

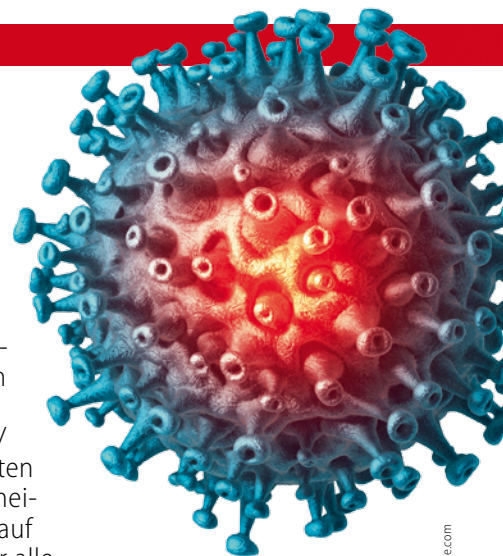
COVID-19-Pandemie

Blick über den Tellerrand

Im Zuge der weltweiten Verbreitung von SARS-CoV-2 und der resultierenden COVID-19-Pandemie sind bereits zahlreiche Veröffentlichungen erschienen. Die wichtigsten Arbeiten mit Bezug zur Neurologie hat die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) auf ihrer Webseite zusammengetragen (<https://www.dgn.org/rubrik-themen/journal-club>). Diese Seite wird fortlaufend aktualisiert und Mitglieder der DGN erhalten die Zusammenfassungen auch in einer wöchentlichen E-Mail. In der monatlich erscheinenden Printausgabe unserer „InFo Neurologie + Psychiatrie“ wollen wir uns daher auf andere Veröffentlichungen – auch außerhalb der Neurologie – konzentrieren, die für alle Neurologen wichtig sind, unter anderem große Therapiestudien.

Die Redaktion

Redaktionsschluss dieser Ausgabe: 30. September 2020



© CROCODHERY / stock.adobe.com

Schwer erkrankte COVID-19-Patienten

Kortikosteroide senken die 28-Tage-Mortalität

Fragestellung: Haben Kortikosteroide einen Einfluss auf die Prognose bei schwer betroffenen Patienten mit COVID-19-Infektion?

Hintergrund: Bei der COVID-19-Infektion kommt es primär zu einer atypischen Pneumonie. Im weiteren Erkrankungsverlauf können auch andere Organsysteme, wie beispielsweise die Nieren, betroffen sein. Im Rahmen der Immunreaktion auf das Virus kann es zu einer überschießenden Reaktion mit der Freisetzung von Zytokinen kommen. Diese überschießende Immunreaktion kann zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes führen. Kortikosteroide sind dazu in der Lage, eine überschießende Zytokinfreisetzung zu hemmen. Vor diesem Hintergrund wurden mehrere Therapiestudien mit Kortikosteroiden bei schwer betroffenen Patienten mit COVID-19-Erkrankung durchgeführt.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine prospektiv geplante Metaanalyse der Daten von sieben randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei 1.703 schwerkranken Patienten mit COVID-19 untersuchten. Die Studien wurden in zwölf Ländern vom 26. Februar bis 9. Juni 2020 durchgeführt. Die primäre Analyse war eine inverse varianzgewichtete Fixed-Effect-Metaanalyse der Gesamt-

mortalität. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten Dexamethason, Hydrokortison oder Methylprednisolon (678 Patienten), oder die übliche Behandlung beziehungsweise Placebo (1.025 Patienten).

Als primärer Endpunkt wurde die Gesamt mortalität 28 Tage nach der Randomi-

sierung festgelegt. Als sekundärer Endpunkt diente die Rate der vom Untersucher definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die Daten von 1.703 Patienten in die Auswertung einbezogen. Das mittlere Alter betrug 60 Jahre und 488 Studienteilnehmer (29 %) waren Frauen. Fünf der Studien erfassten die Mortalität nach 28 Tagen, eine Studie nach 21 Tagen und eine Studie nach 30 Tagen. Es gab unter den 678 Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, 222 Todesfälle und 425 Todesfälle bei den 1.025 Patienten, welche die übliche Behandlung oder Placebo erhielten. Dies entspricht einer Odds Ratio (OR) von 0,66 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,53–0,82; $p < 0,001$). Es gab nur geringe Inkonsistenzen zwischen den Studienergebnissen (Heterogenität: $I^2 = 15,6\%$; $p = 0,31$).

Die OR für den Zusammenhang zwischen der Mortalität betrug 0,64 (95 %-KI: 0,50–0,82; $p < 0,001$) für Dexamethason im Vergleich zur üblichen Behandlung oder zu Placebo (drei Studien, 1.282 Patienten und 527 Todesfälle), 0,69 (95 %-KI: 0,43–1,12; $p = 0,13$) für Hydrokortison (drei Studien, 374 Patienten, 94 Todesfälle) und 0,91 (95 %-KI: 0,29–2,87; $p = 0,87$) für Methylprednisolon (eine Studie, 47 Patienten und 26 Todesfälle).

In sechs der sieben Studien wurde über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. In diesen Studien traten 64 Ereignisse bei 354 Patienten auf, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, und 80 Ereignisse bei 342 Patienten, die nach dem Zufallsprinzip die übliche Behandlung oder Placebo erhielten.

