

Rekonvaleszentenplasma bei viralen Erkrankungen – eine Zwischenbilanz*

Zusammenfassung

Für COVID-19 gibt es bisher keine zielgerichtete Therapie mit eindeutig belegter Wirksamkeit und wesentlicher, nachhaltiger Verbesserung des Verlaufs. Zugelassene Impfstoffe sind noch nicht verfügbar. Die passive Immunisierung durch Plasma von genesenen Patienten mit anti-SARS-CoV-2 Antikörpern im Plasma (Rekonvaleszentenplasma) ist eine der Therapieoptionen. Wir fassen den Wissensstand zu Rekonvaleszentenplasma bei anderen viralen Erkrankungen zusammen und ziehen eine Zwischenbilanz aus den bisherigen Studien bei COVID-19*: Plasma scheint auch in dieser Indikation sicher. Bisher gibt es vielversprechende Hinweise, jedoch keinen Nachweis einer Wirksamkeit von Rekonvaleszentenplasma. Dies ist im Wesentlichen durch das Fehlen von genügend Daten aus randomisierten kontrollierten Studien bedingt. Viele Fragen zu optimalen Spendermerkmalen, Dosierung und Zeitpunkt der Plasmagabe und den für diese Therapie geeigneten Patientengruppen sind offen. Wir fassen in diesem Beitrag die aktuelle Datenlage zusammen.*

Summary

So far no targeted therapy is available for treatment of COVID-19 which is proven to reduce complications and mortality. Vaccines are not approved yet. One treatment option for COVID-19 is passive immunization by administration of plasmas from convalescent donors with anti-SARS-CoV-2 antibodies. We summarize the studies of convalescent plasma treatment for other acute viral infections and present an assessment of the available data on convalescent plasma for COVID-19: convalescent plasma appears to be safe. Data on efficacy are encouraging. However, the effect of convalescent plasma on mortality, time to improvement and safety is still very uncertain – mainly due to the lack of randomized controlled clinical trials. Many questions remain open, such as optimal donor characteristics, dose and time of convalescent plasma treatment and optimal selection of patients who might benefit from passive immunization. We will review currently available evidence.*

SARS-COV-2 UND COVID-19

Entwicklung der Pandemie

Coronaviren sind eine große Gruppe von großen, umhüllten einzelsträngigen RNA-Viren. Sie sind für ein breites Erkrankungsspektrum verantwortlich – von Erkältungen durch die Coronaviren OC43, HKU1, 229E und NL63 bis zu einem schwerem Atemnotsyndrom (severe acute respiratory syndrome, SARS) durch das SARS-Coronavirus oder das Middle-East-Respiratory-Syndrom-Virus (MERS-Virus).

Im Januar 2020 war das neue Coronavirus SARS-CoV-2 als Ursache der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) identifiziert worden¹. SARS-CoV-2 wird nach Bindung des S-Proteins an ACE2 in die Zelle aufgenommen. Zuvor muss das S-Protein durch die membranständige Serinprotease TMPRSS2 prozessiert werden, um die rezeptorbindende Domäne (RBD) im S-Protein in eine Konfiguration zu bringen, welche an ACE2 binden kann².

Erste Fälle einer neuartigen Lungenerkrankung mit schwerem Verlauf waren im Dezember 2019 aus Wuhan berichtet worden. Es wird davon ausgegangen, dass SARS-CoV-2 zoonotischen Ursprungs ist. Es zeigte sich

jedoch rasch eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung^{3,4}, welche auch von asymptomatischen oder oligosymptomatischen Virusträgern erfolgen kann^{5–8}. Die mittlere Inkubationszeit beträgt fünf Tage^{9,10}. Bei 97,5 % der symptomatischen Patienten beginnen die Symptome innerhalb von 11,5 Tagen nach Infektion⁹. In einzelnen Fällen wurden längere Inkubationszeiten beschrieben^{3,4,11}. Diese Faktoren begünstigen die Ausbreitung und in der frühen Ausbruchphase wurden Reproduktionsfaktoren (R_0) zwischen 2 und 3 berichtet^{12,13}. Am 30. Januar 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation WHO den Coronavirusausbruch als gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite und am 11. März klassifizierte die WHO den Ausbruch als Pandemie. Die weltweite Ausbreitung beschleunigte sich. Aktuell sind weltweit mehr als 14 Millionen bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen und mehr als 600.000 Todesfälle im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion berichtet worden (Dashboard der WHO, <https://covid19.who.int/>, Stand 19.07.2020). Weltweit werden etwa 260.000 bestätigte Neuerkrankungen pro Tag registriert (WHO, Stand 19.07.2020).

Klinische Manifestation von COVID-19

Das klinische Bild von COVID-19 reicht von einer milden Symptomatik bis zu einem schweren, lebensbedrohlichen

* In Anbetracht der Forschungs- und Publikationsdynamik zu SARS-CoV-2 der Hinweis: diese Publikation basiert auf den bis 19.07.2020 veröffentlichten Informationen.

ARDS und anderen Organdysfunktionen. Häufige Symptome bei Patienten, welche stationär behandelt wurden, sind Fieber (70–90 %), Husten (60–86 %), Dyspnoe (53–80 %), Fatigue (38 %), Myalgie (15–44 %), gastrointestinale Symptome mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (15–30 %), Kopfschmerzen und Geruchs-/Geschmacksverlust (64–80 %).

In Studien mit großen Fallzahlen aus China (n = 1099) und USA (n = 5700) war der Anteil der Patienten, welche eine intensivmedizinische Behandlung oder invasive Beatmung benötigten 7 % bis 14 %^{10,14}. Bei stationärer Aufnahme hatten in der Auswertung von Richardson 17 % eine Tachypnoe und 27 % erhielten zusätzlichen Sauerstoff. Im Verlauf benötigten 12 % eine invasive Beatmung¹⁴.

COVID-19-Patienten, welche stationär aufgenommen werden müssen, haben in einem hohen Anteil Komorbiditäten (60–90 %), insbesondere Bluthochdruck, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen. Ca. 1/5 bis 1/3 der hospitalisierten Patienten benötigt eine intensivmedizinische Behandlung. Prognostische Faktoren für Mortalität sind Alter, Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen), sekundäre Infektionen, erhöhte Werte von Troponin, Myoglobin, C-reaktives Protein und Interleukin-6^{15,16}. In einer multivariaten Analyse war das Mortalitätsrisiko mit dem Alter, dem SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) und erhöhten D-Dimeren (bei Klinikaufnahme bereits > 1 µg/ml) assoziiert¹⁷. In dieser retrospektiven Analyse war eine Virusausscheidung bei den überlebenden Patienten im Mittel 20 Tage und bei den verstorbenen Patienten bis zum Tod nachweisbar¹⁷.

