

Anti-IL-6-Antikörper bei schwerer Hypoxämie

Tocilizumab senkt Mortalität bei hyperinflammatorischer COVID-19

Originalie

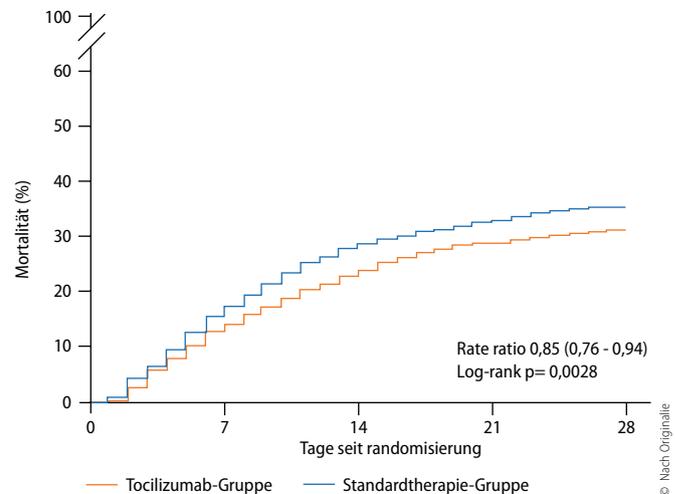
RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45

Hintergrund und Fragestellung: Bekanntermaßen kann eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu ganz unterschiedlicher Krankheitsschwere von COVID-19 führen. Ein Teil der Patienten entwickelt dabei eine ausgeprägte Hyperinflammation, die dann oft mit einem intensiv- und/oder beatmungspflichtigen Verlauf

und damit schlechter Prognose einhergeht. Dementsprechend konnte durch die Gabe von systemischen Steroiden (z. B. Dexamethason) ein Effekt auf die Sterblichkeit erreicht werden. Wünschenswert sind darüber hinaus aber spezifischere antiinflammatorische Substanzen wie das gegen Interleukin-6 gerichtete Tocilizumab. Die bisherigen randomisierten Studien zu Tocilizumab bei COVID-19 hinsichtlich 28-Tage-Sterblichkeit zeigten allerdings bisher keine konsistenten Ergebnisse. Der genaue Stellenwert von Tocilizumab zur Behandlung von Patienten mit ausgeprägter systemischer Inflammation und hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19 ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.

Patienten und Methoden: In der vorliegenden randomisiert-kontrollierten (open label) Studie wurden Patienten innerhalb des RECOVERY-Trial („Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy“) bei manifester Hypoxie (Sauerstoffsättigung < 92 % bei Raumluft oder Notwendigkeit zur Sauerstofftherapie) und einem C-Reaktiven Protein (CRP) ≥ 75 mg/l entweder nur mittels Standardtherapie versorgt oder erhielten zusätzlich Tocilizumab in einer Dosis von 400–800 mg (abhängig vom Körpergewicht) intravenös. Eine weitere Dosis konnte nach 12–24 Stunden infundiert werden. Der primäre Endpunkt war die 28-Tage-Sterblichkeit (intention to treat), darüber hinaus wurden viele weitere Endpunkte definiert.

Ergebnisse: Im Zeitraum von April 2020 bis Januar 2021 wurden 4.016 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei nach 28 Tagen 621 (31 %) der Tocilizumab-Gruppe (n=2.022) and 729



1 Effekt der Zuweisung in die Tocilizumab-Gruppe auf die Mortalität bei COVID-19-Patienten mit manifester Hypoxie innerhalb von 28 Tagen nach Hospitalisierung.

(35 %) der Standardtherapie-Gruppe (n=2.094) starben (relatives Risiko 0,85; 95%-KI 0,76–0,94; $p=0,0028$; ►Abb. 1). Diese Ergebnisse waren unabhängig von der zusätzlichen Gabe von systemischen Steroiden.

Ebenso konnten Patienten der Tocilizumab-Gruppe signifikant häufiger nach 28 Tagen aus der Klinik entlassen werden (57 vs 50 %; relatives Risiko 1,22; 1,12–1,33; $p<0,0001$). Unter den Patienten, die nicht primär beatmet waren, wurde in der Tocilizumab-Gruppe der kombinierte Endpunkt invasive Beatmung oder Tod seltener erreicht (35 vs 42 %; relatives Risiko 0,84; 95%-KI 0,77–0,92; $p<0,0001$).

Schlussfolgerung: Bei hospitalisierten COVID-19 Patienten mit Hypoxämie und systemischer Inflammation, konnte durch die Gabe von Tocilizumab ein positiver Effekt auf das 28-Tage-Überleben und andere klinisch bedeutsame Endpunkte erreicht werden.

