hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

35
2020

COVID-19 *Spezial*

THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stromazellen
- Gerinnungsstörung bei COVID-19
- Rekonvaleszentenplasma bei viralen Erkrankungen – eine Zwischenbilanz
- Ruhig Blut? Blutspenden in Zeiten von SARS-CoV-2

Deutsches Rotes Kreuz
DRK-Blutspendedienste

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, München

DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern, Neubrandenburg

Blutspendedienst der Landesverbände des DRK Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen, Springe

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid
Dr. med. Markus M. Müller, Kassel

Adresse der Redaktion:

DRK-Blutspendedienst West gGmbH
Feithstraße 182, 58097 Hagen
Tel.: 0 23 31 / 807-0
Fax: 0 23 31 / 88 13 26
E-Mail: redaktion@drk-haemotherapie.de

Redaktion:

Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Tübingen;
Dr. med. Christian Faber, Münster;
Claudia Müller, Münster;
Dr. med. Markus M. Müller, Kassel;
Dr. med. Andreas Opitz, Bad Kreuznach;
Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;
Dr. Franz Wagner, Springe;
Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Dresden;
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid.

Mit Autorennamen gekennzeichnete Fachartikel geben die Meinung des Autors wieder und müssen nicht unbedingt die Meinung der Redaktion und der Herausgeber widerspiegeln.
Der Herausgeber der „hämotherapie“ haftet nicht für die Inhalte der Fachautoren.
Die Fachinformationen entbinden den behandelnden Arzt nicht, sich weiterführend zu informieren.

Realisation:

deltacity.NET GmbH & Co. KG
SIGMA-DRUCK GmbH
www.deltacity.net

Auflagen:

Gesamtauflage: 16.500 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 35/2020, Seite ...

hämotherapie

Inhalt

Editorial 35/2020 — 3

Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stromazellen — 4–14
Dr. Elisa Maria Amann, Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski, Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback, Prof. Dr. med. Patrick Wuchter, Prof. Dr. med. Halvard B. Bönig, PD Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer, Dr. rer. nat. Thomas Appl, Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Gerinnungsstörung bei COVID-19 — 15–19
Dr. rer. nat. Lisann Pelzl, Jonas Funk, PD Dr. med. Helene Anna Häberle, Dr. med. Karina Althaus, Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Rekonvaleszentenplasma bei viralen Erkrankungen – eine Zwischenbilanz* — 20–31
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Dr. med. Sixten Körper, Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried

Ruhig Blut? Blutspenden in Zeiten von SARS-CoV-2 — 32–33
Stephan David Küpper, Claudia Müller

Leserfrage — 34–36

Die Autoren — 37–40

* In Anbetracht der Forschungs- und Publikationsdynamik zu SARS-CoV-2 der Hinweis: diese Publikation basiert auf den bis 19.07.2020 veröffentlichten Informationen.

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
DGTI-Kongresspräsident
Ärztlicher Direktor des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und Universitätsklinikum Ulm

„Das Unvorhergesehene ist die wahre Bewährungsprobe“

Aristoteles

LIEBE LESERINNEN, LIEBE LESER DER HÄMOTHERAPIE,

es ist noch offen, wie unser Rückblick auf das Jahr 2020 in einigen Jahren ausfallen wird – mit Sicherheit werden wir dieses Jahr nicht vergessen! Die SARS-CoV-2-Pandemie brachte für uns alle einschneidende Veränderungen im Gesundheitssystem generell und auch in der Transfusionsmedizin, im sozialen und gesellschaftlichen Umfeld und in vielen Aspekten des privaten Lebens. SARS-CoV-2 war und bleibt eine stetige Herausforderung und Chance zugleich.

Es wird Sie daher nicht verwundern, dass diese Ausgabe der hämotherapie den Titel „COVID-19 Spezial“ trägt und unabhängig von den von der Redaktion ursprünglich geplanten Beiträgen ein Schwerpunkt auf dem Thema Nr. 1 des Jahres 2020 liegt.

SARS-CoV-2 stellte uns vor neue Aufgaben, um auch in einer Pandemie die Blutspende und die sichere und gesicherte Versorgung mit Blutprodukten trotz der vielen und oft kurzfristigen Veränderungen von Rahmenbedingungen aufrecht zu erhalten. Hier war „Ruhig Blut“ in der Krise ein wichtiges Motto. In dem Beitrag „Ruhig Blut – Blutspenden in Zeiten von SARS-CoV-2“ stellen uns Claudia Müller und Stephan David Küpper die bisherigen Erfahrungen vor.

Es ist beeindruckend wie rasch in der SARS-CoV-2-Pandemie neue Forschungsprojekte initiiert wurden und Erkenntnisse zu Epidemiologie, Diagnostik, Klinik und Therapie von COVID-19 gewonnen und disseminiert wurden. Unter sehr vielen Aspekten haben wir zwei für dieses Heft ausgewählt:

Immer deutlicher wurde in den letzten Monaten, dass ein durch SARS-CoV-2 induziertes schweres respiratorisches Syndrom auch mit einer schweren Koagulopathie assoziiert und teilweise auch dadurch bedingt ist. In dem Beitrag „Gerinnungsstörung bei COVID-19“ stellt das Autorenteam Lisann Pelzl, Jonas Funk, Helena Anna Häberle, Karina Althaus und Tamam Bakchoul die wesentlichen Aspekte der Pathophysiologie sowie die prognostischen und therapeutischen Implikationen dieser Koagulopathie vor.

In der Pandemie stellte sich die Frage, ob Plasma von genesenen Patientinnen und Patienten durch den passiven Transfer von anti-SARS-CoV-2-Antikörpern therapeutisch wirksam ist. Schon früh wurden entsprechende Programme zur Gewinnung von Rekonvaleszentenplasma und zur Prüfung in klinischen Studien initiiert. In dem Beitrag „Rekonvaleszentenplasma bei viralen Erkrankungen“ ziehen Hubert Schrezenmeier, Sixten Körper, Bernd Jahrsdörfer und Erhard Seifried eine Zwischenbilanz.

Die regenerative und immunmodulatorische Therapie ist eines der Zukunftsthemen der Zelltherapie. In dem Beitrag „Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stammzellen“ präsentieren Elisa Maria Amann, Markus Rojewski, Karen Bieback, Patrick Wuchter, Halvard Bönig, Richard Schäfer, Thomas Appl und Hubert Schrezenmeier den aktuellen Stand der Entwicklung. Auch dieser Beitrag ist nicht COVID-19-frei. Es gibt auch Studien, welche mesenchymale Stromazellen bei Akutem Atemnotsyndrom und auch bei COVID-19 untersuchen. Entsprechend wurde dieser Beitrag aus aktuellem Anlass ergänzt.

Die Neuorganisation von Blutspendeterminen, eine Anpassung der Logistik der Versorgung, neue Aufgaben wie Rekonvaleszentenplasma, SARS-CoV-2-Virus- und -Antiköperdiagnostik, die Anpassung vieler sonstiger Aktivitäten im Leistungsspektrum und vieles mehr: Die Liste der Aufgaben im bisherigen Verlauf des Jahres war lang. Bisher ist es gut gelungen, die SARS-CoV-2-Herausforderungen zu meistern. Diese Zeilen werden mit Sorge in einer Phase im August 2020 formuliert, in der die SARS-CoV-2-Neuinfektionsraten wieder deutlich steigen. Es ist eine Aufgabe von uns allen, wachsam, flexibel und innovativ zu bleiben.

Dazu soll auch dieses Heft beitragen – wohlwissend, dass vieles nur eine Zwischenbilanz ist. Zu den spezifischen Aufgaben der SARS-CoV-2-Pandemie gehört es, auf die rasch kumulierte wissenschaftliche Evidenz in der der Praxis flexibel zu reagieren.

Diese Ausgabe 35 sollte für die Teilnehmer der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) vom 16.09. bis 18.09.2020 in Berlin in der Kongressmappe liegen. Wie vieles in diesem Jahr ist auch dieses anders gekommen: Die Jahrestagung findet als digitaler Kongress statt. Entscheidend aber ist: Die DGTI-Jahrestagung findet statt – im geplanten Zeitabschnitt mit allen wissenschaftlichen Inhalten in Live-Streams, welche eine intensive Interaktion erlauben! Ich hoffe, Sie werden online sein! Der Wechsel zu einem digitalen Format erlaubt es, neben den traditionellen Themen des DGTI-Kongresses auch noch viele aktuelle Aspekte rund um SARS-CoV-2 in das Programm aufzunehmen.

Als Kongresspräsident lade ich Sie herzlich zur Teilnahme an der digitalen DGTI-Jahrestagung vom 16. bis 18.09.2020 ein (www.dgti-kongress.de).

Auf ein baldiges digitales Wiedersehen

Ihr Hubert Schrezenmeier

Dr. Elisa Maria Amann, Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski, Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback, Prof. (apl.) Dr. med. Patrick Wuchter, Prof. Dr. med. Halvard B. Bönig, PD Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer, Dr. rer. nat. Thomas Appl, Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stromazellen

Zusammenfassung

Das therapeutische Potenzial von Mesenchymalen Stromazellen (MSC) wird in zahlreichen klinischen Studien geprüft. Die klinischen Einsatzmöglichkeiten für MSC sind breitgefächert und reichen vom Einsatz bei der Transplantat-gegen-Empfänger Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation bis zur Behandlung von chronischen Rückenschmerzen aufgrund von Bandscheibendegeneration. Im Jahr 2018 wurde die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen eines MSC-basierten Produktes zur Behandlung komplexer Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn durch die Europäische Arzneimittelbehörde erteilt. Diese Indikationen bei Erkrankungen mit sehr unterschiedlicher Pathophysiologie basieren auf den postulierten vielfältigen Wirkmechanismen der MSC, vor allem ihren parakrinen und durch Zell-Zell-Kontakt vermittelten Effekten, welche immunmodulatorisch und regenerationsfördernd wirken. Dieser Artikel stellt eine Übersicht zum therapeutischen Einsatz von MSC dar und nimmt darüber hinaus Bezug auf die Good Manufacturing Practice-konforme Herstellung von MSC. Aus aktuellem Anlass gehen wir auch auf Studien zu MSC bei COVID-19-Patienten ein.

Summary

The therapeutic potential of Mesenchymal Stromal Cells (MSC) is currently investigated in numerous clinical trials. MSC have a broad range of clinical applications, from therapeutic use in graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to the healing of chronic low back pain due to disc degeneration. In 2018, the first marketing authorisation for an MSC-based product, indicated for treatment of complex fistulas in patients with Crohn's disease, was granted by the European Medicines Agency. These indications for MSC with different pathophysiology are based on the postulated multiple mechanisms of action of MSC, especially on their paracrine and cell-cell-contact effects which lead to immunomodulation and support regeneration. Here we review the therapeutic use of MSC and also touch on Good Manufacturing Practice conforming production of MSC. In the light of current events we also refer to studies of MSC for treatment of COVID-19.

EINLEITUNG

Mesenchymale Stromazellen (MSC) kommen in einer Vielzahl von adulten Geweben im menschlichen Körper, u. a. im Knochenmark (BMMSC), in Fettgewebe (Adipose Tissue-derived MSC = ASC) und in perinatalen Geweben (Nabelschnur, Plazenta) vor[1,2]. MSC sind für den therapeutischen Einsatz interessant, weil ihre Gewinnung ethisch gut vertretbar und ihre ex vivo-Expansion relativ einfach und schnell ist[3]. Im Vergleich zu embryonalen Stammzellen oder induzierten pluripotenten Stammzellen (aus Körperzellen, genetisch veränderte Stammzellen) sind Proliferationskapazität sowie Differenzierungspotential der MSC deutlich begrenzt[4]. Allerdings bestehen für embryonale Stammzellen in Deutschland aus ethischen Gesichtspunkten hohe Hürden. Zudem liegen bei induzierten pluripotenten Stammzellen aufgrund der genetischen Abänderung noch nicht genügend Daten über ihre genetische Stabilität vor.

Definition von Mesenchymalen Stromazellen

Die International Society of Cellular Therapy (ISCT) hat bereits im Jahr 2006 eine weltweit anerkannte Definition für MSC vorgeschlagen und kontinuierlich adaptiert[5–8]. Gemäß der ursprünglichen Definition aus dem Jahr 2006 sind MSC plastikadhärente Zellen und tragen auf ihrer Zelloberfläche sogenannte Identitätsmarker (cluster of differentiation (CD)73, CD90, CD105; ≥ 95 % der Zellen). MSC exprimieren demnach nicht CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, CD19 und kein humanes Leukozytenantigen (HLA)-DP, HLA-DQ, HLA-DR (≥ 98 % der Zellen). Darüber hinaus sollen MSC in vitro in Adipozyten, Chondrozyten und Osteoblasten differenzierbar sein[5,8,9]. In einem weiteren Positionspapier hat die ISCT diese Definition fortgeschrieben und die Kriterien der fehlenden Expression von CD34 und HLA-Klasse-II relativiert[8].

Postulierte Wirkmechanismen

Es wird angenommen, dass es keinen singulären und spezifischen Wirkmechanismus der MSC für eine Erkrankung gibt, sondern dass MSC über ein breites Spektrum wirken. Die Wirkmechanismen sind in der Regel noch nicht klinisch belegt, sondern basieren auf präklinischen Daten. Die möglichen Wirkmechanismen werden im Folgenden am Beispiel einer intravenösen Gabe erläutert. Eine lokale Applikationen der MSC ist ebenfalls möglich. Der Effekt der MSC kann vom Applikationsweg abhängen[10].

Nach intravenöser Gabe verbleibt ein Großteil der Zellen in der Lungenstrombahn. Ein Teil der MSC ist in der

Lage, auf Signale der Entzündung und Gewebeschädigung zu reagieren und am Ort des Geschehens durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren[11], (anti-) entzündlichen[12], anti-apoptotischen[13], anti-fibrotischen[14], immunmodulatorischen und chemotaktisch-wirkenden Faktoren[15,16] sowie durch die Freisetzung von extrazellulären Vesikeln (**siehe Infobox 1**) zu wirken[17,18]. Somit verhindern MSC überschießende Entzündungsreaktionen und begünstigen die Bildung neuer Gefäße[11], die Proliferation und Differenzierung von Progenitorzellen (u. a. des Immunsystems in regulatorische T-Zellen und in Makrophagen Typ 2), modulieren Immunantworten[15] und hemmen die Bildung von Fibrose bzw. Vernarbungen bei der Wundheilung[14]. Aufgrund ihrer niedrigen Expression an HLA-Klasse II und ko-stimulatorischen Molekülen (CD40, CD80, CD86)[19] sowie ihrer immunregulierenden Wirkung sind neben autologen auch allogene Transplantationen möglich. Trotzdem könnten MSC vom Immunsystem des Empfängers erkannt werden[20] und eine Allosensibilisierung auslösen[21]. Trotz möglicher Allosensibilisierung werden sie vom Empfänger vertragen und scheinen auch nicht weniger wirksam zu sein[20]. Aus diesem Grund gelten MSC-Präparate weitgehend als sicher mit einem geringen Nebenwirkungsprofil. MSC sind zudem möglicherweise in der Lage, in bestimmte Zelltypen, z. B. Knochenzellen und möglicherweise in Endothelzellen oder Hautzellen, zu differenzieren[11,22,23] und so defekte Zellen zu ersetzen. Im Fokus der klinischen Studien steht derzeit das immunmodulatorische und regenerationsfördernde Potenzial der MSC[14,24]. Sowohl parakrine Effekte als auch Zell-Zell-Kontakt-vermittelte Wirkungen spielen dabei eine Rolle. **Abbildung 1** zeigt schematisch die aktuell angenommenen therapeutischen Wirkmechanismen der MSC.

Extrazelluläre Vesikel (EV)

EVs sind von einer Doppelschicht an Phospholipiden umhüllt und transportieren Signalmoleküle wie Proteine, Lipide und Nukleinsäuren zu benachbarten Zellen oder über das Blut zu entfernteren Zellen. EVs sind ein Sammelbegriff und werden unterteilt in apoptotische Körperchen, Mikrovesikel und Exosomen. Sie unterscheiden sich in ihrer Größe, Entstehung (Biogenese) und Isolierungsmethode. Der Durchmesser von Mikrovesikeln beträgt 100–1.000 nm und von Exosomen 30–150 nm. Von MSC freigesetzte Mikrovesikel und Exosomen haben in präklinischen und klinischen Studien einen therapeutischen Nutzen gezeigt[17,81,82] und werden als zellfreie therapeutisch-wirkende Alternative zu MSC diskutiert[81]. MSC-abgeleitete Exosomen kommen bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, Makuladefekten, Diabetes mellitus Typ I, trockenen Augen oder Epidermolysis bullosa in klinischen Studien zum Einsatz[25].

