

## Übersichtsarbeit

# Therapie von COVID-19 – erste klinische Studien mit verschiedenen Wirkstoffen

Ralf Stahlmann, Hartmut Lode

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Mit der weltweiten Ausbreitung der SARS-CoV-2-Infektionen stellt sich immer drängender die Frage nach Impfstoffen zur Prophylaxe von COVID-19 und therapeutisch wirksamen Arzneimitteln.

**Methode:** Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed und bei ClinicalTrials.gov und anschließender Bewertung der gefundenen klinischen Studien.

**Ergebnisse:** Eine Reihe von Wirkstoffen verhindert in vitro die Vermehrung von SARS-CoV-2. Darunter sind Virustatika, die bereits zur Therapie anderer Virusinfektionen zugelassen sind, aber auch Substanzen, die in ganz anderen Bereichen angewandt werden. Hohe Aktivität in vitro besitzen das Nucleotid-Analogon Remdesivir, das Malaria-Mittel Chloroquin und Nitazoxanid, ein bei Protozoen-Infektionen eingesetzter Arzneistoff. Da das Virus über das membranassozierte Angiotensinkonversionsenzym 2 (ACE2) in menschliche Zellen gelangt, sind Therapieansätze denkbar, die ein Andocken der Viren an diesen Rezeptor verhindern. Bei der Fusion des Virus mit den Zellen spielt die Protease TMPRSS2 („transmembrane protease serine 2“) eine Rolle. Auch für dieses Enzym sind Inhibitoren bekannt. Ob diese und andere Wirkstoffe therapeutisch wirksam und gut verträglich sind, muss in klinischen Studien untersucht werden. Insgesamt sind mehr als 80 Studien zu COVID-19 bei ClinicalTrials.gov registriert. Erste Ergebnisse sollen bereits Ende April 2020 vorliegen.

**Schlussfolgerung:** Klinische Studien sind unabdingbar, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis der in vitro gegen SARS-CoV-2 wirksamen Stoffe zu ermitteln. Derzeit gibt es keine über die Standardtherapie hinausgehenden Empfehlungen für die therapeutische Verwendung eines bestimmten Wirkstoffes.

## Zitierweise

Stahlmann R, Lode H:  
Medication for COVID-19—an overview of approaches currently under study. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 213–9.  
DOI: 10.3238/arztebl.2020.0213

Das vor einigen Monaten erstmals in Wuhan, China, isolierte Virus SARS-CoV-2, der Erreger von COVID-19, breitet sich weltweit rasch aus. Damit stellt sich immer drängender die Frage nach Impfstoffen zur Prophylaxe der Coronavirus-Infektion und therapeutisch wirksamen Virustatika. Mittlerweile wurden mehr als 80 klinische Studien bei Patienten mit COVID-19 initiiert, um die zahlreichen Fragen, die mit der Erkrankung zusammenhängen, zu klären.

Coronaviren sind seit langem als Erreger von Atemwegsinfektionen beim Menschen bekannt. Ihr Genom besteht aus der längsten bekannten Plus-Strang-RNA von etwa 30 000 Basen. Aufgrund ihrer genetischen Variabilität entstehen immer wieder neuartige Varianten. Die Krankheitserreger standen erstmals im Mittelpunkt des öffentlichen Interesses, als sich die als SARS („severe acute respiratory syndrome“) bezeichnete Zoonose ab 2002 von China her ausbreitete. Zehn Jahre später machte MERS („middle east respiratory syndrome“) Schlagzeilen. MERS wurde 2012 erstmals in Saudi Arabien diagnostiziert. Etwa jeder dritte Patient verstarb an der Infektion.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezeichnet das neue Virus als SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“), die Erkrankung wird COVID-19 („corona virus disease 2019“) genannt. Ein Vergleich mit anderen Coronaviren zeigt die beste Übereinstimmung mit Viren aus Fledermäusen, eine direkte Übertragung von Fledermäusen auf den Menschen ist jedoch nicht anzunehmen. Vieles deutet darauf hin, dass es einen Zwischenwirt gibt, der bisher nicht identifiziert wurde (1, 2, 3).

## ACE2 – ein Rezeptor für SARS-CoV-2 und mögliche Zielstruktur für Therapeutika

Ein Virus kann sich extrazellulär nicht vermehren. Es benötigt also zwingend einen Zugang zu den Zellen eines Wirtsorganismus, um sich auszubreiten. Ein Übergang der Zoonose auf den Menschen bedeutet, dass es einen (neuen) Weg gibt, über den es in die menschlichen Zellen eindringen kann. Das SARS-Virus benutzt dafür das Angiotensinkonversionsenzym 2 (ACE2) in der Lunge als Rezeptor, an den es mit den Spikes der Virushülle andockt. Das ACE2 dient im Renin-Angiotensin-System als Gegenspieler des ACE, das als Zielstruktur für Antihypertensiva (ACE-Inhibitoren) in der Pharmakologie gut bekannt ist. ACE2 ist in der Lage, neben Angiotensin I auch Angiotensin II zu metaboli-

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin: Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann,  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode

sieren. Das entstehende Angiotensin 1–7 wirkt über den MAS-Rezeptor antiinflammatorisch und vasodilatierend.