– Kommentar von Prof. Dr. Stephan Budweiser

Neuer Standard bei COVID-19 mit besonders schwerem Verlauf

In der vorliegenden Studie konnte in dem bisher größten zu dieser Fragestellung untersuchten Patientenkollektiv eindrucksvoll gezeigt werden, dass durch die Gabe von Tocilizumab eine Reduktion der Sterblichkeit, Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und Verringerung der Notwendigkeit für

eine invasive Beatmung erreicht werden kann. Ausdrücklich darauf hinzuweisen ist, dass sich diese Ergebnisse nur auf Patienten mit manifester Hypoxämie und ausgeprägter systemischer Inflammation, welche die wichtigsten Einschlusskriterien waren, beziehen. Die besondere Erkrankungsschwere der

Patienten wurde auch durch die Tatsache unterstrichen, dass bereits zum Einschlusszeitpunkt 14 % der Patienten invasiv beatmet waren und sogar 41 % der Patienten unter nasaler High-flow-Therapie bzw. CPAP/NIV standen. Insbesondere bestand ein CRP-Wert von 143 mg/l und Ferritinwerte von 947 bzw. 944 ng/ml. Bemerkenswert ist auch, dass die positiven Effekte von Tocilizumab erreicht werden konnten, obwohl die Patienten größtenteils (82 %) schon unter systemischen Steroiden standen. Die zusätzliche und vielleicht speziell gegen Interleukin-6 gerichtete Immunsuppression scheint sich offenbar bei diesem Kollektiv besonders günstig auszuwirken und hat, wie die niedrigeren Raten von Patienten mit Notwendigkeit für eine Nierenersatzverfahren zeigen, nicht nur pulmonale antiinflammatorische Effekte.

Tocilizumab ist ein in erster Linie bei der rheumatoiden Arthritis etabliertes und zugelassenes Medikament. Auch wenn speziell bei COVID-19 keine Langzeiterfahrungen zu Verfügung stehend können, ist es ein wichtiges Ergebnis, dass immerhin keine vermehrten Infekt komplikationen beschrieben wurden.

Die bisherigen Studien zu Tocilizumab umfassten überwiegend kleinere Patientenkollektive. Im sogenannten REMAP-CAP [1] in dem 353 Patienten Tocilizumab und 48 Patienten einen anderen Il-6 Inhibitor (Sarilumab) erhielten, wurde immerhin eine geringere Notwendigkeit für eine respiratorische oder kardiovaskuläre Organunterstützung und ein besseres 90-Tage-Überleben dokumentiert. Die Patienten dieser Studie waren allerdings bereits zu 99 % nicht invasiv oder invasiv beatmungspflichtig.

Kritiker werden natürlich das Open-label-Design dieser Arbeit bemängeln. Unklar bleibt auch, welche initiale Dosis op-

timal ist und ob, wann und bei welchen Patienten eine zweite Gabe von Tocilizumab, die hier immerhin bei 29 % der Tocilizumab-Gruppe appliziert wurde, in Betracht gezogen werden sollte. Zudem bleibt offen, ob auch Patienten mit niedrigeren CRP-Werte profitierten und ob die Effekte von Tocilizumab auf Sarilumab übertragbar sind.

Dennoch ist diese Arbeit als weiterer Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit COVID-19 zu sehen. Auf der Basis dieser Daten muss die Gabe von Tocilizumab beim hyperinflammatorischen COVID-19 bei Patienten mit manifester Hypoxämie zusätzlich zu systemischen Steroiden als neuer Standard angesehen werden, unabhängig von den Kosten für diese Substanz. Die Autoren fordern aus meiner Sicht zu Recht ein Update der aktuellen Behandlungsleitlinien für hospitalisierte Patienten.

Literatur:

1. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:1491-502



Prof. Dr. med. Stephan Budweiser

Medizinische Klinik III
Klinikum Rosenheim
Pettenkoferstraße 10
83022 Rosenheim
stephan.budweiser@ro-med.de

Obstruktive Schlafapnoe

Konsequente CPAP bei Schlafapnoe verbessert das Gedächtnis

Hintergrund und Fragestellung: In den vergangenen Jahren sind viele Veröffentlichungen zu Einschränkungen von kognitiven Funktionen bei Schlafapnoe-Patienten erschienen. Dabei konnten deutliche Einschränkungen der deklarativen Gedächtnisleistung (Erinnern von bewussten Informationen) nachgewiesen werden. Ursächlich hierfür wurden sowohl u. a. neuronale Schädigungen infolge der repetitiven nächtlichen Hypoxämien als auch die enorme Bedeutung von ungestörtem Schlaf auf die Gedächtnisbildung vermutet.

Weiterhin ist nicht bekannt, ob die Verminderung von Gedächtnisleistungen durch eine wirksame Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörung wie mit CPAP (continuous positive airway pressure) reversibel ist. Diese

aktuelle Untersuchung von Djonlagic IE et al. widmet sich dem Effekt einer dreimonatigen CPAP-Therapie auf das deklarative Gedächtnis.

Patienten und Methoden: In einem ersten Schritt erfolgte ein Vergleich der deklarativen Gedächtnisleistung, ermittelt mit einem Memory-Test (Verbal Paired-Associates (VPA) am Abend und am Morgen, zwischen einer Gruppe von 31 Schlafapnoe-Patienten und einer gematchten Kontrollgruppe ohne anamnestische Schlafstörungen (AHI < 5/h). Danach wurden die OSA-Patienten prospektiv randomisiert für 3 Monaten zur CPAP-Therapie (15 Patienten, 21,4 % Frauen, Alter: 47,5 ± 4,2 Jahre, BMI 33,8 ± 1,7 kg/m², AHI unter Therapie 3,6 ± 0,7) oder als Kontrollgruppe zu einer Unterweisung zur gesunden Lebensführung (16 Patienten, 20 % Frauen, Alter: 51,5 ± 3,7 Jahre, BMI 34,8 ± 1,9 kg/m², AHI 37,7 ± 7,5). Anschließend erfolgte eine erneute Schlaflabor-Messung und eine Wiederholung des VPA jeweils am Abend und Morgen.

Originalie

Djonlagic IE, Guo M, Igue M et al. Continuous Positive Airway Pressure Restores Declarative Memory Deficit in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(9):1188-90