Infobox 1: Extrazelluläre Vesikel (EV)

Postulierte therapeutische Wirkmechanismen der MSC

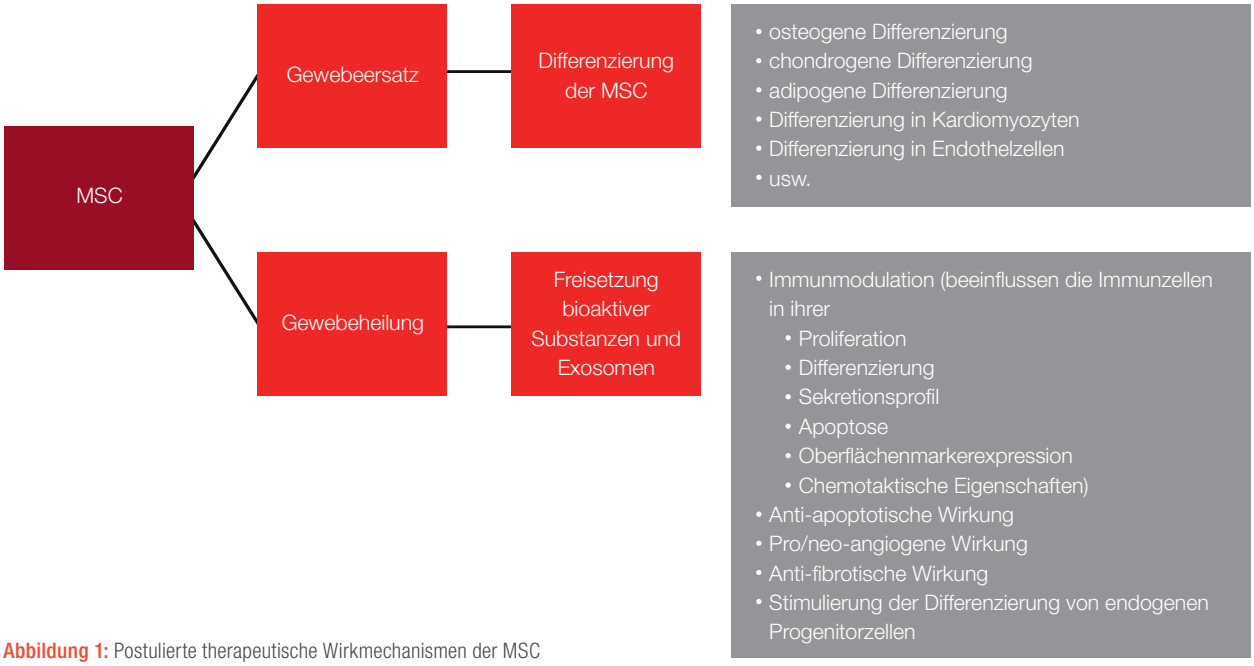


Abbildung 1: Postulierte therapeutische Wirkmechanismen der MSC

KLINISCHE EINSATZMÖGLICHKEITEN VON MESENCHYMALEN STROMA-ZELLEN, KLINISCHE STUDIEN

Am 31.01.2020 waren bei clinicaltrials.gov 1.104 klinische Studien registriert, welche den therapeutischen Einsatz von MSC (Therapiestudien) oder die Rolle der endogenen MSC in einem spezifischen Krankheitsbild (Grundlagenforschung) untersuchen. Davon finden 21 klinische Studien in Deutschland statt. **Abbildung 2** zeigt die prozentuale Aufteilung der weltweit stattfindenden klinischen Studien in Phase I bis IV (**siehe Infobox 2**). Phase I- und II-Studien decken über 90 % der Gesamt-Studienzahl mit MSC ab. Nur wenige Studien mit MSC befinden sich in Phase III und IV[25].

Im nachfolgenden werden einige derzeit evaluierte klinische Einsatzmöglichkeiten von MSC vorgestellt, wobei jeweils die Anzahl der bei clinicaltrails.gov gemeldeten, abgeschlossenen oder noch rekrutierenden klinischen Studien angeben ist. Wir weisen dann auch darauf hin, ob es sich um Phase I/II-, III- oder IV-Studien handelt. Da die Phase III- und IV-Studien deutlich mehr Patienten einschließen, werden wir insbesondere die Ergebnisse dieser Studien kurz zusammenfassen, sofern diese bereits veröffentlicht sind. Unter Umständen gibt es zu einigen Krankheiten bereits systematische Analysen (systematische Reviews oder Meta-Analysen). Diese werden wir knapp zusammenfassen.

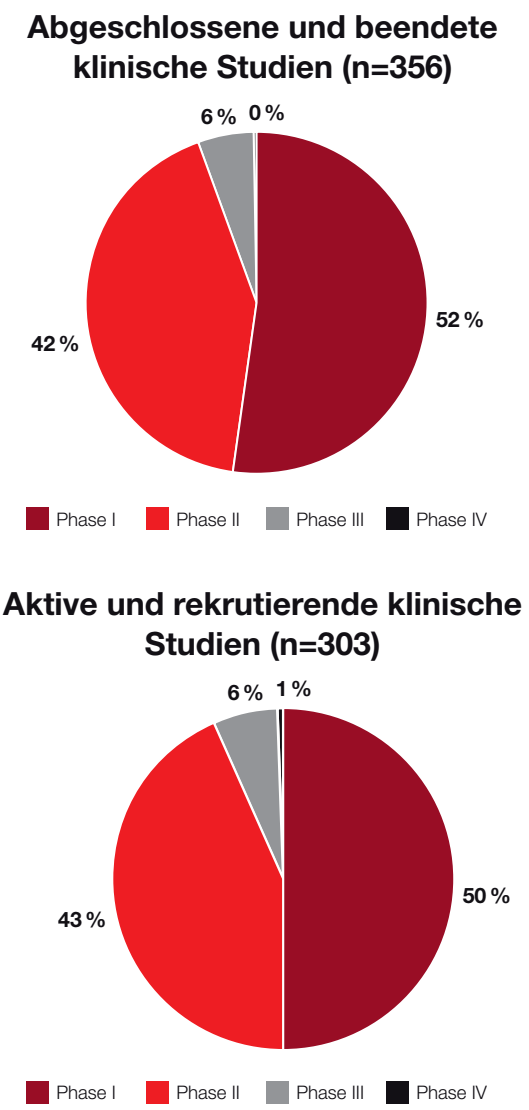


Abbildung 2: Registrierte klinische Studien mit MSC auf clinicaltrials.gov[25]. Der Suchbegriff „mesenchymal stroma cell" OR „mesenchymal stromal cell" OR „mesenchymal stem cell" führte zu 1.104 klinischen Studien (am 31.01.2020), von denen 659 den Status aktiv rekrutierend oder abgeschlossen und beendet haben.

Phasen klinischer Studien

Klinische Studien werden auch anhand ihrer Größe/Teilnehmerzahl in vier Phasen eingeteilt. In Phase I-Studien wird eine neue Behandlung erstmals an gesunden Freiwilligen bzw. an einer definierten Patientenpopulation bezüglich ihrer Verträglichkeit und Sicherheit getestet. In Phase II-Studien wird eine neue Behandlung zu Therapiezwecken an Patientinnen und Patienten zur Testung der Wirksamkeit und zur Findung der optimalen Dosis getestet. Phase III-Studien sind groß angelegte Studien. Sie geben, meinst in Vergleichsstudien (z. B. neue Behandlung versus Standardbehandlung), Aufschluss über die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Behandlung. Phase IV-Studien werden nach Marktzulassung einer Behandlung in der zugelassenen Indikation durchgeführt.

Infobox 2: Phasen klinischer Studien

Autoimmunerkrankungen

Wenn Immunzellen körpereigene Zellen als fremd erkennen und diese angreifen, entstehen Autoimmunerkrankungen. Oft werden immunsuppressive Medikamente zur Behandlung eingesetzt, um damit den Schweregrad der Erkrankung zu kontrollieren. MSC könnten wegen ihrer Fähigkeit, Immunzellen zu beeinflussen und Entzündungsreaktionen abzuschwächen, für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen wirksam sein.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Schleimhaut des Dickdarms. Sieben laufende klinische Studien sind auf clinicaltrials.gov registriert, welche MSC-Therapie bei Colitis ulcerosa-Patienten unter-

suchen. Es handelt sich hierbei um Phase I- und II-Studien. In sechs der sieben Studien (Therapiestudien) werden allogene MSC zu therapeutischen Zwecken bei Colitis ulcerosa-Patienten eingesetzt. In diesen Studien werden MSC aus unterschiedlichen Geweben untersucht (BMMSC (1), ASC (2), MSC aus der Nabelschnur (3))[25].

In einer weiteren Studie (Grundlagenforschung) geht es darum, MSC aus dem Darm von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen und gesunden Kontrollpersonen zu isolieren und zu charakterisieren, um so ihre Rolle bei der Entstehung der entzündlichen Darmerkrankung zu erforschen[25].

Die Auswertung von sieben klinischen Studien in einem systematischen Review kam zum Ergebnis, dass die Heilungsrate bei Patienten mit MSC-Behandlung (allein oder in Kombination mit 5-Aminosalicylsäure) höher war als bei Patienten die nur 5-Aminosalicylsäure-Behandlung erhielten[26].

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die den gesamten Verdauungstrakt betreffen kann. Es sind 30 klinische Studien mit MSC und Morbus Crohn bei clinicaltrials.gov registriert. Davon sind 14 Studien bereits abgeschlossen bzw. beendet und vier Studien aktiv und rekrutierend. Es gibt keine Phase IV-Studie, jedoch vier abgeschlossene Phase III-Studien. Wir gehen nachfolgend insbesondere auf diese Phase III-Studien ein, da sie für die Marktzulassung notwendig sind. Drei der vier abgeschlossenen Studien hängen zusammen und haben die Wirksamkeit und Verträglichkeit von intravenös verabreichten allogenen BMMSC (PROCHYMAL™) in Morbus Crohn Patienten getestet (Identifikationsnummern: NCT00482092, NCT00543374, NCT01233960). Bisher gibt es für diese Indikation jedoch keine Marktzulassung. Die vierte abgeschlossene Studie hat die Sicherheit und Wirksamkeit von allogenen ASC bei perianalen Fisteln von Morbus Crohn-Patienten untersucht (Identifikationsnummer: NCT01541579)[25]. Die zuletzt genannte Studie ist die Grundlage für die Zulassung von Alofisel® (siehe Abschnitt „Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stromazellen, zugelassene Arzneimittel“). Die Studie hat eine signifikante Überlegenheit der ASC-Therapie gegenüber der Kontrollgruppe (Behandlung mit Kochsalzlösung) nach 24 Wochen gezeigt und deutet darauf hin, dass die Remission mittels ASC-Therapie langfristig (nach einem Jahr) aufrecht erhalten werden kann[27,28]. Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus der MSC hier vor allem auf ihren anti-entzündlichen Eigenschaften beruht[29].

Ein systematischer Review mit Metanalyse wertete Studien aus, in denen MSC als lokale Injektionen in perianale Fisteln gegeben wurden[30]. Ein Verschluss der Fisteln wurde bei 80 % der MSC-behandelten Patienten erreicht. In den randomisierten Studien lag die Erfolgsrate bei 64 % in der MSC-Behandlungsgruppe und 37 % in der Kontrollgruppe[30]. Es wurden keine Rezidive der Fisteln berichtet. Die Verträglichkeit der lokal applizierten MSC war gut[30]. Als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Effizienzen in den erwähnten klinischen Studien könnten Daten dienen, die in einem Mausmodell einer toxischen Kolitis gewonnen wurden. Hier führte nur die lokale Gabe von frischen MSC zu einer signifikanten Besserung der Kolitis führte, während die intravenöse Gabe von MSC keinen Effekt zeigte[10]. Diese Beobachtung aus einem speziellen experimentellen Modell kann jedoch nicht verallgemeinert werden – sie ist jedoch ein Hinweis darauf, dass der Applikationsweg in Abhängigkeit von der behandelten Krankheitsentität entscheidend sein kann.

Weitere Autoimmunerkrankungen

Unter den 91 klinischen Studien zu den Stichworten Autoimmunerkrankungen und MSC, sind 23 aktive und rekrutierende klinische Studien und 30 abgeschlossene und beendete klinische Studien. 29 klinische Studien behandeln Patienten mit Multipler Sklerose, 28 Studien Patienten mit Diabetes mellitus Typ I, 15 Studien Patienten mit rheumatoider Arthritis und 14 Studien Patienten mit systemischem Lupus erythematodes. Wie zuvor bereits erwähnt, gibt es nur drei Phase III-klinische Studien, zwei davon behandeln Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und eine Studie Patienten mit rheumatoider Arthritis[25]. Die Patienten mit Diabetes mellitus werden in diesen zwei Studien mit autologen BMMSC (Identifikationsnummer: NCT01157403) oder mit (aus Nabelschnurblut gewonnenen) MSC-abgeleiteten Exosomen (Identifikationsnummer: NCT02138331) behandelt. Die dritte Phase III-Studie hat den therapeutischen Effekt einer intraartikulären Injektion von BMMSC bei Patienten mit Kniearthrose, ausgelöst durch rheumatoide Arthritis, untersucht (Identifikationsnummer: NCT01873625). Es gibt derzeit keine Phase IV-Studie zu MSC und Autoimmunerkrankungen[25].

Die bisher veröffentlichten Studien zu MSC und Multipler Sklerose wurden in einem systematischen Review bewertet und zeigten eine gute Verträglichkeit der MSC[31]. In den Studien ohne Kontrollgruppe besserte sich bei 47 % der Patienten nach der MSC-Therapie der „expanded disability status scale“ (EDSS), welcher den Grad der funktionellen Einschränkung durch die Multiple Sklerose angibt. Bei 38 % der Patienten war der EDSS nach Therapie unverändert und bei 16 % verschlechterten sich der EDSS. Die

Ergebnisse der randomisierten Studien waren im Hinblick auf diesen klinischen Endpunkt nicht eindeutig[31].

In einer Metaanalyse bisher verfügbarer Ergebnisse einer Stammzelltherapie bei Diabetes mellitus zeigte sich eine signifikante Senkung des Insulinbedarfes, des glykosyliertem Hämoglobin (HbA1c) und eine Erhöhung der C-Peptid-Spiegel sowohl bei Diabetes mellitus Typ 1 als auch Typ 2. In einer Subgruppenanalyse waren die Effekte bei Typ 1-Diabetes nur in der Gruppe nach hämatopoetischer Stammzelltherapie, aber nicht nach MSC-Therapie signifikant. Dagegen waren die oben genannten Endpunkte bei Typ 2-Diabetes nach MSC-Therapie signifikant verbessert[32].

Nierenerkrankungen

Mögliche Nierenerkrankungen bei denen MSC eingesetzt werden können sind das akute Nierenversagen, die chronische Niereninsuffizienz, die diabetische Nephropathie und die Verwendung von MSC zur Prophylaxe der Abstoßung der Nierentransplantation. Obwohl diese Erkrankungen unterschiedliche Ursachen und Krankheitsbilder haben, setzt man auf die therapeutischen Effekte der von MSC freigesezten pro-angiogenen, anti-apoptotischen und immunmodulierenden Faktoren[18,33]. Auf clinicaltrials.gov sind derzeit 37 registrierte klinische Studien zu MSC und Nierenerkrankungen gelistet. Es gibt ausschließlich Phase I- und II-Studien. Fünf Studien sind beendet und abgeschlossen. Dreizehn Studien sind aktiv und rekrutieren Teilnehmer. Die Patienten werden mit allogenen oder autologen MSC behandelt[25].

Graft-versus-Host-Erkrankung

Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) zählt zu den klinischen Indikationen, bei den MSC schon sehr früh und mit Erfolg eingesetzt wurden. Es gibt 51 registrierte klinische Studien zu MSC und GvHD (**siehe Infobox 3**). 16 Studien sind abgeschlossen und beendet. Elf Studien sind aktiv und rekrutieren Patienten. Es ist keine Phase IV-Studie auf clinicaltrials.gov zu MSC und GvHD registriert, jedoch neun Phase III-Studien. Davon sind vier klinische Studien abgeschlossen und eine Studie rekrutiert Teilnehmer. Drei der vier abgeschlossenen Studien untersuchten die Wirksamkeit von PROCHYMAL™ bzw. remestemcel-L (allogene BMMSC) bei Erwachsenen (Identifikationsnummer: NCT00366145, NCT00562497) und Kindern (Identifikationsnummer: NCT00366145, NCT02336230) mit neu diagnostizierter akuter GvHD (Identifikationsnummer: NCT00562497) oder steroidrefraktärer akuter GvHD (Identifikationsnummer: NCT00366145, NCT02336230)[25]. PROCHYMAL™ ist ein in Kanada und Neuseeland zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung von Kindern mit steroidrefraktärer akuter GvHD (siehe Abschnitt „Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stromazellen, zugelassene Arzneimittel“). Eine weitere abgeschlossene klinische Studie untersuchte die Wirksamkeit von allogenen BMMSC zur GvHD-Prophylaxe nach einer allogenen Stammzelltransplantation (Identifikationsnummer: NCT03106662)[25].

