

COVID-19: Neuer Therapieansatz

Datum: 09.09.2020

Original Titel:

Treatment of COVID-19 With Conestat Alfa, a Regulator of the Complement, Contact Activation and Kallikrein-Kinin System

Kurz & fundiert

- C1-Esteraseinhibitor: Kallikrein-Kinin-System, Komplementsystem, Kontaktsystem
- Unkontrollierte Fallserie: 5 Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie unter Conestat alfa
- Erste Hinweise auf vielversprechenden Therapieansatz

MedWiss - Ziel der vorliegenden unkontrollierten Fallserie war es, die Sicherheit und das Behandlungspotenzial von humanem rekombinanten C1-Esteraseinhibitor (Conestat Alfa) bei schwerem COVID-19 zu untersuchen. Die Substanz ist ein Regulator des Kallikrein-Kinin-Systems und hemmt zudem Komplement- und Kontaktsystem. Bei 4 von 5 Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie sank das Fieber unmittelbar sowie stabilisierten oder verbesserten sich Inflammationsmarker und Sauerstoffsättigung. Alle Patienten erholten sich. Kontrollierte klinische Studien sind nun nötig.

Eine deregulierte Immunantwort mit Hyperinflammation wird bei Patienten mit schwerem COVID-19 beobachtet. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Sicherheit und das Behandlungspotenzial von humanem rekombinanten C1-Esteraseinhibitor (Conestat Alfa) bei schwerem COVID-19 zu untersuchen. Conestat Alfa ist ein Regulator des Kallikrein-Kinin-Systems, das normalerweise bei hereditärem C1-Esterase-Inhibitor-Mangel (hereditäres Angioödem) eingesetzt wird. Die Substanz hemmt zudem das Komplementsystem und könnte dadurch Schäden durch Sauerstoffmangel entgegenwirken. Der C1-Esteraseinhibitor beeinflusst auch das Kontakt-Aktivierungssystem (*contact activation system*, CAS), welches Koagulation über verschiedene Mechanismen bewirkt, mit Effekt auf Koagulationskaskaden, Fibrinolyse und Plättchenaktivierung.

C1-Esteraseinhibitor: Kallikrein-Kinin-System, Komplementsystem, Kontaktsystem

Patienten mit Evidenz einer nach 24 Stunden fortschreitenden COVID-19-Erkrankung inklusive Sauerstoffsättigung < 93 % in Ruhe und normaler Luft wurden im Universitätsklinikum Basel im April 2020 in der Fallserie analysiert. Conestat alfa wurde durch intravenöse Injektionen (8400 IU) gefolgt von 3 zusätzlichen Dosen (4200 IU) im Abstand von 12 Stunden verabreicht.

Unkontrollierte Fallserie: 5 Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie unter Conestat alfa

5 Patienten zwischen 53 und 85 Jahren (eine Frau) mit schwerer COVID-19-Pneumonie (11-39 %

Lungenbeteiligung im CT) wurden im Median einen Tag (1-7 Tage) nach Aufnahme behandelt. Die Behandlung wurde gut vertragen. Das Fieber sank unmittelbar, inflammatorische Marker und Sauerstoffsupplementation nahmen ab oder stabilisierten sich bei 4 Patienten (medianes C-reaktives Protein 203 (31-235) mg/l vorher versus 32 (12-72) mg/l an Tag 5). Nur ein Patient benötigte mechanische Beatmung. Alle Patienten erholten sich. C1INH-Konzentrationen waren vor Behandlung mit Conestat alfa erhöht. Die Konzentrationen von Produkten der Komplementaktivierung nahmen nach der Behandlung ab. Die virale Last im nasopharyngealen Abstrich nahm bei 4 Patienten ab.

Erste Hinweise auf vielversprechenden Therapieansatz

In dieser unkontrollierten Fallserie war die Behandlung multipler inflammatorischer Kaskaden mit Conestat alfa sicher und mit klinischen Verbesserungen bei der Mehrzahl schwer erkrankter COVID-19-Patienten assoziiert. Kontrollierte klinische Studien zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Medikation zur Vorbeugung eines Krankheitsfortschritts sind nun notwendig.

Referenzen:

Urwyler, Pascal, Stephan Moser, Panteleimon Charitos, Ingmar A. F. M. Heijnen, Melanie Rudin, Gregor Sommer, Bruno M. Giannetti, et al. "Treatment of COVID-19 With Conestat Alfa, a Regulator of the Complement, Contact Activation and Kallikrein-Kinin System." *Frontiers in Immunology* 11 (August 14, 2020). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02072>.