

Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor in der Behandlung von COVID-19

Tocilizumab ohne überzeugende Wirkung

Fragestellung: Ist Tocilizumab, ein Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor, in der Therapie von COVID-19 wirksam?

Hintergrund: Studien in China zeigten einen Anstieg der Interleukin-6-Spiegel bei COVID-19. Zwei im Sommer 2020 publizierte Studien legten nahe, dass Tocilizumab, ein gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper, möglicherweise bei COVID-19 wirksam ist [1, 2]. Im Herbst 2020 wurden

die Ergebnisse weiterer Studien veröffentlicht, die Zweifel an der Wirksamkeit von Tocilizumab aufkommen lassen.

Patienten, Methodik und Ergebnisse: Die in den USA durchgeführte Registerstudie STOP-COVID (Gupta et al.) wertete 3.124 Patienten mit COVID-19 aus, von denen 433 Tocilizumab in den ersten beiden Tagen nach Aufnahme auf der Intensivstation erhielten. Nach 27 Tagen war die Sterblichkeit der mit Tocilizumab behandelten Patienten niedriger als die der Kontrollgruppe (Hazard Ratio [HR] 0,71; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,56–0,92).

RCT-TCZ-COVID-19 (Salvarani et al.), eine offene randomisierte Studie in Italien, schloss 146 Patienten (mittleres Alter 60 Jahre) mit COVID-19-Pneumonie ein. Die initiale Dosis von Tocilizumab wurde innerhalb von acht Stunden, eine zweite

Dosis nach zwölf Stunden verabreicht. Innerhalb von 14 Tagen verschlechterte sich der klinische Status bei 28,3 % der mit Tocilizumab und bei 27 % der mit Standardtherapie behandelten Patienten (Unterschied statistisch nicht signifikant). Nur zwei beziehungsweise ein Patient verstarben.

Die multizentrische offene randomisierte CORIMUNO-TOCI-1-Studie (Hermine O et al.) schloss 131 Patienten (mittleres Alter 64 Jahre) mit COVID-19-Pneumonie ein, die Sauerstoff benötigten, aber nicht intubiert waren. 64 Patienten erhielten Tocilizumab an den Tagen 1 und 3 zusätzlich zur Standardtherapie, 67 Patienten die Standardtherapie allein. Der primäre Endpunkt waren Werte > 5 auf einer 10-Punkte-Skala der World Health Organisation (WHO) am Tag 4 und Überleben ohne Intubation am Tag 14. Den primären Endpunkt erreichten zwölf Patienten mit Tocilizumab und 19 mit Standardtherapie. Weder dieser Unterschied, noch die Sterblichkeit nach 28 Tagen waren statistisch signifikant unterschiedlich.

Die randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte BACC-Studie (Stone et al.) schloss 243 Patienten (mittleres Alter 60 Jahre) mit schwerer COVID-19-Erkrankung mit einer Körpertemperatur $> 3^{\circ}\text{C}$, Lungeninfiltraten im CT und Sauerstoffbedarf ein. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Intubation und Tod (HR 0,83; 95 %-KI 0,38–1,81; $p = 0,64$). Nach 14 Tagen hatten sich 18 % der Patienten der Tocilizumab- und 15 % der Placebogruppe klinisch verschlechtert.

Eine weitere Studie untersuchte Tocilizumab bei 389 nicht beatmeten Patienten (Salama C et al.). Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die intubiert werden mussten oder bis Tag 28 starben. Dies betraf 12 % der Tocilizumab- und 19 % der Placebogruppe (HR 0,56; 95 %-KI: 0,33–0,97; $p = 0,0360$). Die Gesamtsterblichkeit am Tag 28 betrug 10,4 % mit Tocilizumab und 8,6 % mit Placebo (Unterschied statistisch nicht signifikant).

In der Phase-III-Studie COVACTA ($n = 389$) konnte Tocilizumab den klinischen Status bei hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie nicht verbessern ($p = 0,36$) [3].

Schlussfolgerung: Mehrere klinische Studien zeigten keine überzeugende Wirksamkeit von Tocilizumab bei COVID-19.

Gupta S, Wang W, Hayek SS et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 41–51

Salvarani C, Dolci G, Massari M et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 24–31

Hermine O, Mariette X, Tharaux PL et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 32–40

Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New Engl J Med* 2020; 383: 2333–44

Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 20–30

– **Kommentar** von Hans-Christoph Diener, Essen

Ernüchternde Ergebnisse

Bei den sechs hier berichteten Studien handelte es sich um eine Beobachtungs- und fünf randomisierte Studien (drei placebokontrolliert). Die meisten Patienten waren schwer betroffen. Die primären Endpunkte unterschieden sich zwischen den Studien. Über alle Studien hinweg sind die Ergebnisse ernüchternd. Zwar hatten einige der Studien einen der wichtigen sekundären Endpunkte erreicht, waren aber dann für andere wichtige Endpunkte, wie beispielsweise die Gesamtsterblichkeit nach 28 Tagen, negativ. Fasst man alle Ergebnisse zusammen, ergibt sich im Moment keine Indikation für Tocilizumab in der Routineversorgung

von Patienten mit COVID-19. Erwartungsgemäß waren die Ergebnisse bei der Beobachtungsstudie besser als bei den randomisierten Studien. Im Moment werden allerdings noch vier weitere randomisierte Studien durchgeführt, deren Ergebnisse für eine endgültige Einordnung abgewartet werden müssen.

Referenzen

1. Guaraldi G et al. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: E474–84
2. Kewan T et al. *EClinicalMedicine* 2020; doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100418
3. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>