



07.02.2020

Therapieoptionen und klinische Studien zu neuartigem Coronavirus 2019-nCoV

Anlass

Die Schwere des derzeitigen Ausbruchs des neuartigen Coronavirus 2019-nCoV in China sowie 27 weiteren Ländern lässt den Ruf nach wirksamen Medikamenten gegen den Erreger laut werden. Diese gibt es jedoch nicht – genauso wenig wie spezifische Mittel gegen die nahen und bekannten Verwandten des Virus MERS-CoV und SARS-Cov. Derzeit starten Wissenschaftler in China vermehrt klinische Studien an Patienten, um ein wirksames Mittel zu finden. Dieses Fact Sheet liefert einen kurzen Überblick zum Stand der Forschung zu Therapieoptionen und klinischen Studien.

Übersicht

Bisherige klinische Strategien bei Infektionen mit Coronaviren	1
Potenzielle Kandidaten – bereits zugelassene Medikamente bei viralen Infektionen	2
Klinische Studien zur Behandlung von Infektionen mit 2019-nCoV	3
Literaturstellen, die zitiert wurden.....	4

Bisherige klinische Strategien bei Infektionen mit Coronaviren

- ▶ bisher keine Therapeutika entwickelt, die spezifisch Coronaviren angreifen
- ▶ Proteine der Coronaviren sind über ganze Familie hinweg wenig konserviert, also sehr unterschiedlich, was Medikamente, die gegen alle Coronaviren wirken, eher unwahrscheinlich macht
- ▶ bisherige Tiermodelle eigneten sich nicht für die Entwicklung von Therapeutika gegen SARS und MERS
- ▶ deshalb ist die bisherige Strategie: bereits bekannte, breit wirkende Virusmedikamente einsetzen
- ▶ Überblick zum Stand der Entwicklung und Forschung zu Coronavirus-Medikamenten (Stand März 2019; noch ohne Infos zum jetzigen Ausbruch): [1]



Potenzielle Kandidaten – bereits zugelassene Medikamente bei viralen Infektionen

▶ **Lopinavir-Ritonavir (LPV/RTV) (fixe Kombination)**

- erster Handelsname Kaletra
- Wirkstoffe sind zwei Protease-Inhibitoren; verhindern Virus-Replikation (Vermehrung)
- in EU zugelassen seit 2001 für die HIV-Behandlung bei Erwachsenen UND Kindern (>14 Tage alt) [2]
- AbbVie (Pharma) hat Kaletra-Dosen im Wert von zwei Millionen Dollar nach China verschickt für den experimentellen Einsatz in der aktuellen 2019-nCoV Epidemie [3]
- erste klinische Studie läuft derzeit in China an (siehe unten)

▶ **Remdesivir**

- blockiert RNA-Polymerase von Ebola-Viren und verhindert so deren Replikation/Vermehrung
- in EU zugelassen zu der Behandlung von Ebola [4]
- In vitro & Mausstudie vergleicht LPV/RTV plus IFNb mit Remdesivir bei MERS:
- Remdesivir prophylaktisch und therapeutisch besser als LPV/RTV
- therapeutische reduziert es unter anderem den Virustiter, hemmt also die Replikation [5]
- Pharmahersteller Gilead steht in Kontakt mit chinesischen Forschern, die einen experimentellen Einsatz in der aktuellen nCoV-Epidemie planen [6]

▶ **Ribavirin**

- Nukleosid-Analogon, baut während der Vermehrung fehlerhafte Teile in das Virus-Erbgut ein, was jene unterdrückt
- in EU seit 1999 zugelassen zur Behandlung von chronischer Hepatitis C bei Erwachsenen und Kindern (ab 3 Jahren) [7]
- Studie in Affen (Makaken) zu Ribavirin plus IFNa2b bei MERS [8]
 - reduziert Virusvermehrung
 - mildert die Wirtsreaktion
 - verbessert klinische Ergebnisse
- mögliche Wirkung auch bei menschlichen MERS-Infektionen im Zusammenspiel mit IFN im Review festgestellt [9]
- aber Vorsicht wegen möglicher Nebenwirkungen geboten, wie sie auch bei einer SARS-Therapie teilweise aufgetreten sind [10]

