

## **Ad Hoc Statement der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) zum Einsatz von niedrigdosiertem Dexamethason bei Krebspatienten mit COVID-19**

Nicola Giesen, Gernot Beutel, Rosanne Sprute, Philipp Köhler, Bernhard Wörmann, Oliver A. Cornely, Marie von Lilienfeld-Toal

24.6.2020

### **Hintergrund:**

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 verläuft in der Mehrzahl der Fälle unproblematisch und ohne schwerwiegende Symptome. Dies gilt auch für die meisten Krebspatienten. Einige Patienten erkranken allerdings schwer und entwickeln ein akutes Lungenversagen, dem eine endotheliale Dysfunktion mit (konsekutiv) hyperinflammatorischer Wirtsreaktion zugrunde liegt. Es liegt daher nahe, als Therapie in diesem Stadium immunsuppressive Substanzen einzusetzen. Kortikosteroide sind die Immunsuppressiva, die am weitesten verbreitet sind und mit denen die meiste Erfahrung vorliegt. Als Therapie für COVID-19 eingesetzt hat Methylprednisolon in einer retrospektiven Analyse bereits erste positive Wirkungen bei schwerkranken Patienten gezeigt [1]. Allerdings gehen Kortikosteroide mit relevanten Nebenwirkungen wie der Entwicklung eines Diabetes mellitus, Myopathien sowie einer Neigung zu bakteriellen oder fungalen Infektionen einher, was den unkritischen Einsatz dieser Substanzgruppe verbietet. Auch gab es bisher auf dem Boden der Erfahrungen mit anderen respiratorischen Virusinfektionen Empfehlungen gegen den routinemäßigen Einsatz von Kortikosteroiden bei COVID-19 [2]. Eine große randomisierte klinische Studie aus Großbritannien berichtet nun ein verbessertes Überleben von schwerkranken Patienten mit COVID-19, die mit Dexamethason behandelt wurden. Einschränkend ist zu sagen, dass es sich bei der aktuell vorliegenden Veröffentlichung um einen vorläufigen Bericht handelt, der bisher nicht in einem Peer-Review-Verfahren begutachtet worden ist.

### **Zusammenfassung der RECOVERY-Studie:**

In der unverblindeten, randomisierten, multizentrischen RECOVERY-Studie wurden 6425 hospitalisierte Patienten mit COVID-19 randomisiert zwischen der Standardtherapie (n=4321) und einer Gabe von 6 mg Dexamethason pro Tag bis zu 10 Tage zusätzlich zur Standardtherapie (n=2104). Eine laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion lag bei 82% der Patienten vor, bei 9% stand das Ergebnis zum Zeitpunkt der Analyse noch aus. Ausgeschlossen waren Patienten mit definitiven Indikationen für oder Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Dexamethason. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- In der Gesamtstudie wurde die 28-Tage-Letalität durch die Gabe von Dexamethason gesenkt (Rate Ratio 0,83; 95% KI 0,74 – 0,92; p<0,001).
- Der Effekt war am stärksten bei invasiv beatmeten Patienten (Rate Ratio 0,65; 95% KI 0,51 – 0,82; p<0,001).
- Der Effekt war ebenfalls signifikant bei Patienten mit Sauerstoffbedarf, aber ohne mechanische Beatmung (Rate Ratio 0,80; 95% KI 0,70 – 0,92; p=0,002).
- Bei Patienten mit COVID-19 ohne Sauerstoffbedarf war die Letalität unter Dexamethason numerisch etwas höher (Rate Ratio 1,22; 95% KI 0,93 – 1,61; p=0,14), dies erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Insgesamt lag die Letalität der hospitalisierten Patienten bei 23,6%. Patienten, die ausschließlich ambulant behandelt werden konnten, waren nicht eingeschlossen.

### **Empfehlung der AGIHO:**

Auch wenn in der RECOVERY-Studie Krebspatienten nicht separat analysiert werden, geht die AGIHO davon aus, dass die Ergebnisse auf das Kollektiv der Krebspatienten mit COVID-19 übertragbar sind. Aus den vorliegenden Ergebnissen formuliert die Leitlinienkommission COVID-19 der AGIHO folgende Empfehlungen:

- Krebspatienten mit milder Verlaufsform einer COVID-19-Erkrankung, die nicht stationär behandelt werden müssen bzw. keinen erhöhten Sauerstoffbedarf haben, sollen NICHT Dexamethason als Behandlung von COVID-19 erhalten. Der Grund ist das Fehlen einer positiven Wirkung bei gleichzeitigem Risiko relevanter Nebenwirkungen (insbesondere Neigung zu bakteriellen oder fungalen Infekten), die besonders für Krebspatienten lebensbedrohlich sein können.
- Krebspatienten mit COVID-19 und klinisch relevantem Sauerstoffbedarf sollten Dexamethason 6 mg/Tag für bis zu 10 Tage erhalten, da sich hier ein Überlebensvorteil zeigte. Dies soll in der klinischen Situation gegen die Gefahr von Nebenwirkungen im Einzelfall abgewogen werden.
- Krebspatienten, die wegen COVID-19 invasiv beatmet werden müssen, sollen Dexamethason 6 mg/Tag für bis zu 10 Tage erhalten, da hier trotz der Gefahr von Nebenwirkungen ein deutlicher Überlebensvorteil zu erwarten ist.

### **Zusammenfassung:**

Nach Einschätzung der AGIHO gibt die aktuell vorab veröffentlichte RECOVERY-Studie eine Grundlage zur differenzierten Therapieempfehlung von COVID-19 mit Dexamethason und ist deswegen auch für Krebspatienten mit COVID-19 anzuwenden. Während Patienten mit einem milden Verlauf von COVID-19 von Dexamethason nicht profitieren, kann der Einsatz von Dexamethason bei Patienten, die Atemunterstützung bis hin zur invasiven Beatmung benötigen, die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich erhöhen.

Zum Zeitpunkt dieser Empfehlung liegt die Studie noch nicht als unabhängig geprüfte Vollpublikation vor. Die AGIHO wertet solche Preprint-Publikationen ähnlich wie Abstracts zu Kongressbeiträgen. Bei Erscheinen der Vollpublikation wird die AGIHO ihre Empfehlung überprüfen.

### **Literatur:**

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med Mar 13, 2020 [Online ahead of print]. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994)
2. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001l\\_S1\\_Intensivmedizinische-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001l_S1_Intensivmedizinische-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2020-06.pdf)
3. Horby PW, Laundray MJ for the RECOVERY Collaborative Group: Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. medRxiv preprint DOI <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>, Version vom 22. Juni 2020.