

Welchen Stellenwert hat die Behandlung mit COVID-19-Rekonvaleszenten-Plasma?

Kernaussagen:

- Rekonvaleszenzplasma könnte bei COVID-19 durch einen hohen Titer neutralisierender Antikörper aus pathophysiologischer Sicht eine mögliche Therapieoption darstellen.
- Ein Wirkungsnachweis des Rekonvaleszenzplasmas aus randomisierten Studien fehlt aktuell noch.
- Die bisherigen Beobachtungsstudien, Fallserien und eine publizierte multizentrische randomisierte Studie ergaben Hinweise auf eine mögliche schnellere klinische Verbesserung der mit Rekonvaleszentenplasma behandelten Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung, insbesondere wenn das Rekonvaleszentenplasma möglichst früh nach Symptombeginn verabreicht wurde.
- Die Analyse der Mortalitätsdaten aus dem US-amerikanischen Expanded Access Program spricht ebenso für einen möglichst frühen Behandlungszeitpunkt (≤ 3 Tage nach Diagnosestellung) mit einem möglichst hohen AK Titer.
- Die Autoren teilen die Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), des Bundesinstitutes für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, die Behandlung mit COVID-19-Rekonvaleszentenplasma möglichst im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen durchzuführen, sind aber der Auffassung, dass es sich um eine sehr gute und sichere Therapiealternative handeln könnte, sofern ausreichend hohe neutralisierende Antikörper vorliegen.
- Für eine Anwendung außerhalb von klinischen Studien (sog. Off-Label-Use) sowie für die Verwendung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma als Ausgangsmaterial für die Herstellung von spezifischen Immunglobulinen sind die Vorgaben für Plasmapheresespender der aktuellen Hämotherapie-Richtlinie sowie durch das PEI definierte Kriterien zu berücksichtigen [31, 32]
- Vor der Therapie mit Rekonvaleszentenplasma wird eine Bestimmung des spezifischen IgG-Titers sowie des Titers der neutralisierenden Antikörper empfohlen. Hohe Antikörpertiter sollen bevorzugt werden.

Dieses Dokument umfasst praktische Beobachtungen der Autoren im Umgang mit COVID-19 Erkrankten und Hinweise aus der Literatur. Die Autoren möchten Ihre persönlichen Erkenntnisse daraus für den Erfahrungsaustausch mit anderen Klinikern und Klinikern zur Verfügung stellen. Für verschiedene Teilaspekte gibt es bislang keine hinreichende Evidenzgrundlage. Neu publizierte Daten fließen in regelmäßige Aktualisierungen mit ein.

Weiterführende Informationen finden sich in den *Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*, erstellt von STAKOB, DGPI, DGI und DGP unter www.rki.de/covid-19-therapie

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Beobachtung:

Rekonvaleszentenplasma wird seit Langem als eine Option für Therapie oder Prophylaxe mehrerer infektiöser Krankheiten diskutiert, insbesondere, wenn eine spezifische Therapie nicht verfügbar oder aus einem anderen Grund (z.B. bei Kontraindikationen) nicht möglich ist. Eine weitere Therapieoption bieten spezifische Immunglobulin-Produkte, die aus Rekonvaleszenten-Plasmapools hergestellt werden könnten.

Vor allem die virusspezifischen neutralisierenden Antikörper scheinen eine Schlüsselrolle in der Viruselimination durch den Wirt zu spielen [1, 2]. Andere Antikörper-vermittelte Wege wie Komplementaktivierung, Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität und/oder Phagozytose können ebenfalls zur therapeutischen Wirkung von Rekonvaleszentenplasma beitragen [3]. Neben neutralisierenden Antikörpern befinden sich im Apheresat auch andere Proteine wie u.a. entzündungshemmende Zytokine, Gerinnungsfaktoren, natürliche Antikörper, Defensine und Pentraxine [4]. Durch den Transfer dieser Proteine kann das Rekonvaleszentenplasma neben direkten antiviralen, auch immunmodulatorische Effekte haben, was für die Behandlung von COVID-19 vorteilhaft sein könnte [5].