Die Genomanalyse der neuen Viren zeigte, dass es – trotz einiger Mutationen – Strukturanalogien in den Rezeptorbindungsstellen zwischen dem SARS-Virus und dem SARS-CoV-2 gibt. Das ACE2 dient auch für die neuartigen Viren als Rezeptor und damit als Eintrittspforte zum menschlichen Körper (3, 4). Zusätzlich spielt eine Serin-Protease in den Wirtszellen eine entscheidende Rolle: das als TMPRSS2 („transmembrane protease serine 2“) bekannte Enzym ermöglicht die Fusion mit der Wirtszelle und ist damit ein wichtiger Faktor bei der Ausbreitung von Influenza- und Coronaviren in den Zellen des Menschen.

Mögliche Kandidaten für die Prophylaxe und Therapie einer Infektion mit Coronaviren wären daher Peptide oder kleinmolekulare Substanzen, die das membranassoziierte Enzym ACE2 blockieren oder Hemmstoffe der TMPRSS2 (*Grafik*). Camostat, ein Inhibitor dieser Protease ist in Japan zur Behandlung der chronischen Pankreatitis zugelassen (4), klinische Studien mit Camostat bei Coronavirus-Infektionen wurden bisher nicht durchgeführt. Unter den inzwischen initiierten klinischen Studien wird in einem Projekt auch die Verabreichung von rekombinant gewonnenem ACE2-Enzym zur Therapie der Infektion untersucht (*Tabelle 1*). Lösliches ACE2 könnte durch kompetitive Bindung an das Virus die Ausbreitung verlangsamen. Andererseits könnten ACE2-Antikörper geeignet sein, um den Zugang des Virus zu den Zellen des Patienten zu blockieren (5).

Das Malariamittel Chloroquin verhindert nach vorläufigen Berichten die terminale Glykosylierung des ACE2. Zusätzlich erhöht der Wirkstoff – beziehungsweise das Derivat Hydroxychloroquin – den pH-Wert in den Endosomen, die an der Aufnahme der Viren in die Zellen beteiligt sind. In Zellkulturen wurde die Vermehrung des SARS-CoV-2 bei Konzentrationen (EC50 = Konzentration mit halbmaximaler Wirkung) von 1,13 µM Chloroquin gehemmt (6). In mehreren klinischen Studien werden die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Mittels im Rahmen der Prophylaxe und Therapie der COVID-19 untersucht (*Tabelle 1*).

### Impfstrategien

Obwohl im Zusammenhang mit vorherigen Epidemien, wie SARS oder MERS, Impfstrategien entwickelt wurden, ist bisher kein Impfstoff gegen Coronavirus-Infektionen verfügbar. Mögliche Impfstoffe richten sich gegen die Proteine des Virus. Insbesondere das „spike“(S)-Protein ist als mögliches Impfantigen von Interesse, da es entscheidend an der Ausbreitung beteiligt ist. Mehrere Arten von Vakzinen können unterschieden werden: Sie könnten inaktivierte Viren enthalten, die neutralisierende Antikörper induzieren; möglich erscheint auch die Verabreichung von RNA- oder DNA-basierten Impfstoffen, wobei die Nukleinsäuren für das S-Protein kodieren. In diesen Fällen stellt der menschliche Organismus das Protein her, wodurch eine Immunantwort induziert wird. Subunit-Impfstoffe enthalten