Zielgerichtete therapeutische Interventionen und Impfstrategien

Es wurden bereits zahlreiche klinische Studien zu pharmakologische Interventionen initiiert, manche bereits abgeschlossen¹⁸. Eine große randomisierte Studie zeigte keinen Vorteil der antiviralen Kombination von Lopinavir und Ritonavir im Vergleich zu Standardtherapie. Der RNA-Polymerase-Inhibitor Remdesivir erreichte in einer Studie eine Verkürzung der Zeit bis zur Erholung um vier Tage¹⁹. Bisher ist jedoch nicht eindeutig belegt, dass Remdesivir auch die Mortalität verringert^{20,21}. In einer Studie der Recovery Collaboration Group verringerte Dexamethason die Mortalität in der Subgruppe der COVID-19-Patienten, welche zusätzlichen Sauerstoff oder Beatmung benötigten^{22,23}. Zur Vermeidung zusätzlicher beatmungsbedingter Lungenschäden wurde das Beatmungsmanagement optimiert. Wegen der häufigen thrombembolischen Komplikationen wurde das Monitoring der Gerinnung intensi-

viert und eine Antikoagulation eingeführt^{24,25} (siehe auch Beitrag „Gerinnungsstörungen bei COVID-19“ in diesem Heft, S.15). Bislang konnte jedoch keine Therapie einen Durchbruch erzielen und die Rate schwerer Verläufe mit respiratorischer Insuffizienz und weiteren Komplikationen und die hohe Mortalität dieser Patientengruppe nachhaltig reduzieren.

Die Entwicklung einer aktiven Immunisierung und von monoklonalen Antikörpern gegen das Spike-Protein läuft auf Hochtouren^{26–28}. Kürzlich wurde berichtet, dass RNA-Impfstoffe bei einem hohen Anteil der Probanden zur Bildung von anti-SARS-CoV-2 Antikörpern führen²⁹. Derzeit ist noch unklar, ob diese Antikörper Immunität vermitteln und wie lange diese anhält.

Anti-SARS-CoV-2 Antikörper

SARS- und MERS-Coronaviren führen zu einer raschen und anhaltenden Immunantwort^{30–43}. Dies war auch für den Verlauf nach SARS-CoV-2-Infektionen erwartet worden, da die Erreger eine hohe Homologie aufweisen.

Bei den ersten deutschen Patienten wurde eine Serokonversion bereits sechs bis zwölf Tage nach Symptombeginn beobachtet⁴⁴. Sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 sind früh nachweisbar⁴⁴. Bereits zwei Wochen nach der Infektion waren bei allen untersuchten Patienten neutralisierende Antikörper nachweisbar⁴⁴. Zum Zeitpunkt der Serokonversion begann ein langsamer, aber kontinuierlicher Rückgang des Virus. In einer weiter weiteren Studie, welche IgM-, IgG- und IgA-Antikörper gegen das Nukleocapsid-Protein von SARS-CoV-2 mittels ELISA untersuchte, konnten IgM- und IgA-Antikörper bereits fünf Tage und IgG-Antikörper 14 Tage nach Symptombeginn nachgewiesen werden⁴⁵.

Zwischenzeitlich bestätigten weitere Untersuchungen, dass ein hoher Anteil der Patienten nach einer SARS-CoV-2 Infektion früh serokonvertierten und IgG-, IgA- und IgM-Antikörper gegen verschiedene Epitope auf dem S-Protein und dem Nukleocapsid-Protein nachweisbar sind^{46–48}. Der Titer der Antikörper, einschließlich der Titer neutralisierender Antikörper ist sehr variabel^{46–48}. Hohe Titer neutralisierender Antikörper sind nur bei einem kleinen Teil rekonvaleszenter Plasmaspender nachweisbar⁴⁶. Seydoux et al. analysierten die Spezifität der Antikörper bei einem Patienten 21 Tage nach Symptombeginn⁴⁹: Antikörper gegen die rezeptorbindende Domäne (RBD), welche die Interaktion zwischen dem S-Protein von SARS-CoV-2 und dem ACE2-Rezeptor hemmen, sind am stärksten neutralisierend. Die Mehrzahl der Antikörper gegen das S-Protein von SARS-CoV-2 binden Anti-

körper, außerhalb der rezeptorbindenden Domäne (RBD) und haben *in vitro* keine neutralisierende Wirkung⁴⁹.

Viele Frage zur humoralen Immunantwort nach einer SARS-CoV-2-Infektion, insbesondere auch zur Epitop-Spezifität und Affinität der Antikörper, zur neutralisierenden Wirkung der Antikörper *in vivo* und zur Langzeitpersistenz der induzierten Antikörper sind derzeit noch offen. Die sequentielle Untersuchung von Rekonvaleszentenplasmaspenderinnen kann zur Beantwortung dieser wichtigen Fragen zur Langzeitimmunität beitragen.

Rekonvaleszentenplasma als Therapieoption von COVID-19

Schon früh im Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie wurde Rekonvaleszentenplasma als passive Immunisierung als therapeutische Option betrachtet (**Abbildung 1**). Dies ergibt sich aus den oben dargestellten Aspekten:

- ein schwerer Verlauf der Erkrankung bei einem Teil der Patienten mit erheblicher Mortalität bei den prognostisch ungünstigen Gruppen
- keine aktive Immunisierung verfügbar
- keine etablierte zielgerichtete Therapie, welche die schweren Verläufe wesentlich beeinflusst
- anti-SARS-CoV-Antikörper, welche bei einem großen Teil der Erkrankten früh im Krankheitsverlauf auftreten

- großer Anteil der Patienten mit mildem Krankheitsverlauf und rascher kompletter Erholung, welche als Plasmaspender zur Verfügung stehen

Grundsätzlich kommen verschiedene Einsatzgebiete von Rekonvaleszentenplasma in Betracht (**Abbildung 1**):

- Behandlung von Patienten mit schwerem und lebensbedrohlichen COVID-19, da diese Patientengruppe eine schlechte Prognose hat
- Behandlung im frühen Verlauf von COVID-19, um einen Progress zu schwerem COVID-19 zu verhindern
- (Postexpositionelle) Prophylaxe bei Menschen, welche einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt waren oder welche aufgrund von Alter und anderen Erkrankungen im Falle eines COVID-19 besonders gefährdet wären

Im Folgenden konzentrieren wir uns auf die Behandlung von Patienten mit schweren Fällen. Hierzu sind bisher die meisten Daten verfügbar.

