

Kurzmitteilung

Immunadsorption zur Therapie des Fatigue-dominanten Long-/Post-COVID-Syndroms

Fallserie eines standardisierten individuellen Heilversuchs

Ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten leidet nach einer SARS-CoV-2-Infektion unter einem Fatigue-dominanten Long-/Post-COVID-Syndrom. In 57 % universitär behandelten Long-/Post-COVID-Betroffenen konnten erhöhte Autoantikörper (AAK)-Spiegel gegen G-Protein-gekoppelte Neurotransmitterrezeptoren (darunter β -adrenerge und muskarinerge) nachgewiesen werden (1). Die Reduktion β -adrenerger AAK mittels Immunadsorption war bei Patientinnen und Patienten mit myalgischer Enzephalomyelitis/chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) mit einer klinischen Besserung assoziiert (2). Über soziale Medien werden zunehmend Berichte über individuelle Behandlungserfolge durch Aphereseverfahren bei Long-/Post-COVID propagiert. Fälle oder Studien mit negativen Ergebnissen erfahren jedoch deutlich seltener die notwendige Aufmerksamkeit. Angesichts der bisher unzureichenden Gesamtdatenlage fordern Fachgesellschaften eine breitere wissenschaftliche Basis, wozu wir mit dieser Fallserie beitragen möchten.

Methoden

Insgesamt wurden zehn Patientinnen und Patienten für die Durchführung von fünf Immunadsorptionsbehandlungen (innerhalb von zehn Tagen) stationär betreut. Zu den Einschlusskriterien zählten ein gesichertes Fatigue-dominantes Long-/Post-COVID-Syndrom („fatigue assessment scale“ [FAS] ≥ 22 Punkte), der Nachweis erhöhter G-Protein-gekoppelter Rezeptorautoantikörper (GPCR-AAK; $\beta_1 > 15$ U/mL; $\beta_2 > 8$ U/mL; $M_3 > 6$ U/mL; $M_4 > 10,7$ U/mL) und eine unzureichende Besserung auf konservative symptomorientierte Therapiemaßnahmen wie beispielsweise Physio-, Ergo- und Schmerztherapie sowie Rehabilitationsmaßnahmen. Ausschlusskriterien waren vorbestehende neuropsychiatrische Erkrankungen und somatische Komorbiditäten, welche die Symptomatik hinreichend erklären können. Unmittelbar vor und nach dem Behandlungszyklus erfolgte ein umfangreiches physisches und psychisches Assessment (3) sowie laborchemische Untersuchungen, welche entsprechend nach vier Wochen (Follow-up) wiederholt wurden. Die Immunadsorption wurde mittels LIFE21-Aphereseeinheit und Ig-omni 5-Adsorber (Miltenyi Biotec) durchgeführt, wobei der Austausch des doppelten Plasmavolumens pro Sitzung angestrebt wurde. Die Studienteilnehmenden erhielten zur Antikoagulation Heparin und Citrat.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorgelegt und genehmigt (2022–2779-BO).

Ergebnisse

Die Studienteilnehmenden, davon acht weiblich (80 %), waren im Median 49 Jahre alt (35 bis 54 Jahre), hatten einen medianen FAS-Score von 35 (24 bis 45 Punkte) und einen medianen Post-COVID-Syndrom-Score von 40,5 (32 bis 52 Punkte). Die mediane Zeit nach akuter COVID-19-Infektion betrug 24,5 Monate (8 bis 32 Monate). Durch das eingesetzte Immunadsorptionsverfahren gelang die quantitative Reduktion sowohl des Gesamt-IgG von im Median 9,3 auf 0,48 g/L, als auch der untersuchten GPCR-AAK (*Grafik*). Im Follow-up waren die GPCR-AAK weiterhin zum Ausgangsniveau gesenkt, jedoch zumeist erneut oberhalb des Referenzwertes nachweisbar (β_1 [8/10 Studienteilnehmenden], β_2 [9/10], M_3 [7/10] und M_4 [6/10]). Parallel dazu konnte weder nach dem Immunadsorptionszyklus noch zum Follow-up eine klinisch relevante Veränderung der psychischen und physischen Gesundheit im Vergleich zu den Initialbefunden festgestellt werden (*Tabelle*). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) und subjektive Zufriedenheit der Studienteilnehmenden verbesserte sich allenfalls marginal (*Tabelle*).

