit COVID-19 in diesem Register ausgewertet, von denen 1.868 CQ, 3.783 CQ mit einem Makrolid-Antibiotikum, 3.016 HCQ und 6.221 HCQ mit einem Makrolid-Antibiotikum erhielten. Als Kontrollgruppe dienten 81.144 Patienten. Die Auswertung dieser Registeranalyse ergab keinen Nutzen von CQ oder HCQ mit oder ohne Makrolid-Antibiotikum, war jedoch assoziiert mit einem verkürzten Überleben dieser Patienten sowie dem häufigeren Auftreten von ventrikulären Arrhythmien während des Krankenhausaufenthalts (2). Nur wenige Tage nach der Veröffentlichung dieser Analyse wurde von den Herausgebern des Lancet ein „expression of concern“ publiziert (3), da gravierende Zweifel an der unabhängigen Überprüfung der Herkunft und Validität der Daten bestanden. Darüber hinaus haben in einem offenen Brief an die Autoren der Lancet-Studie und den Herausgeber von Lancet (R. Horton) insgesamt 149 Wissenschaftler gewichtige Bedenken geäußert

an der Methodik und Integrität der Daten dieser Registeranalyse und ihre Kritik in insgesamt 10 Punkten zusammengefasst (4).

Inzwischen wurde diese Publikation im Lancet von den 4 Autoren zurückgezogen, da der zuständige Dienstleister für die Erhebung und Auswertung der Daten mit Hilfe von „Big Data“ (Surgisphere) weder externen Gutachtern noch den Ko-Autoren Rohdaten zur Verfügung stellen wollte (5). Surgisphere, ein eher kleines (11 Mitarbeiter), 2008 gegründetes US-amerikanisches Unternehmen für Gesundheitsanalytik, hat seine Position zu der zurückgezogenen Lancet-Studie inzwischen online publiziert. Daraufhin wurde auch die zwischenzeitlich unterbrochene Rekrutierung von Patienten mit COVID-19 in den HCQ-Arm der WHO-Studie („Solidarity“) wieder aufgenommen (7).

Dasselbe Schicksal – „expression of concern“ (8) und Rückruf der Publikation – ereilte die von uns bereits besprochene und im N. Engl. J. Med. Anfang Mai 2020 publizierte Beobachtungsstudie aus Boston, in der die bereits bekannte erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen an COVID-19 im Krankenhaus bestätigt wurde, ohne dass ein Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor Blockern belegt werden konnte (9, 10). Bei beiden Studien handelt es sich um „Big Data“-Studien, in denen retrospektiv Krankenakten ausgewertet wurden. Sie sind deshalb aus unterschiedlichen Gründen sehr anfällig für Verzerrungen und ihre Ergebnisse liefern meist nur schwache Evidenz für die aus den Studiendaten abgeleiteten Aussagen (11).

Ein Anfang Juni 2020 im N. Engl. J. Med. von Autoren an der Universität in Minnesota (USA) publiziertes, doppelblindes und plazebokontrolliertes RCT (12) untersuchte erstmals den therapeutischen Stellenwert von HCQ in der Prophylaxe gegen COVID-19 bei 821 asymptomatischen Erwachsenen, die ohne Einhaltung der entsprechenden hygienischen Maßnahmen (z.B. Tragen einer Maske oder eines Augenschutzes), Kontakt hatten (Distanz weniger als 6 feet, entspricht ca. 1,85 m, über mehr als 10 Minuten) zu einer Person mit bestätigter COVID-19-Erkrankung. Innerhalb von 4 Tagen nach dieser Exposition erhielten die Teilnehmer nach Randomisierung entweder Plazebo oder HCQ (einmalig 800 mg, gefolgt nach 6-8 Stunden von 600 mg und anschließend 600 mg täglich für weitere 4 Tage).

