

Erythropoietin

Hypoxieparadox bei COVID-19

Eine Erythropoietin-Behandlung könnte bei schwerer SARS-CoV-2-Infektionskrankheit von Nutzen sein. Theoretische Überlegungen und eine Synopsis von 4 Fallbeispielen lassen erkennen, dass eine Überprüfung der Wirksamkeit dieses Medikamentes in klinischen Studien sinnvoll sein könnte.

Therapie und Prävention von schweren COVID-19-Verläufen sind nach wie vor auf Innovationen angewiesen. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 zieht in schweren Fällen einen Zytokinsturm, intravasale Gerinnungsstörungen mit überschießender Koagulation, persistierende Entzündung und Induktion ausgeprägter Autoimmunreaktionen nach sich. Sie kann zum Multiorganversagen führen, insbesondere von Lunge, Herz und Niere.

Was den Befall des Zentralnervensystems (ZNS) angeht, so wird einerseits eine Affektion der neuroanatomischen Strukturen diskutiert – bis hin zu den Kontrollzentren für die Atmung und das kardiovaskuläre System in der Medulla oblongata. Aber auch über eine Schädigung des Endothels provoziert eine SARS-CoV-2-Infektion mikrovaskuläre Schäden in vielen Organen, kompromittiert damit auch die Blut-Hirn-Schranke und befördert so eine sich rasch ausbreitende Neuroinflammation.

Neurologische Symptome können daher chameleonartig initial oder im Verlauf bei COVID-19 auftreten, das ZNS und/oder periphere Nerven beeinträchtigen und in allen Altersgruppen vorkommen. Nicht selten sind sie sogar das zunächst verkannte Erstsymptom von COVID-19. Das ZNS ist auch einer der Manifestationsorte für persistierende Symptome bei Long COVID. Diese können sich etwa als Fatigue, Depression, Beeinträchtigung von Konzentration und Exekutivfunktionen, anhaltender Atemnot, Gelenkschmerzen und anderen Beschwerden äußern. Überwiegen dabei neuropsychiatrische Langzeit-Syndrome, spricht man auch von Neuro-COVID (1–3). Im We-

sentlichen werden persistierende Inflammation und Autoimmunität als zugrunde liegende neuro-pathogene Mechanismen angesehen. Auch genetische Faktoren des Wirtes beeinflussen Schwere und Verlauf von COVID-19, etwa das *APOE4*-Allel. Es ist mit der Alzheimer-Erkrankung assoziiert und beeinträchtigt altersabhängig die Integrität der Blut-Hirn-Schranke.

Erythropoietin als Organschutz

Der durch Hypoxie induzierbare Wachstumsfaktor Erythropoietin (EPO) wurde ursprünglich als von der Niere sezerniertes Glykoprotein beschrieben, das für die Erythropoese essenziell ist. Rekombinant hergestellt kam EPO daher bereits vor rund 35 Jahren für die Indikation (renale) Anämie auf den Markt.

Allerdings hat EPO auch außerhalb des hämatopoetischen Systems ganz entscheidende Wirkungen. So wird es unter anderem im Gehirn produziert, wo es im gesunden Organismus, unabhängig von der Blutbildung, eine erstaunliche Leistungssteigerung kognitiver und motorischer Funktionen entfalten kann – Stichwort „Hirn-Doping“ (4, 5).

EPO wird von Neuronen, sämtlichen Gliazellen und Endothelzellen gebildet, es bindet an diese Zellen und es wirkt auf sie. Die potenten neuroprotektiven, die Kognition stärkenden und neuroregenerativen Effekte von EPO wurden zunächst vor allem in klinischen Studien am Menschen gezeigt, zum Beispiel bei Schizophrenie, Multipler Sklerose, ischämischem Schlaganfall oder affektiven Erkrankungen (1, 2). EPO besitzt zudem interessante immunmodulatorische Effekte und wirkt auch außerhalb des ZNS organprotektiv, etwa an Lunge, Herz und Nieren.

Es lag aus diesen Gründen nahe, EPO sowohl für die Behandlung schwerer COVID-19 Fälle als auch für die Prävention von Neuro-COVID vorzuschlagen (1, 2). Eine Ausweitung der therapeutischen Anwendung von EPO auf Indikationen außerhalb der Blutbildung in die breite Versorgung ist jedoch nach Auslaufen des EPO-Patentschutzes im Jahr 2008 bislang leider nicht gelungen – auch nicht im gegenwärtigen COVID-19-Kontext. Dies könnte gleichwohl sinnvoll sein.

Die EPO-Biosynthese wird im gesunden Organismus zumeist aufgrund eines relativen Sauerstoffmangels über die durch Hypoxie induzierbaren Faktoren (HIF) stimuliert. In Situationen reduzierter Sauerstoffverfügbarkeit – etwa in großen Höhen – steigt folglich der EPO-Plasmaspiegel an. Interessanterweise kommt COVID-19 in extremen Höhen offenbar seltener vor als auf Meereshöhe. Allerdings kommen hierfür neben der Induktion von EPO prinzipiell auch andere Erklärungen infrage, etwa die dort intensivere UV-Strahlung oder die geringere Mobilität und mithin die geringeren Kontakte der im Hochgebirge lebenden Menschen.

Unerwartete Befunde

Überraschenderweise ist jedoch bei schweren COVID-19-Verläufen der EPO-Spiegel im Blut sogar erniedrigt. Die Autoren haben diese Beobachtung als das „Hypoxieparadox“ von COVID-19 bezeichnet. Es weist auf einen Mangel dieses essenziellen Wachstumsfaktors im Verlauf der Infektion hin, der grundsätzlich durch Substitution behebbar wäre. Welche Argumente für eine solche Hypothese sprechen, soll im Folgenden erläutert werden.

Zusatzmaterial Heft 50/2021, zu:

Erythropoietin

Hypoxieparadox bei COVID-19

Eine Erythropoietin-Behandlung könnte bei schwerer SARS-CoV-2-Infektionskrankheit von Nutzen sein. Theoretische Überlegungen und eine Synopsis von 4 Fallbeispielen lassen erkennen, dass eine Überprüfung der Wirksamkeit dieses Medikamentes in klinischen Studien sinnvoll sein könnte.

Literatur

1. Begemann M, Gross O, Wincewicz D, et al.: Addressing the ‚hypoxia paradox‘ in severe COVID-19: literature review and report of four cases treated with erythropoietin analogues. *Mol Med* 2021; 27 (1): 120.
2. Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M, et al.: Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Mol Med* 2020; 26 (1): 58.
3. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al.: Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (10): e2130645.
4. Wakhloo D, Scharkowski F, Curto Y, et al.: Functional hypoxia drives neuroplasticity and neurogenesis via brain erythropoietin. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1313.
5. Schuler B, Vogel J, Grenacher B, et al.: Acute and chronic elevation of erythropoietin in the brain improves exercise performance in mice without inducing erythropoiesis. *FASEB J* 2012; 26 (9): 3884–90.
6. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al.: Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (9): 853–62.