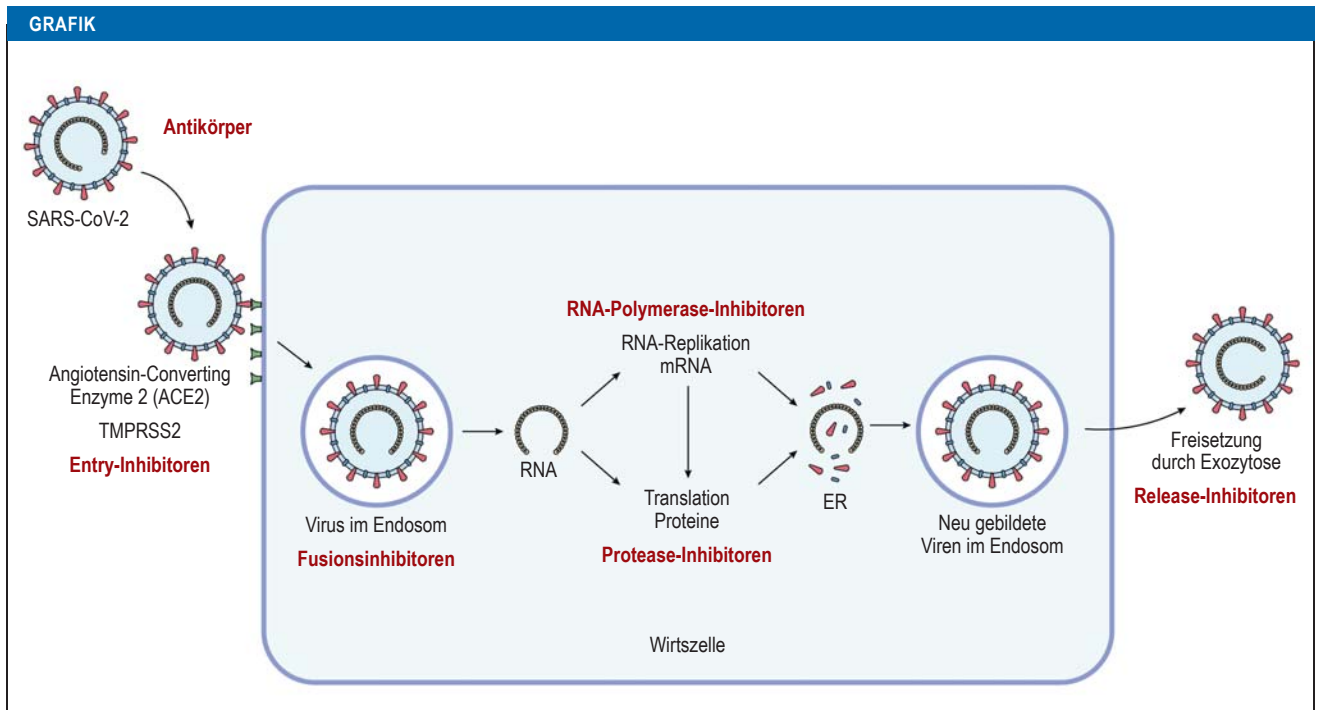
das S- oder ein anderes virales Protein, ohne Trägervirus. Allerdings ist die Immunogenität relativ gering und daher ein Adjuvans notwendig. Vektor-basierte Impfstoffe bestehen aus einem Protein, zum Beispiel dem S-Protein, das an nichtreplizierende Trägerviruspartikel gekoppelt ist. Bei der Entwicklung eines MERS-Impfstoffes stand dieses Prinzip im Fokus, bis heute ist allerdings auch für diese Coronavirus-Infektion kein Impfstoff verfügbar. In jedem Fall wird es auch für COVID-19 noch einige Zeit dauern, bis ein Impfstoff entwickelt ist. Die Anforderungen an die Sicherheit eines Impfstoffs sind bekanntlich besonders hoch (7, 8).

### Mögliche antivirale Therapien

Eine spezifische Therapie von COVID-19 ist bis heute nicht bekannt, die Suche nach einem Therapeutikum ist jedoch längst angelaufen. Bei ClinicalTrials.gov wurden unter dem Stichwort COVID-19 am 11. März 2020 insgesamt 84 klinische Studien aufgeführt. Die Liste der Wirkstoffe, die untersucht werden sollen, reicht von immunmodulierenden Ansätzen mit Immunglobulinen, Interferon, Thalidomid und Glukokortikoiden bis hin zur Therapie mit Virustatika wie Oseltamivir, Darunavir und Umifenovir, das in Russland zur Behandlung der Influenza entwickelt wurde (*Tabelle 1*). Mehr als eine Therapieoption zur Verfügung zu haben, ist durchaus wünschenswert, um auch bei auftretenden Resistenzen behandeln zu können. Aufgrund bisheriger Erfahrungen mit antiviralen Therapeutika ist zu erwarten, dass SARS-CoV-2 während seiner Evolution durch Mutationen des viralen Genoms neue Eigenschaften inklusive Resistenzen gegen bestimmte Wirkstoffe entwickeln kann.

Bei Patienten mit SARS ist vor zwei Jahrzehnten eine Behandlung mit Glukokortikoiden erwogen worden. Vorteilhaft war diese Maßnahme jedoch nicht, denn die Elimination des Virus wurde dadurch verzögert. Auch bei COVID-19 wird von einer Behandlung mit Kortikosteroiden abgeraten (9–11). Das Nukleosidanalogue Ribavirin wurde bereits zu Beginn der SARS-Epidemie 2002 eingesetzt. Es kann zur Behandlung von Infektionen mit „respiratory syncytial“(RS)-Viren oder der chronischen Hepatitis C angewandt werden. Bei Patienten mit SARS ist es meist zusammen mit Glukokortikoiden gegeben worden. Klinisch und auch radiologisch gesicherte Therapieerfolge wurden berichtet. Da in keinem Fall aber eine Kontrollgruppe mitgeführt wurde, ist bis heute ungeklärt, ob es ein Effekt der Medikamente war oder ob sich eine spontane Besserung im Verlauf der Erkrankung ergeben hatte. Ähnlich ist die Situation bei der Gabe von einigen antiretroviralen Wirkstoffen, wie Lopinavir und Nelfinavir, die zur Behandlung der HIV-Infektion entwickelt wurden.

