



Mithilfe des Blutplasmas nach COVID-19 genesener Menschen können erst kürzlich daran erkrankte Risikopatienten vor schweren Verläufen geschützt werden.

Pandemie

Rekonvaleszenten-Plasma mildert COVID-19-Verlauf bei Älteren

Hintergrund und Fragestellung: Die Pandemie durch SARS-CoV-2 wird als gesundheitliche Jahrhundert-Katastrophe betrachtet. Im Januar 2021 sind mehr als 100.000.000 Menschen weltweit erkrankt und mehr als 2 Millionen Menschen sind an der Erkrankung verstorben. Impfungen versprechen eine langsamere Ausbreitung von SARS-CoV-2 und Vorbeugung von Covid-19, bieten jedoch keine Therapieaussichten für akut erkrankte Patienten. Dringend werden therapeutische Konzepte gesucht. Insbesondere jüngere und gesunde Menschen zeigen nur in etwa der Hälfte relevante Symptome [1]. Ältere Patienten mit Vorerkrankungen entwickeln dagegen sehr häufig einen schweren oder tödlichen Verlauf. Daher ist es naheliegend, das Plasma von Personen mit überstandener Infektion zur Behandlung von besonderen Risikopatienten zu nutzen. In der Studie von Libster et al. wurden diese Therapieansätze untersucht.

Patienten und Methoden: In der Zeit von Juni bis Oktober 2020 wurden insgesamt 160 Patienten (Alter: $77,2 \pm 8,6$ Jahre) in Buenos Aires/Argentinien mit Rekonvaleszenten-Plasma behandelt. Die Patienten mussten älter als 75 Jahre sein (oder 65 Jahre in Verbindung mit schweren Vorerkrankungen) und eine mittels PCR-Test nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion (CT-Wert $16,4 \pm 7,4$) haben. Die Symptome wie Fieber, Schwitzen,

Husten, Luftnot, Myalgien, Rachenschmerzen oder Geschmacksverlust durften höchstens seit 3 Tagen bestanden haben. Die Studie wurde von der Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung finanziell unterstützt. Aufgrund der Abnahme von Erkrankungsfällen wurde die Studie vor-

zeitig gestoppt. Als primärer Endpunkt war die Entwicklung einer schweren respiratorischen Erkrankung mit erhöhter Atemfrequenz und Sauerstoff-Desaturationen kleiner 93 % (Raumluft) gewählt worden. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 250 ml Rekonvaleszenten-Plasma mit einem IgG-Antikörper-Titer $> 1:1.000$ gegen das SARS-CoV-2-spike-Protein oder 250 ml Kochsalzlösung. Die Kosten für eine Portion des Plasmas wurden in Buenos Aires mit 186,25 US-Dollar angegeben.

Ergebnisse: 4 Patienten in der Verum-Gruppe erlitten eine relevante Verschlechterung bevor die Plasmagabe erfolgen konnte. Es erfolgte trotzdem eine Intention-to-Treat-Analyse. Das Risiko für den primären Endpunkt wurde auf 0,52 gesenkt (13/80 Plasma und 25/80 Kochsalz). Das relative Risiko für eine lebensbedrohliche respiratorische Insuffizienz betrug 0,4 unter Plasma und in der Plasmagruppe starben 2/80 und in der Kochsalzgruppe 4/80 Patienten. In der mit Plasma behandelten Gruppe wurden höhere Antikörper-Titer nachgewiesen. Weiterhin zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt: Die Patienten die Plasma mit einem Titer $> 1:3.200$ hatten eine Risikoreduktion von 73 % gegenüber den Patienten, die ein Plasma mit niedrigerem Antikörpergehalt erhalten hatten. Die number needed to treat um einen schweren Verlauf zu verhindern, betrug für die hochtitrige Plasmagruppe 4. Rechnet man die 4 Patienten, die schon vor der Infusion schwere Symptome entwickelt hatten heraus, so finden sich noch stärkere Therapieeffekte.

Schlussfolgerung: In der prospektiv randomisierten Studie an älteren akut an COVID-19 erkrankten Patienten mit milden Symptomen reduzierte die einmalige Therapie mit 250 ml Rekonvaleszenten-Plasma den Progress der Viruserkrankung deutlich.

Originalie

Libster R, Pérez Marc G, Wappner D et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-618

Hier steht eine Anzeige.



– Kommentar von Prof. Dr. med. Georg Nilius

Wer profitiert von was besonders?