Diskussion

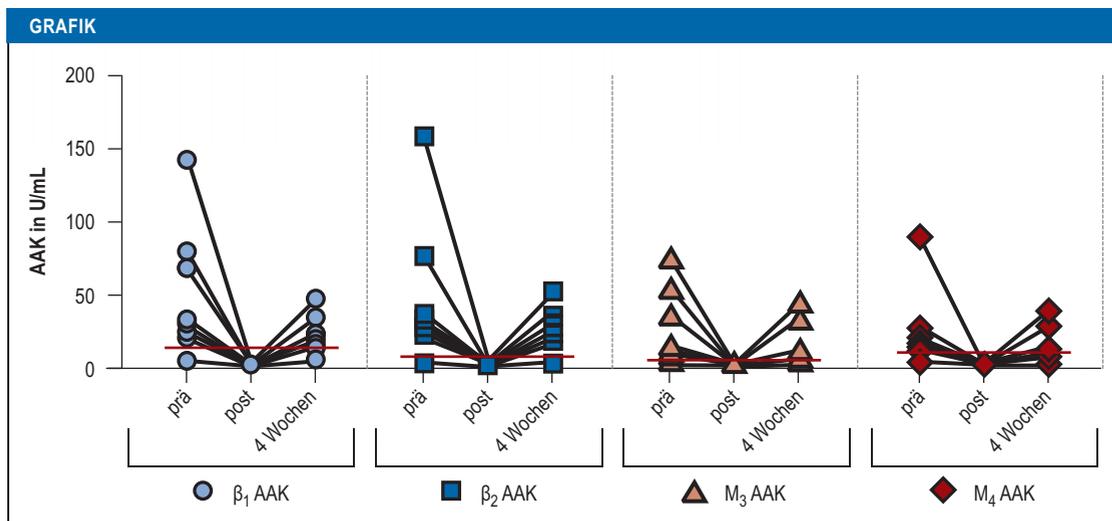
GPCR-AAK werden als potenziell zugrunde liegender Pathomechanismus des Long-/Post-COVID-Syndroms diskutiert (4). Hoberger et al. konnten in einem Einzelfall eine Verbesserung der Fatiguesymptomatik und Mikrozirkulationsstörung nach Neutra-

TABELLE

Patientencharakteristika und Veränderung im physischen und psychischen Assessment nach erfolgter Immunadsorption

	Prä	Post	4 Wochen
Post-COVID-Syndrom-Score (0–59)	40,5 [37,5; 48,8]	37 [25,6; 45]	39,3 [34,4; 41,1]
maximale Handkraft (kg)	15,9 [13,4; 35,4]	19,4 [13,8; 29,3]	21,9 [11,4; 29,9]
„sit-to-stand“-Repetitionen (x/min)	21,5 [15,5; 34,3]	23 [16,8; 29]	25 [16,5; 34]
PHQ-9 (0–27)	10 [7; 15,5]	8 [5; 11,3]	9 [6; 15,8]
FAS (5–50)	35 [29; 40,5]	33 [24,5; 41]	37 [23,8; 40,5]
Lebensqualität (EQ-5D)			
– Schmerzen	1,5 [1; 3]	2 [1,8; 3,3]	2,5 [1; 3]
– Depression	3,5 [2,8; 4]	3,5 [2,8; 4,3]	3 [2,8; 5]
– Mobilität	3 [2; 4,3]	3 [2; 4,3]	3 [1,8; 5]
– Selbstversorgung	3 [3; 4,3]	4 [2; 5]	4 [3; 5]
– Aktivität	2 [1; 3]	2 [1; 3,3]	2,5 [1,8; 3,3]
subjektive Zufriedenheit			
– mit sich selbst	2 [1,8; 3,5]	4 [2; 4,5]	2,5 [1; 3,3]
– mit Gesundheitszustand	1 [1; 1,3]	2 [1; 2]	1 [1; 2]
– mit Alltagsbewältigung	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1,5 [1; 2,3]

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilabstand) zu den Zeitpunkten vor (Prä) und nach Immunadsorption (Post) sowie vier Wochen nach Immunadsorption. Post-COVID-Syndrom-Score (NAPKON) (ein Wert $> 26,25$ entspricht einem schweren Post-COVID-Syndrom); PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; FAS, Fatigue Assessment Scale; EQ-5D, European Quality of Life 5 Dimensions – Subjektive Einschätzung der empfundenen Lebensqualität in fünf Dimensionen (Likert Skala: 5 = keine Einschränkungen bis 1 = sehr schwere Einschränkungen). Angabe der Zufriedenheit bezogen auf die eigene Gesundheit und die Fähigkeit, Alltagsaktivitäten zu bewältigen, sowie die Selbstzufriedenheit mit dem aktuellen Zustand (Likert-Skala: 5 = sehr zufrieden bis 1 = sehr unzufrieden).