In der aktuellen Epidemie wurde der Proteaseinhibitor Lopinavir – zusammen mit einer geringen Dosis Ritonavir als „booster“ – therapeutisch eingesetzt. Fünf von 18 Patienten erhielten das Medikament bei einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik in einer Klinik in Singapur. In drei Fällen trat eine Besserung ein, bei zwei Patienten war dies nicht der Fall. Einzel-



Grafik: PharmaWiki, www.pharmawiki.ch, Dr. Alexander Vogli

Schematische Darstellung des SARS-CoV-2-Replikationszyklus mit Angabe der Angriffspunkte von möglichen Therapeutika; ER, endoplasmatisches Retikulum

heiten des Verlaufs wurden veröffentlicht, eindeutige Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit des Lopinavir können daraus aber nicht abgeleitet werden (12). Von 181 Patienten wurden 41 (21 %) in Wuhan mit Lopinavir/Ritonavir behandelt, was die Virusausscheidung allerdings nicht verringerte (13).

Im Detail veröffentlicht wurde am 5. 3. 2020 (14) die Behandlung eines 35-jährigen Patienten mit COVID-19 in den USA, bei dem erstmals das bisher nicht zugelassene Nucleosid-Analogon Remdesivir eingesetzt wurde. Der sonst gesunde Mann erkrankte zunächst mit Husten und Fieber, später kamen Erbrechen und Diarrhö hinzu. Vier Tage nach Beginn der Symptome wurde er in ein Krankenhaus eingewiesen. Die Therapie erfolgte zunächst unspezifisch mit Antipyretika wie Ibuprofen und Paracetamol. Als die röntgenologische Thorax-Untersuchung Hinweise auf eine Pneumonie brachte, wurden die Antibiotika Vancomycin und Cefepim verabreicht. Sie wurden bereits am nächsten Tag aber wieder abgesetzt, da sich der Verdacht auf eine bakterielle Pneumonie nicht bestätigte. Remdesivir wurde am Abend des elften Tages infundiert. Am nächsten Tag war der Patient fieberfrei und konnte einige Tage später entlassen werden. Ob die Besserung durch Remdesivir bewirkt wurde oder ob sie spontan erfolgte, bleibt ungeklärt. Die Wirksamkeit kann nur in kontrollierten, randomisierten klinischen Studien festgestellt werden. Im Verlauf des Februars 2020 wurden umfangreiche klinische Studien mit diesem Wirkstoff initiiert, in einigen Wochen ist bereits mit ersten Ergebnissen zu rechnen.

### Offene Fragen bei einer antiviralen Therapie

Es gibt bisher keine spezifische Therapie gegen Coronavirus-Infektionen, obwohl im Bereich der antiviralen Arzneimitteltherapie in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte erzielt werden konnten. Chronische Erkrankungen, wie die Infektionen durch HIV oder Hepatitis-B-Viren, können heute mit Virustatika behandelt werden, die eine andauernde Unterdrückung der viralen Replikation oder – bei chronischer Hepatitis C – sogar eine Ausheilung bewirken. Auch für akute Virusinfektionen sind Arzneimittel verfügbar. Lebensrettend kann die Therapie mit Aciclovir bei einer Herpes-Enzephalitis sein. Nucleosid-Analoga können den Krankheitsverlauf einer Herpes-simplex-Infektion etwas verkürzen, bei intaktem Immunsystem ist der Effekt aber eher gering. Bei der Influenza lässt sich durch Neuraminidase-Inhibitoren wie Oseltamivir eine geringe Krankheitsverkürzung erreichen. Voraussetzung ist bei diesen Erkrankungen ein sehr frühzeitiger Behandlungsbeginn. Wenn die Infektion bereits einige Tage besteht, bringt das Medikament – vor dem Hintergrund einer funktionierenden Immunabwehr – keinen zusätzlichen Nutzen, wie mehrere Placebo-kontrollierte Studien zeigen konnten.

