

COVID-19 aus Sicht der Hämatologie und Hämostaseologie

COVID-19 in Haematology and Haemostaseology

Autoren

Karsten Spiekermann¹, Marion Subklewe¹, Martin Hildebrandt², Andreas Humpe², Michael von Bergwelt-Baildon¹

Institute

- 1 Medizinische Klinik und Poliklinik III des LMU-Klinikums Großhadern, München
- 2 Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie des LMU-Klinikums Großhadern, München

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2, Hämatologie, Hämostaseologie, Rekonvaleszentenplasma

Key words

SARS-CoV-2, haematology, haemostaseology, convalescent plasma

Bibliografie

Transfusionsmedizin 2021; 11: 25–31

DOI 10.1055/a-1309-7275

ISSN 2191-8805

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Karsten Spiekermann
LMU-Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik III,
Campus Großhadern
Marchioninstraße 15, 81377 München, Deutschland
karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu einer Reihe von Pathologien im hämatopoetischen System, die die klinische Symptomatik und die Mortalität erheblich beeinflussen. Auch kommt es durch die Aktivierung des Gerinnungssystems zu einer deutlich erhöhten Inzidenz an Thromboembolien. Der Beitrag stellt Pathomechanismen, relevante diagnostische Parameter und den aktuellen Stand zur passiven Immunisierung durch Rekonvaleszentenplasma vor.

ABSTRACT

Infection with SARS-CoV-2 leads to a number of pathologies in the haematopoietic system, which have a significant impact on clinical symptoms and mortality. Activation of the coagulation system also leads to a significantly increased incidence of thromboembolism. The article presents pathomechanisms, relevant diagnostic parameters and the current status of passive immunisation through convalescent plasma.

Hämatologie

Es können 3 Stadien der Infektion unterschieden werden (► **Abb. 1**):

- frühe Infektion im oberen Respirationstrakt mit Fieber und Lymphopenie,
- pulmonale Phase und
- hyperinflammatorische Phase mit den klinischen Zeichen eines Organversagens wie ARDS/Schock.

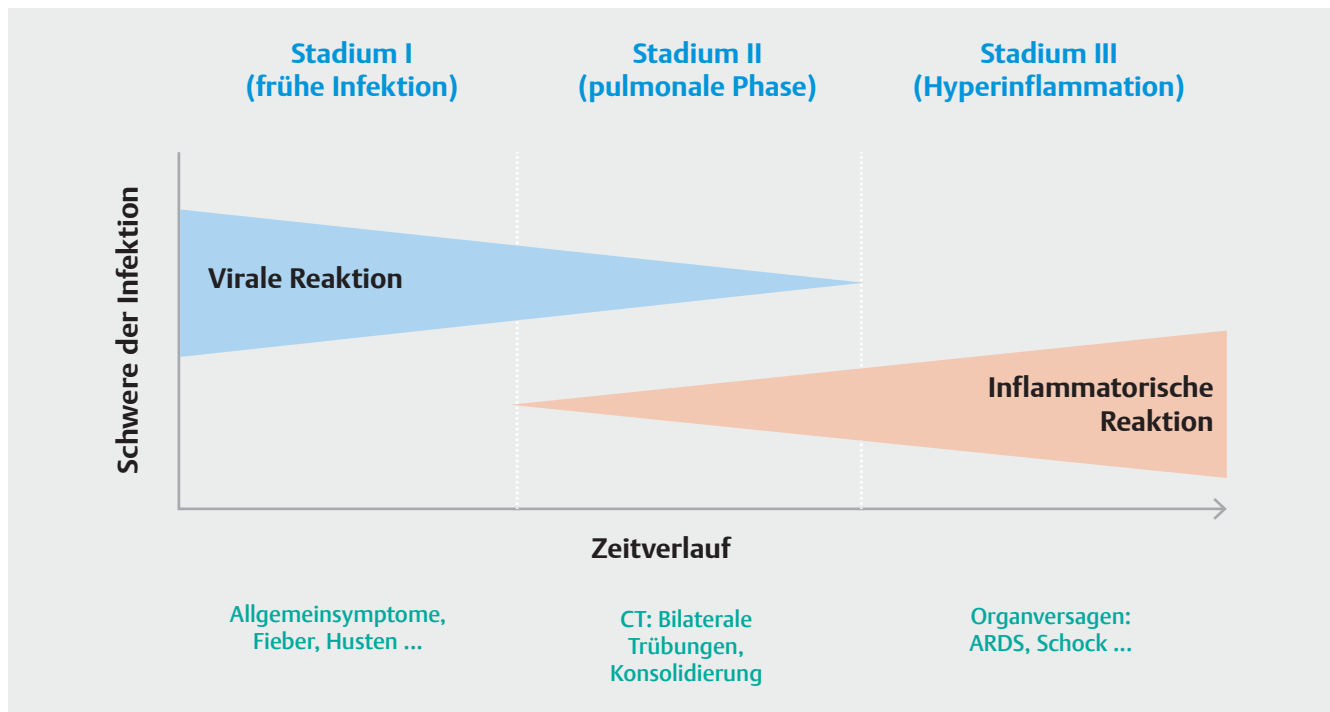
Wesentlich für die Organpathologien ist die Hyperinflammation, die durch eine Aktivierung von T-Zellen und Monozyten/Makrophagen ausgelöst wird.