Das Prinzip einer passiven Immunisierung erscheint überzeugend. Die theoretischen Überlegungen zum Wirkmechanismus ersetzen jedoch nicht den Nachweis in einer randomisierten klinischen Prüfung. Offene Fragen sind die Effektivität der Antikörper *in vivo*, die Pharmakokinetik der transfundierten Antikörper und die Bedeutung der erheblichen Variabilität der Immunreaktion der

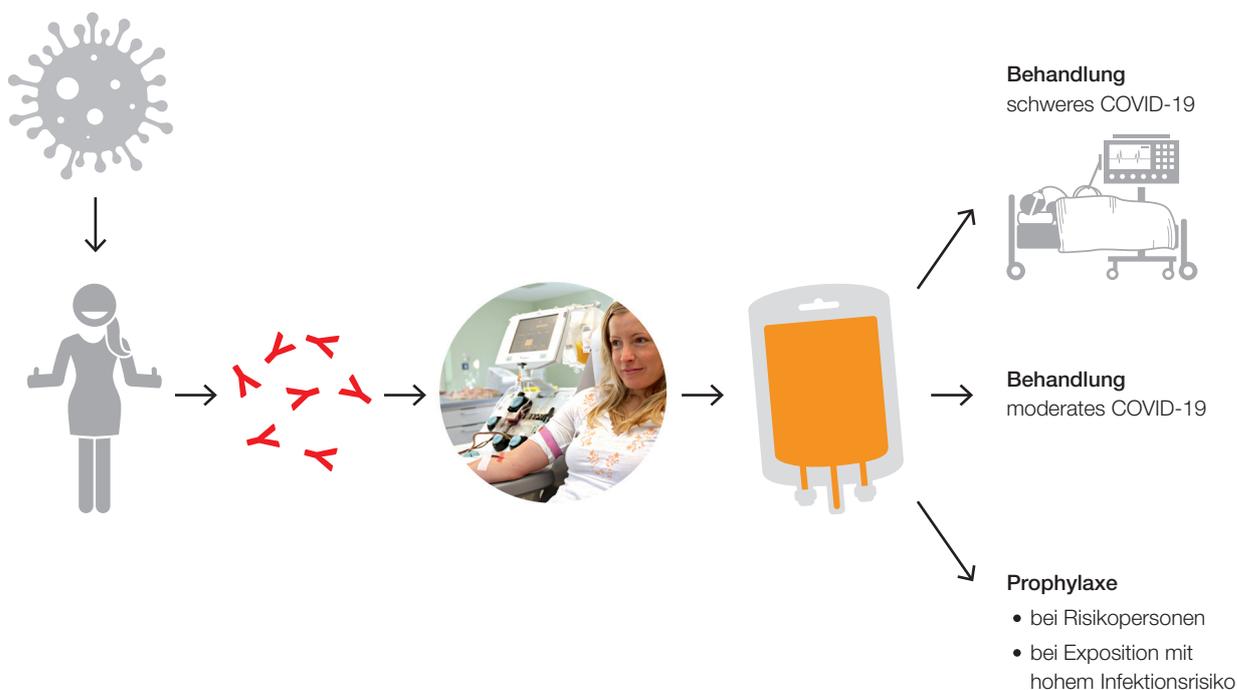


Abbildung 1: Prinzip der Rekonvaleszentenplasma-Anwendung: Gewinnung von neutralisierenden Antikörpern von Patienten nach Genesung von COVID-19 durch Plasmapherese; therapeutischer oder prophylaktischer Einsatz der Antikörper im Plasma.

rekonvaleszenten Spender für die klinische Wirksamkeit des Plasmas. Insbesondere müssen mögliche unerwünschte Wirkungen von Rekonvaleszentenplasma in Betracht gezogen werden. Neben TACO und TRALI als bekannte unerwünschte Wirkungen von Plasma können auch mögliche unerwartete unerwünschte Wirkungen im Kontext einer viralen Infektion bedacht werden: Eine Antikörper-vermittelte Virusaufnahme in die Zelle könnte zu einer Verschlechterung führen ("Antibody-dependent enhancement"; ADE). Bei Dengue-Virus-Infektionen ist ein ADE-Phänomen für den Krankheitsverlauf bei Reinfektionen wesentlich⁵⁰. Auch bei Coronaviren wurde *in vitro* eine Antikörper-abhängige Virusaufnahme gezeigt⁵¹. Ob dies klinisch relevant ist, kann derzeit noch nicht beurteilt werden⁵². Die Infusion von gereinigtem Anti-Spike-Protein IgG hat in einem Tiermodell einer SARS-CoV-2-Infektion zu einer Verschlechterung der Lungenpathologie geführt. Wesentlich hierfür war eine Modulation der Makrophagenfunktion hin zu pro-inflammatorischer Aktivität mit vermehrter Interleukin-8-Produktion⁵³. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass schweres COVID-19 durch eine Hyperinflammation und eine erhöhte Rate thrombotischer Komplikationen charakterisiert ist (siehe Beitrag „Gerinnungsstörungen bei COVID-19“ in diesem Heft, S.15). Es muss sorgfältig beobachtet werden, ob die Transfusion von Komplement- und Gerinnungsfaktoren im Plasma in dieser spezifischen pathophysiologischen Konstellation die Hyperinflammation und das Thromboserisiko erhöht hat⁵². Aus den bislang vorliegenden Studien bei SARS-CoV-2 wurden jedoch solche unerwünschten Wirkungen bei der Gabe von Rekonvaleszentenplasma nicht beobachtet (siehe nachfolgend Literaturübersicht, **Tabelle 2**). Es muss auch berücksichtigt werden, dass bei den mit Plasma behandelten Patienten selbst teilweise bereits endogene Titer neutralisierender Antikörper vorhanden sind.

Kurzum, sowohl bzgl. Wirkungen als auch unerwünschten Wirkungen sind klinische Studien erforderlich. Nachfolgend geben wir eine kurze Übersicht über die Studien zu Rekonvaleszentenplasma bei anderen viralen Erkrankungen und dann eine Zusammenfassung der derzeit verfügbaren Daten bei COVID-19.