Die Beschreibung der Pharmakotherapie von Virusinfektionen ist ohne einen Hinweis auf die zahlreichen Fehlschläge, die während ihrer Entwicklung ebenfalls auftraten, nicht komplett. Bereits zu Beginn der „Nucleosid-Ära“ in den 1970er Jahren wurde erkannt, dass Cytarabin als Virustatikum bei disseminiertem Herpes

TABELLE 1

**Auswahl klinischer Studien zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19 mit zugelassenen Arzneimitteln oder Wirkstoffen in der klinischen Entwicklung\*1**

Wirkstoff	Kurzbeschreibung der Studie	Zahl der Teilnehmer	Institution/Sponsor	Land	geplanter Studienabschluss
Chloroquin	<p>Prophylaxe, Placebo-kontrollierte Studie (1:1-Randomisierung)</p> <p><b>Teilnehmer:</b> Mitarbeiter in einer Einrichtung des Gesundheitswesens oder andere Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko, wie z. B. Angehörige von Patienten mit COVID-19</p> <p><b>Behandlung:</b> Placebo oder 10 mg Chloroquinbase/kg, anschließend tgl. 250 mg Chloroquinphosphat für 3 Monate</p>	10 000	University of Oxford	Großbritannien	Mai 2022
Chloroquin plus Darunavir/Cobicistat	<p>offene Studie</p> <p><b>Teilnehmer:</b> Patienten mit positivem Nachweis einer COVID-19</p> <p><b>Behandlung:</b> 800 mg Darunavir plus 150 mg Cobicistat als „booster“ für 7 Tage zusammen mit Chloroquin; Kontaktpersonen erhalten 1 g Chloroquinphosphat am Tag 1 und 2 und 0,5 g am Tag 3</p>	2 900	Liluh Medical Centre	Spanien (Katalonien) Department of Health, Generalitat de Catalunya	Juli 2020
Hydroxychloroquin	<p>offene Studie, Pilotstudie</p> <p><b>Teilnehmer:</b> Pneumonie durch SARS-CoV-2</p> <p><b>Behandlung:</b> 400 mg Hydroxychloroquin täglich für 5 Tage</p>	30	Shanghai Public Health Clinical Center	China	August 2020
Remdesivir	<p>Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (1:1-Randomisierung)</p> <p><b>Teilnehmer:</b> mäßig bis schwer erkrankte Patienten mit PCR-bestätigter COVID-19, maximal 12 Tage seit Krankheitsbeginn; Sauerstoffsättigung bei stationärer Aufnahme SaO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub> ≤ 94 %</p> <p><b>Behandlung:</b> am 1. Tag 200 mg, dann tgl. 100 mg Remdesivir i. v. für insgesamt 9 Tage</p> <p><b>Hinweis:</b> Eine ähnlich konzipierte Studie mit 308 Teilnehmern mit einer leichten Symptomatik wird parallel durchgeführt.</p>	453	Capital Medical University Peking	China	April 2020
Remdesivir	<p>offene Studie, Vergleich mit Standardbehandlung</p> <p><b>Teilnehmer:</b> schwer erkrankte Patienten mit PCR-bestätigter COVID-19 (maximal 4 Tage seit Diagnose); Sauerstoffsättigung bei stationärer Aufnahme SaO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub> ≤ 94 %; radiologischer Nachweis von pulmonalen Infiltraten</p> <p><b>Behandlung:</b> am 1. Tag 200 mg, dann tgl. 100 mg Remdesivir i. v. für insgesamt 5 oder 10 Tage</p> <p><b>Hinweis:</b> Eine ähnlich konzipierte Studie mit 600 Teilnehmern mit einer mäßig ausgeprägten Symptomatik (SpO<sub>2</sub> &gt; 94 %) wird parallel durchgeführt</p>	400	Gilead Sciences	USA	Mai 2020

Lopinavir/ Arbidol/ Oseltamivir	offene, randomisierte Studie Teilnehmer: Patienten mit PCR-bestätigter COVID-19 und Nachweis einer Pneumonie im CT Behandlung (4 Gruppen): a) symptomatische Standardtherapie b) zusätzlich für 2 Wochen 3 x tgl. 200 mg Umifenovir <sup>a2</sup> c) zusätzlich für 2 Wochen 2 x tgl. 75 mg Oseltamivir d) zusätzlich für 2 Wochen 2 x tgl. 500 mg Lopinavir	400	Tongji Hospital	China	Juli 2020
Thalidomid	Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie Teilnehmer: Patienten mit PCR-bestätigter COVID-19 (maximal 8 Tage seit Diagnose); radiologische Lungensbefunde Behandlung: 1 x tgl. 100 mg Thalidomid oder Placebo für 14 Tage	100	Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University	China	Juni 2020
rh-ACE2	Pilotstudie, offenes Design Teilnehmer: Patienten mit PCR-bestätigter Diagnose, Sauerstoffsättigung $\leq$ 93 % Behandlung: 12 Patienten mit 2 x tgl. 0,4 mg/kg rekombinantes humanes ACE2 i. v. max. 7 Tage 12 Patienten mit Standardbehandlung	24	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University	China	April 2020