Cytokine Release Syndrome

Bis zu 20% der mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten entwickeln einen schweren Krankheitsverlauf bis hin zum ARDS („acute respi-

ratory distress syndrome“) mit Intubationspflichtigkeit. Die akute und auch häufig rasche Zustandsverschlechterung der Patienten wird hauptsächlich durch einen Zytokinsturm verursacht. Proinflammatorische Zytokine, die aufgrund einer Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems freigesetzt werden, führen zu einer systemischen Inflammation sowie pathologischen Veränderungen an der Lunge [1]. Das sich daraus entwickelnde Cytokine Release Syndrome (CRS) beschreibt eine Vielfalt an Symptomen: So können bei einem mild verlaufenden CRS Fieber, Fatigue, Arthralgien und Myalgien auftreten und in schweren Fällen Hypotension, Schock, DIC, ARDS und Multiorganversagen hinzukommen [2].

Die pathophysiologische Grundlage des CRS ist noch nicht vollständig geklärt. Durch eine Aktivierung von Immunzellen (u. a. T-Zellen) wird Interferon- γ (IFN- γ) exprimiert. Das freigesetzte IFN- γ aktiviert Makrophagen, welche wiederum weitere Zytokine freisetzen, u. a. Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor- α



► **Abb. 1** Stadien der COVID-Infektion (Daten aus <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>).

(TNF- α) und IL-10 [2]. Vor allem IL-6 spielt dabei eine zentrale Rolle. Patienten, die ein CRS nach einer Antikörpertherapie entwickeln, zeigen häufig erhöhte IL-6-Werte (analog zur Behandlung mit CAR-T-Zellen, die in ca. 90% ein CRS mit klassischerweise erhöhten IL-6-Werten induziert [3]).

Merke

Bereits die Coronaviren SARS und MERS führten in schwer verlaufenden Fällen zur Entwicklung eines CRS mit erhöhten IL-6-Werten [4].

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Die klinische Präsentation, das Hyperinflammationssyndrom sowie das Laborbild mit erhöhtem IL-6 und Hyperferritinämie, welches bei schweren COVID-19-Fällen beobachtet wird, erinnern an die seltene, lebensbedrohliche Krankheit hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH). Neben der genetisch bedingten primären HLH gibt es eine erworbene Form, die sekundäre HLH (sHLH), hauptsächlich bedingt durch externe Ursachen wie Infektionen, Malignome oder Arzneimittel. Viren stellen einen häufigen Auslöser dar, sowohl bei Gesunden im Rahmen einer Primärinfektion als auch bei Immunsupprimierten durch eine Reaktivierung. Patienten mit hämatologischen Neoplasien sind besonders anfällig [5].

INFOBOX 1

Pathomechanismus und Symptome

Die HLH und das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS-HLH) sind Hyperinflammationssyndrome, die auf eine überschießende Aktivierung des Immunsystems zurückzuführen sind. Der exakte Mechanismus ist unklar, jedoch führt eine dauerhafte Inflammation oder Antigenpräsentation zu einer unkontrollierten Aktivierung und Vermehrung von Makrophagen, natürlichen Killerzellen und T-Zellen. Der daraus resultierende Zytokinsturm kann zu Schäden in multiplen Geweben und letztlich zu einem Multiorganversagen führen. Hauptsächlich beteiligte proinflammatorische Zytokine sind IL-1 β , IL-6, IL-18 und IFN- γ [5].

