Metaanalyse zum Nutzen von Tocilizumab bei COVID-19

Die Möglichkeiten zur Behandlung von COVID-19 sind auch nach fast zwei Jahren Pandemie nur gering. Zu den wenigen verfügbaren Medikamenten gehört der Antikörper Tocilizumab, der die Immunreaktion mäßigen soll. Die Studiendaten sind jedoch widersprüchlich. In einer Metaanalyse wurden sie nun genauer betrachtet.

Wenn die Infektion mit SARS-CoV-2 zu einem schweren Verlauf führt, ist eine überschießende Reaktion des Immunsystems oft ein wesentlicher Faktor. Auf der Suche nach einem wirksamen COVID-19-Medikament wurden deshalb immer wieder Antikörper untersucht, die die Immunreaktion herunterregulieren. Verschiedene Studien widmeten sich auch dem monoklonalen Antikörper Tocilizumab, der sich gegen Interleukin-6 (IL-6) richtet und nach einer CAR-T-Zell-Therapie oder bei rheumatoider Arthritis mit Erfolg eingesetzt wird. Die Ergebnisse bei COVID-19 waren jedoch äußerst divers. Deshalb haben chinesische Kollegen eine Metaanalyse vorgenommen, um Sicher-

heit und Wirksamkeit von Tocilizumab bei Patienten mit COVID-19 zu erfassen.

Die Forschenden identifizierten 32 Studien mit insgesamt 11.487 Probanden. Insgesamt senkte Tocilizumab das Todesrisiko (Relatives Risiko [RR] 0,74; $p = 0,008$). In anderen Endpunkten erging es den Patienten, die diesen Antikörper erhielten, aber nicht signifikant besser als den Kontrollpersonen. So lag das RR für eine Intensivbehandlung bei 1,4 ($p = 0,412$), das für invasive Beatmung bei 0,83 ($p = 0,34$), das für sekundäre Infektionen bei 1,3 ($p = 0,08$). Zudem waren die Krankenhausaufenthalte jener Personen länger, die lebend entlassen wurden, wenn sie Tocilizumab

erhalten hatten – im Mittel um 2 Tage ($p = 0,006$). Die Reduktion des Todesrisikos unterschied sich je nach Kontrollgruppe. Sie lag im Vergleich zu historischen Kontrollen bei 0,28 ($p < 0,001$). In den Studien mit höherwertigen Kontrollen hatte die Antikörperbehandlung hingegen einen negativen Einfluss auf das Todesrisiko. Es betrug bei mitlaufenden Kontrollen 1,1 ($p = 0,6$) und in randomisierten Studien 1,18 ($p = 0,66$).

Fazit: Bei genauer Analyse erweist sich Tocilizumab zur Behandlung von COVID-19 als nicht so wirksam, wie manche Studien zunächst ergaben. So zeigte sich, dass das Sterberisiko durch den Anti-IL-6-Antikörper in jenen Studien mit höherwertigen Kontrollarmen nicht gesenkt wurde. *Christian Behrend*

Chen C-x et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia*. 2021;35(6):1661-70

Ganzhirnbestrahlung: Kognition pharmakologisch schützen?

Memantin zusätzlich zur Hippocampus-aussparenden, intensitätsmodulierten Strahlentherapie hilft, die kognitive Funktion von Patienten mit Hirnmetastasen außerhalb des Hippocampus trotz Ganzhirnbestrahlung zu erhalten.

In einer Phase-II-Studie war die Ganzhirnbestrahlung unter Aussparung des Gyrus dentatus des Hippocampus mit Hilfe der intensitätsmodulierten Radiotherapie (HA-WBRT) mit einer besser erhaltenen Gedächtnisleistung und Lebensqualität assoziiert. Für Memantin, einen NMDA-Rezeptor-Antagonisten, existiert sogar Evidenz aus einer Phase-III-Studie für eine prophylaktische Wirkung auf die Kognition bei Gabe während und nach der Ganzhirnbestrahlung. Jetzt wurde in einer Phase-III-Studie die Kombination der HA-WBRT mit oder ohne Memantin (in ansteigender Dosierung bis 10 mg

zweimal täglich in Woche 4–24) untersucht. Als primären Endpunkt der Studie legten die Forscher die Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion fest.

Insgesamt waren 518 Patienten für die Studie rekrutiert worden. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 7,9 Monaten. Die Kombination von HA-WBRT plus Memantin ging mit einem signifikant niedrigeren Risiko für eine kognitive Verschlechterung als bei HA-WBRT alleine einher. Die adjustierte Hazard Ratio (aHR) lag bei 0,74 ($p = 0,02$). Zurückzuführen war der Unterschied vor allem auf eine geringere Verschlechterung der Exekutivfunktionen nach 4 Monaten (23,3 vs. 40,4%; $p = 0,01$) und der Lernleistung und des Gedächtnisses nach 6 Monaten (Lernen: 11,5 vs. 24,7%, $p = 0,049$; Gedächtnis: 16,4 vs. 33,3%; $p = 0,02$). Unterschiede im Gesamtüberleben, dem Überleben frei von einem intrakraniellen Progress oder der Toxizität gab es zwischen den beiden Gruppen nicht.

Nach 6 Monaten berichteten Patienten mit HA-WBRT plus Memantin weniger Fatigue ($p = 0,04$), weniger Probleme, sich an Dinge zu erinnern ($p = 0,01$) und weniger Schwierigkeiten zu sprechen ($p = 0,049$). Außerdem ergab sich in dieser Gruppe eine geringere Beeinflussung täglicher Aktivitäten durch neurologische Symptome ($p = 0,008$) und weniger kognitive Symptome ($p = 0,01$).

Fazit: HA-WBRT plus Memantin scheint die kognitive Funktion besser zu schützen und die von Patienten berichteten Symptome zu verringern. Damit ist diese Kombination für die Mediziner der neue Therapiestandard bei Patienten, die wegen Hirnmetastasen eine WBRT erhalten sollen. *Friederike Klein*

Brown PD et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1019-29