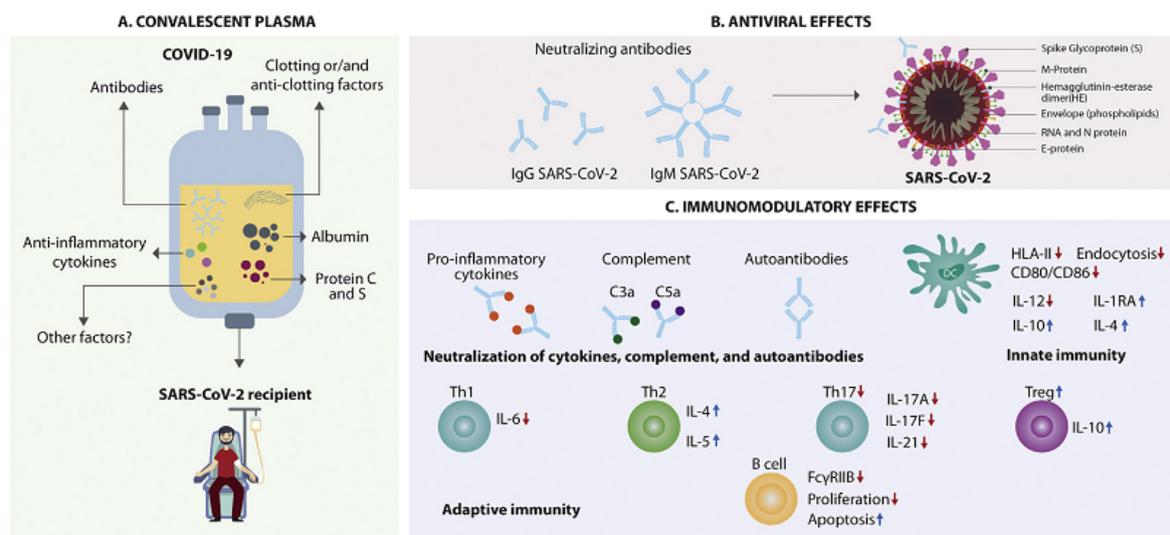


Fig. 1. Schematic representation of convalescent plasma components and its mechanisms of action. **A.** Main convalescent plasma components. **B.** Antiviral effects of NAbs. IgG and IgM are the main isotypes, although IgA may be also important, particularly in mucosal viral infections. Other non-NAbs may exert a protective effect. The humoral immune response is mainly directed towards spike (S) protein. **C.** Anti-inflammatory effects of CP include network of autoantibodies and control of an overactive immune system (i.e., cytokine storm, Th1/Th17 ratio, complement activation and regulation of a hypercoagulable state) (see text for details). N: Nucleoprotein; M: Membrane; E: Envelope.

Abb. 1 Möglicher Wirkungsmechanismus von Rekonvaleszentenplasma. Quelle: [3]

Eine passive Immunisierung ist bereits zur Eindämmung von Polio, Masern, Mumps und pandemischer H1N1-Influenza eingesetzt worden sowie für die Behandlung von endemischen Coronaviren wie SARS-CoV-1 und MERS [6, 7, 8]. Während manche Studien zur Behandlung von viralen Infektionen mit Rekonvaleszentenplasma eine protektive Wirkung zeigten [6], brachten

andere keine erfolversprechenden Ergebnisse [9]. Eine post-hoc-gepoolte Metaanalyse von 32 Studien zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma bei SARS-CoV-1- und Influenza-Infektionen zeigte zwar eine statistisch signifikante Verringerung der Mortalitätswahrscheinlichkeit bei denjenigen, die mit Rekonvaleszentenplasma behandelt wurden, verglichen zu Placebo oder zu alleiniger Standardbehandlung, die analysierten Studien waren jedoch meistens ohne Kontrollgruppen und mit mehreren anderen methodischen Bias qualitativ unzureichend [10].

Bei aktueller COVID-19-Pandemie wird sowohl eine therapeutische als auch prophylaktische Verwendung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma intensiv diskutiert und ist Gegenstand mehrerer klinischer Prüfungen [<https://clinicaltrials.gov/ct2/home> <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, <https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2084>]. Das Prinzip dieser Therapie beruht auf der Entnahme von Plasma von COVID-19-genesenen Personen, das SARS-CoV-2-spezifische Antikörper enthält und seiner Verabreichung der akut an COVID-19 erkrankten Patienten.

Die ersten Pilotstudien, Fallberichte, retrospektive Fall-Kontroll-Studien und Beobachtungsstudien, die kurz nach dem Ausbruch der Pandemie veröffentlicht wurden, berichteten über gute Ergebnisse nach der Behandlung mit Rekonvaleszentenplasma in Bezug auf Symptomverbesserung, Rückgang der laborchemischen und radiologischen Infektionszeichen, Reduktion der Viruslast, Titeranstieg der spezifischen IgM und IgG sowie der neutralisierenden Antikörper und eine gute Verträglichkeit [2, 11-15]. Zu der Wirksamkeit und Sicherheit konnte jedoch aufgrund der Studiendesigns (keine Randomisation, keine Placebo-Kontrolle, keine definierte antivirale Standardtherapie, geringe Fallzahlen) keine definitive Aussage getroffen werden. Die Heterogenität der Studien erlaubte keine Metaanalyse [2].