▶ **Darunavir and Cobicistat**

- Handelsname Rezolsta (EU) und Prezcoibix (USA)
- Protease-Inhibitor (Darunavir) plus Booster (Cobicistat), verhindern Virusvermehrung
- seit 2014 in der EU zugelassen zur Therapie von HIV-Infektionen [11]
- der Pharmahersteller Johnson&Johnson schiffte Medikamente derzeit nach China
- “Studying Prezcoibix in patients who test positive for the coronavirus wouldn’t harm them”, behauptete der Chief Scientific Officer von Johnson&Johnson Paul Stoffels gegenüber dem Wall Street Journal [12]

▶ **Monoklonale Antikörper gegen (Spike-)Proteine**

- müssen wegen Unterschiedlichkeit der Coronavirus-Proteine für jeden Virustyp einzeln entwickelt und erprobt werden
- wahrscheinlich ist eine Kombination aus mehreren Antikörpern notwendig, aber im Tiermodell erhöhte das teilweise auch die Virulenz [1]



► **Intravenöse Immunglobuline/ Plasma**

- direkte Gabe von Antikörpern des Immunsystems von Spendern, die Infektion überstanden haben, um den Erreger in Erkrankten zu neutralisieren
- bei SARS-Epidemie ausprobiert; unklare Ergebnisse [10]

► **Steroide**

- entzündungshemmende, immunsupprimierende Wirkung
- bei SARS ausprobiert, keine eindeutigen Effekte; eventuell sogar Nebenwirkungen [10]
- Methylprednisolon derzeit bei nCoV in klinischer Studie untersucht (siehe unten)

► **Antimikrobielle Peptide (AMP)**

- Ketten aus Aminosäuren, die gegen verschiedene Erreger wirken
- eine Arbeit schlägt sie als Behandlungsstrategie bei MERS vor [13]

► **Auf der Suche nach Medikamenten mit Künstlicher Intelligenz**

- Deep Learning Algorithmus durchforstet bekannte Virusmedikamente auf mögliche Wirkung gegen 2019-nCoV
- Kandidaten der Wirksamkeit absteigend sortiert:
- Atazanavir (HIV) > Efavirenz > Ritonavir > Dolutegravir
- Preprint-Publikation: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929547v1>

Klinische Studien zur Behandlung von Infektionen mit 2019-nCoV

Nachfolgend aufgelistet sind klinische Studien, die im aktuellen Ausbruch des neuartigen Coronavirus 2019-nCoV gestartet worden sind.

► **Lopinavir-Ritonavir plus Interferon-alpha 2b**

- Infos zum Medikament siehe oben
- registriert am 23.01.2020; Jinyintan-Krankenhaus in Wuhan, China (hatten ersten Patienten im Dezember)
- 160 Probanden angestrebt, randomisiert in zwei Gruppen
- Inklusionskriterien: >18 Jahre, max. 10 Tage nach Einsetzen der Symptome
- <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48684>

► **Lopinavir-Ritonavir im Vergleich mit Arbidol**

- Infos zu Lopinavir-Ritonavir siehe oben; Umifenovir; Handelsname Arbidol, ist ein Antivirus-Medikament, das in China und Russland bei Influenza-Infektionen eingesetzt wird. Keine Zulassung in EU oder USA.
- Studienstart: 28.01.2020; Guangzhou, China
- 125 Probanden angestrebt, randomisiert in drei Gruppen
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885?term=therapy&cond=Corona+Virus+Infection&draw=2&rank=6>

► **Darunavir und Cobicistat**

- Infos zum Medikament siehe oben
- Studienstart: 30.01.2020; Shanghai, China
- 30 Probanden angestrebt; randomisiert in zwei Gruppen
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274?term=therapy&cond=Corona+Virus+Infection&draw=2&rank=3>



► **Mesenchymale Stammzelltherapie**

- Vorläuferzellen von Bindegewebszellen werden aus dem Knochenmark extrahiert, außerhalb des Körpers vermehrt und intravenös dem Patienten gegeben; sollen zur Lungenregeneration beitragen
- Studienstart: 01.02.2020; China; Multicenter
- 40 Probanden angestrebt, nicht randomisiert in zwei Gruppen
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252118?term=therapy&cond=Corona+Virus+Infection&draw=2&rank=1>

► **Steroid-Behandlung (Methylprednisolon)**

- wirken entzündungshemmend, immunsupprimierende Wirkung
- Studienstart 26.01.2020; China; Multicenter
- 80 Probanden angestrebt, randomisiert-kontrolliert in zwei Gruppen
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591?term=therapy&cond=Corona+Virus+Infection&draw=2&rank=2>