Insgesamt wird die MSC-Therapie von den Patienten gut vertragen, allerdings ist die klinische Wirksamkeit in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich z. B. im Hinblick auf das Gesamtüberleben[34,35]. Eine Metaanalyse von Studien, in welchen MSC entweder zur Prophylaxe oder Therapie der GvHD verabreicht wurden, zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine geringere Inzidenz von Grad IV-GvHD und chronischer GvHD bei den MSC-behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollen[36]. Das Gesamtüberleben der Patienten mit aku-

Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Bei der Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion wird als Folge einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation und der immunologischen Inkompatibilität der Gewebemerkmale von Spender und Empfänger das Immunsystem des Spenders (insbesondere die T-Zellen) aktiviert. Es erkennt die Empfängerzellen als fremd und versucht, diese zu bekämpfen und abzustoßen. Die betroffenen Organe sind häufig Haut, Leber, Darm Lunge und Auge. Um diesen Prozess der Abstoßung des Spenders durch das transplantierte Immunsystem zu mildern, werden die Patienten mit Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroiden, Cyclosporin, Mycophenolatmofetil u. a.) behandelt. Diese Behandlung erhöht allerdings das Risiko für schwerwiegende Infektionen. Man unterscheidet zwischen akuter, late onset akuter und chronischer GvHD[83], wobei die Übergänge oft fließend sind. Eine amerikanische retrospektive Studie hat gezeigt, dass das Auftreten einer akuten GvHD nach einer allogenen Stammzelltransplantation die Sterbewahrscheinlichkeit eines Patienten verdreifacht und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie die Gesamtkosten beinahe verdoppelt[84].

Infobox 3: Graft-versus-Host Disease (GvHD)

ter GvHD korrelierte mit der MSC-Dosis[36]. Bei Patienten mit akuter GvHD sprachen 67 % auf die MSC-Therapie an und 39 % erreichten ein komplettes Ansprechen. Die Haut war das Organ mit dem besten Ansprechen[36].

Die Wirksamkeit der Zelltherapie scheint zudem bei Kindern besser zu sein als bei Erwachsenen[37]. Hier sollte allerdings bedacht werden, dass die Prognose der steroidrefraktären GvHD bei Kindern auch ohne MSC viel besser ist.

Für das Krankheitsbild GvHD gibt es drei MSC , welche in bestimmten Ländern zugelassen oder genehmigt sind (siehe Abschnitt „Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stromazellen, zugelassene Arzneimittel“): TEMCELL®, PROCHYMAL™, Obnitix®.

Knochendefekte und Arthrose

Für nicht-heilende Knochenfakturen stellen MSC eine vielversprechende Alternative dar. MSC könnten durch ihr osteogenes Induktions- und Differenzierungspotential[22,38–40] und durch ihre immunmodulatorische und pro-angiogene Wirkung[40] therapeutisch wirksam sein. Aktuell gibt es 28 registrierte klinische Studien zu MSC und Frakturen, davon sind zwölf Studien abgeschlossen und beendet, sieben Studien sind aktiv und rekrutieren Teilnehmer und vier sind in Phase III. Es gibt eine abgeschlossene Phase III-Studie. Diese hat sich mit der therapeutischen Wirksamkeit von autologen ASC bei Patienten mit einer Fraktur des Unterkiefers befasst (Identifikationsnummer: NCT02755922)[25].

Bei der Arthrose handelt es sich um eine sehr schmerzhafte degenerative Gelenkerkrankung, die in einer alternden und adipösen Gesellschaft ein immer größer werdendes Problem darstellt. Knie- und Hüftgelenke sind am häufigsten betroffen. Einer Arthrose kann eine chronische Entzündung zu Grunde liegen, welche den Knorpelaufbau behindert und den Knorpelabbau durch freigesetzte destruktiv-wirkende Enzyme begünstigt[41]. MSC sind für den therapeutischen Einsatz bei Arthrose vor allem wegen ihrer postulierten immunmodulierenden Wirkung und der Stimulierung der endogenen Knorpelregeneration interessant[42]. MSC können zu therapeutischen Zwecken als Zellsuspension oder eingebettet in ein Kollagengel in den Gelenkspalt eingebracht oder perkutan injiziert werden[42]. Es gibt 97 registrierte klinische Studien zu MSC und Arthrose, davon sind 36 Studien abgeschlossen und beendet und 37 Studien sind aktiv und rekrutieren Teilnehmer. Acht Phase III-Studien sind auf clinicaltrials.gov registriert, davon sind zwei abgeschlossen. Diese beiden Studien bauen aufeinander auf. Es handelt sich um Vergleichsstudien, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von allogenen MSC, welche aus Nabelschnurblut isoliert wurden (CARTISTEM®), bei Patienten mit Kniegelenksknorpelverletzungen untersucht und mit einer anderen Behandlungsmethode verglichen haben (Identifikationsnummer: NCT01041001, NCT01626677)[25]. CARTISTEM® ist heute ein zugelassenes Arzneimittel (siehe Abschnitt „Klinische Einsatzmöglichkeiten von Mesenchymalen Stromazellen, zugelassene Arzneimittel“).

Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen spielen in unserer alternden Gesellschaft eine zunehmend größere Rolle, nicht zuletzt auch wegen einer wachsenden Anzahl an Diabetes-Patienten. Es gibt 24 registrierte Studien zu MSC und chronischen Wunden, dabei handelt es sich um Phase I- und II-Studien. Sechs Studien sind abgeschlossen und beendet, sieben Studien rekrutieren Teilnehmer[25]. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass MSC den chronischen Entzündungsprozess in chronischen Wunden durch Immunmodulation auflösen können und die natürliche Wundheilung unterstützen können[43]. Zudem können MSC die Gefäßbildung unterstützen und die Narbenbildung reduzieren[14,43,44].

Neurodegenerative Erkrankungen

Das Spektrum an neurodegenerativen Erkrankungen, die mit MSC behandelt werden können, ist groß. MSC setzen pro-angiogene, immunmodulierende und neurotrophische Faktoren frei und könnten somit bei neurodegenerativen Erkrankungen therapeutisch wirksam sein[45]. Es gibt 52 registrierte klinische Studien zu neurodegenerativen Erkrankungen und MSC. Davon behandeln 21 amyotrophe Lateralsklerose, zwölf Morbus Alzheimer, sieben Morbus Parkinson und drei Chorea Huntington. In neun weiteren Studien werden Patienten mit Erkrankungen wie beispielsweise Ataxie und Multisystematrophie mit MSC behandelt[25]. Auf clinicaltrials.gov sind zwei laufende Phase III-Studien für das Krankheitsbild amyotrophe Lateralsklerose und Chorea Huntington registriert (Identifikationsnummer: NCT03280056, NCT04219241), bei den restlichen klinischen Studien handelt es sich um Phase I- bzw. II-Studien. Applikationsarten für MSC bei neurodegenerativen Erkrankungen können z. B. die intravenöse, intraspinale/ intrathekale oder intraventrikuläre Injektion sein.

Vaskuläre Erkrankungen

Vaskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise Myokardinfarkt, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und

ischämischer Schlaganfall, werden derzeit als mögliche Indikationen für die therapeutische Anwendung von MSC evaluiert. In einigen präklinischen Studien wurde untersucht, ob MSC in Kardiomyozyten und Endothelzellen differenzieren könnten[11], um geschädigtes Gewebe zu ersetzen und die Gefäßbildung zu unterstützen. Hierbei zeigten sich kontroverse Ergebnisse, so dass aktuell davon ausgegangen wird, dass die transplantierten MSC mittels Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Exosomen zur Gefäßneubildung und zur endogenen Stammzelldifferenzierung beitragen könnten[11,46]. Auf clinicaltrials.gov sind 126 klinische Studien zu MSC und vaskulären Erkrankungen registriert. 37 Studien sind abgeschlossen und beendet. 36 Studien sind aktiv und rekrutieren Teilnehmer. Es gibt keine Phase IV-Studie, aber elf Phase III-Studien für erwachsene Patienten. Die zwei abgeschlossenen Phase III-Studien haben Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt mit MSC behandelt und die Behandlung mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Eine Studie hat die Sicherheit und Wirksamkeit einer intravenös-verabreichten Einmaldosis allogener BMMSC untersucht, welche unter hypoxischen Bedingungen kultiviert wurden (Identifikationsnummer: NCT02672267). Die andere Studie hat die Sicherheit und Wirksamkeit intrakoronar-verabreichten autologer BMMSC analysiert (Identifikationsnummer: NCT01392105)[25].

Polytrauma und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Polytrauma ist ein weltweites Problem und betrifft alle Altersgruppen. Es ist definiert über die gleichzeitige Verletzung mehrerer Körperregionen und das Vorliegen eines oder mehrerer physiologischer Probleme. Die häufigste Ursache für ein Polytrauma sind Verkehrsunfälle (47 %) und Stürze aus der Höhe (42 %) (Trauma Register DGU®). Die Mortalität im Krankenhaus beträgt ca. 11 %[47]. Der therapeutische Einsatz von MSC in der Behandlung von Polytrauma-Patienten wird schon länger diskutiert[48] und mehrere präklinische Studien wurden bereits durchgeführt[49–51]. Auf clinicaltrials.gov ist eine klinische Studie (Grundlagenforschung) namens „Inflammatory Response After Muscle and Skeleton Trauma (IRAMST)“ registriert[25]. Sie wurde im Jahr 2008 bis 2015 an der Universität Ulm durchgeführt und untersuchte u. a. die Entzündungsreaktion und die Rolle der MSC im Polytrauma (Identifikationsnummer: NCT00710411).

Ca. 96 % aller Polytrauma-Patienten erleiden ein stumpfes Trauma und ca. 38 % aller Patienten weisen ein Thoraxtrauma auf. Eine schwerwiegende Komplikation beim Thoraxtrauma stellt das akute Lungenversagen oder Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) dar, welches je nach Schweregrad eine Mortalität von ca. 28–46 % hat[52,53]. Es gibt 14 klinische Studien (Phase I- und Phase II-Studien) zum therapeutischen Einsatz von MSC bei ARDS-Patienten. Eine Metaanalyse von klinischen Studien mit MSC-Therapie bei ARDS durch SARS-CoV-2 oder anderen infektiösen Ursachen schloss neun Studien ein[54]. MSC wurden in einer Dosierung von 1–10 x 10^6 pro kg Körpergewicht gegeben bzw. in einer Studie in einer Absolutdosis von 900 x 10^6 MSC. Die Mortalität betrug 25 % in den MSC behandelten und 43 % in den Kontrollgruppen[54]. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die Lungenfunktion besserte sich in den meisten Fällen innerhalb von fünf Tagen nach der MSC-Therapie[54]. Die Konzentration pro-inflammatorischer Zytokine (Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor α) fiel nach MSC-Therapie ab, Lymphozytenzahl und Interleukin-10-Spiegel stiegen an[54].

In bisher publizierten Fallberichten und kleinen Pilotstudien einer Behandlung von COVID-19 mit MSC oder Exosomen aus MSC wurde über gute Verträglichkeit und günstigen Verlauf berichtet[55–57].

In clinicaltrials.gov sind derzeit (17.07.2020) zehn klinische Studien gelistet, welche aktuell Patienten mit COVID-19 für eine Therapie mit MSC rekrutieren[25], darunter eine Phase II/III-Studie mit MSC-Präparat Remestemcel-L bei COVID-19 mit ARDS[58].

STANDARDISIERUNG VON MSC FÜR DEN KLINISCHEN EINSATZ

Die Vielzahl an klinischen Studien mit MSC macht die Bemühungen um wirksame therapeutische Alternativen deutlich. Das Ziel ist die Behandlung eines übersteigerten Entzündungsprozesses als mutmaßlich gemeinsam zugrundeliegende Ursache dieser Krankheiten. Allerdings wird die Vergleichbarkeit und damit die endgültige Aussagekraft zur Wirksamkeit der MSC häufig durch die Verwendung unterschiedlicher Ausgangsmaterialien (Knochenmark, Fettgewebe, Nabelschnur etc.), Expansionsprotokolle, Verabreichungsarten (lokal, systemisch), Dosisraten und Studienprotokolle (mit oder ohne Kontrollgruppe, minimale Patientenkohorten etc.) erschwert. Es gibt jedoch publizierte Daten, welche Faktoren im Sinne der Standardisierung beim klinischen Einsatz von MSC zu beachten sind[59–62].

WELTWEIT ZUGELASSENE MSC-ARZNEIMITTEL

Die Firma Mesoblast Limited hat sich zum Ziel gesetzt, mit allogenen MSC entzündliche Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Rückenschmerzen zu behandeln. Klinische Studien mit den Produkt-Kandidaten finden derzeit in den Vereinigte Staaten, Kanada, Australien und Neuseeland statt[63]. Mesoblast Limited hat u. a. Lizenzverträge mit JCR Pharmaceuticals Co. Ltd und Takeda, den Herstellern von TEMCELL® HS Inj. bzw. Alofisel® (Beschreibung von Alofisel® siehe unten). TEMCELL® enthält allogene BMMSC und ist seit 2015 in Japan für die Behandlung der steroidrefraktären akuten GvHD bei Kindern und Erwachsenen zugelassen. PROCHYMAL™ wurde von der Firma Osiris Therapeutics Inc. entwickelt und wird seit 2013 von der Firma Mesoblast vermarktet. Es handelt sich um eine therapeutische Dosis von kryokonservierten allogenen BMMSC eines gesunden Spenders, welche bei Bedarf aufgetaut und transfundiert werden kann. 2012 wurde PROCHYMAL™ in Kanada und Neuseeland für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit steroidrefraktärer akuter GvHD zugelassen[64].

Obnitix® (MSC-FFM): Am Standort Frankfurt am Main des DRK-Blutspendedienstes wurde ein spezielles Herstellverfahren entwickelt (Zulassungsnummer: PEI.A.11748.01.1[65,66]). Hierzu werden mononukleäre Knochenmarkzellen von acht Spendern vor der Expansion der MSC gepoolt und gemeinsam kultiviert. Es entstehen reproduzierbar äquipotente Chargen, die nicht der spenderabhängigen Variabilität der MSC unterliegen. Zusätzlich verleiht das gemeinsame Kultivieren den Zellen eine Verstärkung der immunsuppressiven Wirkung. Generell ist der Vorteil einer MSC-Bank bzw. des Einfrierens der Zellen bis zum Bedarf, dass eine ausgiebige Vortestung des Spenders und des Zellpräparats z. B. in funktionellen Tests möglich ist, um die in vivo-Wirkung des Präparats vorherzusagen. Zudem profitieren Patienten in der Notfallmedizin, ältere Patienten und Patienten mit Vorerkrankungen sowie Kinder von diesem „Fertig-Arzneimittel“, da autologe MSC aus Zeitgründen (Dauer der MSC-Expansion und Testung) oder wegen der geringen Menge des Ausgangsmaterials zur Herstellung nicht generiert werden können oder in ihrer Funktion beeinträchtigt sein können[67–69]. Das Zellpräparat wird bei Kindern und Erwachsenen bei steroidrefraktärer akuter GvHD nach einer allogenen Stammzelltransplantation zusätzlich zur konventionellen immunsuppressiven Therapie verabreicht. Die Dosierung beträgt 1–2 x 10^6 Zellen pro kg Körpergewicht mit vier Einzeldosen im Abstand von jeweils sieben Tagen. Das Zellpräparat wird unmittelbar vor der Anwendung aufgetaut und dann dem Patienten intravenös infundiert.

Die Auswertung der 92 Obnitix-behandelten Patienten, davon 88 mit GvHD ≥ Grad III und zwei Drittel therapierefraktäre (d. h. kein Ansprechen auf Kortikosteroide und mindestens zwei weitere Therapielinien), belegt eine Ansprechrate von 82 %[70]. Das Gesamtüberleben nach sechs Monaten betrug 64 %. Die kumulative Inzidenz der Todesfälle durch GvHD betrug lediglich 3 %[70]. Derzeit ist Obnitix mit einem Status 1 als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) klassifiziert, in Deutschland somit verfügbar und erstattungsfähig. Die europäische Zulassungsstudie, initial für das zweite Quartal 2020 geplant, verschiebt sich angesichts der derzeitigen COVID-Krise voraussichtlich ins vierte Quartal.

CARTISTEM® enthält aus Nabelschnurblut isolierte und expandierte MSC. Das Arzneimittel von der Firma MEDIPOST Co., Ltd. ist seit Januar 2012 in Südkorea zugelassen. Es wird zur Behandlung der Knorpeldegeneration (inklusive Arthrose) ohne Altersbegrenzung eingesetzt[71].

