

Itraconazol gegen COVID-19: Präklinischer Misserfolg beendet klinische Studie

Datum: 27.05.2021

Original Titel:

Itraconazole for COVID-19: preclinical studies and a proof-of-concept randomized clinical trial

Kurz & fundiert

- Antifungales Itraconazol in Testzellen effektiv gegen SARS-CoV-2
- Klinischer Test (Proof-of-Concept) und gleichzeitige Prüfung im Tiermodell
- Unwirksamkeit im Tiermodell bei Behandlung und Prävention stoppt klinische Studie
- Zwischenanalyse der klinischen Studie ebenfalls ohne Hinweis auf Wirksamkeit

MedWiss – Das Medikament Itraconazol wirkt antifungal, also gegen Pilzinfektionen. Im Labor wurde eine Wirksamkeit gegen das neue Coronavirus SARS-CoV-2 *in vitro* in verschiedenen Testzellen gesehen. Ob das Medikament eine Behandlungs- oder Präventionsoption für COVID-19 sein könnte, wurde nun präklinisch und klinisch geprüft. Dabei zeigte es sich unwirksam im präklinischen COVID-19-Modell im Hamster. Entsprechend wurde auch die Weiterführung der klinischen Proof-of-Concept-Studie, die ihrerseits keinen Hinweis auf einen Behandlungsvorteil mit dem antifungalen Mittel lieferte, vorzeitig beendet.

Das Medikament Itraconazol wirkt antifungal, also gegen Pilzinfektionen. Im Labor wurde eine Wirksamkeit gegen das neue Coronavirus SARS-CoV-2 *in vitro* in verschiedenen Testzellen gesehen. Damit galt die Substanz als eine mögliche Chance zur Behandlung von COVID-19. Ob das Medikament eine Behandlungs- oder Präventionsoption für COVID-19 sein könnte, wurde nun präklinisch im Tiermodell und klinisch geprüft.

Itraconazol gegen Pilze und das Coronavirus?

Da es zu Beginn dieser Studien noch keine präklinischen Modelle, also ein Testbett, für die Effekte von Itraconazol gab, wurde das Mittel in einer klinischen, *Proof-of-Concept*, offenen Einzelzentrumsstudie geprüft. COVID-19-Patienten in klinischer Behandlung wurden zufällig entweder der Standardpflege oder Standardpflege plus Itraconazol zugewiesen. Vorrangig ermittelten die Forscher den gesamten klinischen Status bis nach 15 Tagen auf Basis einer 7-Punkte-Skala der Weltgesundheitsorganisation WHO. Parallel wurde Itraconazol zusätzlich in einem neu etablierten Hamster-Modell der akuten SARS-CoV-2-Infektion und -Übertragung untersucht, sobald dieses Modell selbst geprüft war.

Klinischer Test und gleichzeitig Prüfung im Tiermodell

Im akuten Infektionsmodell beim Hamster erreichte Itraconazol keine Senkung der Viruslast in Lunge, Stuhl oder dem Darmsegment Ileum, obwohl ausreichende Konzentrationen des Wirkstoffs in Blutplasma und Lunge gezeigt werden konnten. Bei der Untersuchung der Übertragung, also der präventiven Wirksamkeit, konnte Itraconazol außerdem nicht die virale Transmission verhindern, also nicht vor einem Infekt mit dem neuen Coronavirus schützen. Die klinische Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die präklinischen Studien fehlende Wirksamkeit zeigten. Eine Zwischenanalyse der klinischen Studie zeigte zudem keinen Hinweis auf einen Vorteil der Behandlung mit Itraconazol. Der durchschnittliche kumulative Wert des klinischen Status betrug 49 mit dem Wirkstoff versus 47 ohne Itraconazol, mit einem Durchschnitts-Verhältnis von 1,01 (95 % Konfidenzintervall: 0,85 - 1,19).

Unwirksamkeit im Tiermodell bei Behandlung und Prävention stoppt klinische Studie

Trotz in vitro-Aktivität in Testzellen war Itraconazol somit unwirksam im präklinischen COVID-19-Modell im Hamster. Entsprechend wurde auch die Weiterführung der klinischen Proof-of-Concept-Studie, die ihrerseits keinen Hinweis auf einen Behandlungsvorteil mit dem antifungalen Mittel lieferte, vorzeitig beendet. Die Studie demonstriert somit erneut, dass Zellstudien, so vielversprechend sie auch sein mögen, keine ausreichende Grundlage für eine Behandlung von Menschen liefern, sondern vor einem weiterreichenden Einsatz eines Mittels immer im lebenden Modell geprüft werden müssen.

[DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103288]

Referenzen:

Liesenborghs, Laurens, Isabel Spriet, Dirk Jochmans, Ann Belmans, Iwein Gyselinck, Laure-Anne Teuwen, Sebastiaan ter Horst, et al. "Itraconazole for COVID-19: Preclinical Studies and a Proof-of-Concept Randomized Clinical Trial." *EBioMedicine* 66 (April 2021): 103288. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103288>.