\*Insgesamt bei [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) registrierte Studien > 80. <sup>a2</sup>Bezeichnung in einigen Studien bei [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov): Abido/Arbidol ACE2, Angiotensinkonversionsenzym 2, CT, Computertomografie; i. v., intravenös; PCR, Polymerasekettenreaktion; rh, „rekombinant human“, tgl., täglich

zoster trotz hoher antiviraler Aktivität nicht einsetzbar ist. Die Dissemination der Viren hielt mit dem Medikament länger an, als bei den Patienten in der Placebogruppe (15). Die beiden Nukleoside Fialuridin und Clevudin wurden Jahrzehnte später als mögliche Therapeutika bei Hepatitis B untersucht. Wegen toxischer Wirkungen bei längerer Einnahme mussten die Behandlungen abgebrochen werden und die Entwicklung wurde eingestellt (16, 17). Auch in der HIV-Therapie wurden Studien mit einigen Kombinationen abgebrochen, weil sie nicht ausreichend wirksam oder schlecht verträglich waren.

Pharmakologische Wirkstoffe, die in vitro eine ausreichend hohe Aktivität gegen Coronaviren zeigen, sind bekannt. Fragen zur ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit sind dagegen offen. Da die Mehrheit der COVID-19-Erkrankungen blande verläuft, muss geklärt werden, ob es sinnvoll sein könnte, Virustatika auch in diesen Fällen anzuwenden und ob ein frühzeitiger Behandlungsbeginn essenziell ist. Hier ist eine sehr genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich. In der Regel ist erst nach einigen Tagen erkennbar, ob sich die Infektion auch auf die unteren Atemwege ausbreitet, ob es also zu einer Pneumonie kommt. Daher sind Studien notwendig, die prüfen, ob eine Wirksamkeit auch bei späterem Behandlungsbeginn nachweisbar ist.

### In-vitro-Aktivität verschiedener Wirkstoffe

Die ersten Daten zur Hemmung von SARS-CoV-2 durch verschiedene Substanzen in Zellkulturen wurden am 4. 2. 2020 online veröffentlicht (*Tabelle 2*). Insgesamt sieben Arzneistoffe wurden in Vero-E6-Zellen – einer Nierenzelllinie aus Primaten – untersucht. Die Konzentrationen, bei denen eine halbmaximale Wirkung (EC50) festgestellt werden konnte, variieren zwischen < 1 und > 100  $\mu$ M. Wie der *Tabelle 2* entnommen werden kann, war das Nukleosid-Analogen Penciclovir relativ schwach wirksam (EC50: 96  $\mu$ M). Das zur Influenza-Behandlung in Japan zugelassene Favipiravir wies eine mittlere Aktivität auf, ähnlich wie Nafamostat. Bemerkenswert ist die relativ hohe In-vitro-Aktivität von Nitazoxanid, einem Arzneistoff, der primär zur Behandlung von Protozoen-Infektionen entwickelt wurde, aber auch gegen einige Bakterien und Viren wirkt. Die höchste Aktivität zeigte unter den experimentellen Bedingungen der hier zitierten Arbeit Remdesivir mit einer halbmaximalen Hemmkonzentration (EC50) von 0,77  $\mu$ M und einem EC90-Wert von 1,76  $\mu$ M (1  $\mu$ M = 0,6 mg/L) (6).

Remdesivir ist ein Nukleotid-Analagon, das intrazellulär zum Triphosphat verstoffwechselt wird (18). Neben Ebolaviren hemmt Remdesivir auch Corona- und eine Reihe anderer Viren (19). Es wurde als Wirkstoff zur Behandlung der Ebola-Infektion entwickelt. Im Experiment mit nichtmenschlichen Primaten war es wirksam, in einer klinischen Studie bei Patienten mit Ebola konnte es dagegen nicht überzeugen. Im direkten Vergleich schützten monoklonale Antikörper besser vor einem tödlichen Verlauf, wie eine Zwischenauswertung ergab. Daher wurden anschließend keine weiteren Patienten mehr mit Remdesivir behandelt. Die Gründe für die schwache Wirksamkeit bei Ebola in dieser klinischen Studie sind nicht geklärt (20).