Die klinischen Symptome können sehr variieren, sind vor allem aber durch permanentes Fieber, Fatigue und Hepatosplenomegalie gekennzeichnet. Laborchemisch finden sich häufig eine Zytopenie und Hyperferritinämie.

Die erhöhten Zytokine (u. a. IL-6, IL-1 β , IL-7, IL-8, IFN- γ , TNF- α) bei SARS-CoV-2-Infizierten erinnern stark an die Zytokinausschüttung bei einer sHLH, sodass entsprechend den HLH-Kriterien häufig ein sHLH diagnostiziert wird. Eine sHLH wurde bereits im Zusammenhang mit dem Coronavirus beschrieben [6]. Die Relevanz der Hyperinflammation im Krankheitsverlauf wird durch neue Daten unterstützt, die eine Korrelation von Höhe des IL-6-Spiegels und Schwere des Krankheitsverlaufs aufzeigen konnten: Patienten mit einer schweren COVID-19 hatten signifikant höhere IL-6-Werte im Vergleich zu Patienten mit einer milden Erkrankung [7].

INFOBOX 2

Tocilizumab

Zur Behandlung eines schweren CRS nach einer CAR-T-Zell-Therapie wird bereits in der klinischen Routine der IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab eingesetzt. Tocilizumab verhindert die Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor und verringert damit die CRS-bedingten Symptome [2]. Aufgrund der auch in schweren Verläufen von SARS-CoV-2-Infektionen erhöhten IL-6-Werte gilt Tocilizumab als vielversprechende Substanz im Kampf gegen COVID-19. Aktuell wird die Wirksamkeit von Tocilizumab zur Therapie eines CRS als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion in einer randomisierten multizentrischen Studie geprüft.

Laborwerte

Laborveränderungen bei hospitalisierten Patienten beinhalten häufig eine Lymphopenie, erhöhte Transaminasen, LDH und Entzündungsmarker (Ferritin, CRP, IL-6) (► **Tab. 1**) (► **Abb. 2**). Eine Lymphopenie (< 1,5 G/l) tritt bei bis zu 90% auf, Leukozytose (> 10 G/l) und Leukopenie bei jeweils ca. 15% der infizierten Patienten. Die hohe Assoziation der Lymphopenie mit einer SARS-CoV-2-Infektion hat dazu geführt, diesen Parameter bei der klinischen Risikoabwägung einer Infektion zu berücksichtigen. Ätiologisch ist die Lymphopenie nicht abschließend geklärt, und verschiedene Faktoren tragen vermutlich dazu bei:

- T-Lymphozyten exprimieren den Rezeptor für SARS-CoV-2 und könnten ein direktes Ziel des Virus darstellen.
- Der Zytokinsturm führt zur Ausschüttung einer Reihe von Zytokinen (s. o.), die eine Apoptose in Lymphozyten (Subpopulationen) oder eine Umverteilung innerhalb der lymphatischen Organe induzieren können.

Merke

Prognostische Relevanz haben D-Dimer-Spiegel (> 1000 ng/ml), das Ausmaß der Lymphopenie (< 0,8 G/l) und der IL-6-Spiegel (≥ 80 pg/ml). Diese Grenzwerte korrelieren mit der Mortalität, Intubationswahrscheinlichkeit und Schwere der Infektion.

Hämostaseologie

Laborchemische Parameter

Erste Beobachtungen an COVID-Patienten zeigten multiple Auffälligkeiten in den Globalparametern der Gerinnung. Hierzu gehören

- eine geringe Verlängerung der aPTT bei meist normalen oder leicht erhöhten Thrombozytenzahlen sowie
- eine Erhöhung des Fibrinogens [8].
- Die D-Dimere sind als Ausdruck einer erhöhten Fibrinolyse deutlich erhöht und zeigen eine auffällige Assoziation mit verschiedenen Outcomeparametern wie Intubationsfrequenz und Letalität.

► **Tab. 1** Laborveränderungen bei schwerer SARS-CoV-2-Infektion.

erhöht	vermindert
Leukozyten	Lymphozyten
D-Dimer	Thrombozyten
CRP	
LDH	
Troponin	
Ferritin	
CK	
Transaminasen	
IL-6	

- Die Aktivität von Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor-Antigen sind z.T. deutlich erhöht, was auf eine Endothelschädigung hinweisen kann.