Schlussfolgerung: In dieser prospektiven Metaanalyse von sieben klinischen Studien mit schwerkranken Patienten mit COVID-19-Infektion führte die Behandlung mit Kortikosteroiden im Vergleich mit der üblichen Behandlung oder mit Placebo zu einer signifikant geringeren 28-Tage-Mortalität.

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. JAMA 2020. DOI:10.1001/jama.2020.17023

– Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

Unklar ist noch, wie lange die Therapie erfolgen sollte

Die Metaanalyse von sieben randomisierten Studien zeigt, dass eine Behandlung mit Kortikosteroiden offenbar die Gesamtmortalität von Patienten mit schweren COVID-19-Infektionen um ein Drittel reduziert. Zeitgleich mit dieser Metaanalyse wurden auch die sieben Studien, die Daten für die Metaanalyse lieferten, publiziert. Das Ergebnis war robust und der Therapieeffekt ließ sich nachweisen, unabhängig vom Alter, vom Geschlecht und von der Dauer der Symptomatik bis

zum Therapiebeginn. Seit der Bekanntgabe der Ergebnisse dieser Metaanalyse wurden die restlichen noch laufenden Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden bei schwer betroffenen Patienten mit COVID-19-Infektion abgebrochen. Kortikosteroide gehören daher jetzt nach evidenzbasierten Kriterien zur Standardtherapie von schwer betroffenen Patienten mit COVID-19-Infektion. Ungeklärt ist allerdings nach wie vor, wie lange die Therapie erfolgen sollte.

Schwere pulmonale Manifestation der COVID-19-Erkrankung

Konvaleszentenplasma in Abhängigkeit von der IgG-Konzentration wirksam

Fragestellung: Ist Konvaleszentenplasma bei der Behandlung von COVID-19-Patienten mit schwerer pulmonaler Manifestation wirksam?

Hintergrund: Die Therapie der mittelschweren und schweren COVID-19-Infektion beschränkt sich im Moment auf die Gabe des Virustatikums Remdesivir und die Therapie der überschießenden Interleukinausschüttung mit Kortikosteroiden. Passiver Transfer von Antikörpern ist eine etablierte Therapie für eine Reihe von Infektionserkrankungen. In den USA wurde ein Register angelegt, um die potenzielle Wirksamkeit von Konvaleszentenplasma zur Behandlung der COVID-19-Erkrankung zu untersuchen.

Patienten und Methodik: Das Extended Access Program (EAP) der Vereinigten Staaten erteilte eine vorläufige Zulassung für die Behandlung von stationär behandelten COVID-19-Patienten mit Konvaleszentenplasma. Für die Eingabe in das Register standen 2.807 Krankenhäuser zur Verfügung. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen dem 4. April und dem

4. Juli 2020 eine Antikörpertransfusion erhalten hatten. Behandlungsvoraussetzung war dabei eine schwere oder lebensbedrohliche pulmonale Manifestation der COVID-19-Erkrankung.

Ergebnisse: Insgesamt standen Daten von 35.322 Patienten zur Verfügung. 52,3 % der Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt und 27,5 % waren intubiert. Bei den Patienten, die innerhalb von drei Tagen nach der Diagnosestellung behandelt wurden, lag die die Sieben-Tage-Sterblichkeit bei 8,7 %. Bei den Patienten, die ab dem Tag 4 transfundiert wurden, lag die Sterblichkeit bei 11,9 %. Für die beiden Behandlungsgruppen betrug die Sterblichkeit nach 30 Tagen 21,6 % versus 26,7 %. Die Sterblichkeit hing auch von der Höhe der IgG-Antikörperspiegel im transfundierten Plasma ab. Bei Patienten, die Transfusionen mit hohen IgG-Plasmakonzentrationen erhielten, lag die Sieben-Tage-Mortalität bei 8,9 %, für Patienten mit mittelhohen Plasmaspiegeln bei 11,6 % und für Patienten mit niedrigen IgG-Plasmaspiegeln bei 13,7 %.

Schlussfolgerungen: In einer nicht randomisierten Registerstudie in den USA führte eine frühe Behandlung mit Konvaleszentenplasma bei schwer betroffenen Patienten mit COVID-19-Infektion zu einer Reduktion der Sterblichkeit. Die Wirkung hing von der Höhe der IgG-Konzentrationen im Plasma ab.

– Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

Randomisierte prospektive Studien sind jetzt dringend notwendig

Leider handelt es sich hier nicht um eine randomisierte Studie. Es gibt auch keine Daten von einer Kontrollpopulation ohne Behandlung mit Konvaleszentenplasma. Die Ergebnisse deuten aber indirekt darauf hin, dass eine Wirksamkeit bestehen könnte. Daher hat die FDA in den USA eine vorläufige Zulassung er-

teilt. Woher die Behauptung von Präsident Trump kommt, dass diese Therapie zu einer 35 %igen Reduktion der Mortalität führt, verschließt sich allerdings dem Referenten. Dringend notwendig sind jetzt randomisierte prospektive Studien, um zu entscheiden, ob diese Therapie wirklich wirksam ist.