TABELLE 2

Wirkung verschiedener Substanzen auf SARS-CoV-2 in vitro

Wirkstoff	Kurzbeschreibung	EC50 (µM)
Remdesivir	Nukleotidanalogen (Base mit Adenin-ähnlicher Struktur) hemmt virale Polymerase, als Wirkstoff gegen Ebolaviren entwickelt, mehrere klinische Studien bei COVID-19	0,77
Chloroquin	4-Aminochinolinderivat; Prophylaxe und Therapie der Malaria, auch bei rheumatoider Arthritis; antivirale Wirkung durch erhöhten pH-Wert in Endosomen (eine ähnliche Aktivität ist von Hydroxychloroquin bekannt)	1,1
Nitazoxanid	Nitrothiazolderivat, in vivo deacetyliert zu Tizoxanid, wirkt gegen Protozoen wie <i>Cryptosporidium parvum</i> und einige Bakterienarten; zusätzlich antivirale Wirkung, klinische Studien bei Influenza und anderen Virusinfektionen	2,1
Nafamostat	Serin-Proteaseinhibitor, Antikoagulans, inhibiert Membranfusion, zeigte Wirkung gegen MERS-CoV in vitro	22
Favipiravir	Pyrazincarboxamid, hemmt virale RNA-abhängige RNA-Polymerase, in Japan zur Behandlung der Influenza zugelassen	62
Penciclovir	Nukleosidanalogen, Guanosinderivat, hemmt virale DNA-Polymerase, sein Prodrug Famciclovir ist zur Behandlung des Herpes zoster zugelassen	96
Ribavirin	Nukleosidanalogen, Guanosinderivat, inhibiert die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt DNA- und RNA-Viren; wirkt auch immunmodulierend; zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen	109

EC50 = Konzentration mit halbmaximaler Wirkung (modifiziert nach Wang et al., 2020 [6])

Klinische Studien zu COVID-19

In den vergangenen Wochen wurden mehrere klinische Studien initiiert, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Remdesivir, Chloroquin und anderen Wirkstoffen bei COVID-19 untersucht werden sollen (*Tabelle 1*). Da bisher keine spezifische Therapie für die Infektion etabliert ist, und vor dem Hintergrund früherer Erfahrungen, sind einige Studien als Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien konzipiert. Die Untersuchungen unterscheiden sich hinsichtlich der Einschlusskriterien, wie Schweregrad und Dauer der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Randomisierung. Die ersten Studien sollen bereits bis Ende April 2020 abgeschlossen sein. Details zu allen Studien sind auf der Website [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) abrufbar.

Keines der in diesem Beitrag genannten Medikamente ist bisher für die Behandlung der COVID-19 zugelassen. Wenn Arzneimittel, die für andere Indikationen verfügbar sind, angewandt werden, handelt es sich in jedem Fall um einen Off-label-Gebrauch und einen individuellen Heilversuch, der vom medizinischen Standard abweicht. Es ist bisher unklar, ob die Substanzen in der klinischen Prüfung einen Nutzen erkennen lassen und Schäden durch unerwünschte Wirkungen ausbleiben.

Fazit

Der erneute Ausbruch mit einem neuartigen Coronavirus bringt die anhaltende Gefahr in Erinnerung, die von Zoonosen ausgeht. Mehrere Arzneistoffe sind bekannt, die in vitro das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 hemmen. Da es bisher keine nachgewiesene wirksame Therapie gibt, müssen auch die neuen Wirkstoffe erst in klinischen Studien zeigen, wo ihre Stärken und Schwächen liegen. Bis zur Entwicklung eines wirksamen Therapeutikums gilt es, die Ausbreitung des SARS-CoV-2 so gut wie möglich zu verhindern und Patienten mit schweren Verläufen mit den gegenwärtigen Möglichkeiten zu behandeln.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 4. 3. 2020, revidierte Fassung angenommen: 13. 3. 2020

Dieser Beitrag erschien online bereits am 16. 3. 2020 auf [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)

Literatur

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al.: The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 264–6.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–74.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–3.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; pii: S0092–8674(20)30229–4 (epub ahead of print).
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020 (epub ahead of print).
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–71.
- Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS: Recent advances in the vaccine development against middle east respiratory syndrome-coronavirus. *Front Microbiol* 2019; 10: 1781.
- Pang J, Wang MX, Ang IYH, et al.: Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *J Clin Med* 2020; 9: pii: E623.
- Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P: Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 147–55.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–5.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al.: Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3204 (epub ahead of print).
- 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. *The Lancet* 2020; doi:org/10.1016/S0140–6736(20)30566–3
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al.: Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020; 382: 929–36.
- Stevens DA, Jordan GW, Waddell TF, Merigan TC: Adverse effect of cytosine arabinoside on disseminated zoster in a controlled trial. *N Engl J Med* 1973; 289: 873–8.

16. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, et al.: Hepatic failure and lactic acidosis due to filaridone (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995; 333: 1099–105.
17. Fleischer RD, Lok AS: Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 51: 787–91.
18. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al.: Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531: 381–5.
19. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al.: Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9: pii: eaal3653.
20. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al.: A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293–303.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann  
 Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Luisenstraße 7, 10117 Berlin  
 ralf.stahlmann@charite.de

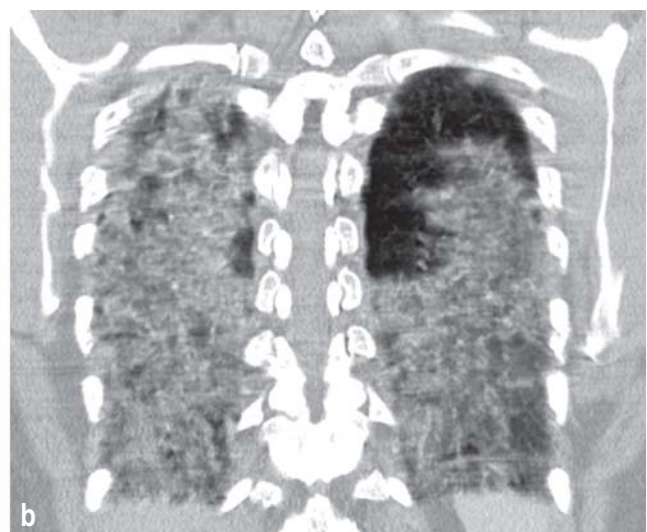
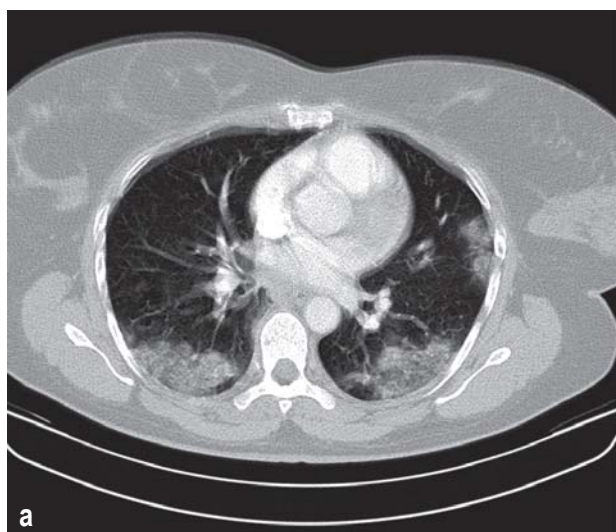
**Zitierweise**

Stahlmann R, Lode H: Medication for COVID-19—an overview of approaches currently under study. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 213–9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0213

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: [www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS**

**Mittelschwere COVID-19-Viruspneumonie im Rahmen des SARS-CoV-2-Ausbruchs**



a) axiale Rekonstruktion der Computertomografie des Thorax mit beidseitigen, milchglasartigen Infiltraten (mit deutlichen Atemartefakten bei deutlicher Ruhedyspnoe der mittelschwer erkrankten Patientin)  
 b) Computertomografie des Thorax mit peripheren, milchglasartigen Verdichtungen in beiden Lungenflügeln, passend zur COVID-19-Pneumonie

Die 44-jährige allergische Asthmatikerin aus Bayern, wurde mit einer fieberhaften Atemwegsinfektion und Atemnot erstmalig Ende Februar 2020 beim niedergelassenen Arzt drei Tage nach dem Besuch einer Faschingsveranstaltung vorstellig. In der Annahme einer saisonalen Influenza-Infektion erfolgten zunächst symptomatische, antipyretische Maßnahmen sowie am vierten Tag der Beginn einer empirischen antimikrobiellen Therapie in der Annahme einer ambulant erworbenen Pneumonie. Sechs Tage nach Symptombeginn ergab eine Diagnostik mittels Nukleinsäureamplifikation im Nasen-Rachen-Abstrich den Nachweis des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Bereits zum Zeitpunkt der Hospitalisierung am Tag 7 der deutlich ruhedyspnoeischen Patientin (Atemfrequenz: 30 pro Minute, Sauerstoffsättigung: 90 % unter Raumluft) zeigte eine Röntgenaufnahme des Thorax das Bild einer atypischen Infiltration beider Lungenflügel. Die Computertomografie des Thorax wies periphere, milchglasartige Verdichtungen in beiden Lungenflügeln, passend zur COVID-19-Pneumonie, nach (Abbildung a, b). Nach Auftreten einer COVID-19-assoziierten Hepatitis am Tag 12 ergab sich unter antipyretischer und antimikrobieller Therapie bei bakterieller Superinfektion eine zögerliche klinische und laborchemische Besserung des Erkrankungsbildes.

**PD Dr. med. Christoph D. Spinner**, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Fakultät für Medizin, Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort München, [Christoph.Spinner@mri.tum.de](mailto:Christoph.Spinner@mri.tum.de).

**Dr. med. Alexander Schuldt**, Klinikum Freising; **Dr. med. Jörg Schuster**, Radiologie Freising

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Zitierweise:** Spinner CD, Schuldt A, Schuster J: A moderate case of COVID-19 viral pneumonia during the SARS-CoV-2 pandemic. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 219. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0219

Dieser Beitrag erschien online bereits am 16. 3. 2020 auf [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)

► **Vergößerte Abbildung und englische Übersetzung unter:** [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de).