Neurotransmitter-Rezeptor Autoantikörper (AAK). Höhe der G-Protein-gekoppelten Autoantikörper (β_1 , β_2 , M_3 , M_4) (Cell-Trend). Die roten Linien entsprechen den herstellereitig angegebenen Cut-off-Werten.

lisation der Autoantikörper mithilfe von BC 007 beobachten (5). Weitere Kasuistiken berichten über positive Erfolge nach Aphereseverfahren bei Long-/Post-COVID-Betroffenen. Vor diesem Hintergrund planten wir eine explorative Fallserie, um Hypothesen für eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) generieren zu können. Die insgesamt unzureichenden Therapieeffekte der vorgestellten Fallserie begründen zunächst unseren Verzicht auf eine zukünftige RCT, sollen aber einen Beitrag für die teilweise emotionale Diskussion zum Stellenwert der Immunadsorption bei Long-/Post-COVID liefern. So erscheint es uns wichtig, dass Betroffene, welche nach dieser Behandlung fragen, auch diese Ergebnisse kennen. Durch die Immunadsorption ließen sich die GPCR-AAK quantitativ effektiv, häufig bis unter die Nachweisgrenze, senken. Allerdings beobachteten wir nach einem Monat ein Reboundphänomen der GPCR-AAK auf etwa 70 % des Ausgangswertes. Obwohl einzelne Studienteilnehmende subjektiv von einer Symptomlinderung berichteten, spiegelte sich dies nicht in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D) wieder, welche zum Follow-up weiterhin als unzufriedenstellend (Werte ≤ 3) angegeben wurde. Bei einer durchschnittlichen Long-/Post-COVID-Erkrankungsdauer der behandelten Studienteilnehmenden von etwa zwei Jahren und einer Ausschöpfung der konservativen Behandlungsoptionen muss zudem eine Chronifizierung der Beschwerden diskutiert werden. Unter fortgesetzten symptomorientierten Therapieverfahren (Physiotherapie etc.) ließ sich im Median eine geringe Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit erreichen. Grundsätzlich ist bei fehlender Kontrollgruppe ein Placeboeffekt nicht auszuschließen, wobei die klinische Relevanz der beobachteten Verbesserungen insgesamt als gering einzuschätzen ist. Die Schwere der Fatigue als primäres Einschlusskriterium blieb durch die Immunadsorption jedoch ebenso wie der Post-COVID-Syndrom-Score unbeeinflusst.

Zusammenfassend erscheint die Durchführung einer RCT angesichts der fehlenden objektiven Therapieerfolge derzeit schlecht begründbar. Insgesamt konnte ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Abstinenz zirkulierender GPCR-AAK und objektivierbarer Symptomlinderung nicht beobachtet werden. Es ist denkbar, dass sich der geringe Effekt mitunter durch die fehlende Elimination membrangebundener GPCR-AAK erklärt. Ob sich die geringe klinische Symptombeflussung durch das rasche Wiederauftreten der GPCR-AAK nach Immunadsorption er-

klären lässt und eine Nachbehandlung, zum Beispiel mittels Anti-CD20-Antikörper, die Wirkung verbessern würde, bleibt Spekulation. Rückschlüsse auf die Effektivität anderer Aphereseverfahren zur Long-/Post-COVID-Behandlung können generell nicht abgeleitet werden. Trotz nachweislich effektivem Adsorptionsverfahren bleibt letztlich unklar, ob die GPCR-AAK kausal mit der Pathophysiologie von Long-/Post-COVID in Verbindung stehen oder diese lediglich ein Epiphänomen der Erkrankung darstellen.

Johannes Ruhe*, Benjamin Gizzas*, Mandy Schlosser, Philipp A. Reuken, Gunter Wolf*, Andreas Stallmach*

*Die Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.

Klinik für Innere Medizin III, Nephrologie, Rheumatologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Jena (Ruhe, Schlosser, Wolf) johannes.ruhe@med.uni-jena.de

Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Jena (Gizzas, Reuken, Stallmach)

Interessenkonflikt

Die Autorin und die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 28.02.2023, revidierte Fassung angenommen: 14.03.2023

Literatur

- Gizzas B, Reuken PA, Katzer K, et al.: Immunadsorption to treat patients with severe post-COVID syndrome. *Ther Apher Dial* 2023; doi: 10.1111/1744-9987.13974. Online ahead of print.
- Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, et al.: Immunadsorption to remove β_2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One* 2018; 13: e0193672.
- Stallmach A, Katzer K, Besther B, et al.: Mobile primary healthcare for post-COVID patients in rural areas: a proof-of-concept study. *Infection* 2022; 1-9. doi: 10.1007/s15010-022-01881-0. Online ahead of print.
- Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al.: Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100100.
- Hohberger B, Harrer T, Mardin C, et al.: Case report: neutralization of autoantibodies targeting G-protein-coupled receptors improves capillary impairment and fatigue symptoms after COVID-19 infection. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 754667.

Zitierweise

Ruhe J, Gizzas B, Schlosser M, Reuken PA, Wolf G, Stallmach A: Immune adsorption for the treatment of fatigue-dominant long-/post-COVID syndrome—a case series of standardized individual experimental therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0073

Dieser Beitrag erschien online am 29.03.2023 (online first) unter: www.aerzteblatt.de

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de