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rekonvaleszentenplasma bei 39 COVID-19-Patienten im Vergleich zur Standardbehandlung (1:4 Matching), die an einem Zentrum in New York City in März und April 2020 durchgeführt wurde, konnte eine geringere Mortalität nach Verwendung von Rekonvaleszentenplasma nach medianer Follow-up-Zeit von 11 Tagen gezeigt werden (13% in der Gruppe der Empfänger von Rekonvaleszentenplasma vs. 24% in der Kontrollgruppe $p = 0.04$). Allerdings verbirgt auch diese Studie an einer geringen Patientenzahl aufgrund ihres retrospektiven Designs auch viele mögliche Bias, die die Interpretation der Studienergebnisse einschränken [16].

Eine weitere, multizentrische aber nicht randomisierte Studie aus dem Iran bei 115 Patienten, die Rekonvaleszentenplasma erhielten, zeigte sich im Vergleich zu 74 Patienten, die kein Plasma erhielten, eine geringere Mortalität Krankenhausverweildauer und Beatmungspflichtigkeit [17].

Anfang Juni 2020 wurden Ergebnisse einer *Open-Label*, multizentrischen, randomisierten Studie zur Behandlung von Patienten mit einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung mit Rekonvaleszentenplasma im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung veröffentlicht [18]. Die Studie wurde an 7 Zentren in Wuhan, China, zwischen Mitte Februar bis Anfang April 2020 durchgeführt. Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt fallenden Infektionszahlen musste die Studie nach Einschluss von 103 von 200 geplanten Patienten vorzeitig terminiert werden, was die Signifikanz der Ergebnisse beeinflussen könnte. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Verbesserung innerhalb von 28 Tagen, definiert als Entlassung aus dem Krankenhaus oder Verbesserung um 2 Punkte auf der 6-Punkte-Schweregradskala der Erkrankung. Die klinische Verbesserung trat innerhalb von 28 Tagen in 51,9% (27/52) aller Patienten auf, die mit Rekonvaleszentenplasma behandelt wurden verglichen zu 43,1% (22/51) in der Kontrollgruppe auf ($p = 0,26$). Dieser Effekt trat um 2,15 Tage früher in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe auf, was statistisch nicht signifikant war. In der post-hoc-Subgruppenanalyse konnte der primäre Endpunkt in 91,3% (21/23) der Patienten mit einer schweren COVID-19, die mit Rekonvaleszentenplasma behandelt wurden, erreicht werden, verglichen zu 68,2% (15/22) in der Kontrollgruppe ($p = 0,03$). Dieser Unterschied bezüglich des primären Endpunktes konnte für die kritisch erkrankten Patienten nicht nachgewiesen werden (20,7% (6/29) in der Interventionsgruppe vs. 24,1% (7/29) in der Kontrollgruppe, $p = 0,83$). Allerdings kommen die Autoren zum Schluss, dass aufgrund des Studiendesigns sowie der früheren Terminierung der Studie der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen nur einen möglichen Trend darstellen kann, jedoch statistisch nicht signifikant ist. Obwohl die beobachteten Unterschiede in den Sterblichkeitsraten (15,7% in der Interventionsgruppe vs. 24,0% in der Kontrollgruppe) und Krankenhausentlassungsraten (51,0% in der Interventionsgruppe vs. 36,0% in der Kontrollgruppe) ebenso keine statistische Signifikanz erreichten, zeigen diese Daten einen möglichen Trend, der im Rahmen von weiteren Studien zu überprüfen ist. Die Behandlung mit Rekonvaleszentenplasma führte zur SARS-CoV-2-PCR-Negativität nach 72 Stunden nach der Verabreichung von Plasma in 87,2% der Patienten, verglichen mit 37,5% der Patienten in der Kontrollgruppe, was statistisch signifikant war ($p < 0,001$). Da die Viruslastreduktion bei vielen anderen viralen Erkrankungen (z.B. HIV oder Hepatitis C) mit der klinischen Verbesserung der Symptome einhergeht, könnte sie ähnliche Auswirkung bei SARS-CoV-2-Infektion haben, wobei diese Korrelation noch in Studien überprüft werden müsste.