ERFAHRUNGEN MIT REKONVALESCENTENPLASMA BEI ANDEREN VIRALEN PANDEMIEN – VOR SARS-COV-2

Rekonvaleszentenplasma wurde bei früheren Pandemien durch Viren eingesetzt (Influenza (H5N1, H1N1), Ebola, SARS, MERS)^{54–63}. Mair-Jenkins et al. werteten in einer

Metaanalyse 32 Studien mit Rekonvaleszentenplasma bei SARS oder schwerer Influenza aus⁵⁴. Eine explorative post-hoc-Analyse zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität der Patienten mit Rekonvaleszentenplasmabehandlung im Vergleich zu den Kontrollen (Odds ratio 0,25; 95 % Konfidenzintervall 0,14 bis 0,45)⁵⁴. In einer aktuellen Meta-Analyse kommen Sun et al.⁶⁴ zu vergleichbaren Ergebnissen: Das Mortalitätsrisiko in den Patientengruppen, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten, war signifikant niedriger (Odds Ratio 0,32, 95 %-Konfidenzintervall 0,19–0,52, $p < 0,001$)⁶⁴. Die in diese Metaanalysen eingeschlossenen Studien waren jedoch nicht randomisiert^{54,64}.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektionen war die Mortalität in der Rekonvaleszentenplasmagruppe signifikant geringer (Verringerung des Mortalitätsrisikos um 23 %, 95 % Konfidenzintervall 6–42 %) ⁵⁶. In weiteren Studien wurde eine Reduktion des Mortalitätsrisikos zwischen 7 % und 23 % berichtet^{54–61}. Patienten, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten, wurden früher aus der stationären Therapie entlassen^{55–57}. Eine Studie bei SARS berichtete, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Einlassung bis Tag 22 nach Klinikaufnahme in der Rekonvaleszentenplasmagruppe um 54 % höher war (95 %-Konfidenzintervall: 25 % bis 85 %) ⁵⁶. Ein früher Beginn der Rekonvaleszentenplasma-Therapie scheint vorteilhaft zu sein⁵⁷. In den Studien bei SARS-Patienten führte die Plasmatherapie bei den Empfängern zu einem messbaren Anstieg der antiviralen Antikörper⁶¹. Nach Plasmagabe kam es zu einer raschen Reduktion der Viruslast im Respirationstrakt.

Diese Studien gaben Hinweise, dass eine Rekonvaleszentenplasma-Therapie zu einer Reduktion der Viruslast, zu einer rascheren Erholung mit früherer Entlassung aus stationärer Behandlung und zu einer Verringerung der Mortalität führen kann⁵⁴. Die Qualität der Studien war niedrig und es bestand ein erhebliches Risiko der Verzerrung⁵⁴. Die Plasmagabe hing in diesen Studien meist von der Entscheidung des Behandlungsteams und der Verfügbarkeit von Rekonvaleszentenplasma ab. In den Studien zu SARS waren Zeitpunkt und Sammelvolumen der Plasmapheresen und die Antikörper-Titer sehr heterogen^{56–58,61}. Auch Zeitpunkt und Dosis der Plasmabehandlung variierten erheblich. In 22 Berichten zur Therapie von viralen schweren respiratorischen Erkrankungen (SARS, Influenza A (H1N1) pdm09, Spanische Grippe (H1N1) und Vogelgrippe (H5N1)) betrug das mediane Plasmavolumen 290 ml (25./75.th Perzentile: 115 ml / 500 ml; min/max: 15 ml / 1.500 ml)⁵⁴ (**Tabelle 1**).

Infektion	Dosis (ml) pro Transfusion	Dosis (ml) kumulativ	Dosis (ml) Bereich	Klinischer Verlauf	Autor	Jahr
SARS-CoV	50		50	geringere Mortalität in der Rekonvaleszentenplasmagruppe (7 % vs. 0 %)	Zhou et al. ⁵⁵	2003
SARS-CoV	250	250	250	Überleben; Fallbericht	Kong et al. ⁹²	2003
SARS-CoV	200	200	200	Überleben; Fallbericht	Wong et al. ^{60,93}	2003
SARS-CoV		200–400	200–400	in der Rekonvaleszentenplasmagruppe an Tag 22 höherer Anteil an überlebenden und entlassenen Patienten (74 % vs. 19 %), geringere Mortalität	Soo et al. ⁵⁶	2004
SARS-CoV		279	160–640	in der Rekonvaleszentenplasmagruppe an Tag 22 höherer Anteil an überlebenden und entlassenen Patienten (58 % vs. 16 %)	Cheng et al. ⁵⁷	2005
SARS-CoV	500	500	500	Überleben, Abfall der Viruslast unmittelbar nach Plasmatransfusion	Yeh et al. ⁶¹	2005
Influenza H5N1	100	500	100	Überleben, Fallbericht	Kong et al. ⁹⁴	2006
Influenza H5N1	200	600	200	0/2 Todesfälle in der Plasmagruppe; 17/24 Todesfälle in der Kontrollgruppe	Yu et al. ⁹⁵	2008
Influenza H5N1	200	600	200	Überleben, Fallbericht	Zhou et al. ⁹⁶	2007
Influenza H5N1	600	600	600	Überleben, Fallbericht	Zhang et al. ⁵⁴	2009
Influenza H1N1	500	500	500	0/3 Todesfälle in der Plasmagruppe, 1/3 Todesfälle in der Kontrollgruppe	Chan et al. ⁹⁷	2010
Influenza H1N1	400	400	400	Überleben, Fallbericht	Wiesneth et al. ⁹⁸	2010
Influenza H1N1	500	500	500	Höherer Anteil an überlebenden Patienten in der Rekonvaleszentenplasmagruppe (80 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (45 %), OR (0,2, 95 % CI: 0,06–0,69).	Hung et al. ⁹⁹	2011
Influenza H1N1	200	200	200		Sang et al. ⁵⁴	2011

Tabelle 1: Studien zu Rekonvaleszentenplasma zur Therapie akuter, schwerer viraler respiratorischer Infektionen: Plasmadosierung und klinischer Effekt.

STUDIEN ZU REKONVALESZENTEN-PLASMA BEI SARS-COV-2: ERSTE PUBLIZIERTE STUDIEN

Pilotstudien und Fallserien

Inzwischen sind mehrere Pilotstudien und Fallserien zur Behandlung von schwerkranken COVID-19-Patienten mit Rekonvaleszentenplasma publiziert (**Tabelle 2**)^{65–71}.

In der Studie von Shen et al.⁶⁵ wurden fünf Patienten mit schwerem COVID-19 berichtet. Alle Patienten waren intubiert und mechanisch beatmet. Sie erhielten neben supportiver Therapie und Rekonvaleszentenplasma auch

Lopinavir/Ritonavir und Methylprednisolon (alle Patienten) und Interferon- α -1b (drei Patienten) und weitere antivirale Substanzen (drei Patienten). Rekonvaleszentenplasma wurde in einer Dosis von 400 ml zwischen Tag zehn und Tag 22 (Median 20 Tage) nach Klinikaufnahme verabreicht⁶⁵. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen berichtet. Die Viruslast in nasopharyngealen Proben sank ab und bis Tag zwölf nach Plasmagabe wurde die SARS-CoV-2-PCR bei allen Patienten negativ. Innerhalb von drei Tagen entfieberten vier der fünf Patienten. Nach Plasmagabe sanken die Spiegel der zuvor stark erhöhten Inflammationsmarker C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin und Interleukin-6 (IL-6)

bei den meisten Patienten ab. Der „Sequential Organ Failure Score“ (SOFA) sank von 2–10 (Median 3) vor Transfusion auf 1–4 (Median 2) an Tag zwölf nach Plasmagabe. Der Horowitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) stieg von 172–276 (Median 205) vor Transfusion auf 284–366 (Median 322) an Tag zwölf nach Plasmagabe. Alle Patienten hatten eine schwere COVID-19-Pneumonie, deren radiologische Charakteristika sich bis zum Tag drei nach Plasmagabe bei allen Patienten besserten. Drei Patienten konnten extubiert werden und bei einem Patienten konnte die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) beendet werden⁶⁵. Die Patienten hatten bereits vor der Plasmagabe neutralisierende Antikörper-Titer zwischen 40 und 160. Die Titer stiegen auf 80 bis 320 am Tag 1 sowie 160 bis 480 am Tag 7 nach Plasmagabe.