Primärer Endpunkt dieses RCT war die Inzidenz von COVID-19, bestätigt durch ein Laborergebnis oder das Auftreten einer mit COVID-19 zu vereinbarenden Erkrankung innerhalb von 14 Tagen. Diese Studie ergab keinen Hinweis darauf, dass HCQ das Auftreten von COVID-19 signifikant vermindert: mit COVID-19 zu vereinbarende Erkrankung unter HCQ bei 49 von 414 Teilnehmern = 11,8% versus unter Plazebo bei 58 von 407 Teilnehmern = 14,3%; $p = 0,35$). Verschiedene Limitationen dieser Studie werden in einem Editorial im N. Engl. J. Med. angesprochen und zu Recht die Frage gestellt, welche Bedeutung diese Ergebnisse haben für klinische Entscheidungen, aber auch für die in ClinicalTrials.gov gelisteten weiteren 203 COVID-19-Studien mit HCQ, darunter 60 Studien zur Prophylaxe (13). Aus Sicht eines renommierten Mikrobiologen und Immunologen aus den USA liefert die Studie von Boulware et al. mehr „provokative als definitive Ergebnisse“ und weitere Studien werden benötigt, um den potenziellen Nutzen von HCQ zur Prävention von COVID-19 zu beurteilen. Diese Einschätzung gilt allerdings aus unserer Sicht für fast alle bisher publizierten klinischen Studien zur Prophylaxe bzw. Behandlung von COVID-19, vor allem mit CQ oder HCQ, und stimmt überein mit der bereits von uns und Anderen ausgesprochenen Empfehlung: „Angesichts der unzureichenden Erkenntnisse zur Wirksamkeit von CQ oder HCQ und Bedenken hinsichtlich ihrer Toxizität sollten diese Wirkstoffe zur Prophylaxe oder Behandlung von Patienten mit COVID-19 derzeit nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien eingesetzt werden“ (14-16). Aktuelle Ergebnisse zur Behandlung mit HCQ im Rahmen der RECOVERY-Studie, die an 175 britischen Kliniken an mehr als 11.000 Patienten mit COVID-19 durchgeführt wurde, zeigen ebenfalls keinen klinischen Nutzen von HCQ, woraufhin dieser Arm der RECOVERY-Studie Anfang Juni 2020 geschlossen wurde (17).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat am 29.5.2020 ausdrücklich an die Risiken von CQ und HCQ erinnert und darauf hingewiesen, dass als Nebenwirkungen neben den lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen vor allem auch neuropsychiatrische Erkrankungen (von Agitation und Krampfanfällen bis hin zu Suizidgedanken) unter CQ bzw. HCQ auftreten können (18).

Remdesivir: Wir sind anhand der Pressemitteilungen von Gilead und den National Institutes of Health (NIH) bereits auf die Ergebnisse eingegangen der ersten

doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie zu Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit Nachweis für eine Infektion der unteren Atemwege (19). Inzwischen wurden diese Ergebnisse als vorläufiger Bericht im N. Engl. J. Med. (20) publiziert und auch in einem Leitartikel unter dem Motto: „Remdesivir – ein wichtiger erster Schritt“ kommentiert (21). Insgesamt 1.063 Patienten mit einem mittleren Alter von 59 Jahren erhielten nach Randomisierung entweder Remdesivir (200 mg i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg i.v. an 9 weiteren Tagen) oder Plazebo. Der primäre Endpunkt (Zeit bis zur Erholung bis Tag 29) wurde anhand einer üblichen Skala mit 8 Kategorien definiert, von denen 3 Kategorien (1. nicht mehr hospitalisiert und keine Einschränkung der Aktivitäten oder 2. Einschränkung der Aktivitäten noch vorhanden oder 3. hospitalisiert ohne Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff) erfüllt werden mussten. Die Zeit bis zur Erholung betrug unter Remdesivir 11 Tage und unter Plazebo 15 Tage ($p < 0,001$). Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier unterschieden sich nach 14 Tagen nicht signifikant (Remdesivir: Mortalität 7,1% versus Plazebo: 11,9%) und vor allem bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen (Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff bzw. mechanischer Beatmung) konnte Remdesivir die Mortalität nicht deutlich senken. Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) traten bei 156 der mit Remdesivir behandelten Patienten (28,8%) auf und bei 173 Patienten in der Plazebogruppe. Häufigste unerwünschte Ereignisse unter Remdesivir waren Einschränkung der Nierenfunktion, Hyperglykämie und Anstieg der Transaminasen. Sowohl der Leitartikel zu dieser Studie als auch ein kritischer Kommentar im BMJ betonen, dass es sich um Ergebnisse einer Interimsanalyse handelt, die nicht eindeutig sind, und die vollständige statistische Auswertung der gesamten Studienpopulation abgewartet werden muss. Der geschäftsführende Schriftleiter vom BMJ bezeichnete die frühzeitige Publikation im N. Engl. J. Med. sogar als einen Triumph der Hoffnung und wahrscheinlich des Marketings über aussagekräftige Ergebnisse (22).

