

## Kurzbericht zum BMG-geförderten Forschungsvorhaben

Vorhabentitel	„Eine randomisierte, prospektive, offene klinische Studie mit Rekonvaleszenten-Plasma im Vergleich zur bestmöglichen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung (CAPSID)“
Schlüsselbegriffe	Schweres COVID-19, SARS-CoV-2, Rekonvaleszentenplasma,
Vorhabendurchführung	DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gemeinnützige GmbH
Vorhabenleitung	Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier & Univ.-Prof.Dr.med.Dr.h.c. Erhard Seifried Studienkoordination: Dr. med. Sixten Körper Projektmanagement: Dr. rer. nat. Thomas Appl
Autoren	Univ.-Prof.Dr.med.Hubert Schrezenmeier, Dr.med.Sixten Körper, Dr.rer.nat.Thomas Appl
Vorhabenbeginn	01.04.2020
Vorhabenende	31.08.2021

### 1. Vorhabenbeschreibung, Vorhabenziele

Eine Virusinfektion führt zur Bildung von antiviralen Antikörpern, welche im Plasma von Genesenen nachweisbar sind. Dieses Rekonvaleszentenplasma (RKP) kann an Patienten und Patientinnen mit akuter Infektion transfundiert werden und stellt eine Form der passiven Immuntherapie dar, d.h. eine Behandlung durch Übertragung von neutralisierenden Antikörpern. Basierend auf vielversprechenden Ergebnissen einer RKP-Therapie bei anderen viralen Erkrankungen, wurde daher früh während der Pandemie mit dem neuen Coronavirus SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) der Einsatz von RKP zur Behandlung von COVID-19 initiiert. Es gab am Beginn der Pandemie jedoch noch viele offene Fragen zur RKP-Therapie. Die Antragsteller hatten bereits im Februar/März 2020 die klinische Studie CAPSID konzipiert, um einige dieser Fragen zu beantworten, u.a. nach der Wirksamkeit von RKP bei Patienten mit schwerem COVID-19, der Bedeutung von Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit von RKP (u.a. Begleiterkrankungen, Entzündungsaktivität), nach der Korrelation der Menge neutralisierender Antikörper im RKP mit der Wirksamkeit sowie nach der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit RKP. Weitere Fragestellungen bezogen sich auf den zeitlichen Verlauf der Entwicklung neutralisierender Antikörper bei den Genesenen und die Optimierung der Sammlung von RKP.

### 2. Durchführung, Methodik

Die CAPSID-Studie [EudraCT 2020-001310-38; NCT04433910] ist eine randomisierte multizentrische Studie. In 13 Studienzentren wurden 106 Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19

eingeschlossen, 105 wurden randomisiert und erhielten RKP zusätzlich zur Standardtherapie (RKP-Arm; n=52) oder nur die Standardtherapie (Kontrollarm, n=53). Das mediane Alter der Studienpopulation betrug 60 Jahre; 89,5 % hatten Begleiterkrankungen, welche die Prognose von COVID-19 verschlechtern. Bei Studienaufnahme war bei 59,1 % eine zusätzliche Sauerstoffgabe oder eine nicht-invasive Beatmung und bei 34,3% eine invasive Beatmung oder extrakorporale Membran-Oxygenierung (ECMO) erforderlich. 78,9 % der Studienpopulation hatte bei Studieneinschluss bereits neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 entwickelt.

RKP wurde von 144 Rekonvaleszenten mit einem medianen Alter von 40 Jahren nach einem medianen Intervall von 97,5 Tage seit Diagnose der SARS-CoV-2-Infektion gewonnen.

### 3. Gender Mainstreaming

RKP wurde von genesenen Spenderinnen (41%) und Spendern (59%) gewonnen, welche keinen signifikanten Unterschied der SARS-CoV-2 Antikörper-Konzentration zeigten. In die CAPSID-Studie wurden 28 Patientinnen (26,7%) und 77 Patienten (73,3%) eingeschlossen. Das Geschlecht war kein signifikanter Einflussfaktor für das Erreichen der Endpunkte.

### 4. Ergebnisse, Schlussfolgerung, Fortführung

Wesentliche Ergebnisse zur Gewinnung und Charakterisierung von RKP waren (1-3):

- Die Sensitivität und Spezifität und die Korrelation verschiedener Detektionsmethoden der SARS-CoV-2 Antikörper wurde etabliert (1). Die Methoden erlauben die Bestimmung der Konzentrationen neutralisierender Antikörper (2).
- Die Antikörper-Konzentrationen der Rekonvaleszenten sind sehr variabel (2) und korrelieren nicht mit demographischen Merkmalen (Geschlecht, Alter, Gewicht, ABO-Blutgruppe) (3), sind jedoch bei der Mehrzahl der Rekonvaleszenten über mehrere Monate auch nach wiederholten Plasmaspenden nachweisbar (2;3). Die ausreichende Sammlung von RKP erwies sich –auch unter den speziellen Rahmenbedingungen der Pandemie- als sicher durchführbar (3). Die Infrastruktur für weitere RKP-Gewinnung wurde etabliert.