Die Studien zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma und Hyperimmunglobulin bei schweren respiratorischen viralen Infektionen anderer Ätiologie (u.a. bei spanischer Influenza H1N1 und SARS-CoV-1) zeigten einen Überlebensvorteil nach frühzeitiger Verabreichung innerhalb von 4 bzw. 14 Tagen nach Auftreten der Symptome [7, 19]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass auch bei

SARS-CoV-2-Infektion ein früher Beginn der Behandlung von Bedeutung sein könnte. In den bisher publizierten Studien und Fallberichten gibt es kein einheitliches Vorgehen bzgl. des Zeitpunktes der Transfusion. In der Studie von Li et al. waren es median 30 Tage seit dem Symptombeginn. Nur 5 Patienten mit schwerer und 3 Patienten mit kritischer COVID-19 erhielten das Rekonvaleszentenplasma weniger als 14 Tage nach Symptombeginn [18]. In den anderen Beobachtungsstudien und Fallserien waren es zwischen 6 und 50 Tagen nach Symptombeginn [2, 16]. In der Fallserie, die von Duan et al. publiziert wurde, konnte ein besseres Ansprechen bei den Patienten gezeigt werden, die vor dem Tag 14 nach Symptombeginn mit Rekonvaleszentenplasma behandelt wurden, verglichen mit Patienten mit einer späteren Behandlung [11]. Die geringen Fallzahlen ließen allerdings in keiner der Studien und Fallserien eine Subgruppenanalyse des Ansprechens in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Behandlung mit Rekonvaleszentenplasma zu. Der wahrscheinliche, primär antivirale, Wirkmechanismus von Rekonvaleszentenplasma lässt allerdings eine bessere Wirksamkeit bei einer früheren Anwendung vermuten, noch vor der Serokonversion des Empfängers [3].

Ein optimaler Zeitpunkt für diese Therapieform ist auch eine der Kernfragen der bisher größten Studie zur Verwendung von Rekonvaleszentenplasma (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04338360), die im Rahmen des US-amerikanischen *Expanded Access Programme* (EAP) der *Food and Drug Administration* (FDA) in Zusammenarbeit mit der Mayo-Klinik und der nationalen Blutbankgesellschaft zur Sammlung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasmen und seiner Verabreichung an schwer oder kritisch erkrankte COVID-19-Patienten durchgeführt wird [20, 21, 22]. Eine schwere Erkrankung wurde definiert als Dyspnoe, Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$, pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ oder Zunahme der Lungeninfiltrate um $> 50\%$ innerhalb von 24 bis 48 Stunden. Eine lebensbedrohliche Krankheit wurde definiert als akutes respiratorisches Versagen, septischer Schock oder Multiorganversagen. Inzwischen nehmen über 2.700 Kliniken an dem EAP teil mit über 52.000 stattgefundenen Transfusionen [22]. Eine systemische Analyse der Wirksamkeit dieser Therapieform wurde anhand der EAP-Daten von 35.322 Patienten, die zwischen April und Juli 2020 transfundiert wurden, als Preprint veröffentlicht [23]. Sie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf 7- bzw. 30-Tage-Mortalität für Patienten, die das Rekonvaleszentenplasma innerhalb von 3 Tagen nach Diagnosestellung von COVID-19 erhalten haben im Vergleich zu einer späteren Verabreichung. Eine generelle Aussage zu Wirksamkeit von Rekonvaleszentenplasma kann jedoch aufgrund des Studiendesignes ohne Randomisation und ohne Vergleich zu einer Placebo-Gruppe nicht getroffen werden.