In der aktuellen Pandemielage sind wirksame aber kostengünstige Therapieansätze zur Behandlung von akuten COVID-19-Pneumonien dringend notwendig. Während ein großer Teil der Patienten kaum Symptome hat, nimmt die Erkrankung bei andere einen typischen Verlauf: Einige Tage nach der Infektion treten leichte Symptome auf, die dann im Verlauf von 7 bis 10 Tagen zunehmen und sich bis zur respiratorischen Insuffizienz mit Notwendigkeit zur Beatmung verschlimmern können. Die erste Phase der Erkrankung ist besonders durch die Reduktion der Viruslast geprägt und gelingt dies, so heilt die Erkrankung aus. Dagegen entwickelt sich bei einigen Patienten eine zweite Phase mit einer gesteigerten Immunreaktion, die durch zunehmende Organschäden in Verbindung mit generalisierten entzündlichen Reaktion geprägt ist. In dieser Phase versprechen entzündungsmodulierende Therapieansätze wie Dexamethason oder der Interleukin-6-Inhibitor Tocilizumab einen günstigeren Verlauf der Erkrankung.

Jedoch sollte Ziel der Therapie sein, die schweren Krankheitsverläufe zu vermeiden und dafür müsste zu einem frühen Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf eine Beseitigung des Virus erreicht werden. Das höhere Lebensalter scheint der Hauptrisikofaktor für einen schweren Verlauf zu sein. Die Ursachen hierfür sind bisher nicht bekannt, im höheren Lebensalter könnte möglicherweise infolge epigenetische Veränderungen eine erworbene Immundefizienz vorliegen.

Die hier vorgelegte Studie berücksichtigt in dem gewählten Design sehr konsequent die vorhandenen Kenntnisse. Ausgewählt wurden Patienten jenseits des 75. Lebensjahres in einer frühen Erkrankungsphase. Zwar war die Anzahl der Patienten gering, jedoch die Therapieeffekte eindrucklich. Sieht man

diese Studie im Zusammenhang mit anderen jüngst publizierten Arbeiten zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern [2, 3], so ergeben sich neue Therapieansätze für COVID-19. Allerdings bleiben noch viele Fragen offen, insbesondere, welche Patientengruppen zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung von einer Antikörpertherapie entweder in Form von monoklonalen Antikörper oder Rekonvaleszenten-Plasma profitieren. Die vorhandenen Ressourcen müssen möglichst zielgenau eingesetzt werden.

Literatur

1. Kasper et al. An outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier N Engl J Med. 2020;383:2417-26
2. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):238-51
3. Chen P, Nirula A, Heller B et al. BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384: 229-37



Prof. Dr. med. Georg Nilius

Pneumologie
KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte gGmbH
Am Deimelsberg 34 a
45276 Essen
G.Nilius@kem-med.com

Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz

Die Mortalität wird durch zurückhaltende Sauerstoffgabe bei Hypoxämie nicht verringert

Hintergrund und Fragestellung: Die Gabe von Sauerstoff ist eine Basismaßnahme bei der akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz. Unklar ist bisher allerdings, welcher Sauerstoffpartialdruck (PaO₂)-Zielwert bzw. welches Oxygenierungsziel dabei

am besten ist. Auf der Grundlage pathophysiologischer Überlegungen und einiger, oft retrospektiver, Studien ist schon länger in der Diskussion, ob nicht eine (zu) hohe Gabe von Sauerstoff vornehmlich ungünstige Effekte hat. Immerhin konnte vor einigen Jahren in einer kleine-

ren Studie gezeigt werden, dass ein niedrigerer PaO₂-Zielwert (70 bis 100 mmHg) im Vergleich zu höheren PaO₂-Werten (bis maximal 150 mmHg) mit einer niedrigeren Sterblichkeit assoziiert ist [1]. Allerdings wurde diese Studie vorzeitig abgebrochen. Dementsprechend sollte in der hier vorliegenden Studie HOT-ICU (Handling Oxygenation Targets in the ICU) die Hypothese, dass eine niedrige Sauerstoffgabe mit einem besseren Überleben assoziiert ist, an einem größeren Kollektiv prospektiv geprüft werden.

Patienten und Methoden: In einem multizentrischen Studiendesign wurden 2.929 sauerstoffpflichtige Intensivpatienten in eine Gruppe mit einem niedrigeren PaO₂-Zielwert (60 mmHg) oder einem höheren PaO₂-Zielwert (90 mmHg) randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Tod innerhalb von 90 Tagen.

Originalie

Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. N Engl J Med. 2021;384(14): 1301-11