Alofisel® ist ein seit März 2018 auf dem europäischen Markt zugelassenes somatisches Zelltherapeutika der Firma TiGenix S.A.U. (Takeda Pharma A/S) mit der Zulassungsnummer: EU/1/17/1261[65]. Der Arzneistoff Alofisel® beinhaltet humane, allogene ASC und wird für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht bis gering aktivem luminalem Morbus Crohn eingesetzt, wenn konventionelle oder biologische Therapien versagt haben[72]. Mit einer Dosis von 120 x 10^6 ASC können bis zu drei Fistelgänge mit einer Fistelöffnung lokal im Perianalbereich erfolgreich behandelt werden.

HERSTELLUNG KLINISCHER MSC-PRÄPARATE

MSC kommen im menschlichen Körper nur in geringer Anzahl vor und müssen um ein Vielfaches ex vivo expandiert werden, um therapeutisch wirksame Dosen zu erzielen. Dabei werden unterschiedliche Ausgangsmaterialien (u. a. Knochenmark, Lipoaspirat, Nabelschnur), Isolierungsverfahren und Expansionsprotokolle (z. B. unterschiedliche Zellkulturmedien und Zellkulturbedingungen) verwendet. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der klinischen Studien und erlaubt zum jetzigen Zeitpunkt lediglich die Aussage, dass die Anwendung als sicher erscheint und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen hervorruft. Eine Einschätzung des therapeutischen Erfolges ist derzeit daher nur bedingt möglich. Möglicherweise

wäre eine Betrachtung von MSC nicht als Medikament, sondern als eine Wirkstoffklasse zielführender, da ganz eindeutig die unterschiedlichen Herstellprozesse und Quellen die (pharmakologischen) Eigenschaften der MSC relevant beeinflussen.

Abbildung 3 zeigt ein vereinfachtes Schema der Herstellung, vom Ausgangsmaterial zur klinischen Anwendung von MSC am Beispiel von Knochenmark bzw. Lipoaspirat. BMMSC und ASC werden wegen der einfachen Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials und der vielversprechenden Daten in klinischen Studien am häufigsten eingesetzt[28,40,73]. Dabei kann das Ausgangsmaterial von autologen oder allogenen Spendern stammen und innerhalb oder außerhalb des MSC-Herstellungszentrums gewonnen werden. Die Expansion der MSC dauert mehrere Tage und erfolgt derzeit manuell mit Zellkulturflaschen im Reinraum. An einer GMP-konformen Expansion der MSC in automatisierten, geschlossenen Zellkulturexpansionssystemen (z. B. mit dem Hohlfaser-Bioreaktor Quantum®) wird derzeit gearbeitet[74]. Während des Herstellungsprozesses wird das Zwischen- und Endprodukt mehreren Kontrollen unterzogen (z. B. mikrobiologische Testung, Mykoplasmentestung, Endotoxintestung, Bestimmung der Identität, Reinheit, Viabilität, Klonogenität und Funktionalität der Zellen), um eine gleichbleibende Sicherheit und pharmakologische Qualität des Endprodukts zu gewährleisten[75]. Nach der Ernte der Zellen erfolgt die Abfüllung des Präparats in Abpackungen, welche je eine klinische Dosis enthalten. Die Zellen werden dabei in Beutel, Spritzen oder Kryogefäßen bis zu ihrer Anwendung im Patienten aufbewahrt. MSC können unmittelbar (innerhalb von 24 Stunden) nach der Herstellung[76] oder als kryokonservierte Produkte im Flüssigstickstofftank bis zur Anwen-

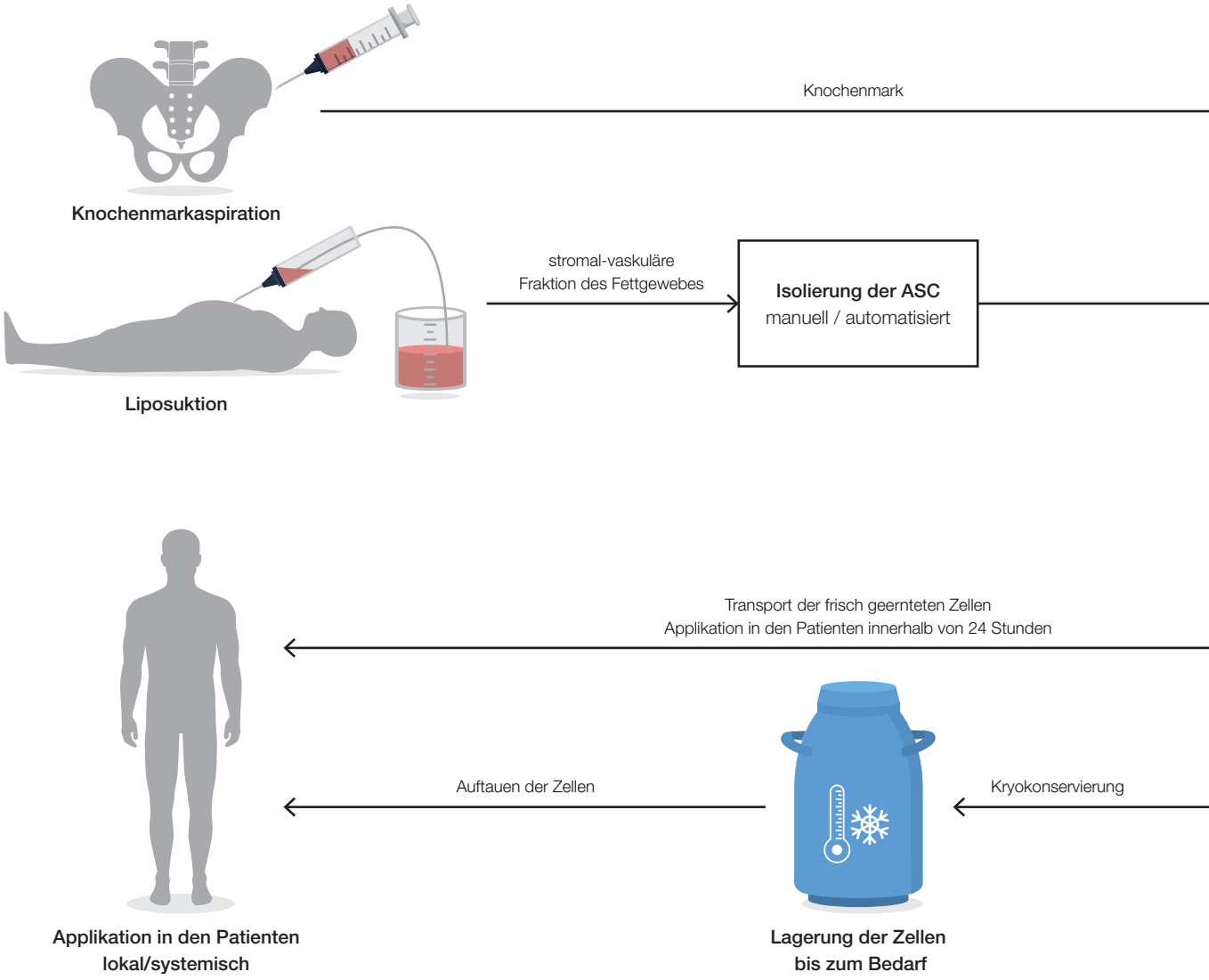


Abbildung 3: Vereinfachtes Schema – vom Ausgangsmaterial zur klinischen Anwendung von Mesenchymalen Stromazellen (MSC) am Beispiel von MSC aus dem Knochenmark oder Fettgewebe (ASC). Mikroskopische Aufnahmen von MSC aus dem Knochenmark.

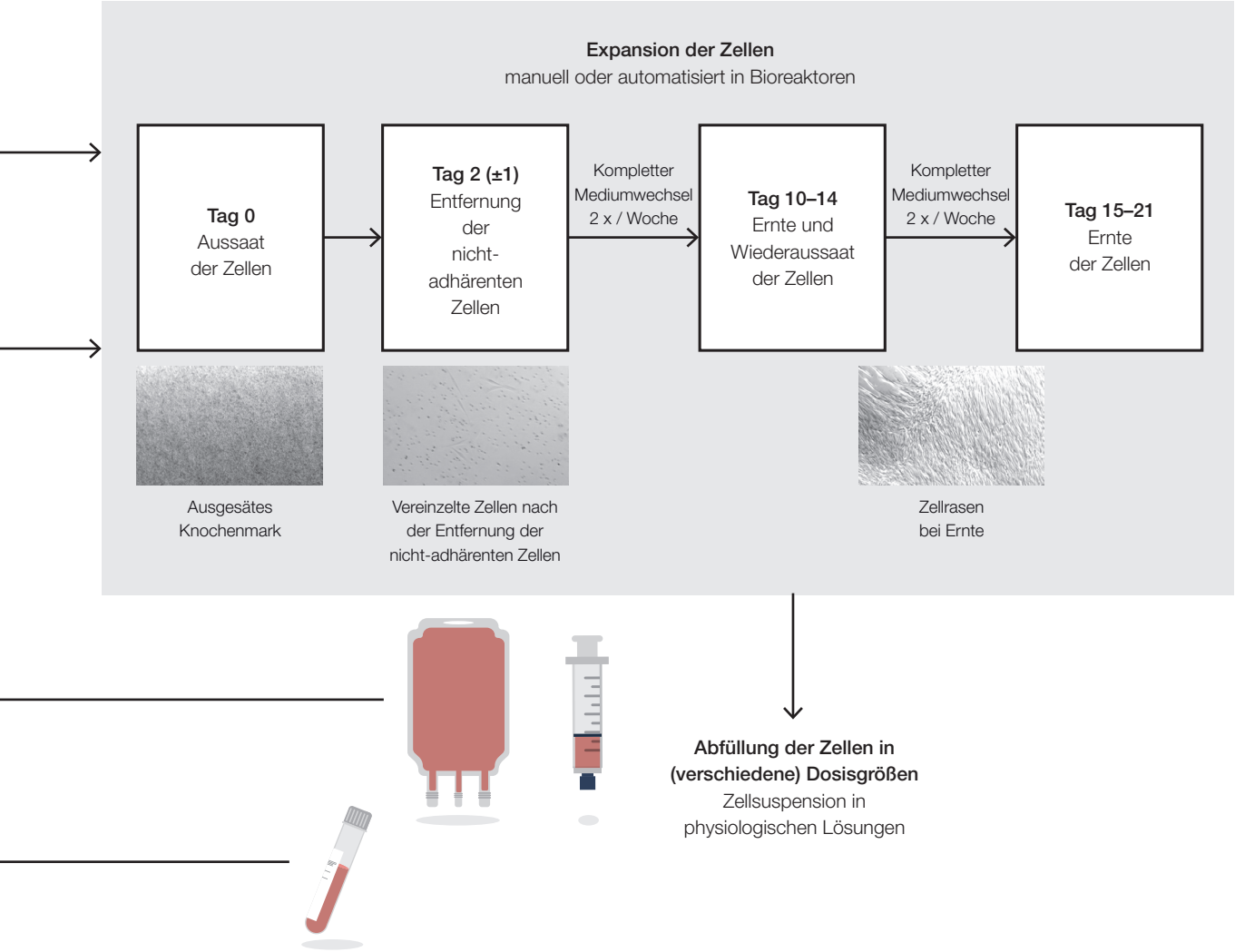
dung gelagert und bei Bedarf aufgetaut und verabreicht werden (z. B. bei MSC-Banken). Kryokonservierte Zellen kommen vor allem bei der allogenen Gabe zum Einsatz.

MSC-Präparate können systemisch z. B. intravenös (z. B. bei GvHD) oder lokal (z. B. bei Knochendefekten oder Arthrose) in den Patienten appliziert werden. Patienten mit nicht-heilenden Frakturen langer Röhrenknochen bekamen autologe MSC, die eine Stunde vor der lokalen Applikation in den Patienten mit einem Kalzium-Phosphat Biomaterial kombiniert wurden[40] (Identifikationsnummer NCT01842477)[25]. Im Vorfeld wurde gezeigt, dass dieses Biomaterial die Knochen-Differenzierung der MSC induzieren kann[22], dadurch kann der knochenheilende Effekt der MSC unterstützt/verstärkt werden und zusätzlich den MSC ein struktureller Halt geboten werden.

AUSBLICK

Optimierung der dargestellten Wirkungsweise und Herstellung von mesenchymalen Stromazellen

Neben dem erfolgreichen Einsatz von MSC in den verschiedenen Einsatzgebieten gibt es Bemühungen, die therapeutische Wirksamkeit der MSC zu verbessern, indem das Zellpräparat im Herstellungsprozess mit Faktoren stimuliert wird, um z. B. vermehrt anti-entzündliche und regenerativ-wirkende Faktoren freizusetzen und damit das immunmodulatorische und regenerative Potenzial der MSC zu erhöhen[12,44,77]. Die Quelle der MSC-Gewinnung (ASC, BMMSC etc.) könnte bereits einen Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit haben. Es wird postuliert, dass ASC den BMMSC bezüglich der Immunmodulation überlegen sind und bessere Ergebnisse in kli-



nischen Studien bei Wundheilungsstörungen erzielen[78]. Die gentechnische Manipulation der MSC stellt eine weitere Alternative dar, um die Sekretion therapeutisch-wirksamer Faktoren zu verbessern und damit ihren therapeutischen Effekt zu verbessern. Um allerdings derartige Vorbehandlungen vorzunehmen ist es wichtig, den genauen Wirkmechanismus der MSC im spezifischen Krankheitsbild zu kennen. Präklinische und klinische Studien tragen dazu bei, die therapeutische Wirksamkeit der MSC auch gegenüber konventionellen Therapien zu bewerten.

Auch der Herstellungsprozess der MSC kann optimiert werden. Es wird an einer Automatisierung des Herstellungsprozess im geschlossenen System gearbeitet, um die Herstellungsschritte zu standardisieren und die Herstellungskapazität zu erhöhen. Dies kann auch die Kosten reduzieren, da manuelle Arbeitsschritte wegfallen und keine Klasse „A-in-B“ Reinraumumgebung mehr erforderlich ist[74]. Neben fetalem Kälberserum als dem klassischen Supplement der Zellkultur, gibt es heutzutage xenogenfreie Alternativen[38,40,79,80]. Wir nutzen ein von uns hergestelltes wie Lysat aus Thrombozytenkonzentrat [38,40,79,80] (siehe auch Beitrag hämotherapie Ausgabe 26). Um Risiken für den Patienten besser abschätzen zu können, wird die Verwendung eines chemisch definierten Zellkulturmediums zur Expansion der MSC und der Einsatz von MSC-abgeleiteten Exosomen (als zellfreie Alternative) angestrebt[81].

Die Autoren

Dr. Elisa Maria Amann
GMP-Compliance Managerin
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm
elisamaria.amann@gmail.com

Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Universität Ulm und Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm
markus.rojewski@uni-ulm.de

Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback
Leiterin der Arbeitsgruppe Experimentelle Zelltherapie
Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
karen.bieback@medma.uni-heidelberg.de

Prof. (apl.) Dr. med. Patrick Wuchter
Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie
Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
p.wuchter@blutspende.de

Prof. Dr. med. Halvard Bönig
Professor für Translationale Entwicklung von Zelltherapeutika, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Goethe Universität Frankfurt und Leiter der Abteilung für Zelltherapeutika / Cell Processing (GMP)
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Frankfurt am Main, h.boenig@blutspende.de

PD Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer
Leiter der Abteilung für Zelltherapeutika / Cell Processing (GMP)
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
r.schaefer@blutspende.de

Dr. Thomas Appl
Projektmanager
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main
t.appl@blutspende.de

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
Facharzt für Transfusionsmedizin und Facharzt Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie, Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH
h.schrezenmeier@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Dr. rer. nat. Lisann Pelzl, Jonas Funk, PD Dr. med. Helene Anna Häberle, Dr. med. Karina Althaus, Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Gerinnungsstörung bei COVID-19

Zusammenfassung

Neue Informationen über die Koagulopathie bei COVID-19 sind immer noch in Fluss, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass thrombotische Gerinnungsstörungen in schweren Fällen recht häufig sind. Im Verglich zur konventionellen Sepsis-assoziierten DIC ist die Inzidenz der Thrombozytopenie bei COVID-19 relativ gering, während das D-Dimer deutlich höher ist. Im Vergleich zur hohen Inzidenz von thrombotischen Ereignissen sind Blutungskomplikationen bei COVID-19 sehr selten. Daher wird eine Standard-Antikoagulationstherapie dringend empfohlen werden.