Neben dem Zeitpunkt der Verabreichung von Rekonvaleszentenplasma an die COVID-19-Patienten spielt auch der Zeitpunkt der Apherese bei den Genesenden sowie der vorhandene Antikörpertiter eine wichtige Rolle. COVID-19-Genesenden entwickeln steigende Antikörpertiter um den Tag 28. Allerdings entwickeln ca. 30% der Patienten nach der Infektion keine hohen Titer der neutralisierenden Antikörper [24]. In der Publikation von Li et al. wurde eine positive Korrelation zwischen dem Titer der anti-SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörper und dem spezifischen IgG-Titer festgestellt. Ein Titer der neutralisierenden Antikörper von 1:80 entsprach ungefähr einem Titer von 1:1280 für das spezifische IgG [18]. Eine andere Arbeit zeigte, dass ein IgG-Titer von 1:1350 eine 80%-ige Wahrscheinlichkeit für den Titer der neutralisierenden Antikörper von $\geq 1:160$, was im EAP als der empfohlene Grenzwert für die neutralisierenden Antikörper vorgeschlagen wurde [21, 25]. In der Fallserie von Shen et al. lagen die Titer der neutralisierenden Antikörper zum Zeitpunkt der Apherese zwischen 1:80 und 1:480 [1]. In der chinesischen Pilotstudie sind die besten Ergebnisse bei Verwendung von Rekonvaleszentenplasma mit Titer $> 1:640$ erreicht [11]. Auch die Menge des transfundierten Plasmas variierte in Studien zwischen 200 ml als Einzeldosis und 2400 ml in 8 Dosen, so dass eine optimale Menge noch nicht definiert werden kann [2]. Es muss auch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse der Antikörper-Titer nicht uneingeschränkt vergleichbar sind, wenn sie mit unterschiedlichen Testsystemen gemessen werden. Die kommerziell verfügbaren ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)-Tests gegen S1-Protein sowie gegen S und S-RBD (*spike protein receptor binding domain*) korrelieren zwar mit den Titern der neutralisierenden Antikörper, haben jedoch häufig eine unzureichende Spezifität [26]. Daher kann die neutralisierende Aktivität von Plasma mit diesen Methoden möglicherweise nicht ausreichend genau dargestellt werden. Die kombinierte Verwendung des IgM- und IgG-Nachweises führte in Studien zu einer höheren Sensitivität der Testung als bei alleiniger Untersuchung von einem der Isotype [27]. Obwohl IgA selten untersucht wurde, konnte es gezeigt werden, dass die IgA-Spiegel mit der neutralisierenden Aktivität von Rekonvaleszentenplasma korrelierte [28].

Die Bedeutung der hohen Titer der neutralisierenden Antikörper spiegelt sich in den Daten aus den klinischen Studien wieder. Eine Zwischenanalyse einer prospektiven Kohortenstudie mit *Propensity Score Matching* konnte zeigen, dass Patienten, denen innerhalb von 72 Stunden nach der Aufnahme ins Krankenhaus Rekonvaleszentenplasma mit hohem Antikörpertiter transfundiert wurde, einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die 28-Tage-Mortalität hatten (2.1% bei Gabe von Rekonvaleszentenplasma ≤ 72 Stunden nach der Aufnahme und Antikörpertiter $> 1:1350$ gegenüber 20.0% in der Kontrollgruppe, die Rekonvaleszentenplasma mit Antikörpertiter $< 1:1350$ und > 72 Stunden nach der Aufnahme erhalten hat, $p = 0.004$). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine möglichst frühe Transfusion von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma mit

hohem anti-RBD-IgG-Titer die Mortalität verringert [29]. In der Analyse des Effektes von Rekonvaleszentenplasma mit unterschiedlichen IgG-Antikörpertitern auf die 7- bzw. 30-Tage-Mortalität der Patienten, die im Rahmen von dem US-amerikanischen EAP behandelt wurden, konnte auch für diese beiden Endpunkte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Plasma mit hohen Antikörpertitern gezeigt werden. Die besten Effekte konnten bei IgG > 18.45 S/Co (*signal-to-cut-off* Ratio) bei Verwendung von Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) erreicht werden (entspricht einem Titer der neutralisierenden Antikörper von ca. 1:380 in *Broad Institute Assay*). Auch hier kann die fehlende Randomisation ein wesentliches Bias für die Interpretation der Studienergebnisse darstellen. Allerdings zeigt die Analyse einen sehr deutlichen Dosiseffekt, insbesondere bei einer frühen Anwendung von Rekonvaleszentenplasma (30-Tage-Mortalität von 20.0% bei hohem IgG-Titer (> 18.45 S/Co) und Einsatz ≤3 Tage nach Symptombeginn vs. 30.0% bei niedrigem IgG Titer (<4.62 S/Co) und Einsatz >4 Tage nach Symptombeginn; $p < 0.0001$) [23].