Von noch unbekannter klinischer Signifikanz ist der Nachweis von Lupus-Antikoagulans bei bis zu 90% bei Patienten mit PTT-Verlängerungen.

Klinische Parameter

Venöse Thromboembolien

Patienten mit SARS-CoV-2-induziertem ARDS weisen eine deutlich erhöhte Rate an thromboembolischen Ereignissen auf gegenüber Patienten mit nicht SARS-CoV-2-induziertem ARDS. In einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie fanden sich bei 77 Patienten mit SARS-CoV-2-ARDS vs. 145 Patienten mit Non-SARS-CoV-2-ARD

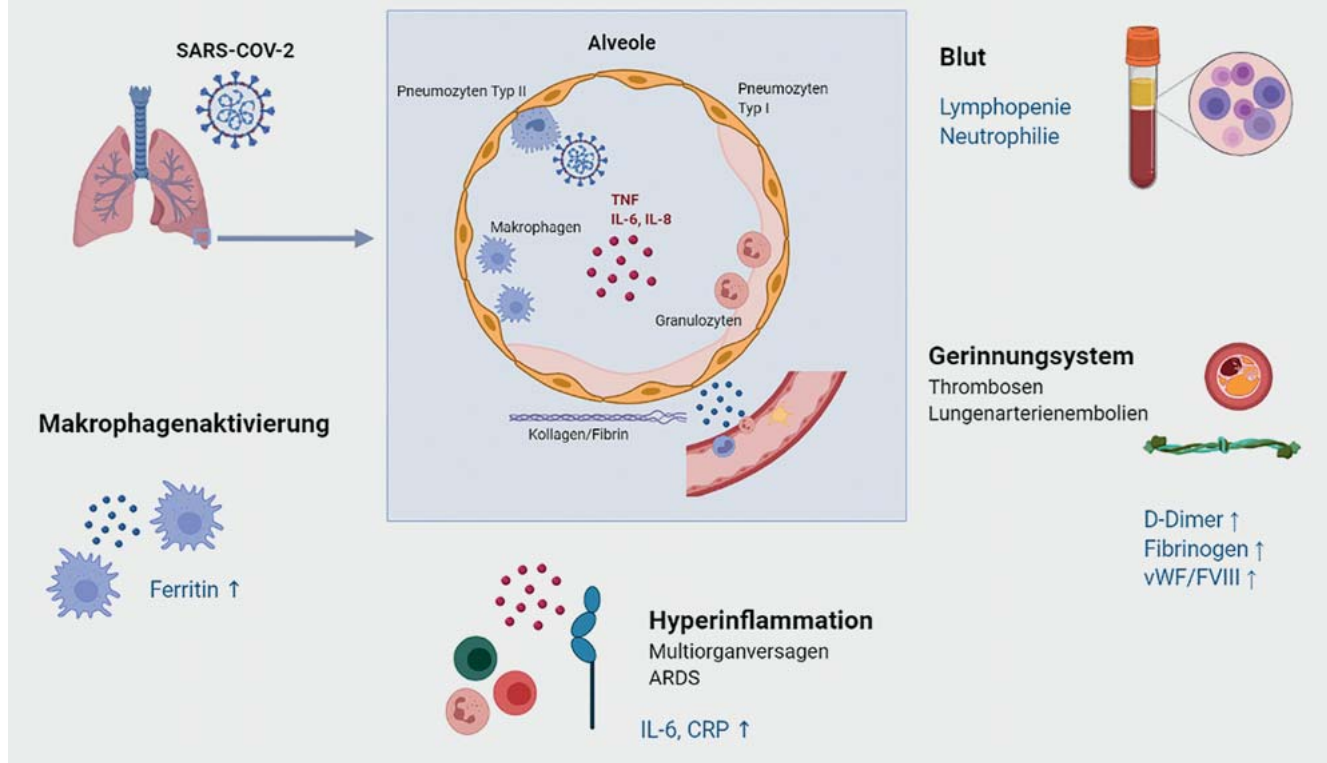
- mehr venöse Thromboembolien: 11,7 vs. 4,8% (OR 2,6; 1,1–6,1) und
- Lungenembolien: 11,7 vs. 2,1% (p < 0,008) [9].