In der Pilotstudie von Duan et al.⁶⁶ wurden zehn Patienten mit schwerem COVID-19 behandelt. Drei Patienten waren mechanisch beatmet, fünf benötigten zusätzlichen Sauerstoff. Auch in dieser Pilotstudie erhielten die Patienten neben supportiver Therapie weitere Therapien, u. a. Methylprednisolon (sechs Patienten), Arbidol (neun Patienten), Interferon- α (zwei Patienten) und verschiedene weitere antivirale Substanzen, u. a. Ribavirin und Remdesivir (fünf Patienten). Rekonvaleszentenplasma wurde in einer Dosis von 200 ml im Zeitfenster zwischen 11 und 20 Tagen (Median 16,5 Tage) nach Symptombeginn verabreicht⁶⁶. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen berichtet. Vor Plasmagabe waren noch sieben Patienten SARS-CoV-2 PCR-positiv. Sechs der sieben vor Plasmagabe noch PCR-positive Patienten wurden bis zum Tag 6 negativ. Die klinischen Symptome (Fieber, Husten, Atemnot) besserten sich bei allen zehn Patienten innerhalb von ein bis drei Tagen nach Plasmatransfusion. Die Lymphozytopenie besserte sich bei sieben der zehn Patienten nach Plasmagabe mit einem Anstieg von $0,65 \times 10^9/\text{L}$ auf $0,76 \times 10^9/\text{L}$ und die zuvor erhöhten CRP-Werte sanken ab. Die arterielle Sauerstoffsättigung stieg an (SaO_2 von Median 93 % auf 96 %). Die radiologischen Veränderungen durch die COVID-19-Pneumonie besserten sich innerhalb von sieben Tagen nach Plasmatransfusion in unterschiedlichem Ausmaß. Zwei der drei mechanisch beatmeten Patienten konnten extubiert werden und bei je einem Patienten konnte die zusätzliche Sauerstoffgabe reduziert bzw. eingestellt werden⁶⁶. Bei fünf Patienten stieg nach Plasmagabe der Titer neutralisierender Antikörper auf 640 an. Fünf Patienten hatten bereits vor Plasmatransfusion einen Titer von 640, welcher im Verlauf stabil blieb⁶⁶.

In einer Studie von Zeng et al.⁶⁷ erhielten sechs Patienten mit COVID-19 und respiratorischer Insuffizienz eine

Rekonvaleszentenplasma-Therapie⁶⁷. Es wurden 21,5 Tage (Median) nach PCR-Bestätigung der SARS-CoV-2-Infektion im Median 300 ml Plasma verabreicht. Innerhalb von drei Tagen nach Plasmagabe wurden alle Patienten in der PCR negativ. Fünf der sechs Patienten verstarben im weiteren Verlauf⁶⁷.

Zhang et al.⁶⁸ berichten über vier Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz, zwei davon mit ECMO-Behandlung, welche neben anderen Therapien (Kortikosteroide, Kombination verschiedener antiviraler Substanzen) als ultima ratio auch Rekonvaleszentenplasma erhielten (Dosis zwischen 200 ml und 2.400 ml). Auch bei diesen Patienten sank die Viruslast nach Plasmagabe rasch ab und alle Patienten überlebten⁶⁸.

Xia et al.⁶⁹ verglichen die Verläufe bei 1.430 Patienten in Wuhan, welche Standardbehandlung erhielten mit 138 Patienten, welche im Median 45 Tage nach den ersten Symptomen ABO-kompatibles Rekonvaleszentenplasma erhielten (Dosierung 200–1.200 ml). Es handelt sich jedoch nicht um eine randomisierte Studie⁶⁹. 80 % der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Plasmagabe noch PCR-positiv waren, wurden innerhalb von 14 Tagen negativ. Die Mortalität in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe betrug 2,2 %, in der Kontrollgruppe 4,1 %⁶⁹. Von den Patienten in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe, welche zum Zeitpunkt der Plasmagabe noch nicht auf Intensivstation behandelt wurden, mussten 2,4 % im weiteren Verlauf auf eine Intensivstation verlegt werden. In der Kontrollgruppe benötigten 5,1 % der Patienten intensivmedizinische Therapie. 70 % der Patienten in der Plasmagruppe, welche eine respiratorische Insuffizienz aufwiesen, besserten sich und benötigten innerhalb von sieben Tagen nach Plasmagabe keinen zusätzlichen Sauerstoff mehr. Radiologische Veränderungen der Lunge besserten sich bei 77 % der Patienten innerhalb von 14 Tagen nach Plasmagabe⁶⁹. Im Vergleich der Charakteristika der Patienten mit bzw. ohne Besserung nach Rekonvaleszentenplasma-Therapie zeigten sich einige signifikante Korrelationen: Die Patienten mit Besserung nach Plasmatherapie hatten einen höheren relativen Lymphozytenanteil und niedrigeren relativen Neutrophilenanteil und niedrigere Konzentrationen von CRP, Procalcitonin, LDH, Brain Natriuretic Protein (BNP), Harnstoff und Glucose. Die Zeit bis zur klinischen Besserung war signifikant länger bei der Patientengruppe, welche das Rekonvaleszentenplasma später als sieben Wochen nach Symptombeginn erhalten hatten⁶⁹.