Die FDA definierte in den Regularien zum EAP Eignungskriterien für den Donor: stattgehabte gesicherte SARS-CoV-2-Infektion (mittels PCR während der akuten Erkrankungsphase oder Antikörpertestung nach der Genesung), Symptombfreiheit mindestens 14 Tage vor der Apherese sowie Titer der neutralisierenden Antikörper mindestens 1:160 (in Ausnahmesituationen mind. 1:80) [21]. In der europäischen *Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use* ist ein Titer der neutralisierenden Antikörper nicht genau spezifiziert. Es wird betont, dass die Titer je nach verwendeter Labormethode variieren können und es derzeit keine soliden wissenschaftlichen Beweise dafür gibt, dass für den Titer der neutralisierenden Antikörper ein strikter Grenzwert für die Freigabe von Rekonvaleszenzplasma zur Transfusion gilt. Vor der Spende sollen mind. 28 Tage seit der vollständigen Genesung oder seit dem Ende der Quarantäne vergangen sein. Eine frühere Apherese ist nur dann zulässig, wenn neben der Genesung auch ein negatives Ergebnis für SARS-CoV-2 vorliegt oder wenn der Donor anhaltend asymptomatisch war [30]. In den meisten bisher publizierten Studien wurden allerdings 2 negative Testungen des Spenders verlangt [1, 18]. In Deutschland weist das Paul-Ehrlich-Institut bei der Spenderauswahl zur Gewinnung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma auf die Vorgaben für Plasmapheresespender der aktuellen Hämotherapie-Richtlinie sowie die Stellungnahme zur Gewinnung und Nutzung von Rekonvaleszentenplasma als Therapieoption bei Ausbrüchen schwerer Infektionen hin [31]. Demnach werden nur die Spender zugelassen, die entweder 4 Wochen nach kompletter Genesung von COVID-19 sind oder 2 Wochen nach der letzten negativen SARS-CoV-2-PCR-Diagnostik aus einem Abstrich. Die spendewillige Person muss auf die Antikörper gegen SARS-CoV-2 positiv getestet werden [32].

Die bisherigen Analysen der Fallserien sowie die Ergebnisse der randomisierten Studie zeigten in der überwiegenden Zahl der behandelten Patienten keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit der Transfusion vermutet werden könnte. Dazu gehörten meistens allergische Exantheme i.S. einer nicht-schweren allergischen oder einer nicht-schweren febrilen nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion. In der Studie von Li et al. ist bei einem Patienten eine mögliche schwere Transfusion-assoziierte Dyspnoe aufgetreten [18]. Die Auswertung der ersten 20.000 Patienten, die mit Rekonvaleszentenplasma i.R. von EAP erhalten haben, zeigten eine geringe Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen innerhalb von vier Stunden nach Verabreichung von Rekonvaleszentenplasma (<1% aller Transfusionen). Es wurden in diesem Zeitfenster insgesamt 63 Todesfälle gemeldet (0,3% aller Transfusionen), ein Zusammenhang mit der Transfusion war in 13 Fällen als möglich oder wahrscheinlich gewertet. Es wurden 37 Fälle von transfusionsassoziiierter kardialer Belastung (*transfusion related circulatory overload, TACO*), 20 Fälle von transfusionsassoziiierter Lungeninsuffizienz (*transfusion related lung injury, TRALI*) und 26 Fälle einer schweren allergischen Transfusionsreaktion berichtet. Die 7-Tage-Mortalität lag bei 8,56% [33]. Neben dem TACO und TRALI ist sog. *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE) eine potenzielle relevante Nebenwirkung einer Transfusion von Rekonvaleszentenplasma. Das ADE ist eine antikörperabhängige Verstärkung von Infektion oder von Hyperinflammation, die zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten führen kann. Das ADE wurde u.a. bei Infektionen mit Coronaviren beschrieben [34-36]. Als potenzielle unerwünschte Nebenwirkung wird auch die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen, die proinflammatorische Effekte ausüben können, diskutiert [37]. Weder ADE noch die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen wurden jedoch in der Analyse der Daten aus dem EAP berichtet, auch bei Verwendung von Plasma mit hohen Antikörpertitern [23, 33]. Darüber hinaus könnte die Transfusion der prokoagulatorischen Proteine das thromboembolische Risiko bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten erhöhen [38]. Allerdings gibt es diesbezüglich in den veröffentlichten Daten bei COVID-19 keine Hinweise.

Erkenntnis:

Die Therapie mit Rekonvaleszentenplasma stellt eine vielversprechende Behandlungsoption bei Patienten mit COVID-19 dar. Nach aktueller Datenlage scheinen eine möglichst frühe Transfusion und hohe Antikörpertiter von zentraler Bedeutung zu sein, wobei der minimale Antikörpertiter im Apheresat noch eindeutig definiert werden müsste. Ein ausreichend hoher Titer von neutralisierenden Antikörpern sowie wiederholte Gaben (z.B. an 3 aufeinander folgenden Tagen) sollen, der Meinung der Autoren nach, angestrebt werden.

Es gibt Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit bei einem frühen Einsatz von Rekonvaleszentenplasma bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten, die genaue Ziel-Empfängergruppe muss anhand der weiteren Studiendaten noch genauer definiert werden. Eine protektive Wirkung bereits in der frühen Phase der Erkrankung (wenn die höchste Viruslast zu erwarten ist) oder sogar eine prophylaktische Gabe nach einer Exposition sind theoretisch denkbar, wurden jedoch noch in keiner der vorliegenden Studien evaluiert.