Summary

New information about coagulopathy in COVID-19 is still in flow, but there is evidence that thrombotic coagulation disorders are quite common in severe cases. Compared to the conventional Sepsis-associated DIC is the incidence of thrombocytopenia in COVID-19 relatively low, while the D-dimer is significantly higher. Compared to the high incidence of thrombotic events, bleeding complications in COVID-19 is very rare. Therefore a standard anticoagulation therapy is strongly recommended.

EINLEITUNG

Immer mehr Studien zeigen, dass das durch das Coronavirus (SARS-CoV-2) induzierte schwere akute respiratorische Syndrom (COVID-19) mit einer schweren Gerinnungsstörung assoziiert werden kann. Dies ist nicht neu für RNA-Viren. Das Ebola-Virus, das Marburg-Virus (Filovirus), das Lassa-Virus (Arenavirus), das Hanta-Virus (Bunyavirus) und das Dengue-Fieber-Virus (Flavivirus) sind bekannt als Auslöser einer Koagulopathie und eines hämorrhagischen Fiebers. Im Gegensatz zu diesen Viren verursacht das Coronavirus, laut den vorliegenden Berichten und unseren klinischen Erfahrungen der letzten Monate, keine hämorrhagischen Komplikationen. 71,4 % der nicht überlebenden COVID-19-Patienten erfüllten die Kriterien für eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), während nur 0,6 % der Überlebenden diese Kriterien erfüllten. Die Störung der Gerinnung und Fibrinolyse im Lungenkreislauf und dem bronchoalveolären Raum ist wahrscheinlich ein wichtiger Faktor für die Pathogenese von ARDS bei COVID-19. In diesem Artikel wird die Pathophysiologie und die klinischen Auswirkungen der mit COVID-19 assoziierten Gerinnungsstörung thematisiert.

COVID-19-ASSOZIIERTE VERÄNDERUNGEN DER GERINNUNGSPARAMETER

Mehrere laborchemische hämostaseologische Parameter zeigen bei COVID-19-Patienten Abnormalitäten. Beispielsweise wird eine Reduktion der Prothrombinzeit (PT) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (81 % gegenüber 97 %; $p < 0{,}001$) beobachtet, jedoch nur mäßige Veränderungen der Partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in nicht antikoagulierten Patienten. Dies ist eigentlich nicht typisch für eine „konventionelle“ DIC. Die auffälligsten Veränderungen bestehen bei Messungen der D-Dimere und Fibrin/Fibrinogen-Abbauprodukten (FDP) (10,36 vs. 0,26 ng/l; $p < 0{,}001$ und 33,83 vs. 1,55 mg/l; $p < 0{,}001$). Mehrere Studien berichten über eine signifikante Korrelation zwischen höherem D-Dimer und FDP-Spiegel bzw. längerem PT- und aPTT- bei Aufnahme und der Mortalität. Daher wird derzeit von vielen Fachgesellschaften empfohlen, die Überwachung von D-Dimer und PT in das COVID-19-Patientenmanagement zu integrieren. Die ISTH veröffentlichte sogar Leitlinien für das Management der Koagulopathie bei COVID-19.

In der Regel gilt die Thrombozytopenie als der empfindlichste Indikator bei der Sepsis-induzierten DIC. Die Inzidenz von Thrombozytopenie ist jedoch bei COVID-19 relativ gering; 30–40 % der Patienten mit einem milden Verlauf haben eine Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9$/l und 50–60 % der Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung haben eine Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9$/l. Trotzdem zeigte eine Metaanalyse, dass niedrige Thrombozytenzahlen mit einem erhöhten Risiko schwer zu erkranken und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit COVID-19 einhergehen.

KLINISCHE PRÄSENTATION

Die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion ist relativ hoch und liegt bei COVID-19-Intensivpatienten bei 20 % bis 30 %. Interessanterweise treten asymptomatische

Thrombosen bei 25 % der Intensivpatienten auf. Im Vergleich dazu betrug eine Thrombose bei Nicht-COVID-19-Patienten auf der septischen Intensivstation nur 10 % bis 15 %.

In diesem Zusammenhang sollte betont werden, dass die Möglichkeit einer pulmonalen Thromboembolie bei kritisch kranken Patienten, mit plötzlich einsetzender Verschlechterung der Oxygenierung und Schock, zwingend zu berücksichtigen ist.

PATHOPHYSIOLOGIE DER VIRCHOW TRIAS IN COVID-19

Die Pathogenese der COVID-19-induzierten Koagulopathie ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Zur Dysregulation der Koagulation könnte die Aktivierung der Plättchen durch eine sekundäre bakterielle Infektion, übermäßige Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs) oder die Stimulation von Zelltodmechanismen in Blutzellen und Gefäßendothel führen (**Abbildung 1**).

Von besonderer Bedeutung scheint die Beteiligung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen wie der Tumornekrosefaktor (TNF) -α, IL-1β und das Monozytenchemotaktisches Protein 1 (MCP) zu sein. Entzündliche Zytokine und Chemokine rekrutieren Immunzellen in das infizierte Gewebe und in die Lunge, welche u. a. zur Zerstörung der Endothelzellen führt. Neue Berichte zeigten, dass eine hohe Konzentration an TNF-verwandtem Apoptose-induzierendem Ligand (TRAIL) die Lymphozytenapoptose stimulieren kann und zu einer schweren lymphoiden Depletion in den Lymphknoten führen. Die Immunaktivierung stimuliert dann die Expression des Gewebefaktors auf der Zelloberfläche der Monozyten/Makrophagen und Gefäßendothelzellen, welche die Gerinnungskaskade in Gang setzt. Zusammen mit der verbrauchenden Koagulopathie kann eine Thrombusbildung und eine mikrovaskulären Gewebeischämie zur Organfunktionsstörung bei Patienten mit schwerwiegender COVID-19-Erkrankung führen.

Das Fibrinolyse-System

Einer der typischen Merkmale der Gerinnungsstörung bei COVID-19 ist der Anstieg von D-Dimer und FDP, mehr

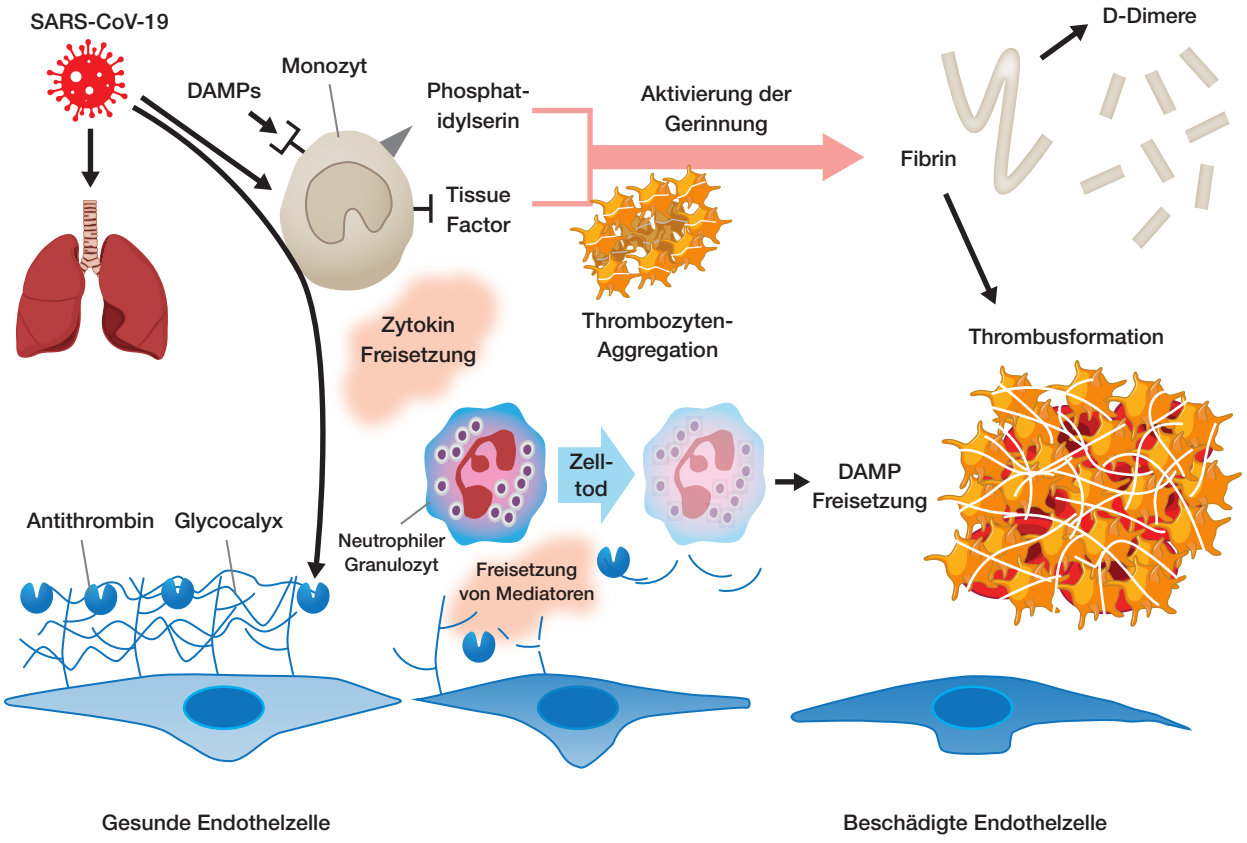
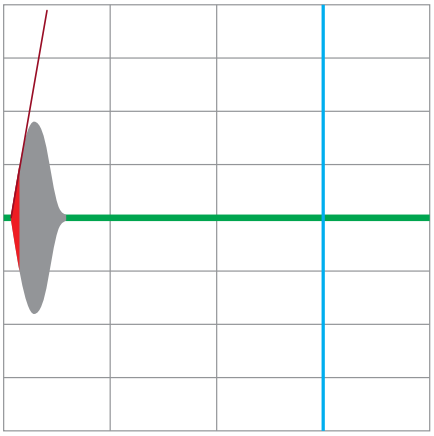


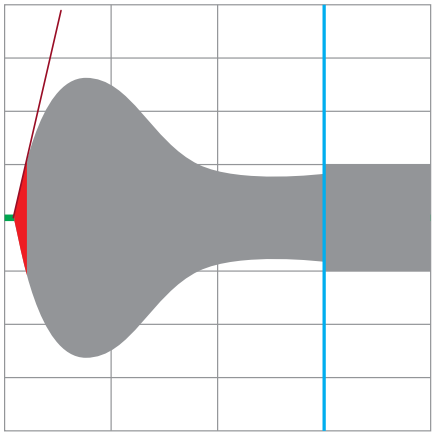
Abbildung 1: Potentielle Mechanismen der Gerinnungsaktivierung bei COVID-19
Sowohl Krankheitserreger (Viren) als auch schädigungsassoziierte molekulare Muster (DAMPs) aus verletztem Wirtsgewebe können Monozyten aktivieren. Aktivierte Monozyten setzen entzündungsfördernde Zytokine und Chemokine frei, die Neutrophile, Lymphozyten, Thrombozyten und vaskuläre Endothelzellen stimulieren. Monozyten und andere Zellen exprimieren Gewebefaktor und Phosphatidylserin auf ihren Oberflächen und leiten die Gerinnung ein. Gesunde Endothelzellen behalten ihre Anti-Thrombogenität bei, indem sie Glykokalyx und sein Bindungsprotein Antithrombin exprimieren. Geschädigte Endothelzellen werden prokoagulant nach Störung der Glykokalyx und Verlust von Antikoagulansproteinen.

Darstellung der Clotformation mit Zugabe von tissue-Plasminogenaktivator (tPa)



CT	37 s	▶ 31–57
MCF	36 mm	▶ 25–52
LT	227 s	
ML	96 %	▶ 94–100

Abbildung 2A



Kanal: 2
t: c:

CT	53 s	▶ 31–57
A5	50 mm	
A10	47 mm	
A20	18 mm	
MCF	53 mm	▲ 25–52
LT	910 s	
ML	63 %	▼ 94–100

Abbildung 2B

Abbildung 2: Darstellung der Clotformation mit Zugabe von tissue-Plasminogenaktivator (tPa).
Der Test wurde zum Nachweis der anti-fibrinolytischen Therapie entwickelt. Bei COVID-19 positiven Patienten haben wir diesen Test benutzt, um die Fähigkeit des Patienten zur Fibrinolyse nach Zugabe von tPA zu beurteilen. Die Clotting Time (CT) zeigt den Beginn der Gerinnselbildung. Die Zeiten A5, A10 und A20 stellen die Festigkeit des Gerinnsels in mm 5, 10 und 20 min nach Beginn der CT dar. Die Maximale-Clot-Firmness (MCF) entspricht der maximalen Gerinnselfestigkeit. Die Lysis Time (LT) entspricht der Zeit bis zur Auflösung (50 %) des Gerinnsels. Die maximale Lyse (ML) gibt an, wieviel Prozent des Gerinnsels sich auflösen kann. Bei einigen COVID-19 Patienten konnte eine komplette Blockade der Fibrinolyse (Shutdown) beobachtet werden. Abbildung 2A zeigt eine gesunde Kontrolle. In Abbildung 2B ist eine fehlende Clotauflösung bei einem Patienten mit COVID-19 dargestellt.

als die PT-Verlängerung und die Thrombozytopenie. Es liegt nahe, dass die sekundäre Hyperfibrinolyse nach der Gerinnungsaktivierung eine dominierende Rolle in der COVID-19-assoziierten Koagulopathie spielt. Es gibt jedoch nur wenige Informationen zur Bewertung der Fibrinolyse bei COVID-19 erkrankten Patienten. Unsere Daten aus Tübingen zeigten, dass eine Hypofibrinolyse und keine Hyperfibrinolyse bei COVID-19 erkrankten Patienten vorliegen. Bei mehreren Patienten mit thromboembolischen Komplikationen konnten wir sogar einen Fibrinolysis-Shutdown zeigen (**Abbildung 2**). Eine in vitro-Studie aus 2008 zeigte, dass bei SARS-CoV-1 ein SARS-CoV-1-Nucleocapsid (N) Protein die Expression von Plasminogen- Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) in humanen peripheren Lungenepithelzellen stimuliert. Die Frage, ob das Fibrinolyse-System in COVID-19 erkranken Patienten aktiviert oder unterdrückt ist, bleibt derzeit noch unbeantwortet. Ebenfalls sollte der Mechanismus aufgeklärt werden, der zur D-Dimer-Erhöhung führt.

Endothel und Gefäßwand

SARS-CoV-2 infiziert vaskuläre Endothelzellen über das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2), welches in Pneumozyten und Endothelzellen hochexprimiert ist. Die endotheliale Glykokalyx ist eines der wichtigsten Ziele bei der Pathogenese der virusinduzierten Koagulopathie. Es ist deswegen sehr wahrscheinlich, dass das SARS-CoV-2, wie das Dengue-Fieber-Virus, die Glykokalyx schädigt und zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität führt. Auch eine Steigerung der Gefäßpermeabilität vermittelt durch Monozyten, wie z. B. beim Dengue-Fieber beschrieben, wäre denkbar.

Organschäden

Hauptziele des SARS-CoV-2 sind die Lungenepithelzelle, der Lymphozyt und die Gefäßendothelzelle. Die Schädigung dieser Zellen führt bei schweren COVID-19-Verläufen zum ARDS, zum Schock und zur Koagulopathie. Pathologische Untersuchungen bei COVID-19 erkrank-

ten Patienten zeigen auffällige Schäden am Gefäßsystem einschließlich Wandverdickungen, Stenosen des Gefäßlumens und Mikrothrombus-Bildung.

Das ARDS wird begleitet von einem schweren alveolären und interstitiellen Ödem mit starker Neutrophilen-Infiltration zusammen mit erhöhter Gefäßpermeabilität. Es ist bekannt, dass die Infiltration der Alveolen durch Neutrophile, deren Neutrophile extrazelluläre Fallen (NETs) und die Thrombusbildung in der Lungenmikrovaskulatur zur Entstehung der ARDS beitragen. Neu erschienene Berichte zeigen in der Tat eine starke Aktivierung der NETosis in COVID-19-Patienten.

Auch zeigen Obduktionen zum Teil hohe virale Titer auch in anderen Organen wie Leber, Niere und Herz. Auch hier kommt es zu Störungen in der Mikrozirkulation und Thrombusbildung.