Eine Kohortenstudie in den Niederlanden konnte bei 198 hospitalisierten SARS-CoV-2-infizierten Patienten eine kumulative VTE-Inzidenz an Tag 21 von 42% zeigen [10]. Interessanterweise trat die erhöhte VTE-Inzidenz unter meist prophylaktischer, aber z.T. auch unter therapeutischer Antikoagulation auf.

Arterielle Thromboembolien

Erste klinische Beobachtungen legen nahe, dass auch arterielle ZNS- oder Extremitätenthrombosen häufiger bei COVID-Patienten vorkommen. In Autopsiepräparaten von an SARS-CoV-2 Verstorbene konnten mikrovaskuläre Thrombosen in der Lunge nachgewiesen werden. Die zugrunde liegenden Mechanismen beinhalten die systemische Hyperkoagulabilität, Komplementaktivierung, aber auch direkte Endothelläsionen. Eine Endotheliitis mit Nachweis einer Infektion von Endothelzellen durch SARS-CoV-2 konnte ebenfalls in Sektionen gezeigt werden [11]. Blutungen bei SARS-CoV-2-Patienten sind insgesamt deutlich seltener und können z.B. im Rahmen der Antikoagulation auftreten.

COVID-19: Hämatologie und Hämostaseologie



► **Abb. 2** COVID-19: Hämatologie und Hämostaseologie (erstellt mit Biorender).

Pathophysiologie

Der Begriff „pulmonary intravascular coagulopathy“ (PIC) wurde von McGonagle eingeführt und beschreibt die Immunfaktoren, die zur Erkrankung beitragen [12]:

- diffuser Alveolarschaden und Inflammation,
- diffuse interstitielle Inflammation,
- extensive pulmonale Makrophagenaktivierung (MAS-like),
- Dysregulation der pulmonalen angeborenen Immunantworten, z. B. verminderte ACE2-(Angiotensin Converting Enzyme 2-)Rezeptor-Expression,
- adaptive Immunantworten gegen SARS-CoV-2,
- Aktivierung der angeborenen Immunantworten mit höherem Alter,
- altersassoziierte Veränderungen in der Hämostase sowie
- mechanische Beatmung mit Auswirkungen auf virale immunstimulatorische Moleküle in der Mikrovaskulatur und Begünstigung von Immunthrombosen.

Merke

Aufgrund der disseminierten pulmonalen Inflammationsreaktion spielt die Lunge eine entscheidende Rolle bei der COVID-assoziierten Koagulopathie (CAC).

Prophylaxe und Therapie

Die deutlich erhöhte Rate an VTE legt nahe, dass eine Intensivierung der Antikoagulation die thromboembolischen Ereignisse reduzieren und somit möglicherweise auch die Mortalität bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation verbessern könnte. Eine Studie aus Frankreich untersuchte hierzu die Rate von VTE mittels Duplexultraschall bei SARS-CoV-2-Patienten unter Antikoagulation. Interessanterweise traten bei 26 mechanisch beatmeten Patienten trotz prophylaktischer (31%) oder therapeutischer (69%) Antikoagulation hohe VTE-Raten von 69% auf [13]. Diese Daten legen ein systematisches VTE-Screening und eine frühe therapeutische Antikoagulation in dieser Patientenkohorte nahe.

Leitlinien der Fachgesellschaften

Die nationalen und internationalen Fachgesellschaften für Hämostaseologie haben früh auf die Beobachtungen der mit SARS-CoV-2 assoziierten Koagulopathie reagiert und entsprechende Empfehlungen publiziert [14]. Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hat praxisnahe Empfehlungen zusammengefasst zur konsequenten Thromboseprophylaxe bei stationären Patienten und zur Überprüfung der Indikation bei ambulanten Patienten. Die Infobox 3 zeigt eine Auswahl der Empfehlungen der GTH. Die vollständige Liste findet sich im Internet (vgl.: <http://gth-online.org> sowie [15]).