Wesentliche Ergebnisse aus der Anwendung von RKP in der CAPSID-Studie waren (4):

- Der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche bis Tag 21 überlebten und kein schweres COVID-19 mehr hatten (primärer Endpunkt), war in der RKP-Gruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich (43,4% vs. 32,7%,  $p=0,32$ ).
- Die Zeit bis zur klinischen Besserung, die Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 60, die Zeit bis zur Entlassung von der Intensivstation und aus dem Krankenhaus war in der RKP-Gruppe jeweils numerisch besser als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.
- In einer Subgruppenanalyse wurde die kumulative Dosis neutralisierender Antikörper im RKP ermittelt und die RKP-Gruppe in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit niedriger bzw. hoher kumulativer Menge neutralisierender Antikörper ( $\leq$  Median/ $>$ Median) („Niedrigdosis-RKP-Gruppe“ bzw. „Hochdosis-RKP-Gruppe“). In der Hochdosis-RKP Gruppe erreichten 56% den primären Endpunkt (verglichen mit 32,1 % in der Kontrollgruppe). Die Zeit bis zum Erreichen einer klinischen Besserung war in der Hochdosis-RKP-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (im Median 20 Tage vs. 66 Tage,  $p<0,05$ ), ebenso war die Zeit bis zur Entlassung von

der Intensivstation (im Median 14 Tage vs. 42 Tage,  $p=0.04$ ) und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus in der Hochdosis-RKP-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (im Median 21 Tage vs. 51 Tage,  $p=0.03$ ). Das Überleben war in Hochdosis-RKP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant besser (Überlebenswahrscheinlichkeit an Tag 60: 91.6% vs. 68.1%,  $p=0.02$ ).

Im Fazit führte die RKP-Gabe in der Gesamtpopulation mit fortgeschrittenem, schwerem COVID-19 zu keiner signifikanten Besserung. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch einen signifikanten Vorteil der Hochdosis-RKP-Gruppe, welche eine hohe kumulative Menge neutralisierender Antikörper erhalten hatte (besseres Überleben, kürzere Zeit bis zu klinischen Besserung und bis zur Entlassung von der Intensivstation bzw. aus dem Krankenhaus)(4). Als Schlussfolgerung der CAPSID-Studie – auch in Zusammenschau mit weiteren Daten aus der Literatur- ergibt sich die Empfehlung RKP möglichst hochdosiert und frühzeitig zu verabreichen - vor Einsetzen einer Immunantwort bzw. bei Patienten, welche hierzu nicht in der Lage sind.

Dies soll in einer weiteren klinischen Prüfung bestätigt werden, welche nur RKP von ausgewählten Rekonvaleszenten mit sehr hoher Konzentration neutralisierender Antikörper verwendet. Aufgrund der Signale einer rascheren Erholung in der RKP-Gruppe soll in einer verlängerten Nachbeobachtung der CAPSID-Studie die Auswirkung der RKP-Therapie auf Long-COVID-19 untersucht werden.

Ergebnisse der CAPSID-Studie wurden bisher in folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. Jahrsdorfer B, Kroschel J, Ludwig C, Corman VM, Schwarz T, Körper S, Rojewski M, Lotfi R, Weinstock C, Drosten C, Seifried E, Stamminger T, Gross HJ, Schrezenmeier H (2021) Independent Side-by-Side Validation and Comparison of 4 Serological Platforms for SARS-CoV-2 Antibody Testing. *J Infect Dis* 223: 796-801. 5926414 [pii];10.1093/infdis/jiaa656 [doi].
2. Jahrsdorfer B, Gross R, Seidel A, Wettstein L, Ludwig C, Schwarz T, Körper S, Rojewski M, Lotfi R, Weinstock C, Seifried E, Corman VM, Drosten C, Munch J, Schrezenmeier H (2021) Characterization of the SARS-CoV-2 Neutralization Potential of COVID-19-Convalescent Donors. *J Immunol* 206: 2614-2622. jimmunol.2100036 [pii];10.4049/jimmunol.2100036 [doi].
3. Körper S, Jahrsdorfer B, Corman VM, Pilch J, Wuchter P, Blasczyk R, Müller R, Tonn T, Bakchoul T, Schäfer R, Juhl D, Schwarz T, Gödecke N, Burkhardt T, Schmidt M, Appl T, Eichler H, Klüter H, Drosten C, Seifried E, Schrezenmeier H (2021) Donors for SARS-CoV-2 Convalescent Plasma for a Controlled Clinical Trial: Donor Characteristics, Content and Time Course of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 48: 137-147.
4. Körper S, Weiss M, Zickler D, Wiesmann T, Zacharowski K, ..., Seifried E, Schrezenmeier h. (2021) Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in severe COVID-19 patients. *J Clin Invest*. In press.

## 5. Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Durch die Studie wurde gezeigt, dass sowohl die Herstellung von RKP wie auch die Anwendung in der Routine durchführbar ist. Außerdem wurden Empfehlungen für die Gewinnung und Charakterisierung von RKP wie auch für die klinische Anwendung erarbeitet. Diese können sowohl bei der jetzigen Pandemie wie auch bei der Entwicklung von RKP bei weiteren Pandemien genutzt werden. Das BMG fördert ein Folgeprojekt (eCAPSID), bei dem eine verlängerte Nachbeobachtung aller überlebenden Patientinnen und Patienten und aller Spenderinnen und Spender der CAPSID-Studie erfolgt. Dadurch soll die Hypothese untersucht werden, ob die RKP-Therapie zu einer Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrades von Long COVID-19 führt. Außerdem wird bei allen Gruppen die anti-SARS-CoV-2 Immunität untersucht.