DIE ROLLE VON THROMBOZYTEN

Die Mechanismen der Thrombozytopenie bei COVID-19-Patienten könnten vielfaltig sein: direkte Infektion der hämatopoetischen Zellen oder Autoimmunantworten gegen Blutzellen, ein kontinuierlicher Verbrauch im Rahmen einer Koagulopathie oder ein Anstieg der proinflammatorischen Zytokine. Eine Studie zeigte mittels RNA-Sequenzierung deutliche Veränderungen im Genexpressionsprofil von zirkulierenden Thrombozyten bei COVID-19-Patienten. Obwohl der Rezeptor für die SARS-CoV-2-Bindung, ACE2, weder als Protein noch als mRNA in Thrombozyten gefunden wurde, zeigten die Thrombozyten von COVID-19-Patienten eine erhöhte basale Expression des Aktivierungsmarkers P-Selectin. Darüber hinaus aggregierten Thrombozyten von COVID-19-Patienten schneller und zeigten eine erhöhte Ausbreitung sowohl auf Fibrinogen als auch auf Kollagen. Daten aus unserer Gruppe zeigen, dass die Thrombozyten von COVID-19 Patienten mit schwerem Verlauf deutliche morphologische Veränderungen zeigen, welche auf eine in vivo-Aktivierung hindeuten. Diese Ergebnisse zusammen zeigen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer Thrombozytenhyperreaktivität verbunden ist, die zur Pathophysiologie von COVID-19 beitragen kann.

THROMBOSEPROPHYLAXE

COVID-19 ist eine thromboinflammatorische Erkrankung. Die Entzündungsreaktion in Monozyten und Makrophagen verursacht eine gesteigerte Generierung von Thrombin. Obwohl in den ersten Berichten über reduzierte Antithrombinaktivitäten bei COVID-19-Patienten diskutiert wurde, haben die meisten Patienten eine Restaktivität von über 80 %. Daher ist eine Therapie mit Antithrombin III, im Gegensatz zu Sepsis-assoziierter DIC, in den meisten COVID-19-Fällen nicht erforderlich.

Obwohl es immer noch keine soliden Beweise über die Gerinnungshemmung bei COVID-19 gibt, kann Heparin mit niedrigem Molekulargewicht (LMWH) das erste Mittel der Wahl für die Thromboseprophylaxe bei nicht intensivpflichtigen Patienten sein. Eine Studie zeigte, dass die Thromboseprophylaxe mit LMWH-behandelten Patienten D-Dimere, die Inzidenz von DIC und die 28-Tage-Mortalität verringert. Mittlerweile empfehlen sowohl die Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (GTH) als auch die internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) die konsequente Durchführung einer Thromboseprophylaxe bei hospitalisierten Patienten. Eine rechtzeitige Erhöhung der Dosis, unter Berücksichtigung des persönlichen Blutungsrisikos des Patienten, bei D-Dimer-Anstieg scheint aus unserer Sicht ebenfalls sinnvoll.

Schwierigkeiten in der Antikoagulation

Die Auslösung von Entzündungsreaktion der Monozyten und der Makrophagen wurde mit einer Produktion von Thrombin in Verbindung gebracht. Damit könnte eine Hemmung der Thrombinaktivität ein möglicher therapeutischer Ansatz sein. Medikamente, die bereits erfolgreich bei Sepsis eingesetzt wurden und die Gerinnungskaskade modulieren können, wie Antithrombin III und rekombinantes Thrombomodulin, könnten sich günstig auf den Verlauf auswirken. Von beiden Wirkstoffen wird auch erwartet, dass sie die überschießende Entzündung unterdrücken und dadurch die Bildung von „Immunothromben“ hemmen.

Obwohl über die verminderte Antithrombin III-Aktivität bei COVID-19-Patienten, im Vergleich zur gesunden Kontrolle, berichtet wurde (85 % vs. 99 %; $p < 0{,}001$), blieb deren Aktivität größtenteils über 80 %. Daher ist die Supplementation von Antithrombin III in den meisten Fällen möglicherweise nicht notwendig.

Tang et al. verglichen die 28-Tage-Mortalität von mit Heparin behandelten COVID-19-Patienten (hauptsächlich LMWH über sieben Tage oder länger) mit jener von ohne Heparin behandelten COVID-19-Patienten. Sie berichteten, dass bei Patienten mit D-Dimer > 3,0 µg/mL (32,8 % vs. 52,4 %, $p = 0{,}017$) oder wenn eine sepsisinduzierte Koagulopathie (SIC) definiert durch ISTH-Kriterien (40,0 %

vs. 64,2 %, p = 0,029) vorlag, die Mortalität durch Verwendung von Heparin signifikant reduziert werden konnte (32,8 % vs. 52,4 %, p = 0,017).

LMWH könnte möglicherweise das Outcome nicht nur durch VTE-Prävention, sondern auch durch die Unterdrückung der Mikrothrombosen verbessern. Lin et al. empfahlen die Anwendung von LMWH auch bei Patienten mit einem D-Dimer-Wert, der viermal höher ist als die normale Obergrenze. Die empfohlene Dosis von LMWH wurde jedoch noch nicht festgelegt.

Abgesehen von Heparinen könnten Thrombinhemmer wie Argatroban, als potentieller Inhibitor der COVID-19-assoziierten DIC in Betracht gezogen werden. Im Vergleich zu Heparin hemmt dieser Wirkstoff die Thrombinmoleküle sogar im Thrombus. Aus dem klinischen Forschungsgebiet der Heparin-induzierten Thrombozytopenie wissen wir, dass Argatroban für ICU HIT-Patienten gut geeignet ist. Daher stellt die Anwendung von Argatroban bei COVID-19 ein interessantes Ziel für die weitere Forschung dar.

GERINNUNGSDIAGNOSTIK

Bisher gibt es keine speziellen Empfehlungen zur Diagnostik während einer akuten COVID-19-Infektion. Da jedoch die D-Dimere und die Thrombozytenzahl ein erwiesener prognostischer Marker sind und neben den globalen Gerinnungsparameter die zusätzliche Bestimmung von Fibrinogen zum Ausschluss einer DIC wichtig ist, sollten zumindest diese Parameter weiter überwacht werden. Die Thrombelastographie scheint aus unserer Sicht ein sinnvolles Tool zu sein, die Notwendigkeit einer Intensivierung der Antikoagulation zu erkennen. Da es bei den Patienten nur selten zu Blutungsneigungen kommt, ist eine besondere Diagnostik bezüglich der Blutungsneigung nicht nötig. In mehreren Observationsstudien wird jedoch eine verstärkte Thrombozytenaktivierung beschrieben und die Inzidenz von kardialen Ereignissen, die eine Intervention erfordern, ist in der intensivmedizinischen COVID-19-Patientengruppe erhöht. Die Überwachung des Therapieerfolgs der Thrombozytenfunktionshemmung nach Intervention könnte vor dem Hintergrund der gesteigerten Thrombozytenaktivierung sinnvoll sein.

Die Autoren

Dr. rer. nat. Lisann Pelzl
Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET)
am Universitätsklinikum Tübingen
lisann.pelzl@med.uni-tuebingen.de

Jonas Funk
Doktorand seit April 2020
Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET)
am Universitätsklinikum Tübingen
jonas.funk@student.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Helene Anna Häberle
Fachärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Tübingen
Themengruppe: Intensivmedizin, Infektionen
helene.haeberle@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Karina Althaus
Fachärztin für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH (ZKT)
karina.althaus@med.uni-tuebingen.de

Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Dr. med. Sixten Körper, Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried

Rekonvaleszentenplasma bei viralen Erkrankungen – eine Zwischenbilanz*

Zusammenfassung

Für COVID-19 gibt es bisher keine zielgerichtete Therapie mit eindeutig belegter Wirksamkeit und wesentlicher, nachhaltiger Verbesserung des Verlaufs. Zugelassene Impfstoffe sind noch nicht verfügbar. Die passive Immunisierung durch Plasma von genesenen Patienten mit anti-SARS-CoV-2 Antikörpern im Plasma (Rekonvaleszentenplasma) ist eine der Therapieoptionen. Wir fassen den Wissensstand zu Rekonvaleszentenplasma bei anderen viralen Erkrankungen zusammen und ziehen eine Zwischenbilanz aus den bisherigen Studien bei COVID-19*: Plasma scheint auch in dieser Indikation sicher. Bisher gibt es vielversprechende Hinweise, jedoch keinen Nachweis einer Wirksamkeit von Rekonvaleszentenplasma. Dies ist im Wesentlichen durch das Fehlen von genügend Daten aus randomisierten kontrollierten Studien bedingt. Viele Fragen zu optimalen Spendermerkmalen, Dosierung und Zeitpunkt der Plasmagabe und den für diese Therapie geeigneten Patientengruppen sind offen. Wir fassen in diesem Beitrag die aktuelle Datenlage zusammen.*

Summary

So far no targeted therapy is available for treatment of COVID-19 which is proven to reduce complications and mortality. Vaccines are not approved yet. One treatment option for COVID-19 is passive immunization by administration of plamas from convalescent donors with anti-SARS-CoV-2 antibodies. We summarize the studies of convalescent plasma treatment for other acute viral infections and present an assessment of the available data on convalescent plasma for COVID-19: convalescent plasma appears to be safe. Data on efficacy are encouraging. However, the effect of convalescent plasma on mortality, time to improvement and safety is still very uncertain – mainly due to the lack of randomized controlled clinical trials. Many questions remain open, such as optimal donor characteristics, dose and time of convalescent plasma treatment and optimal selection of patients who might benefit from passive immunization. We will review currently available evidence.*

SARS-COV-2 UND COVID-19

Entwicklung der Pandemie

Coronaviren sind eine große Gruppe von großen, umhüllten einzelsträngigen RNA-Viren. Sie sind für ein breites Erkrankungsspektrum verantwortlich – von Erkältungen durch die Coronaviren OC43, HKU1, 227E und NL63 bis zu einem schwerem Atemnotsyndrom (severe acute respiratory syndrome, SARS) durch das SARS-Coronavirus oder das Middle-East-Respiratory-Syndrom-Virus (MERS-Virus).

Im Januar 2020 war das neue Coronavirus SARS-CoV-2 als Ursache der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) identifiziert worden[1]. SARS-CoV-2 wird nach Bindung des S-Proteins an ACE2 in die Zelle aufgenommen. Zuvor muss das S-Protein durch die membranständige Serinprotease TMPRSS2 prozessiert werden, um die rezeptorbindende Domäne (RBD) im S-Protein in eine Konfiguration zu bringen, welche an ACE2 binden kann[2].

Erste Fälle einer neuartigen Lungenerkrankung mit schwerem Verlauf waren im Dezember 2019 aus Wuhan berichtet worden. Es wird davon ausgegangen, dass SARS-CoV-2 zoonotischen Ursprungs ist. Es zeigte sich jedoch rasch eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung[3,4], welche auch von asymptomatischen oder oligosymptomatischen Virusträgern erfolgen kann[5–8]. Die mittlere Inkubationszeit beträgt fünf Tage[9,10]. Bei 97,5 % der symptomatischen Patienten beginnen die Symptome innerhalb von 11,5 Tagen nach Infektion[9]. In einzelnen Fällen wurden längere Inkubationszeiten beschrieben[3,4,11]. Diese Faktoren begünstigen die Ausbreitung und in der frühen Ausbruchsphase wurden Reproduktionsfaktoren (R_0) zwischen 2 und 3 berichtet[12,13]. Am 30. Januar 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation WHO den Coronavirusausbruch als gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite und am 11. März klassifizierte die WHO den Ausbruch als Pandemie. Die weltweite Ausbreitung beschleunigte sich. Aktuell sind weltweit mehr als 14 Millionen bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen und mehr als 600.000 Todesfälle im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion berichtet worden (Dashboard der WHO, https://covid19.who.int/, Stand 19.07.2020). Weltweit werden etwa 260.000 bestätigte Neuerkrankungen pro Tag registriert (WHO, Stand 19.07.2020).

Klinische Manifestation von COVID-19

Das klinische Bild von COVID-19 reicht von einer milden Symptomatik bis zu einem schweren, lebensbedrohlichen

* In Anbetracht der Forschungs- und Publikationsdynamik zu SARS-CoV-2 der Hinweis: diese Publikation basiert auf den bis 19.07.2020 veröffentlichten Informationen.

ARDS und anderen Organdysfunktionen. Häufige Symptome bei Patienten, welche stationär behandelt wurden, sind Fieber (70–90 %), Husten (60–86 %), Dyspnoe (53–80 %), Fatigue (38 %), Myalgie (15–44 %), gastrointestinale Symptome mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (15–30 %), Kopfschmerzen und Geruchs-/Geschmacksverlust (64–80 %).

In Studien mit großen Fallzahlen aus China (n = 1099) und USA (n = 5700) war der Anteil der Patienten, welche eine intensivmedizinische Behandlung oder invasive Beatmung benötigten 7 % bis 14 %[10,14]. Bei stationärer Aufnahme hatten in der Auswertung von Richardson 17 % eine Tachypnoe und 27 % erhielten zusätzlichen Sauerstoff. Im Verlauf benötigten 12 % eine invasive Beatmung[14].

COVID-19-Patienten, welche stationär aufgenommen werden müssen, haben in einem hohen Anteil Komorbiditäten (60 –90 %), insbesondere Bluthochdruck, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen. Ca. 1/5 bis 1/3 der hospitalisierten Patienten benötigt eine intensivmedizinische Behandlung. Prognostische Faktoren für Mortalität sind Alter, Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen), sekundäre Infektionen, erhöhte Werte von Troponin, Myoglobin, C-reaktives Protein und Interleukin-6[15,16]. In einer multivarianten Analyse war das Mortalitätsrisiko mit dem Alter, dem SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) und erhöhten D-Dimeren (bei Klinikaufnahme bereits > 1 µg/ml) assoziiert[17]. In dieser retrospektiven Analyse war eine Virusausscheidung bei den überlebenden Patienten im Mittel 20 Tage und bei den verstorbenen Patienten bis zum Tod nachweisbar[17].

Zielgerichtete therapeutische Interventionen und Impfstrategien

Es wurden bereits zahlreiche klinische Studien zu pharmakologische Interventionen initiiert, manche bereits abgeschlossen[18]. Eine große randomisierte Studie zeigte keinen Vorteil der antiviralen Kombination von Lopinavir und Ritonavir im Vergleich zu Standardtherapie. Der RNA-Polymerase-Inhibitor Remdesivir erreichte in einer Studie eine Verkürzung der Zeit bis zur Erholung um vier Tage[19]. Bisher ist jedoch nicht eindeutig belegt, dass Remdesevir auch die Mortalität verringert[20,21]. In einer Studie der Recovery Collaboration Group verringerte Dexamethason die Mortalität in der Subgruppe der COVID-19-Patienten, welche zusätzlichen Sauerstoff oder Beatmung benötigen[22,23]. Zur Vermeidung zusätzlicher beatmungsbedingter Lungenschäden wurde das Beatmungsmanagement optimiert. Wegen der häufigen thrombembolischen Komplikationen wurde das Monitoring der Gerinnung intensiviert und eine Antikoagulation eingeführt[24,25] *(siehe auch Beitrag „Gerinnungsstörungen bei COVID-19“ in diesem Heft, S.15)*. Bislang konnte jedoch keine Therapie einen Durchbruch erzielen und die Rate schwerer Verläufe mit respiratorischer Insuffizienz und weiteren Komplikationen und die hohe Mortalität dieser Patientengruppe nachhaltig reduzieren.

Die Entwicklung einer aktiven Immunisierung und von monoklonalen Antikörpern gegen das Spike-Protein läuft auf Hochtouren[26–28]. Kürzlich wurde berichtet, dass RNA-Impfstoffe bei einem hohen Anteil der Probanden zur Bildung von anti-SARS-CoV-2 Antikörpern führen[29]. Derzeit ist noch unklar, ob diese Antikörper Immunität vermitteln und wie lange diese anhält.

Anti-SARS-CoV-2 Antikörper

SARS- und MERS-Coronaviren führen zu einer raschen und anhaltenden Immunantwort[30–43]. Dies war auch für den Verlauf nach SARS-CoV-2-Infektionen erwartet worden, da die Erreger eine hohe Homologie aufweisen.

Bei den ersten deutschen Patienten wurde eine Serokonversion bereits sechs bis zwölf Tage nach Symptombeginn beobachtet[44]. Sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 sind früh nachweisbar[44]. Bereits zwei Wochen nach der Infektion waren bei allen untersuchten Patienten neutralisierende Antikörper nachweisbar[44]. Zum Zeitpunkt der Serokonversion begann ein lansamer, aber kontinuierlicher Rückgang des Virus. In einer weiter weiteren Studie, welche IgM-, IgG- und IgA-Antikörper gegen das Nukleocapsid-Protein von SARS-CoV-2 mittels ELISA untersuchte, konnten IgM- und IgA-Antikörper bereits fünf Tage und IgG-Antikörper 14 Tage nach Symptombeginn nachgewiesen werden[45].