Angesichts dieser noch vorläufigen Ergebnisse kam für viele Experten die Ankündigung des geschäftsführenden Direktors der EMA (Guido Rasi) am 18.5.2020 vor dem Europäischen Parlament doch sehr überraschend (23), dass für Remdesivir innerhalb weniger Tage eine beschleunigte (bedingte) Zulassung („conditional marketing authorization“) bewilligt werden könnte (24, 25). Der wissenschaftliche Fachausschuss der EMA hat anlässlich seiner Sitzung vom 25.-28.5.2020 mitgeteilt,

dass als nächster Schritt neben weiteren Daten aus klinischen Studien auch ein Antrag auf bedingte Zulassung von Gilead gestellt werden müsse, über den dann nach gründlicher Bewertung von Nutzen und Risiken dieses Arzneimittels entschieden würde.

In einer weiteren aktuellen Publikation im N. Engl. J. Med. wurde anhand einer offenen randomisierten Phase-III-Studie bei nicht beatmungspflichtigen Patienten mit einer Sauerstoffsättigung $\leq 94\%$ und radiologischem Nachweis einer Pneumonie gezeigt, dass sich eine i.v. Gabe von Remdesivir über 5 Tage (Dosierung wie in der Studie des NIH) hinsichtlich des primären Endpunkts (klinischer Status an Tag 14) nicht signifikant unterscheidet von einer i.v. Gabe über 10 Tage (26). Da diese Studie keine Plazebo-Kontrolle enthielt, konnte eine Aussage zum Ausmaß des Nutzens von Remdesivir jedoch nicht gemacht werden.

Eine laufend aktualisierte Übersicht über medikamentöse Therapieansätze bei COVID-19 mit Tabellen zu allen momentan diskutierten antiviralen und immunmodulatorisch wirkenden Arzneimitteln sowie Hinweisen auf die derzeit initiierten klinischen Studien bzw. Register und Übersichtsarbeiten zu COVID-19 findet sich auf der Homepage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (28). Ausführliche Informationen zu COVID-19, einschließlich medikamentöser Behandlungen und Entwicklung von Impfstoffen hat auch die EMA veröffentlicht (29). Angesichts der inzwischen häufig beschriebenen Qualitätsmängel in klinischen Studien zur medikamentösen Therapie von COVID-19 unterstützt DER ARZNEIMITTELBRIEF ausdrücklich – ebenso wie die Bundesärztekammer und Cochrane Deutschland – den in einem offenen Brief an die EMA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geäußerten Appell, alle klinischen Studienberichte (Clinical Study Reports) zu allen COVID-19-Arzneimitteln sowie Impfstoffen gegen COVID-19 unmittelbar nach der Marktzulassung zu veröffentlichen (30).