INFOBOX 3

Empfehlungen (gekürzt, nach www.gth-online.org)

- Bei Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe sollte diese mit Niedermolekularen Heparinen (NMH) in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erfolgen. Physikalische Maßnahmen (z. B. Kompressionsstrümpfe) können bei Kontraindikationen eingesetzt werden.
- Eine Bestimmung der D-Dimere ist bei symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion sinnvoll. Bei Werten $\geq 1,5\text{--}2,0\text{ mg/l}$ wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe empfohlen.
- Bei zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. BMI $> 30\text{ kg/m}^2$, stattgehabte VTE, aktive Krebserkrankung), bei Patienten auf einer ITS und/oder bei einem raschen Anstieg der D-Dimere ist eine intensivierete Thromboseprophylaxe zu erwägen (z. B. NMH in halbtherapeutischer Dosierung 1-mal tgl. oder in prophylaktischer Dosierung 2-mal tgl.).
- Trotz der hohen Rate an VTE sollte eine therapeutische Antikoagulation ohne Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses oder einer ECMO-Behandlung nicht erfolgen.
- Nierenfunktion, Blutungsrisiko und Medikamenteninteraktionen zwischen Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen mit innovativen SARS-CoV-2-Therapien sind zu beachten.

Rekonvaleszentenplasma: valide Therapieoption oder Verzweiflungstat?

Der Einsatz von Rekonvaleszentenplasma (RKP) als Therapieoption wurde im Rahmen der COVID-19-Pandemie verstärkt diskutiert, wie schon zuvor beim schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS) oder bei den letzten Ebolaausbrüchen; gleichzeitig sind über Einzelfallberichte hinaus wenige Daten publiziert, die den klinischen Einsatz rechtfertigen [16]. Bedingt ist dies möglicherweise dadurch, dass RKP eher eine überbrückende Rolle einnimmt im Übergang von therapeutischer Aporie hin zur strukturierten Entwicklung spezifischer Therapien.

Der Arbeitskreis Blut (AK Blut) hat 2015 das Thema der Rekonvaleszentenplasma spende vor dem Hintergrund fehlender Evidenz geordnet, um zukünftigen Pandemien einen strukturierten Rahmen für den Einsatz von RKP zu geben [17] – für die jetzige COVID-19-Pandemie eine hilfreiche Basis und zugleich ein Prüfstand.

INFOBOX 4

Therapieprinzip

Nach einer Infektion bildet das Immunsystem des Infizierten Antikörper gegen den Infektionserreger. Eine wirksame humorale Immunantwort beruht hauptsächlich auf der

Bildung neutralisierender Antikörper, insbesondere der Immunglobulinklasse G (IgG).

Die therapeutische Übertragung derartiger Antikörper ist ein altes Therapieprinzip. Es wurde früher mit Erfolg bei Infektionskrankheiten wie Diphtherie angewendet und geriet durch die Verfügbarkeit von Antibiotika weitgehend in Vergessenheit. Die Annahme der Wirksamkeit erregerspezifischer Antikörper zur Behandlung von Infektionen beruht auf der Beobachtung, dass bei vielen Erregern nach einer Infektion eine erneute Erkrankung mit demselben Erreger nicht stattfindet, zumindest nicht innerhalb der nächsten Jahre. Weiterhin ist die Gabe von Immunglobulinpräparaten mit entsprechenden (neutralisierenden) Antikörpern geeignet, Erkrankungen in Infizierten zu limitieren [17].

RKP auf dem Prüfstand

Als SARS-CoV-2 Europa und die USA erreichte, stellte sich angesichts fehlender zugelassener Medikamente die Frage nach der Bereitstellung von RKP. Mehrere Blutspendeeinrichtungen sprachen sich untereinander und mit den zuständigen Behörden ab, um vorrangig über eine Gestattung gemäß § 79 Abs. 5 AMG eine auch seitens der Politik gewünschte Bereitstellung von RKP zu ermöglichen. Rückenwind erhielten Aktivitäten wie diese durch erste Kasustiken zum erfolgreichen Einsatz im bereits stark betroffenen asiatischen Raum [18]. Zeitgleich verständigten sich die kooperierenden Universitätskliniken in Deutschland auf die Planung einer gemeinsamen klinischen Prüfung mit dezentraler Herstellung des Prüfpräparats. Diese bettet sich in ein Umfeld ähnlicher Studien (z. B. CAPSID, CONCOVID, CORIPLASM, ConPlas-19), wobei neben der Wahl des Behandlungszeitpunkts wohl auch die Kooperation verschiedener Institutionen Bedeutung haben dürfte.