Zwischenzeitlich bestätigten weitere Untersuchungen, dass ein hoher Anteil der Patienten nach einer SARS-CoV-2 Infektion früh serokonvertierten und IgG-, IgA- und IgM-Antikörper gegen verschiedene Epitope auf dem S-Protein und dem Nukleocapsid-Protein nachweisbar sind[46-48]. Der Titer der Antikörper, einschließlich der Titer neutralisierender Antikörper ist sehr variabel[46-48]. Hohe Titer neutralisierender Antikörper sind nur bei einem kleinen Teil rekonvaleszenter Plasmaspender nachweisbar[46]. Seydoux et al. analysierten die Spezifität der Antikörper bei einem Patienten 21 Tage nach Symptombeginn[49]: Antikörper gegen die rezeptorbindende Domäne (RBD), welche die Interaktion zwischen dem S-Protein von SARS-CoV-2 und dem ACE2-Rezeptor hemmen, sind am stärksten neutralisierend. Die Mehrzahl der Antikörper gegen das S-Protein von SARS-CoV-2 binden Anti-

körper, außerhalb der rezeptorbindenden Domäne (RBD) und haben *in vitro* keine neutralisierende Wirkung[49].

Viele Frage zur humoralen Immunantwort nach einer SARS-CoV-2-Infektion, insbesondere auch zur Epitop-Spezifität und Affinität der Antikörper, zur neutralisierenden Wirkung der Antikörper in vivo und zur Langzeitpersistenz der induzierten Antikörper sind derzeit noch offen. Die sequentielle Untersuchung von Rekonvaleszentenplasmaspendern kann zur Beantwortung dieser wichtigen Fragen zur Langzeitimmunität beitragen.

Rekonvaleszentenplasma als Therapieoption von COVID-19

Schon früh im Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie wurde Rekonvaleszentenplasma als passive Immunisierung als therapeutische Option betrachtet (**Abbildung 1**). Dies ergibt sich aus den oben dargestellten Aspekten:

- ein schwerer Verlauf der Erkrankung bei einem Teil der Patienten mit erheblicher Mortalität bei den prognostisch ungünstigen Gruppen
- keine aktive Immunisierung verfügbar
- keine etablierte zielgerichtete Therapie, welche die schweren Verläufe wesentlich beeinflusst
- anti-SARS-CoV-Antikörper, welche bei einem großen Teil der Erkrankten früh im Krankheitsverlauf auftreten
- großer Anteil der Patienten mit mildem Krankheitsverlauf und rascher kompletter Erholung, welche als Plasmaspender zur Verfügung stehen

Grundsätzlich kommen verschiedene Einsatzgebiete von Rekonvaleszentenplasma in Betracht (**Abbildung 1**):

- Behandlung von Patienten mit schwerem und lebensbedrohlichen COVID-19, da diese Patientengruppe eine schlechte Prognose hat
- Behandlung im frühen Verlauf von COVID-19, um einen Progress zu schwerem COVID-19 zu verhindern
- (Postexpositionelle) Prophylaxe bei Menschen, welche einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt waren oder welche aufgrund von Alter und anderen Erkrankungen im Falle eines COVID-19 besonders gefährdet wären

Im Folgenden konzentrieren wir uns auf die Behandlung von Patienten mit schweren Fällen. Hierzu sind bisher die meisten Daten verfügbar.

Das Prinzip einer passiven Immunisierung erscheint überzeugend. Die theoretischen Überlegungen zum Wirkmechanismus ersetzen jedoch nicht den Nachweis in einer randomisierten klinischen Prüfung. Offene Fragen sind die Effektivität der Antikörper in vivo, die Pharmakokinetik der transfundierten Antikörper und die Bedeutung der erheblichen Variabiltität der Immunreaktion der

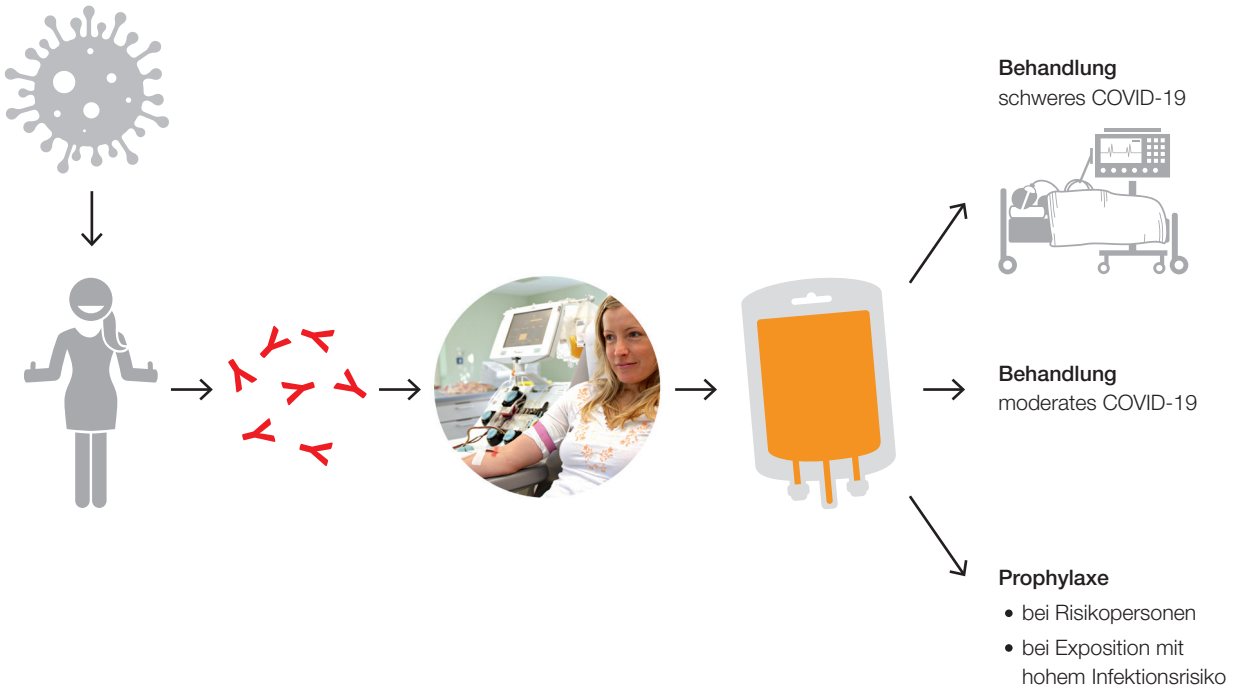


Abbildung 1: Prinzip der Rekonvaleszentenplasma-Anwendung: Gewinnung von neutralisierenden Antikörpern von Patienten nach Genesung von COVID-19 durch Plasmapherese; therapeutischer oder prophylaktischer Einsatz der Antikörper im Plasma.

rekonvaleszenten Spender für die klinische Wirksamkeit des Plasmas. Insbesondere müssen mögliche unerwünschte Wirkungen von Rekonvaleszentenplasma in Betracht gezogen werden. Neben TACO und TRALI als bekannte unerwünschte Wirkungen von Plasma können auch mögliche unerwartete unerwünschte Wirkungen im Kontext einer viralen Infektion bedacht werden: Eine Antikörper-vermittelte Virusaufnahme in die Zelle könnte zu einer Verschlechterung führen ("Antibody-dependent enhancement"; ADE). Bei Dengue-Virus-Infektionen ist ein ADE-Phänomen für den Krankheitsverlauf bei Reinfektionen wesentlich[50]. Auch bei Coronaviren wurde *in vitro* eine Antikörper-abhängige Virusaufnahme gezeigt[51]. Ob dies klinisch relevant ist, kann derzeit noch nicht beurteilt werden[52]. Die Infusion von gereinigtem Anti-Spike-Protein IgG hat in einem Tiermodell einer SARS-CoV-2-Infektion zu einer Verschlechterung der Lungenpathologie geführt. Wesentlich hierfür war eine Modulation der Makrophagenfunktion hin zu pro-inflammatorischer Aktivität mit vermehrter Interleukin-8-Produktion[53]. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass schweres COVID-19 durch eine Hyperinflammation und eine erhöhte Rate thrombembolischer Komplikationen charakterisiert ist *(siehe Beitrag „Gerinnungsstörungen bei COVID-19" in diesem Heft, S.15)*. Es muss sorgfältig beobachtet werden, ob die Transfusion von Komplement- und Gerinnungsfaktoren im Plasma in dieser spezifischen pathophysiologischen Konstellation die Hyperinflammation und das Thromboserisiko erhöht hat[52]. Aus den bislang vorliegenden Studien bei SARS-CoV-2 wurden jedoch solche unerwünschten Wirkungen bei der Gabe von Rekonvaleszentenplasma nicht beobachtet (siehe nachfolgend Literaturübersicht, **Tabelle 2**). Es muss auch berücksichtigt werden, dass bei den mit Plasma behandelten Patienten selbst teilweise bereits endogene Titer neutralisierender Antikörper vorhanden sind.

Kurzum, sowohl bzgl. Wirkungen als auch unerwünschten Wirkungen sind klinische Studien erforderlich. Nachfolgend geben wir eine kurze Übersicht über die Studien zu Rekonvaleszentenplasma bei anderen viralen Erkrankungen und dann eine Zusammenfassung der derzeit verfügbaren Daten bei COVID-19.

ERFAHRUNGEN MIT REKONVALESZENTENPLASMA BEI ANDEREN VIRALEN PANDEMIEN – VOR SARS-COV-2

Rekonvaleszentenplasma wurde bei früheren Pandemien durch Viren eingesetzt (Influenza (H5N1, H1N1), Ebola, SARS, MERS)[54–63]. Mair-Jenkins et al. werteten in einer Metaanalyse 32 Studien mit Rekonvaleszentenplasma bei SARS oder schwerer Influenza aus[54]. Eine explorative post-hoc-Analyse zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität der Patienten mit Rekonvaleszentenplasmabehandlung im Vergleich zu den Kontrollen (Odds ratio 0,25; 95 % Konfidenzintervall 0,14 bis 0,45)[54]. In einer aktuellen Meta-Analyse kommen Sun et al.[64] zu vergleichbaren Ergebnissen: Das Mortalitätsrisiko in den Patientengruppen, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten, war signifikant niedriger (Odds Ratio 0,32, 95 %-Konfidenzintervall 0,19–0,52, $p < 0{,}001$)[64]. Die in diese Metaanalysen eingeschlossenen Studien waren jedoch nicht randomisert[54,64].

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektionen war die Mortalität in der Rekonvaleszentenplasmagruppe signifikant geringer (Verringerung des Mortalitätsrisikos um 23 %, 95 % Konfidenzintervall 6–42 %)[56]. In weiteren Studien wurde eine Reduktion des Mortalitätsrisikos zwischen 7 % und 23 % berichtet[54–61]. Patienten, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten, wurden früher aus der stationären Therapie entlassen[55–57]. Eine Studie bei SARS berichtete, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Einlassung bis Tag 22 nach Klinikaufnahme in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe um 54 % höher war (95 %-Konfidenzintervall: 25 % bis 85 %)[56]. Ein früher Beginn der Rekonvaleszentenplasma-Therapie scheint vorteilhaft zu sein[57]. In den Studien bei SARS-Patienten führte die Plasmatherapie bei den Empfängern zu einem messbaren Anstieg der antiviralen Antikörper[61]. Nach Plasmagabe kam es zu einer raschen Reduktion der Viruslast im Respirationstrakt.

Diese Studien gaben Hinweise, dass seine Rekonvaleszentenplasma-Therapie zu einer Reduktion der Viruslast, zu einer rascheren Erholung mit früherer Entlassung aus stationärer Behandlung und zu einer Verringerung der Mortalität führen kann[54]. Die Qualität der Studien war niedrig und es bestand ein erhebliches Risiko der Verzerrung[54]. Die Plasmagabe hing in diesen Studien meist von der Entscheidung des Behandlungsteams und der Verfügbarkeit von Rekonvaleszentenplasma ab. In den Studien zu SARS waren Zeitpunkt und Sammelvolumen der Plasmapheresen und die Antikörper-Titer sehr heterogen[56–58,61]. Auch Zeitpunkt und Dosis der Plasmabehandlung variierten erheblich. In 22 Berichten zur Therapie von viralen schweren respiratorischen Erkrankungen (SARS, Influenza A (H1N1) pdm09, Spanische Grippe (H1N1) und Vogelgrippe (H5N1)) betrug das mediane Plasmavolumen 290 ml (25./75.th Perzentile: 115 ml / 500 ml; min/max: 15 ml / 1.500 ml)[54] (**Tabelle 1**).

Infektion	Dosis (ml) pro Transfusion	Dosis (ml) kumulativ	Dosis (ml) Bereich	Klinischer Verlauf	Autor	Jahr
SARS-CoV	50		50	geringere Mortalität in der Rekonvaleszentenplasmagruppe (7 % vs. 0 %)	Zhou et al.[55]	2003
SARS-CoV	250	250	250	Überleben; Fallbericht	Kong et al.[92]	2003
SARS-CoV	200	200	200	Überleben; Fallbericht	Wong et al.[60,93]	2003
SARS-CoV		200–400	200–400	in der Rekonvaleszentenplasmagruppe an Tag 22 höherer Anteil an überlebenden und entlassenen Patienten (74 % vs. 19 %), geringere Mortalität	Soo et al.[56]	2004
SARS-CoV		279	160– 640	in der Rekonvaleszentenplasmagruppe an Tag 22 höherer Anteil an überlebenden und entlassenen Patienten (58 % vs. 16 %)	Cheng et. al.[57]	2005
SARS-CoV	500	500	500	Überleben, Abfall der Viruslast unmittelbar nach Plasmatransfusion	Yeh et al.[61]	2005
Influenza H5N1	100	500	100	Überleben, Fallbericht	Kong et al.[94]	2006
Influenza H5N1	200	600	200	0/2 Todesfälle in der Plasmagruppe; 17/24 Todesfälle in der Kontrollgruppe	Yu et al.[95]	2008
Influenza H5N1	200	600	200	Überleben, Fallbericht	Zhou et al.[96]	2007
Influenza H5N1	600	600	600	Überleben, Fallbericht	Zhang et al.[54]	2009
Influenza H1N1	500	500	500	0/3 Todesfälle in der Plasmagruppe, 1/3 Todesfälle ind der Kontrollgruppe	Chan et al.[97]	2010
Influenza H1N1	400	400	400	Überleben, Fallbericht	Wiesneth et al.[98]	2010
Influenza H1N1	500	500	500	Höherer Anteil an überlebenden Patienten in der Rekonvaleszentenplasmagruppe (80 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (45 %), OR (0,2, 95 % CI: 0,06–0,69).	Hung et al.[99]	2011
Influenza H1N1	200	200	200		Sang et al.[54]	2011

Tabelle 1: Studien zu Rekonvaleszentenplasma zur Therapie akuter, schwerer viraler respiratorischer Infektionen: Plasmadosierung und klinischer Effekt.

STUDIEN ZU REKONVALESZENTENPLASMA BEI SARS-COV-2: ERSTE PUBLIZIERTE STUDIEN

Pilotstudien und Fallserien

Inzwischen sind mehrere Pilotstudien und Fallserien zur Behandlung von schwerkranken COVID-19-Patienten mit Rekonvaleszentenplasma publiziert (**Tabelle 2**)[65–71].

In der Studie von Shen et al.[65] wurden fünf Patienten mit schwerem COVID-19 berichtet. Alle Patienten waren intubiert und mechanisch beatmet. Sie erhielten neben supportiver Therapie und Rekonvaleszentenplasma auch Lopinavir/Ritonavir und Methylprednisolon (alle Patienten) und Interferon-α-1b (drei Patienten) und weitere antivirale Substanzen (drei Patienten). Rekonvaleszentenplasma wurde in einer Dosis von 400 ml zwischen Tag zehn und Tag 22 (Median 20 Tage) nach Klinikaufnahme verabreicht[65]. Es wurden keine schwerwiegenden unterwünschten Wirkungen berichtet. Die Viruslast in nasopharyngealen Proben sank ab und bis Tag zwölf nach Plasmagabe wurde die SARS-CoV-2-PCR bei allen Patienten negativ. Innerhalb von drei Tagen entfieberten vier der fünf Patienten. Nach Plasmagabe sanken die Spiegel der zuvor stark erhöhten Inflammationsmarker C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin und Interleukin-6 (IL-6)

bei den meisten Patienten ab. Der „Sequential Organ Failure Score“ (SOFA) sank von 2–10 (Median 3) vor Transfusion auf 1–4 (Median 2) an Tag zwölf nach Plasmagabe. Der Horovitz-Index (PaO_2/FiO_2) stieg von 172–276 (Median 205) vor Transfusion auf 284–366 (Median 322) an Tag zwölf nach Plasmagabe. Alle Patienten hatten eine schwere COVID-19-Pneumonie, deren radiologische Charakteristika sich bis zum Tag drei nach Plasmagabe bei allen Patienten besserten. Drei Patienten konnten extubiert werden und bei einem Patienten konnte die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) beendet werden[65]. Die Patienten hatten bereits vor der Plasmagabe neutralisierende Antikörper-Titer zwischen 40 und 160. Die Titer stiegen auf 80 bis 320 am Tag 1 sowie 160 bis 480 am Tag 7 nach Plasmagabe.

