

Ambulante antivirale Therapie bei COVID-19

Clemens Wendtner

München Klinik Schwabing und Medizinische Klinik und Poliklinik III, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

Eine frühzeitige antivirale Therapie im Kontext von COVID-19 dient insbesondere der Risikoreduktion für einen schweren Erkrankungsverlauf. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass auch eine Reduktion der Krankheitssymptomatik als auch eine reduzierte Infektiosität durch eine frühzeitige Intervention ermöglicht werden kann. Klinisch in zahlreichen Studien erprobt sind Virostatika aus der Gruppe der Polymerase- und Protease-Inhibitoren, wobei die meisten Untersuchungen bei früheren Virusvarianten jenseits der Omikron-Varianten durchgeführt wurden. Entscheidend ist jedoch ein sehr früher Einsatz der Virostatika spätestens 5-7 Tage nach Symptombeginn. Nur bei immunsupprimierten Patienten scheint auch ein späterer Einsatz antiviraler Substanzen noch von Vorteil zu sein.

Ein zentraler Therapiebaustein im Rahmen der ambulanten antiviralen Therapie ist derzeit der Protease-Inhibitor Nirmatrelvir, der zusammen mit dem CYP3A4-Inhibitor Ritonavir gegeben wird. In einer randomisierten Studie konnte eine ca. 88% Risikoreduktion bzgl. Hospitalisierung oder Tod im Vergleich zu Placebo belegt werden. Jedoch müssen Arzneimittelinteraktionen mit Substraten von Cytochrom P450 und dem P-Glykoprotein beachtet werden. Neue Daten zeigen auch eine gute Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber den Omikron-Varianten BA.1/BA.2, inkl. Der BA.2.86-Subvariante (CDC Pressemitteilung 23.08.2023). Dennoch gibt es erste Hinweise für *in-vitro* Resistenzmutationen (u.a. A173V), die zu einem Wirkverlust der Substanz führen (Viruses 2023, 15, 1970).

Auch für den Inhibitor der RNA-abhängigen viralen RNA-Polymerase Remdesivir zeigen jüngere Beobachtungsstudien eine Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante. Insgesamt konnte durch Remdesivir, welches zwar intravenös, aber dennoch ambulant verabreicht werden kann, in entsprechenden prospektiven Kohortenstudien eine Risikoreduktion um 84% hinsichtlich Hospitalisierung und Tod belegen (Open Forum Infect Dis. 2022 Oct 6;9(10)).

Eine weitere antivirale Substanz mit etablierter Wirksamkeit gegenüber SARS-CoV-2 stellt das orale Antinukleosid Molnupiravir dar. In der MOVE-out Studie konnte eine 30%-Risikoreduktion für Hospitalisierung oder Tod belegt werden (NEJM: 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044). Aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise in der weiteren Beobachtung und auch möglicher teratogener und mutagener Nebenwirkungen ist seitens des BfArM die Abgabe dieses formal nicht zugelassenen Arzneimittels ab 24.02.2023 in Deutschland eingestellt worden.

Die Liste von weiteren Substanzen mit fraglicher oder fehlender Wirkung gegenüber SARS-CoV-2 ist lang. Favipiravir, ein RNA-abhängiger RNA-Polymerase-Inhibitor, zeigte keine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate bei ambulanten Covid-19 Patienten mit milder bis moderater Symptomatik. Auch die selektiven Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI) Fluoxetin und Fluvoxamin konnten in kleinen *in-vitro* Studien zunächst antivirale Effekte belegen, ohne dass diese jedoch in größeren Studien bestätigt wurden. Eine weitere antivirale Substanz, die sich noch in Entwicklung befindet, ist u.a. Enfuvirtide, ein HIV-1 Fusionsinhibitor-Peptid.

Das Antidiabetikum Metformin, u.a. auch ein Suppressor der Protein-Translation über den mTOR Signalweg, zeigte in ersten Studien nicht nur *in-vitro* antivirale Aktivitäten gegen SARS-CoV-2, sondern auch in der Placebo-kontrollierten COVID-OUT Phase 3-Studie konnte eine 42% Reduktion von Hospitalisierungen und Tod innerhalb von 14 Tagen dokumentiert werden. Dies korrelierte mit einer ca. 3.6-fachen Reduktion der Viruslast gegenüber Placebo (medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.06.23290989>). Ein anderer Ansatz basiert auf der Substitution von Typ III Interferonen, die eine etablierte Rolle in der Abwehr von oberen Atemwegsinfektionen spielen. Eine einmalige subkutane Injektion von pegyliertem

Interferon lambda im Kontext der Placebo-kontrollierten Phase III Studie TOGETHER zeigte eine 51% Risikoreduktion bzgl. Hospitalisierungen oder längeren Notaufnahmehaufenthalten (NEJM 2023;388:518-528).

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass neben der antiviralen Monotherapie auch Kombinationen von Virostatika untereinander bzw. mit neutralisierenden Antikörpern die Effektivität steigern könnten, ohne dass hierzu systematische Untersuchungen vorlägen. In kleinen Fallserien ohne Kontrollgruppen wurde z.T. über eine schnelle und anhaltende Virus-Clearance berichtet (Antibiotics 2023, 12, 1460). Von daher kann gerade bei Immunsupprimierten mit z.T. prolongierter Virusausscheidung nach Rücksprache mit infektiologischen Zentren und im Sinne einer Einzelfallentscheidung von solchen individuellen antiviralen Kombinationen Gebrauch gemacht werden.