In den USA hat die FDA ein Open-Access-Programm zur breiten Verfügbarkeit und zum Einsatz von RKP im Rahmen einer randomisierten Studie gestartet. Mit Ende des Programms zum 30.11.2020 aufgrund der „emergency use authorization“ waren über 105 000 Patienten behandelt worden. Während die Daten noch ausgewertet werden, wird in Kooperation der EU-Kommission und der European Blood Association eine Datenbank ähnlichen Formats errichtet, bei bisher bereits erkennbarer Sicherheit und Verträglichkeit des Rekonvaleszentenplasmas [20].

In der Summe bietet die COVID-19-Pandemie die Möglichkeit, durch randomisierte klinische Prüfungen die Wirksamkeit der Gabe von RKP besser zu untermauern als bisher. Kritische Aspekte sind dabei

- die Verfügbarkeit geeigneter Kapazitäten zum Nachweis neutralisierender Antikörper als Voraussetzung eines therapeutischen Effekts,
- die Ermittlung eines erforderlichen Mindesttiters wirksamer Antikörper und
- die Klärung der Frage, ob neutralisierende Antikörper (allein) das wirksame Agens in RKP sind.

Merke

Derartige Untersuchungen haben aller Voraussicht nach ein eher knappes Zeitfenster, wenn parallel Hyperimmun-Seren und Impfstoffe entwickelt, virustatische Medikamente geprüft und obendrein sinkende Fallzahlen beobachtet werden.

Weitere Fragestellungen

Wie könnte der Effekt spezifischer Antikörper als wirksames Agens belegt werden? RKP könnte auch gegenüber regulärem Gefrierplasma getestet werden, zumal hämostaseologisch relevante Effekte von Plasmabestandteilen zumindest vorstellbar sind [21]. Eine lediglich dem Placeboeffekt dienende Verwendung regulären Gefrierplasmas wird jedoch wegen des anwendungsassoziierten Risikos zumeist abgelehnt. Bemerkenswert ist, dass gerade erst im vergangenen Jahr eine randomisierte, placebokontrollierte Studie den Einsatz von RKP bei Influenza untersuchte und gegenüber dem herkömmlichen Plasma keinen Vorteil belegen konnte [22]. Dies wiederum muss nicht auf SARS-CoV-2 übertragbar sein, ist jedoch zumindest ein Warnzeichen. Tatsächlich können Daten erster prospektiver randomisierter Studien noch nicht die Wirksamkeit von RKP hinreichend belegen [23], was zumindest das Erfordernis, eine geeignete Zielgruppe herauszuarbeiten, belegt.

INFOBOX 5**Voraussetzungen für die Gewinnung bzw. den Einsatz von RKP**

Risiken der Gabe von RKP schließen jene der Gabe herkömmlichen Gefrierplasmas ein; ferner ist das Fenster für eine Quarantänelagerung inmitten der Pandemie zu kurz. Der zweifelsfreie Beleg der stattgehabten Erkrankung wie auch der Rekonvaleszenz ist daher Mindestvoraussetzung der RKP-Spende, ebenso die Testung auf Virusfreiheit und Unauffälligkeit weiterer Infektionsmarker gemäß den Richtlinien Hämotherapie der Bundesärztekammer [19].

Ob die Gabe von Plasma allgemein einen befürchteten prothrombotischen Effekt von SARS-CoV-2 befeuert [24], bleibt zu beweisen. Auch die Möglichkeit eines „Enhancements“ (also einer Verstärkung der Erkrankung durch Unterdrückung der angeborenen Immunantwort mittels subtherapeutischer Antikörperkonzentrationen) wird zwar z. B. bei Dengue diskutiert, ist in SARS-CoV-2 bislang jedoch noch nicht beschrieben worden.

Merke

Angesichts der positiven Kasuistiken und des Mangels therapeutischer Alternativen erscheint der Einsatz von RKP gerechtfertigt, solange keine validen Daten dem Einsatz entgegenstehen.

Nicht vernachlässigt werden sollte in einer von der Öffentlichkeit als zumindest verstörend wahrgenommenen Pandemiesituation ein weiterer Aspekt, nämlich der Aspekt einer Spende von RKP als Ausdruck gelebter Solidarität und Hilfsbereitschaft.

