

Schwere COVID-19-Infektion

Lopinavir-Ritonavir-Kombination nicht wirksam

Fragestellung: Ist die Kombination von Lopinavir und Ritonavir bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung wirksam?

Hintergrund: Derzeit wird weltweit eine Vielzahl von randomisierten Studien mit Medikamenten durchgeführt, die in vitro eine Inhibition des SARS-CoV-2-Virus bewirken. Lopinavir, ein HIV-Medikament, wurde 2003 im Rahmen der SARS-Infektion erprobt. In Kombination mit Ritonavir wird die Plasmahalbwertszeit von Lopinavir erhöht.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie in China an Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion und einer Sauerstoffsättigung von 94 % oder weniger, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht künstlich beatmet werden mussten. Die Patienten erhielten entweder die Kombination von Lopinavir-Ritonavir in einer Dosis von 400 und 100 mg 2 × täglich für 14 Tage oder lediglich die übliche

Cao B, Wang Y, Wen D et al.
A Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382:1787–99

Therapie. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur klinischen Besserung, definiert als eine Verbesserung von zwei Punkten oder mehr auf einer 7-Punkte-Ordinalskala oder die Entlassung aus dem Krankenhaus.

Ergebnisse: In die Studie wurden 199 Patienten aufgenommen und randomisiert (mittleres Alter: 58 Jahre, 60 % Männer). 11 % litten unter einem Diabetes mellitus. 90 % der Patienten hatten Fieber. Auf der 7-Punkte-Skala wurde die Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung als 5,0 eingestuft. Im Studienverlauf mussten 16 % der Patienten künstlich beatmet werden. Insgesamt ergab sich kein positiver Therapieeffekt der antiviralen Therapie (Hazard Ratio für klinische Verbesserung 1,31; 95 %-Konfidenzintervall: 0,95–1,80). Die Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen war mit 19,2 % versus 25,0 % ebenfalls nicht unterschiedlich. Unter der antiviralen Therapie kam es vermehrt zu unerwünschten gastrointestinalen Arzneimittelwirkungen.

Schlussfolgerung: In einer randomisierten Studie an 199 Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion war die Kombination von Lopinavir und Ritonavir nicht wirksamer als Placebo.

– Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

Die am schwersten erkrankten Patienten wurden nicht untersucht

Die randomisierte offene Studie zeigte, dass die Kombination von Lopinavir-Ritonavir zusätzlich zur Standardtherapie keine Verbesserung von klinischem Outcome und Sterblichkeit bewirkt. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten, die sehr früh behandelt werden, möglicherweise einen klinischen Nutzen aufweisen. Dies müsste aber in einer erneuten Studie be-

legt werden. 14 % der Patienten brachen in der Verumgruppe die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Die Studie hat mehrere Designprobleme: Sie war offen und nicht verblindet. Darüber hinaus wurden Patienten, die am schwersten betroffen waren, nämlich solche, die beatmet werden müssen, in der Studie nicht untersucht.

Interferon beta-1b, Ribavirin und Lopinavir-Ritonavir bei Patienten mit COVID-19

Triple ist wirksamer als dual

Fragestellung: Ist die Dreifachkombination von Interferon beta-1b, Ribavirin und Lopinavir-Ritonavir bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 einer Therapie mit Lopinavir und Ritonavir überlegen?

Hintergrund: Weltweit wird zurzeit nach einer wirksamen Therapie von COVID-19 gesucht. Mehr als 100 randomisierte Studien untersuchen unterschiedliche antivirale Strategien. Bei In-vitro-Modellen und Primaten war Ribavirin in Kombination mit Interferon beta-1b bei COVID-19 wirksam. Daher sollte diese Kombination, die bisher zur Behandlung von Hepatitis C eingesetzt wird, in Kombination mit dem HIV-Medikament Lopinavir

plus Ritonavir bei leichter oder mittelschwerer COVID-19-Erkrankung untersucht werden, wobei die Therapie möglichst früh begonnen werden sollte.

Patienten und Methodik: Die multizentrische, prospektive, offene, randomisierte Phase-II-Studie schloss stationär aufgenommene COVID-19-Patienten in sechs Krankenhäusern in Hongkong ein. Sie erhielten entweder 14 Tage lang eine Kombination aus Lopinavir 400 mg und Ritonavir 100 mg alle zwölf Stunden, Ribavirin 400 mg alle zwölf Stunden und drei Dosen von acht Millionen internationalen Einheiten von Interferon beta-1b an abwechselnden Tagen (Kombinationsgruppe) oder