Plasmatherapie ist in der Intensivmedizin seit vielen Jahren ausgesprochen etabliert und wird vielfältig mit wenigen Nebenwirkungen bei verschiedenen Indikationen verwendet. Auch in den bisherigen Fallserien, Beobachtungsstudien sowie in der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma bei COVID-19 zeigte diese Therapieform ein günstiges Nebenwirkungsprofil [2, 19, 33]. Allerdings ist eine weitere systematische Erfassung aller potenziellen ungünstigen Nebenwirkungen (insbesondere TACO, TRALI, ADE, Thromboembolie) notwendig. Der Ansicht der Autoren nach, sollten daher alle Patienten *während* und ggf. auch *wenige Tage nach* der Behandlung mit Rekonvaleszentenplasma klinisch überwacht werden.

Die Autoren vertreten die Meinung, dass die Datenlage für eine generelle Empfehlung zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma außerhalb von klinischen Studien zwar noch unzureichend ist, aber pathophysiologisch sinnvoll erscheint. Das entspricht den Leitlinien der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [39] sowie den aktuellen Leitlinien des US-amerikanischen *National Institutes of Health* [40]. Hier wird ebenso keine Empfehlung *für* oder *gegen* die Verwendung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma oder SARS-CoV-2-Immunglobulinen zur Behandlung von COVID-19 ausgesprochen. Die US-amerikanische FDA erteilte zwar am 23. August 2020 eine *Emergency Use Authorisation* (EUA) für die Verwendung von Rekonvaleszentenplasma bei COVID-19, in der Pressemitteilung der FDA wird es aber betont, dass randomisierte kontrollierte Studien zur endgültigen Beurteilung des Stellenwertes dieser Therapieform weiterhin notwendig sind [41, 42].

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, empfiehlt daher dringend, die Behandlung mit COVID-19-Rekonvaleszentenplasma im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen durchzuführen [32]. In Deutschland sind derzeit 2 Studien zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma bei COVID-19-Patienten registriert: die CAPSID-Studie (multizentrische, randomisierte, prospektive, *Open-Label* Studie, zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma verglichen mit bestmöglicher supportiver Behandlung bei Patienten mit schwerem COVID-19; initiiert durch DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, EudraCT2020-001210-38) und die RECOVER-Studie (multizentrische, randomisierte,

prospektive *Open-Label* Phase II Studie zur Behandlung mit Rekonvaleszentenplasma verglichen mit Standardbehandlung bei Hochrisiko- oder schwer erkrankten COVID-19-Patienten, EudraCT 2020-001632-10, initiiert durch Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg).

Sollte ein Einsatz im Rahmen von klinischen Studien nicht möglich sein, kann unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken ein Einsatz als individueller Heilversuch oder sog. *Off-Label-Use* diskutiert werden (siehe dazu auch: www.rki.de/covid-19-individueller-heilversuch sowie www.rki.de/covid-19-covriin).

Für eine Anwendung außerhalb von klinischen Studien sowie für die Verwendung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma als Ausgangsmaterial für die Herstellung von spezifischen Immunglobulinen sind die Vorgaben für Plasmapheresespende der aktuellen Hämotherapie-Richtlinie sowie durch das PEI definierte Kriterien zu berücksichtigen [31, 32]:

- Zulassung zur Spende: 4 Wochen nach kompletter Genesung von COVID-19- oder 2 Wochen nach der letzten negativen SARS-CoV-2-PCR- Diagnostik aus einem Abstrich.
- Die spendewillige Person wurde positiv auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 getestet.
- In Ergänzung zu den Vorgaben des § 10 Arzneimittelgesetz (AMG) muss COVID-19-RKP als solches gekennzeichnet sein.

Aus der Initiative von *European Blood Alliance* (eba) und in Mitwirkung von *European Centre for Disease Prevention and Control* (ecdc) hat die Europäische Kommission im Juni 2020 das SUPPORT-E-Projekt (*SUPPORTing high quality evaluation of COVID-19 convalescent Plasma throughout Europe*) genehmigt. Das Ziel dieses Projektes ist es, eine hochqualitative Bewertung des klinischen Einsatzes von COVID-19-Rekonvaleszenzplasma zu unterstützen sowie ein Konsens über seine Herstellung und Verwendung zwischen allen EU-Mitgliedstaaten zu entwickeln [43]. Durch die Erhebung und Analyse von Daten zu Spendern, Patienten und Transfusionen, die in eine speziell für diese Zwecke eingerichtete Datenbank einfließen sollen (https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/covid-19_en), soll die Grundlage für weitere Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet geschaffen werden.

