SARS-CoV-2

Hochdosiertes Chloroquin bei COVID-19 gefährlich

Nach vorläufigen Daten einer randomisierten Studie könnte hochdosiertes Chloroquin gegen COVID-19 mehr schaden als nützen. Eine klinische Studie wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen.

Resultate einer kontrollierten Studie in Brasilien dämpften die Hoffnungen auf einen Nutzen des Malaria- und Rheumamittels Chloroquin zur COVID-19-Therapie. In sehr hohen Dosierungen von 1200 mg/d kam es in der Studie gehäuft zu tödlichen Effekten, die auf QTc-Zeit-Verlängerungen zurückgeführt werden – ohne dass die Viruslast erkennbar abnahm. Die Autoren der vorab publizierten Studie um Dr. Mayla Gabriela Silva Borba vom tropenmedizinischen Institut in Manaus sprechen sich daher klar gegen eine Hochdosisbehandlung mit dem Medikament bei Patienten mit COVID-19 aus [1].

» Erste Studien aus China und Frankreich hatten zunächst einen Nutzen von Chloroquin angedeutet

Erste Studien aus China und Frankreich hatten zunächst einen Nutzen des Medikaments angedeutet, so wurde nach sechs Tagen Behandlung in der Studie aus Frankreich eine geringere Viruslast im nasopharyngealen Abstrich detektiert als in einer unbehandelten Kontrollgruppe.

Allerdings war die Studie nicht randomisiert, möglicherweise war die Viruslast unter Chloroquin deswegen geringer, weil sich die damit behandelten Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Stadium befanden – nach rund einer Woche verschwindet das Virus meist auch ohne Therapie aus dem Rachen.

Überprüfung am Goldstandard

Borba und ihr Team versuchte daher den Nutzen von Chloroquin anhand

des wissenschaftlichen Goldstandards zu überprüfen – einer randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie. Aufgrund des Medienhypes um Chloroquin war es jedoch nicht mehr möglich, im Kontrollarm Placebo zu geben, daher entschlossen sich die Ärzte für eine Hochdosisgruppe (zweimal täglich 600 mg über zehn Tage) und eine Niedrigdosisgruppe (450 mg über fünf Tage, zweimal am ersten Tag, sonst einmal täglich).

» Zwei Patienten in der Hochdosisgruppe entwickelten vor dem Tod eine ventrikuläre Tachykardie

In der Hochdosisgruppe bekamen die Patienten also insgesamt 12.000 mg, in der Niedrigdosisgruppe nur 2700 mg. Bei der Randomisierung gab es eine Ausnahme: Alle fünf Patienten über 75 Jahre wurden einer Hochdosisbehandlung zugeführt.

Zwei Patienten mit ventrikulärer Tachykardie

An der Studie mit der Bezeichnung CloroCovid-19 sollten eigentlich 440 Patienten teilnehmen, abgebrochen wurde bereits nach 81 aufgenommenen Teilnehmern: Die Überlebenden in der Hochdosisgruppe bekamen dann die niedrige Chloroquinosis. Alle Betroffenen hatten anfangs ein schweres respiratorisches Syndrom mit erhöhter Atem- und Pulsfrequenz und/oder verringerter Sauerstoffsättigung.

Geplant war eine Auswertung nach 28 Tagen; aufgrund des vorzeitigen Abbruchs können die Ärzte aber nur Vergleichsdaten bis zum sechsten

Tag vorlegen. Bis dahin waren elf der COVID-19-Kranken gestorben (14 %), sieben (18 %) in der Hochdosis- und vier (10 %) in der Niedrigdosisgruppe.

Zwei Patienten in der Hochdosisgruppe entwickelten vor dem Tod eine ventrikuläre Tachykardie, keiner mit der niedrigen Dosis. Die Tachykardie brachten die Ärzte in einen Zusammenhang mit der beobachteten QTc-Zeit-Verlängerung: Werte über 500 ms wurden bei einem Viertel der Patienten mit der hohen Dosis, aber nur bei 10 % mit der niedrigen Dosis festgestellt. Zudem entwickelte ein Patient mit der hohen Dosis eine schwere Rhabdomyolyse, diese könnte sowohl durch die Erkrankung als auch Chloroquin bedingt sein.

Viruslast nicht erkennbar reduziert

Auf die Viruslast im Nasen-Rachen-Raum an Tag 5 hatte die Behandlung in beiden Gruppen keinen großen Einfluss, nur ein einziger Patient war bei dem Test negativ. Alle Patienten erhielten standardmäßig Ceftriaxon und Azithromycin, die meisten zudem Oseltamivir bis zum SARS-CoV-2-Nachweis, da die Gefahr einer Influenzainfektion bestand. Azithromycin und Oseltamivir können ebenfalls das QTc-Intervall verlängern. Möglicherweise ist also besonders die Kombination dieser drei Medikamente ungünstig, vor allem für ältere Patienten mit bereits bestehenden kardialen Problemen.

Aufgrund der ersten chinesischen Studie mit Chloroquin raten die Behörden der Provinz Guangdong zu einer Behandlung mit 1000 mg/d Chloroquin über zehn Tage, also einer

ebenfalls sehr hohen Dosis. Etwas vorsichtiger sind die Empfehlungen der US-Behörde CDC mit 900 mg am ersten und 600 mg an den Tagen 2–5. Neben den kardialen Sicherheitsbedenken verweisen die brasilianischen Ärzte auch auf den mangelnden Nutzen gegen den Virusbefall der oberen Atemwege. Ob Chloroquin überhaupt einen Effekt auf den Krankheitsverlauf hat, bleibt folglich offen.

» Auf die Viruslast im Nasen-Rachen-Raum an Tag 5 hatte die Behandlung keinen großen Einfluss

Ein Problem ist jedoch nicht nur die QTc-Zeit-Verlängerung, Chloroquin kann zudem Hypoglykämien, neuro-

psychiatrische Effekte und Hypersensitivitätsreaktionen hervorrufen [2]. Auch Arzneiwechselwirkungen sind zu beachten. Chloroquin und Hydroxychloroquin hemmen die Cytochrom-P450-Variante CYP2D6, zugleich wird die Arznei darüber abgebaut. Einige Menschen verstoffwechseln das Medikament schlecht über diesen Pfad, hier können hohe Dosierungen akut toxisch wirken.

(Stand der Information 15. April 2020)

Literatur

1. Silva Borba MG et al (2020) Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection:

Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>

2. Juurlink DN (2020) Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. CMAJ 192(17):E450–E453. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200528>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

rheuma plus 2020 · 19:98–99
<https://doi.org/10.1007/s12688-020-00332-8>

© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2020

Quelle: Thomas Müller, Ärzte Zeitung

Hier steht eine Anzeige.

Springer