Neutralisierende Antikörper gegen das S-Protein und die RBD stiegen nach Plasmagabe an und es bestand

Patientenzahl (n)	Plasmavolumen (ml)	Zeitpunkt Plasmagabe (Tage)	Viruselimination (n/n)
5	400	20 (Median) nach Klinikaufnahme	5/5
10	200	16,5 (Median) nach Symptombeginn	7/7*
6	300 (Medium)	21,5 (Median) nach pos. PCR	6/6
4	100, 200, 2.400, 300	11, 14, 18, 18 Tage nach Klinikaufnahme	4/4
138	200–1.200	45 (Median) nach Symptombeginn	20/25*
46	250–300 (24 Pat. 1 x, 21 Pat. 2 x, 1 Pat. 3 x)	14 Tage nach Symptombeginn	46**
31	n. b.	n. b.	n. b.
26	200	14 (Median) nach Klinikaufnahme	n. b.
25	300	10 Tage (Median) nach Symptombeginn	n. b.
6	200	38 Tage (Median) nach Klinikaufnahme	5/6
6	200 (3 Pat. 1 x, 1 Pat. 2 x, 2 Pat. 3 x)	18 Tage (Median) nach Klinikaufnahme	5/6

Tabelle 2: Pilotstudien und Fallserien zu Rekonvaleszentenplasma bei COVID-19 (Stand 19.07.2020)

* ein Teil der Patienten in der Studie war schon vor Plasmagabe PCR-negativ

** Tag sieben waren alle Patienten PCR-negativ. Anteil der Patienten mit Virusnachweis zum Zeitpunkt der Plasmatherapie nicht berichtet.

n. b.: nicht berichtet

	Klinische Besserung	Überleben	Schwere oder unerwartete unerwünschte Wirkungen	Autor	Jahr
	ja Hyperinflammation Symptome 3/5 extubiert	5/5	nein	Shen et al. ⁶⁵	2020
	ja Hyperinflammation Symptome 5/10 extubiert bzw. kein zusätzlicher O ₂	10/10	nein	Duan et al. ⁶⁶	2020
	nein	1/6	n. b.	Zeng et al. ⁶⁷	2020
	ja	4/4	nein	Zhang et al. ⁶⁸	2020
	ja 70 % weniger Atmungsunterstützung Radiologische Veränderungen Lunge gebessert	97,8 %	nein	Xia et al. ⁶⁹	2020
	ja 23 % radiologische Besserung 3/7 extubiert 25/30 Entwöhnung von Atmungsunterstützung	43/46 (Tag 7 nach Plasma)	5	Perotti et al. ^{72,73}	2020
	ja Weniger Atmungsunterstützung	16/16 schweres COVID-19 11/15 lebensbedrohliches COVID-19	nein	Hartmann et al. ⁷⁰	2020
	? Keine signifikante Veränderung bei Inflammationsmarkern, SaO ₂	9/9 ohne Beatmung 11/17 mit Beatmung	nein	Erkurt al al. ⁷¹	2020
	ja 76 % der Pat. Besserung um mindestens 1 Punkt in WHO Skala 14 Tage nach Plasmagabe	24/25	nein	Salazar et al. ⁷⁴	2020
	ja Hyperinflammation Radiologische Veränderung PaO ₂ /FiO ₂ -Quotient	6/6	nein	Jin et al. ⁷⁵	2020
	ja Symptome Radiologische Veränderungen	6/6	nein	Ye et al. ⁷⁶	2020

eine Korrelation zwischen der Antikörperkonzentration in den Rekonvaleszentenplasmen und dem Anstieg bei den Empfängern. Es fand sich eine Tendenz für besseren Verlauf nach Plasmatherapie bei den Patienten, welche Plasmen mit höherer Konzentration an neutralisierenden Antikörpern erhalten hatten (nicht signifikant)⁶⁹.

Perotti et al.^{72,73} behandelten 46 Patienten mit COVID-19 und moderatem bis schweren ARDS mit ein bis drei Transfusionen von Rekonvaleszentenplasma (250–300 ml). Primärer Endpunkt war die Mortalität sieben Tage nach Plasmagabe. Drei Patienten verstarben innerhalb dieses Zeitraums. CRP, Ferritin und LDH-Werte sanken um 60 %, 26 % bzw. 20 %, die Lungenfunktion (PaO₂/FiO₂) besserte sich bei den überlebenden Patienten. Bei 23 % der Patienten besserten sich die radiologischen Zeichen des ARDS. Drei von sieben intubierten Patienten konnten extubiert werden. Bei 26 von 30 Patienten mit sonstiger Atmungsunterstützung konnte diese reduziert werden^{72,73}.

Hartman et al.⁷⁰ behandelten 31 Patienten mit schwerem und lebensbedrohlichem COVID-19 mit Rekonvaleszentenplasma. In der Mehrzahl der Patienten besserte sich die respiratorische Funktion ab etwa sieben Tage nach Plasmagabe. Alle 16 Patienten mit schwerem COVID-19 und 11/15 (73 %) der Patienten mit lebensbedrohlichem COVID-19 überlebten⁷⁰.

Erkurt et al.⁷¹ berichteten über 26 Patienten mit schwerem COVID-19, welche 200 ml Plasma im Mittel 14 Tage

nach Klinikaufnahme erhielten. Außerdem wurden die Patienten mit Hydroxchloroquin, Azithromycin und Favipiravir behandelt. Im Vergleich unmittelbar vor und sieben Tage nach Plasmagabe zeigte sich keine signifikante Veränderung inflammatorischer Parameter (CRP, Ferritin, LDH, Lymphozytenzahl) und der Sauerstoffkonzentration. Sechs von 17 Patienten, welche mechanische Beatmung erhielten, verstarben. Alle neun Patienten mit respiratorischer Insuffizienz ohne Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung überlebten⁷¹.

Salazar et al.⁷⁴ behandelten 25 Patienten mit schwerem oder lebensbedrohlichem COVID-19. Der primäre Endpunkt war Sicherheit der Plasmatherapie, der sekundäre Endpunkt der klinische Status 14 Tage nach Plasmagabe. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen der Plasmagabe beobachtet. Der klinische Status hatte sich nach 14 Tagen bei 76 % der Patienten mindestens um einen Punkt in der WHO Skala gebessert und elf der 19 gebesserten Patienten konnten entlassen werden⁷⁴.

Jin et al.⁷⁵ berichten über sechs Patienten, welche 200 ml Rekonvaleszentenplasma erhielten. Danach trat eine Besserung der Symptomatik, der radiologischen Lungenveränderungen und des Horowitz-Quotienten PaO₂/FiO₂ ein. Die erhöhten Werte der inflammatorischen Parameter CRP und Interleukin-6 sanken deutlich⁷⁵. Ähnliche Besserungen berichten Ye et al. bei sechs weiteren Patienten⁷⁶.