Quellen:

1. Shen C, Zhang M, Chen Y et al. An IgM antibody targeting the receptor binding site of influenza B blocks viral infection with great breadth and potency. *Theranostics*. 2019; 9(1): 210–231. Published online 2019 Jan 1. doi: 10.7150/thno.28434

2. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020;1–9. DOI: 10.1002/jmv.25961
3. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalvea DM et al., Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmunity Reviews* 19 (2020) 102554
4. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol* 2016; 23:39–44. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.003>.
5. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:80–9. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>
6. Hung IF, To KK, Lee CK et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4):447–456.
7. Cheng Y, Wong R, Soo YOY et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005, 24(1):44–46
8. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases* 2016, 22(9):1554–1561
9. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *The New England journal of medicine* 2016, 374(1):33–42
10. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. *JID* 2015;211 (1 January)
11. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(17):9490–9496
12. Shen C, Wang Z, Zhao F et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020; 323(16): 1582–1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
13. Zhang B, Liu S, Tan T et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest.* 2020; S00123692(20):30571–30577.
14. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):e149

15. Ye Mingxiang, Fu Dian, Ren Yi et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25882>
16. Liu STH, Lin H, Baine I et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a matched control study. *medRxiv.* 2020; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20102236v1>.
17. Hassan Abolghasemi, Eshghib P, Cheraghali AM et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfusion and Apheresis Science*, <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102875>
18. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*.doi:10.1001/jama.2020.10044
19. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia:a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145:599–609
20. Janice Hopkins Tanne, Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ* 2020;368:m1256 doi: 10.1136/bmj.m1256 (Published 26 March 2020)
21. [https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma#Collection of COVID-19](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma#Collection%20of%20COVID-19), letzter Zugriff: 15.08.2020
22. <https://www.uscovidplasma.org/>, letzter Zugriff 15.08.2020
23. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among 1 Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-2 Month Experience. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359doi>, posted August 12, 2020
24. Wu F, Wang A, Liu M et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
25. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. *bioRxiv* 2020
26. Klein SL, Pekosz A, Park H-S et al. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *medRxiv.* 2020 Jun 28:2020.06.26.20139063. doi: 10.1101/2020.06.26.20139063. Preprint
27. Espejo AP, Akgun Y, Al Mana AF et al. Review of Current Advances in Serologic Testing for COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020 Aug 5;154(3):293-304, DOI: 10.1093/ajcp/aqaa112

28. Okba NMA, Müller MA, Li W et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis.* 2020. doi:10.3201/eid2607.200841
29. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality, *The American Journal of Pathology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001>
30. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf. Letzter Zugriff: 15.08.2020.
31. <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/arzneimittelsicherheit/haemovigilanz/haemotherapie-richtlinie.pdf>; Letzter Zugriff: 15.08.2020
32. <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200407-empfehlung-pei-covid-19-rekonvaleszentenplasma-rkp.html>, letzter Zugriff: 15.08.2020
33. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc.* 2020. Available at: https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_ft95_6_8.pdf. letzter Zugriff: 15.08.2020.
34. de Alwis R, Chen S, Gan ES et al. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine.* 2020;55:102768
35. Wan Y, Shang J, Sun S et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *Journal of Virology.* 2020;94(5)
36. Yip MS, Leung NH, Cheung CY et al. Antibody dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology journal.* 2014;11:82
37. Lutz HU. How immune complexes from certain IgG NAbS and any F(ab')(2) can mediate excessive complement activation. *Adv Exp Med Biol.* 2012;750:186-96
38. Giannis D, Ziogas IA, and Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362.
39. <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>, letzter Zugriff: 15.08.2020
40. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> Accessed 15.08.2020
41. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment>, letzter Zugriff: 24.08.2020

Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten
– Hinweise von Klinikern für Kliniker –

42. <https://www.fda.gov/media/141480/download>, letzter Zugriff: 24.08.2020
43. <https://europeanbloodalliance.eu/covid-19-a-european-project-will-study-the-use-of-convalescent-plasma-as-a-treatment/>, letzter Zugriff: 19.08.2020

Autoren:

T. Feldt, C. Karagiannidis, S. Mager, A. Mikolajewska, A. Uhrig, O. Witzke, T. Wolf

Letztes Bearbeitungsdatum: 24.08.2020