

Schweres COVID-19: Neue Therapieansätze aktuell nur theoretisch vielversprechend

Datum: 03.04.2023

Original Titel:

Astegolimab or Efmardocokin Alfa in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized, Phase 2 Trial

Kurz & fundiert

- Wirkstoffe zur Therapie bei COVID-19 mit Lungenversagen nötig
- Protektive Mechanismen (Interleukin-22) fördert: Efmardocokin alfa
- Schädigende Prozesse (Freisetzung von Alarmin Interleukin-33) hemmt: Astegolimab
- Klinische randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (Phase 2) mit drei Behandlungsarmen
- 396 Patienten mit schwerem COVID-19
- Gute Verträglichkeit, aber keine Behandlungsvorteile im Placebo-Vergleich

MedWiss – Schwere Verläufe von COVID-19-Pneumonie können zu einem Lungenversagen führen. Dabei spielen vermutlich Interleukin-33 eine verstärkende, Interleukin-22 eine protektive Rolle. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zeigten sich zwei neue Wirkstoffe, Astegolimab zur IL-33-Hemmung und Efmardocokin alfa zur Steigerung des IL-22-Signals, bei schweren COVID-19-Verläufen jedoch nicht erfolgreicher als das Placebo. Weitere Studien sollen nun offene Fragen zu den physiologisch und auf Basis der Erfahrungen bei anderen Krankheitsbildern sehr vielversprechenden Wirkstoffen klären.

Schwere Verläufe von COVID-19-Pneumonie können zu einem Lungenversagen führen. Bei anderen Virus-Infektionen stehen die Freisetzung von Interleukin-33 (IL-33, ein sogenanntes Alarmin) und der damit assoziierte ST2-Signalweg in Zusammenhang mit der Entwicklung dieser schweren Komplikation. IL-22, ein Zytokin, das eine Rolle bei verschiedenen regenerativen und protektiven Mechanismen im Lungenepithel spielt, wird hingegen bei Lungenversagen vermindert freigesetzt. Daher sind die Inhibition von IL-33 und die Förderung von IL-22 interessante Ziele für eine Therapie der schweren COVID-19-Pneumonie.

Protektive Mechanismen fördern, schädigende Prozesse in der Lunge hemmen: COVID-Heilungschance?

Die vorliegende Studie untersuchte nun die Sicherheit und Wirksamkeit von zwei Wirkstoffen bei Patienten mit schwerem COVID-19:

- Astegolimab (MSTT1041A), ein humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv den IL-33-Rezeptor (ST2) inhibiert
- Efmardocokin alfa, ein humanes IL-22-Fusionsprotein zur Aktivierung des IL-22-Signalwegs

Die klinische Studie der Phase 2 wurde doppelblind mit Placebo-Kontrolle durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert der intravenösen Behandlung mit Astegolimab, Efmardocokin alfa oder Placebo zusätzlich zur Standardbehandlung zugeordnet. Die Wirkstoffe bzw. Placebo wurden an Tag 1 gegeben, bei anhaltender stationärer Therapie und zusätzlichem Sauerstoffbedarf erhielten die Patienten eine weitere Dosis an Tag 15. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Erholung (Entlassung aus der Klinik oder in die Normalstation ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf), ermittelt bis Tag 28.

Studie der Phase 2 doppelblind, Placebo-kontrolliert mit 396 Patienten

396 Patienten mit schwerem COVID-19 wurden randomisiert. Astegolimab erhielten 130 Patienten, Efmardocokin alfa erhielten 132 Patienten, die Placebo-Gruppe umfasste 134 Patienten. Die mittlere Zeit bis zur Erholung (Median) betrug mit Astegolimab 11 Tage (Hazard ratio, HR: 1,01; p = 0,93), mit Efmardocokin alfa 10 Tage (HR: 1,15; p = 0,38), im Vergleich zu 10 Tagen mit dem Placebo. Somit konnte keine schnellere Erholung mit den beiden untersuchten Wirkstoffen gefunden werden. Auch in relevanten sekundären Endpunkten, wie verbesserter Erholung, Sterblichkeit oder das Verhindern einer Verschlechterung, zeigten sich keine Behandlungsvorteile im Placebo-Vergleich. Unerwünschte Ereignisse waren über alle Behandlungsarme hinweg vergleichbar. Die Studienautoren konnten anhand von Biomarkern zeigen, dass beide untersuchten Wirkstoffe pharmakologisch aktiv waren.

Wirkstoffe nicht erfolgreicher als das Placebo

Die Behandlung mit Astegolimab (IL-33-Rezeptor-Inhibition) und Efmardocokin alfa (Aktivierung des IL-22-Signalwegs) enttäuschte somit die Erwartungen und verbesserte nicht die Zeit bis Erholung bei Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie. Die Autoren vermuten, dass einerseits die Heterogenität der Patienten (COVID-19-Präsentation, Komorbiditäten) als auch der jeweiligen weiteren Behandlung (Steroide, Remdesivir, Tocilizumab) die Effekte der beiden neuen Wirkstoffe verschleiern könnten. Darüber hinaus wurden 10 % der Studienteilnehmer zum Studienbeginn mechanisch beatmet; die Behandlung könnte bei diesen besonders schwer Erkrankten weniger effektiv sein als bei Patienten, bei denen lediglich ein Risiko für einen solchen Verlauf besteht. Schließlich, so die Autoren, könnte die Dosierung und Behandlungsfrequenz unzureichend für die Therapie schweren COVID-19s gewesen sein. Weitere Studien sollen nun diese offenen Fragen klären, da die Wirkstoffe physiologisch und auf Basis der Erfahrungen bei anderen Krankheitsbildern sehr vielversprechend seien.

Referenzen:

Waters M, McKinnell JA, Kalil AC, Martin GS, Buchman TG, Theess W, Yang X, Lekkerkerker AN, Staton T, Rosenberger CM, Pappu R, Wang Y, Zhang W, Brooks L, Cheung D, Galanter J, Chen H, Mohan D, Peck MC; COVID-astegolimab-interleukin (IL) (COVASTIL) Study Group. Astegolimab or Efmardocokin Alfa in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized, Phase 2 Trial. *Crit Care Med.* 2023 Jan 1;51(1):103-116. doi: 10.1097/CCM.00000000000005716. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36519984; PMCID: PMC9749945.