KERNAUSSAGEN

- Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu typischen Laborveränderungen, wie z. B. Erhöhung der Leukozyten, D-Dimere und des CRP/IL-6 sowie des Ferritins, Verlängerung der aPTT, Lymphopenie und milde Thrombozytopenie. Einige dieser Parameter wie IL-6 und D-Dimere haben prognostische Bedeutung in Bezug auf den Schweregrad der Infektion und die Mortalität.
- Eine in der 3. Krankheitsphase auftretende hyperinflammatorische Reaktion äußert sich klinisch mit Zeichen des Organversagens wie ARDS oder Schock. Pathophysiologisch spielen die Aktivierung von T-Zellen und Monozyten/Makrophagen sowie die Ausschüttung von Zytokinen wie IL-6 eine wichtige Rolle. Hier setzen auch therapeutische Ansätze wie der IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab an.
- Die durch SARS-CoV-2 induzierte primär plasmatische Koagulopathie wie auch die Endothelitis führen zu einer Thromboseneigung vor allem in der venösen Strombahn. Eine konsequente Diagnostik, intensivierte Thromboseprophylaxe bei Risikopatienten sowie die Therapie thromboembolischer Ereignisse werden empfohlen, um die Mortalität zu reduzieren.
- In Analogie zu anderen Virusinfektionen gibt es Ansätze der passiven Immunisierung durch Rekonvaleszentenplasma (RKP). Die Gabe von RKP hat in ersten unkontrollierten Fallserien vielversprechende Effekte gezeigt und wird aktuell in klinischen Studien weltweit auf ihre therapeutische Wirksamkeit untersucht.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. Johannes Hildebrand für die Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen.

Interessenkonflikt

Andreas Humpe: Vorsitzfunktion/Leitungsfunktion bei Kongressveranstaltungen der Fa. Sanofi-Aventis. Marion Subklewe: Research Support: Amgen, Gilead, Miltenyi, Morphosys, Roche, Seattle Genetics; Advisory Boards: Amgen, Celgene, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Seattle Genetics; Speaker's Bureau: Amgen, Celgene, Gilead, Pfizer. Alle anderen Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise für diesen Artikel

Transfusionsmedizin 2021; 11: 25–31
Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version des Artikels Spiekermann K et al. COVID-19 aus Sicht der Hämatologie und Hämostaseologie. Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: 1044–1050

Literatur

- [1] Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 992–1000.e3. doi:10.1016/j.chom.2020.04.009
- [2] Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 56
- [3] Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 2018; 24: 731–738
- [4] Zhang C, Wu Z, Li JW et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105954
- [5] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503–1516
- [6] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537
- [7] Liu F, Li L, Xu M et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 127: 104370
- [8] Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. doi:10.1111/jth.14849
- [9] Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
- [10] Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. doi:10.1111/jth.14888
- [11] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–1418
- [12] McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30121-1
- [13] Litjens JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020. doi:10.1111/jth.14869
- [14] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950–2973
- [15] Langer F, Kluge S, Klamroth R et al. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie* 2020; 40: 264–269. doi:10.1055/a-1178-3551
- [16] WHO Blood Regulators Network (BRN). Position paper on collection and use of convalescent plasma or serum as an element in filovirus out-break response. Im Internet (Stand 16.06.2020): www.who.int/bloodproducts/bm/en/
- [17] Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. Stellungnahme zur Gewinnung und Nutzung von Rekonvaleszentenplasma (RKP) als Therapieoption bei Ausbrüchen schwerer Infektionen. *Bundesgesundheitsbl* 2015; 58: 1371–1377
- [18] Shen C, Wang Z, Zhao F et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020; 323: 1582–1589
- [19] Paul-Ehrlich-Institut. Meldungen – Empfehlung zur Gewinnung und Herstellung von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma. Im Internet (Stand 16.06.2020): www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200407-empfehlung-pei-covid-19-rekonvaleszentenplasma-rkp.html
- [20] Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest* 2020; 130: 4791–4797. doi:10.1172/JCI140200
- [21] Seitz R, Schramm W. DIC in COVID-19: Implications for Prognosis and Treatment? *J Thrombos Haemostas* 2020. doi:10.1111/jth.14878
- [22] Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 941–950
- [23] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2031304, Online ahead of print
- [24] Rubin R. Testing an Old Therapy Against a New Disease: Convalescent Plasma for COVID-19. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.7456