► **Transplantation von Darmmikrobiom/ Fäkaltransplantation (FMT)**

- basiert auf der Annahme, dass das Darmmikrobiom einen Einfluss auf die Lungengesundheit hat, sich bspw. bei durch Antibiotika geschwächtem Darmmikrobiom Viren besser in der Lunge replizieren können
- Suspension von gereinigtem Darmmikrobiom über Nase via Schlauch in Magen/ Dünndarm verabreicht oder oral eingenommen
- Studienstart: 02.02.2020; Nanjing in China
- 40 Probanden angestrebt, randomisiert-Plazebo kontrolliert, verblindet
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251767?term=therapy&cond=Corona+Virus+Infection&draw=2&rank=8>

► **Weitere Studien aus dem chinesischen Studienregister zum Schlagwort nCoV:**

- Clinical study for safety and efficacy of Favipiravir in the treatment of 2019-nCoV pneumonia; <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49042>
- Clinical study of arbidol hydrochloride tablets in the treatment of 2019-nCoV pneumonia; <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49165>
- A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with 2019-nCoV pneumonia; <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49145>
- A real world study for traditional Chinese Medicine in the treatment of 2019-nCoV pneumonia; <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49132>

Literaturstellen, die zitiert wurden

- [1] Totura AL et al. (2019): [Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery](#). Expert Opinion on Drug Discovery; 14 (4). DOI: 10.1080/17460441.2019.1581171.
- [2] European Medicines Agency (EMA): [Kaletra](#).
- [3] Hopkins JS (27.01.2020): [U.S. Drugmakers Ship Therapies to China, Seeking to Treat Coronavirus](#).
- [4] European Medicines Agency (EMA)(2016): [Public summary of opinion on orphan designation 2-Ethylbutyl \(2S\)-2-\(\(\(S\)-\(\(2R,3S,4R,5R\)-5-\(4-aminopyrrolo\[2,1-f\]\[1,2,4\]triazin-7-yl\)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl\)methoxy\)\(phenoxy\)phosphoryl\)amino}propanoate for the treatment of Ebola virus disease](#).
- [5] Sheahan TP et al. (2020): [Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV](#). Nature Communications; 11:222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- [6] Hopkins JS (27.01.2020): [U.S. Drugmakers Ship Therapies to China, Seeking to Treat Coronavirus](#).



- [7] European Medicines Agency (EMA): [Rebetol](#).
- [8] Falzarano D et al. (2013): [Interferon- \$\alpha\$ 2b and ribavirin treatment improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques](#). *Nature Medicine*; 19 (10): 1313-1317. DOI: 10.1038/nm.3362.
- [9] Morra ME et al. (2018): [Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis](#). *Rev. Med. Virol.*; 28 (3): e1977. DOI: 10.1002/rmv.197.
- [10] Stockman LJ et al. (2006): [SARS: systematic review of treatment effects](#). *PLoS Medicine*; 3 (9): e343. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343.
- [11] European Medicines Agency (EMA): [Rezolsta](#).
- [12] Hopkins JS (27.01.2020): [U.S. Drugmakers Ship Therapies to China, Seeking to Treat Coronavirus](#).
- [13] Mustafa S et al. (2018): [Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome \(MERS\): A review](#). *Journal of Infection and Public Health*; 11 (1): 9-17. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.08.009.



fact sheet

Ansprechpartnerin in der Redaktion

Marleen Halbach

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Disclaimer

Dieses Fact Sheet wird herausgegeben vom Science Media Center Germany. Es bietet Hintergrundinformationen zu wissenschaftlichen Themen, die in den Schlagzeilen deutschsprachiger Medien sind, und soll Journalisten als Recherchehilfe dienen.

SMC-Fact Sheets verstehen sich nicht als letztes Wort zu einem Thema, sondern als eine Zusammenfassung des aktuell verfügbaren Wissens und als ein Hinweis auf Quellen und weiterführende Informationen.

Sie haben Fragen zu diesem Fact Sheet (z. B. nach Primärquellen für einzelne Informationen) oder wünschen Informationen zu anderen Angeboten des Science Media Center Germany? Dann schicken Sie uns gerne eine E-Mail an redaktion@sciencemediacenter.de oder rufen Sie uns an unter +49 221 8888 25-0.

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne RStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH

Schloss-Wolfsbrunnenweg 33

69118 Heidelberg

Amtsgericht Mannheim

HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH

Rosenstr. 42–44

50678 Köln

Vertretungsberechtigte Geschäftsführer

Beate Spiegel, Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §55 Abs.2 RStV

Volker Stollorz



science
media center
germany