Eine Kasuistik berichtete über rasche Viruselimination und günstigen Verlauf nach Rekonvaleszentenplasma

Schwere unerwünschte Wirkungen:	berichtet	Zusammenhang*	Häufigkeit
Transfusionsreaktionen			
Mortalität innerhalb von 4 h nach Plasmagabe	63	13	0,06 %
TACO	37	37	0,18 %
TRALI	20	20	0,10 %
schwere allergische Transfusionsreaktion	26	26	0,13 %
SAE-Berichte bis Tag 7			
thrombotische/thromboembolische Ereignisse	87	32	0,16 %
anhaltende Hypotension**	406	54	0,27 %
kardiale Ereignisse ***	643	74	0,37 %

Tabelle 3: Schwere unerwünschte Wirkungen (SAE) bei Patienten mit schwerem COVID-19 und Rekonvaleszentenplasma-Therapie im Rekonvaleszentenplasma Early Access Programm (EAP) in den USA (n = 20.000) (Joyner et al., 2020)

* Zusammenhang mit Plasmatransfusion angenommen

** Hypotension, welche Einsatz von Vasopressoren erforderte

*** Vorhof- oder Kammerflimmern, behandlungsbedürftige Arrhythmie oder Herzstillstand

TACO: Transfusions-assoziierte Volumenüberladung

TRALI: Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz

	Rekonvaleszenten-plasma-Gruppe n = 52	Kontrollgruppe n = 51	p-Wert
Primärer Endpunkt			
Zeit bis zur klinischen Besserung (Tage)	28	unbestimmt	0,26
Anteil der Patienten mit klinischer Besserung (%)			
- nach 7 Tagen	9,6	9,8	0,97
- nach 14 Tagen	32,7	17,6	0,08
- nach 28 Tagen	51,9	43,1	0,37
Sekundäre Endpunkte			
Tag-28-Mortalität (%)	15,7	24,0	0,30
Zeit von Randomisation bis Entlassung (Tage)	28	unbestimmt	0,12
SARS-CoV-2 PCR negativ (Anteil; %)			
- nach 24 h	44,7	15,0	0,003
- nach 48 h	68,1	32,5	0,001
- nach 72 h	87,2	37,5	< 0,001

Tabelle 4: Primäre und sekundäre Endpunkte einer randomisierten Studie von Rekonvaleszentenplasma im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei schwerem oder lebensbedrohlichen COVID-19⁹⁰

bei einem Patienten mit Lymphom und Bendamustin und Rituximab-Therapie, der zuvor einen prolongierten Verlauf eines COVID-19 hatte⁷⁷. Auch bei einem Patienten mit Agammagobulinämie mit schwerem COVID-19 und stagnierendem Verlauf über 40 Tage kam es innerhalb von sieben Tagen nach Gabe von 200 ml Rekonvaleszentenplasma zu einer raschen klinischen Besserung⁷⁸. Weitere Kasuistiken berichten ebenfalls positive Verläufe^{79–86}.

In den USA wurde im März 2020 von der FDA ein nationales, multizentrisches „early access“ Programm (EAP) zur Behandlung von Patienten mit schwerem oder lebensbedrohlichen COVID-19 mit Rekonvaleszentenplasma initiiert⁸⁷. Zwischen dem 3. April 2020 und 11. Juni 2020 wurden über 30.000 Patienten in dieses EAP aufgenommen und knapp 22.000 erhielten Rekonvaleszentenplasma. Ein Bericht über die Sicherheit der Anwendung bei den ersten 20.000 behandelten Fällen zeigte ein niedrige Inzidenz schwerer unerwünschter Wirkungen⁸⁷. **Tabelle 3** fasst Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen zusammen. Die thrombotischen und kardialen Ereignisse wurden als Komplikation der SARS-CoV-2-Infektion und nicht der Plasmagabe bewertet. Die 7-Tage-Mortalität der behandelten Patienten war 8,6 % und war höher bei Patienten, welche intensivmedizinisch behandelt wurden (12,1 % vs. 6,1 %) oder mechanische Beatmung benötigten (12,1 % vs. 6,2 %).

Diese Ergebnisse aus unkontrollierten Studien zeigen keine Hinweise, dass sich Art und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Plasma in der Indikation COVID-19 von dem bekannten Sicherheitsprofil aus der Anwendung in anderen Indikationen unterscheiden^{65–68,70,71}. Auch wenn in den Fallberichten und Pilotstudien über eine positive Entwicklung der Patienten nach Plasmatransfusion berichtet wird, kann daraus keine Wirksamkeit von Rekonvaleszentenplasma abgeleitet werden. Die Plasmagabe erfolgte in diesen Studien in der Mehrzahl der Fälle spät im Krankheitsverlauf, die Dosierung des Plasmas war heterogen und eher niedrig und die Patienten erhielten eine Reihe weiterer Therapien^{65–67,69,71}. Somit bleibt offen, ob der natürliche Verlauf der Infektion und die anderen Therapien alleine zum gleichen Ergebnis geführt hätten – auch ohne Rekonvaleszentenplasma.

Fall-Kontroll-Studien und randomisierte Studien

In einer „matched control“-Studie wurden 39 Patienten mit schwerem COVID-19, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten mit 156 retrospektiv ausgewählten Kontrollen verglichen, welche in den wesentlichen prognostischen Merkmalen übereinstimmten⁸⁸. Die Plasmagruppe erhielt zwei Transfusionen mit je ca. 250 ml Plasma. Das mediane Intervall zwischen Krankenhausaufnahme und Plasmagabe betrug vier Tage⁸⁸. Die Mortalität betrug in der Plasmagruppe 12,8 % und in der Kontrollgruppe 24,4 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war

in der Plasmagruppe signifikant besser ($p = 0,039$ im log-rank Test). In einer multivariaten Analyse war die Plasmatransfusion mit besserem Überleben in der Gruppe der nicht-intubierten Patienten assoziiert (Hazard Ratio 0,19, $p = 0,015$)⁸⁸.

Abolghasemia et al.⁸⁹ verglichen 115 Patient mit schwerem COVID-19, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten mit 74 Patienten in der Kontrollgruppe ohne Plasma⁸⁹. Die Studie war nicht randomisiert. Die Entscheidung für die Plasmatherapie trafen die behandelnden Ärzte. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten mit milderer Manifestation von COVID-19 und ohne Verfügbarkeit von ABO-kompatiblen Plasma innerhalb von drei Tagen nach Klinikaufnahme. Die Plasmadosis betrug 500 ml. Falls nach 24 Stunden keine Besserung eintrat, wurde eine weitere 500 ml-Dosis verabreicht. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (9,5 Tage vs. 12,9 Tage; $p = 0,002$). Der Anteil der Patienten, welche intubiert wurden, war in der Plasmagruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (7 % vs. 20 %; $p = 0,006$)⁸⁹. Die Mortalität unterschied sich nicht signifikant (14,8 % vs. 24,3 %; $p = 0,09$)⁸⁹.