Fazit: Auch Anfang Juni 2020 ist in Europa kein Arzneimittel für die Behandlung von COVID-19 zugelassen. Erste Ergebnisse der internationalen randomisierten kontrollierten Studien mit adaptivem Design (Solidarity, Discovery, Recovery; vgl. 27) werden deshalb mit Spannung erwartet. Weder für Chloroquin noch für

Hydroxychloroquin konnte in den bisher vorliegenden klinischen Studien ein klinischer Nutzen in der Prophylaxe oder Behandlung von COVID-19 nachgewiesen werden, jedoch wurde wiederholt über schwere Nebenwirkungen berichtet. Die Möglichkeit einer beschleunigten Zulassung von Remdesivir halten wir derzeit aufgrund der Ergebnisse der ACTT-1-Studie der NIH (20) für verfrüht und nicht gerechtfertigt (23). Besorgniserregend sind die Vorgänge um zwei inzwischen zurückgezogene Publikationen, die auf offenbar gefälschten Ergebnissen zu Patienten mit COVID-19 von einer kleinen Datenanalysefirma aus Chicago basieren und trotzdem von renommierten medizinischen Fachzeitschriften zur Publikation angenommen wurden (31). Sie verdeutlichen die deletären Folgen, die in Zeiten von COVID-19 ökonomische Interessen von Unternehmen und Profilerungsdrang von Medizinern für die Generierung solider Evidenz haben können.

Literatur

1. AMB 2020, **54**, 25. AMB 2020, **54**, 37.
2. Mehra, R., et al.: Lancet 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
3. The Lancet Editors: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31290-3)
4. Mahase, E.: BMJ 2020, **369**, m2197.
5. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)
6. <https://surgisphere.com/2020/05/29/response-to-widespread-reaction-to-recent-lancet-article-on-hydroxychloroquine/>
7. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---03-june-2020>
8. Mehra, M.R., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, May 1. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007621>
9. Mehra, M.R., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, June 4. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2021225>
10. AMB 2020, **54**, 40.
11. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/213843/COVID-19-Anwendung-antiviraler-Arzneimittel>
12. Boulware, D.R., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, June 3. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
13. Cohen, M.S.: N. Engl. J. Med. 2020, June 3. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2020388>
14. AMB 2020, **54**, 37.
15. Hernandez, A.V., et al.: Ann. Intern. Med. 2020, May 27. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>
16. Sakoulas, G., et al.: <https://www.jwatch.org/na51319/2020/04/24/chloroquine-and-hydroxychloroquine-old-drugs-new-covid-19?query=C19>
17. Horby, P., et al. (RECOVERY = **R**andomized **E**valuation of **CO**Vid-19 th**ER**ap**Y**): <http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-05-no-clinical-benefit-use-hydroxychloroquine-hospitalised-patients-covid-19>
18. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf

19. AMB 2020, **54**, 37.
20. Beigel, J.H., et al. (ACTT-1 = **Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1**): N. Engl. J. Med. 2020, May 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/pdf/NEJMoa2007764.pdf>
21. Dolin, R., und Hirsch, M.S.: N. Engl. J. Med. 2020, May 27.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2018715>
22. Kmietowicz, Z.: BMJ 2020, **369**, m2097.
23. <https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr/remdesivir-107.html>
24. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/112980/Remdesivir-vor-bedingter-Marktzulassung-in-der-Europaeischen-Union>
25. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-25-28-may-2020>
26. Goldman, J.D., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, May 27.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
27. AMB 2020, **54**, 25.
28. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/COVID-19/index.html>
29. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic>
30. <https://iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/alle-klinischen-studiendaten-zu-covid-19-arzneimitteln-und-impfstoffen-sollten-mit-dem-tag-der-marktzulassung-veroeffentlicht-werden.13015.html>
31. <https://www.nzz.ch/wissenschaft/coronavirus-gefaelschte-daten-in-wichtigen-covid-19-studien-ld.1559637>