Die erste randomisierte Studie mit Rekonvaleszentenplasma bei schwerem und lebensbedrohlichem COVID-19 wurde aus Wuhan berichtet⁹⁰. Schweres COVID-19 war definiert als respiratorische Insuffizienz oder Hypoxämie und lebensbedrohliches COVID-19 als Schock, Organversagen oder mechanische Beatmung. Es sollten 200 Patienten rekrutiert werden. Die Studie wurde nach 103 Patienten vorzeitig abgebrochen, da es durch die kontaktreduzierenden Maßnahmen in Wuhan keine neuen Fälle mehr gab⁹⁰. Im Median vergingen zwischen Symptombeginn und Randomisation 30 Tage. Die Patienten wurden 1:1 zwischen einer Kontrollgruppe ($n = 51$) und einer Plasmagruppe ($n = 52$) randomisiert. Das mediane Plasmavolumen betrug 200 ml (Interquartilbereich: 200–300 ml) und 96 % der Patienten erhielten nur eine Plasmatransfusion. Wesentliche Ergebnisse der Studie sind in **Tabelle 4** zusammengefasst. In der Plasmagruppe waren 87 % der Patienten nach 72 Stunden SARS-CoV-2 PCR-negativ. In der Kontrollgruppe betrug dieser Anteil 38 %. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur klinischen Besserung innerhalb von 28 Tagen, welche als Verbesserung um mindestens 2 Punkte in einer 6-Punkte-Skala zur Klassifikation von COVID-19 definiert war. Der Anteil der Patienten mit klinischer Besserung innerhalb der ersten 28 Tage war in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Plasmagruppe 52 %, Kontrollgruppe 43 %; Hazard Ratio 1,4 [95 %-Konfidenzinter-

vall 0,79–2,49; $p = 0,26$)⁹⁰. Auch in den sekundären Endpunkten Tag-28-Mortalität, Zeit zwischen Randomisation und Tod sowie Zeit zwischen Randomisation und Entlassung unterschieden sich die Gruppen nicht. In einer post-hoc-Analyse wurden die Patienten schwerer bzw. lebensbedrohlicher separat analysiert. Dabei war die Zeit bis zur klinischen Besserung bei den Patienten mit schwerem bzw. lebensbedrohlichen COVID-19 in der Plasmagruppe signifikant kürzer (13 Tage vs. 19 Tage, $p = 0,03$)⁹⁰. Nach den Plasmatransfusionen traten in zwei Fällen unerwünschte Reaktionen auf.

Dies ist eine wichtige Studie. Eine Wirksamkeit im Sinne des primären Endpunktes wurde nicht gezeigt. Die post-hoc-Analyse gibt einen Hinweis auf einen möglichen klinischen Nutzen von Rekonvaleszentenplasma bei Patienten mit schwerem COVID-19. Die Interpretation muss berücksichtigen, dass die Studie bei der Hälfte der geplanten Fallzahl vorzeitig abgebrochen wurde – somit die Fallzahl eventuell zu niedrig war, um einen klinisch relevanten Unterschied zu erkennen. Das Intervall zwischen Symptombeginn und Randomisation war lang (30 Tage). Die Plasmatherapie kam – insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit lebensbedrohlicher Erkrankung – eventuell zu spät. In beiden Gruppen war Standardtherapie erlaubt, welche allerdings nicht protokolliert wurde. Schließlich wurden im Median nur 200 ml Plasma appliziert.

Zwischenbilanz:

Wo steht die Rekonvaleszentenplasma-Therapie von COVID-19 Mitte Juli 2020?

Es gibt sehr viele Studienaktivitäten. Die bisher veröffentlichten Daten zeigen keine Signale für eine ungewöhnliche Häufung von unerwünschten Wirkungen, welche von der Anwendung von Plasma in anderen Indikationen bekannt sind. Auch gibt es keine Signale für unerwartete unerwünschte Wirkungen, welche in dem spezifischen pathophysiologischen Kontext von SARS-CoV-2 auftreten.

Die Ergebnisse der oben zusammengefassten nicht-kontrollierten Studien sind zwar vielversprechend, stellen aber keinen Wirksamkeitsnachweis dar. Die einzige bisher veröffentlichte prospektive randomisierte Studie hat den primären Endpunkt (klinische Besserung innerhalb von 28 Tagen nach Randomisation) nicht erreicht⁹⁰. Allerdings war diese Studie vorzeitig beendet worden. In einer post-hoc-Analyse wurde eine rasche Besserung nach Rekonvaleszententherapie in der Subgruppe der Patienten mit schwerem, aber nicht lebensbedrohlichem COVID-19 gezeigt⁹⁰. Dies stimmt mit den Daten einer Fall-

Kontroll-Studien überein⁸⁸. Eine erste Cochrane Analyse, welche im Juli 2020 veröffentlicht wurde, kommt zum Schluss, dass bisher noch unsicher ist, ob Rekonvaleszentenplasma einen Effekt auf die Mortalität, die Zeit bis zur klinischen Besserung hat und ob die Therapie sicher ist⁹¹.

Ausblick – weitere Studien

Eine aktuell erschienene Cochrane-Analyse wertete 20 Studien zu Rekonvaleszentenplasma-Therapie von COVID-19 aus, in welche 5.443 Patienten eingeschlossen worden waren, davon erhielten 5.211 Patienten Rekonvaleszentenplasma. Dies verdeutlicht, dass nun insbesondere randomisierte Studien mit Kontrollgruppen benötigt werden, um die vielen weiterhin offenen Fragen zu beantworten. Neben der in den meisten Studien fehlenden Kontrollgruppen gibt es weitere Limitationen:

- Plasma wurde meist niedrig dosiert (meist nur 200–300 ml, siehe **Tabelle 2**) und meist nur einmalig appliziert.
- Plasma wurde meist spät im Krankheitsverlauf appliziert (siehe **Tabelle 2**).
- Antikörper-Charakterisierung und Titer-Höhe war sehr heterogen.

Entsprechend sind randomisierte Studien Kontrollgruppen, mit vorab festgelegten Kriterien für klinische Situation und Zeitpunkt des Einsatzes und mit höheren Dosierungen von gut charakterisierten Rekonvaleszentenplasmen erforderlich. Derzeit sind 98 klinische Studien aktiv, davon 50 randomisierte Studien.

Auch in Deutschland gibt es mehrere laufende klinische Studien. Die randomisierte Studie „CAPSID“ wurde als erste Rekonvaleszentenplasmastudie bei SARS-CoV-2 in Deutschland vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt¹⁰⁰. Die Studie wird als multizentrische Studie mit vielen beteiligten Zentren in ganz Deutschland durchgeführt (EudraCT 2020-001310-38).

Die Autoren



Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
Facharzt für Transfusionsmedizin und Facharzt Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie, Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH
h.schrezenmeier@blutspende.de



Dr. med. Sixten Körper
Facharzt Transfusionsmedizin, Facharzt Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie, Abteilungsleiter Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm
s.koerper@blutspende.de



Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
Institut für Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
b.jahrsdoerfer@blutspende.de



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main
e.seifried@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de