In der Pilotstudie von Duan et al.[66] wurden zehn Patienten mit schwerem COVID-19 behandelt. Drei Patienten waren mechanisch beatmet, fünf benötigten zusätzlichen Sauerstoff. Auch in dieser Pilotstudie erhielten die Patienten neben supportiver Therapie weitere Therapien, u. a. Methylprednisolon (sechs Patienten), Arbidol (neun Patienten), Interferon-α (zwei Patienten) und verschiedene weitere antivirale Substanzen, u. a. Ribavirin und Remdesevir (fünf Patienten). Rekonvaleszentenplasma wurde in einer Dosis von 200 ml im Zeitfenster zwischen 11 und 20 Tagen (Median 16,5 Tage) nach Symptombeginn verabreicht[66]. Es wurden keine schwerwiegenden unterwünschten Wirkungen berichtet. Vor Plasmagabe waren noch sieben Patienten SARS-CoV-2 PCR-positiv. Sechs der sieben vor Plasmagabe noch PCR-positive Patienten wurden bis zum Tag 6 negativ. Die klinischen Symptome (Fieber, Husten, Atemnot) besserten sich bei allen zehn Patienten innerhalb von ein bis drei Tagen nach Plasmatransfusion. Die Lymphozytopenie besserte sich bei sieben der zehn Patienten nach Plasmagabe mit einem Anstieg von 0,65 x 10^9/L auf 0,76 x 10^9/L und die zuvor erhöhten CRP-Werte sanken ab. Die arterielle Sauerstoffsättigung stieg an ($Sa0_2$ von Median 93 % auf 96 %). Die radiologischen Veränderungen durch die COVID-19-Pneumonie besserten sich innerhalb von sieben Tagen nach Plasmatransfusion in unterschiedlichem Ausmaß. Zwei der drei mechanisch beatmeten Patienten konnten extubiert werden und bei je einem Patienten konnte die zusätzliche Sauerstoffgabe reduziert bzw. eingestellt werden[66]. Bei fünf Patienten stieg nach Plasma-gabe der Titer neutralisierender Antikörper auf 640 an. Fünf Patienten hatten bereits vor Plasmatransfusion einen Titer von 640, welcher im Verlauf stabil blieb[66].

In einer Studie von Zeng et al.[67] erhielten sechs Patienten mit COVID-19 und respiratorischer Insuffizienz eine Rekonvaleszentenplasma-Therapie[67]. Es wurden 21,5 Tage (Median) nach PCR-Bestätigung der SARS-CoV-2-Infektion im Median 300 ml Plasma verabreicht. Innerhalb von drei Tagen nach Plasmagabe wurden alle Patienten in der PCR negativ. Fünf der sechs Patienten verstarben im weiteren Verlauf[67].

Zhang et al.[68] berichten über vier Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz, zwei davon mit ECMO-Behandlung, welche neben anderen Therapien (Kortikosteroide, Kombination verschiedener antiviraler Substanzen) als ultima ratio auch Rekonvaleszentenplasma erhielten (Dosis zwischen 200 ml und 2.400 ml). Auch bei diesen Patienten sank die Viruslast nach Plasmagabe rasch ab und alle Patienten überlebten[68].

Xia et al.[69] verglichen die Verläufe bei 1.430 Patienten in Wuhan, welche Standardbehandlung erhielten mit 138 Patienten, welche im Median 45 Tage nach den ersten Symptomen AB0-kompatibles Rekonvaleszentenplasma erhielten (Dosierung 200–1.200 ml). Es handelt sich jedoch nicht um eine randomisierte Studie[69]. 80 % der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Plasmagabe noch PCR-positiv waren, wurden innerhalb von 14 Tagen negativ. Die Mortalität in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe betrug 2,2 %, in der Kontrollgruppe 4,1 %[69]. Von den Patienten in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe, welche zum Zeitpunkt der Plasmagabe noch nicht auf Intensivstation behandelt wurden, mussten 2,4 % im weiteren Verlauf auf eine Intensivstation verlegt werden. In der Kontrollgruppe benötigten 5,1 % der Patienten intensivmedizinische Therapie. 70 % der Patienten in der Plasmagruppe, welche eine respiratorische Insuffizienz aufwiesen, besserten sich und benötigten innerhalb von sieben Tagen nach Plasmagabe keinen zusätzlichen Sauerstoff mehr. Radiologische Veränderungen der Lunge besserten sich bei 77 % der Patienten innerhalb von 14 Tagen nach Plasmagabe[69]. Im Vergleich der Charakeristika der Patienten mit bzw. ohne Besserung nach Rekonvaleszentenplasma-Therapie zeigten sich einige signifikante Korrelationen: Die Patienten mit Besserung nach Plasmatherapie hatten einen höheren relativen Lymphozytenanteil und niedrigeren relativen Neutrophilenanteil und niedrigere Konzentrationen von CRP, Procalcitonin, LDH, Brain Natriuretic Protein (BNP), Harnstoff und Glucose. Die Zeit bis zur klinischen Besserung war signifikant länger bei der Patientengruppe, welche das Rekonvaleszentenplasma später als sieben Wochen nach Symptombeginn erhalten hatten[69].

Neutralisierende Antikörper gegen das S-Protein und die RBD stiegen nach Plasmagabe an und es bestand

Patientenzahl (n)	Plasmavolumen (ml)	Zeitpunkt Plasmagabe (Tage)	Viruselimination (n/n)
5	400	20 (Median) nach Klinikaufnahme	5/5
10	200	16,5 (Median) nach Symptombeginn	7/7*
6	300 (Medium)	21,5 (Median) nach pos. PCR	6/6
4	100, 200, 2.400, 300	11, 14, 18, 18 Tage nach Klinikaufnahme	4/4
138	200–1.200	45 (Median) nach Symptombeginn	20/25*
46	250–300 (24 Pat. 1 x, 21 Pat. 2 x, 1 Pat. 3 x)	14 Tage nach Symptombeginn	46**
31	n. b.	n. b.	n. b.
26	200	14 (Median) nach Klinikaufnahme	n. b.
25	300	10 Tage (Median) nach Symptombeginn	n. b.
6	200	38 Tage (Median) nach Klinikaufnahme	5/6
6	200 (3 Pat. 1 x, 1 Pat. 2 x, 2 Pat. 3 x)	18 Tage (Median) nach Klinikaufnahme	5/6

Tabelle 2: Pilotstudien und Fallserien zu Rekonvaleszentenplasma bei COVID-19 (Stand 19.07.2020)

* *ein Teil der Patienten in der Studie war schon vor Plasmagabe PCR-negativ*

** *Tag sieben waren alle Patienten PCR-negativ. Anteil der Patienten mit Virusnachweis zum Zeitpunkt der Plasmatherapie nicht berichtet.*

n. b.: nicht berichtet

	Klinische Besserung	Überleben	Schwere oder unerwartete unerwünschte Wirkungen	Autor	Jahr
	ja Hyperinflammation Symptome 3/5 extubiert	5/5	nein	Shen et al.[65]	2020
	ja Hyperinflammation Symptome 5/10 extubiert bzw. kein zusätzlicher O_2	10/10	nein	Duan et al.[66]	2020
	nein	1/6	n. b.	Zeng et al.[67]	2020
	ja	4/4	nein	Zhang et al.[68]	2020
	ja 70 % weniger Atmungsunterstützung Radiologische Veränderungen Lunge gebessert	97,8 %	nein	Xia et al.[69]	2020
	ja 23 % radiologische Besserung 3/7 extubiert 25/30 Entwöhnung von Atmungs-unterstützung	43/46 (Tag 7 nach Plasma)	5	Perotti et al.[72,73]	2020
	ja Weniger Atmungsunterstützung	16/16 schweres COVID-19 11/15 lebensbedrohliches COVID-19	nein	Hartmann et al.[70]	2020
	? Keine signifikante Veränderung bei Inflammationsmarkern, SaO_2	9/9 ohne Beatmung 11/17 mit Beatmung	nein	Erkurt al al.[71]	2020
	ja 76 % der Pat. Besserung um mindes-tens 1 Punkt in WHO Skala 14 Tage nach Plasmagabe	24/25	nein	Salazar et al.[74]	2020
	ja Hyperinflammation Radiologische Verändung PaO_2/FiO_2-Quotient	6/6	nein	Jin et al.[75]	2020
	ja Symptome Radiologische Veränderungen	6/6	nein	Ye et al.[76]	2020

eine Korrelation zwischen der Antikörperkonzentration in den Rekonvaleszentenplasmen und dem Anstieg bei den Empfängern. Es fand sich eine Tendenz für besseren Verlauf nach Plasmatherapie bei den Patienten, welche Plasmen mit höherer Konzentration an neutralisierenden Antikörpern erhalten hatten (nicht signifikant)[69].

Perotti et al.[72,73] behandelten 46 Patienten mit COVID-19 und moderatem bis schweren ARDS mit ein bis drei Transfusionen von Rekonvaleszentenplasma (250–300 ml). Primärer Endpunkt war die Mortalität sieben Tage nach Plasmagabe. Drei Patienten verstarben innerhalb dieses Zeitraums. CRP, Ferritin und LDH-Werte sanken um 60 %, 26 % bzw. 20 %, die Lungenfunktion (PaO_2/FiO_2) besserte sich bei den überlebenden Patienten. Bei 23 % der Patienten besserten sich die radiologischen Zeichen des ARDS. Drei von sieben intubierten Patienten konnten extubiert werden. Bei 26 von 30 Patienten mit sonstiger Atmungsunterstützung konnte diese reduziert werden[72,73].

Hartman et al.[70] behandelten 31 Patienten mit schwerem und lebensbedrohlichen COVID-19 mit Rekonvaleszentenplasma. In der Mehrzahl der Patienten besserte sich die respiratorische Funktion ab etwa sieben Tage nach Plasmagabe. Alle 16 Patienten mit schwerem COVID-19 und 11/15 (73 %) der Patienten mit lebensbedrohlichem COVID-19 überlebten[70].

Erkurt et al.[71] berichteten über 26 Patienten mit schwerem COVID-19, welche 200 ml Plasma im Mittel 14 Tage nach Klinikaufnahme erhielten. Außerdem wurden die Patienten mit Hydroxchloroquin, Azithromycin und Favipravir behandelt. Im Vergleich unmittelbar vor und sieben Tage nach Plasmagabe zeigte sich keine signifikante Veränderung inflammatorischer Parameter (CRP, Ferritin, LDH, Lymphozytenzahl) und der Sauerstoffkonzentration. Sechs von 17 Patienten, welche mechanische Beatmung erhielten, verstarben. Alle neun Patienten mit respiratorischer Insuffizienz ohne Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung überlebten[71].

Salazar et al.[74] behandelten 25 Patienten mit schwerem oder lebensbedrohlichem COVID-19. Der primäre Endpunkt war Sicherheit der Plasmatherapie, der sekundäre Endpunkt der klinische Status 14 Tage nach Plasmagabe. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen der Plasmagabe beobachtet. Der klinische Status hatte sich nach 14 Tagen bei 76 % der Patienten mindestens um einen Punkt in der WHO Skala gebessert und elf der 19 gebesserten Patienten konnten entlassen werden[74].

Jin et al.[75] berichten über sechs Patienten, welche 200 ml Rekonvaleszentenplasma erhielten. Danach trat eine Besserung der Symptomatik, der radiologischen Lungenveränderungen und des Horovitz-Quotienten $Pa0_2/Fi0_2$ ein. Die erhöhten Werte der inflammatorischen Parameter CRP und Interleukin-6 sanken deutlich[75]. Ähnliche Besserungen berichten Ye at al. bei sechs weiteren Patienten[76].

Eine Kasuistik berichtete über rasche Viruselimination und günstigen Verlauf nach Rekonvaleszentenplasma

Schwere unerwünschte Wirkungen:	berichtet	Zusammenhang*	Häufigkeit
Transfusionsreaktionen			
Mortalität innerhalb von 4 h nach Plasmagabe	63	13	0,06 %
TACO	37	37	0,18 %
TRALI	20	20	0,10 %
schwere allergische Transfusionsreaktion	26	26	0,13 %
SAE-Berichte bis Tag 7			
thrombotische/thromboembolische Ereignisse	87	32	0,16 %
anhaltende Hypotension**	406	54	0,27 %
kardiale Ereignisse ***	643	74	0,37 %

Tabelle 3: Schwere unerwünschte Wirkungen (SAE) bei Patienten mit schwerem COVID-19 und Rekonvaleszentenplasma-Therapie im Rekonvaleszentenplasma Early Access Programm (EAP) in den USA (n = 20.000) (Joyner et al., 2020)

* *Zusammenhang mit Plasmatransfusion angenommen*

** *Hypotension, welche Einsatz von Vasopressoren erforderte*

*** *Vorhof- oder Kammerflimmern, behandlungsbedürftige Arrhythmie oder Herzstillstand*

TACO: Transfusions-assoziierte Volumenüberladung

TRALI: Transfuisons-assoziierte akute Lungeninsuffizienz

	Rekonvaleszenten-plasma-Gruppe n = 52	Kontrollgruppe n = 51	p-Wert
Primärer Endpunkt			
Zeit bis zur klinischen Besserung (Tage)	28	unbestimmt	0,26
Anteil der Patienten mit klinischer Besserung (%)			
- nach 7 Tagen	9,6	9,8	0,97
- nach 14 Tagen	32,7	17,6	0,08
- nach 28 Tagen	51,9	43,1	0,37
Sekundäre Endpunkte			
Tag-28-Mortalität (%)	15,7	24,0	0,30
Zeit von Randomisation bis Entlassung (Tage)	28	unbestimmt	0,12
SARS-CoV-2 PCR negativ (Anteil; %)			
- nach 24 h	44,7	15,0	0,003
- nach 48 h	68,1	32,5	0,001
- nach 72 h	87,2	37,5	< 0,001

Tabelle 4: Primäre und sekundäre Endpunkte einer randomisierten Studie von Rekonvaleszentenplasma im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei schwerem oder lebensbedrohlichen COVID-19 [90]

bei einem Patienten mit Lymphom und Bendamustin und Rituximab-Therapie, der zuvor einen prolongierten Verlauf eines COVID-19 hatte[77]. Auch bei einem Patienten mit Agammagobulinämie mit schwerem COVID-19 und stagnierendem Verlauf über 40 Tage kam es innerhalb von sieben Tagen nach Gabe von 200 ml Rekonvaleszentenplasma zu einer raschen klinischen Besserung[78]. Weitere Kasuistiken berichten ebenfalls positive Verläufe[79–86].

In den USA wurde im März 2020 von der FDA ein nationales, multizentrisches „early access" Programm (EAP) zur Behandlung von Patienten mit schwerem oder lebensbedrohlichen COVID-19 mit Rekonvaleszentenplasma initiiert[87]. Zwischen dem 3. April 2020 und 11. Juni 2020 wurden über 30.000 Patienten in dieses EAP aufgenommen und knapp 22.000 erhielten Rekonvaleszentenplasma. Ein Bericht über die Sicherheit der Anwendung bei den ersten 20.000 behandelten Fällen zeigte ein niedrige Inzidenz schwerer unerwünschter Wirkungen[87]. **Tabelle 3** fasst Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen zusammen. Die thrombotischen und kardialen Ereignisse wurden als Komplikation der SARS-CoV-2-Infektion und nicht der Plasmagabe bewertet. Die 7-Tage-Mortalität der behandelten Patienten war 8,6 % und war höher bei Patienten, welche intensivmedizinisch behandelt wurden (12,1 % vs. 6,1 %) oder mechanische Beatmung benötigten (12,1 % vs. 6,2 %).

Diese Ergebnisse aus unkontrollierten Studien zeigen keine Hinweise, dass sich Art und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Plasma in der Indikation COVID-19 von dem bekannten Sicherheitsprofil aus der Anwendung in anderen Indikationen unterscheiden[65–68,70,71]. Auch wenn in den Fallberichten und Pilotstudien über eine positive Entwicklung der Patienten nach Plasmatransfusion berichtet wird, kann daraus keine Wirksamkeit von Rekonvaleszentenplasma abgeleitet werden. Die Plasmagabe erfolgte in diesen Studien in der Mehrzahl der Fälle spät im Krankheitsverlauf, die Dosierung des Plasmas war heterogen und eher niedrig und die Patienten erhielten eine Reihe weiterer Therapien[65–67,69,71]. Somit bleibt offen, ob der natürliche Verlauf der Infektion und die anderen Therapien alleine zum gleichen Ergebnis geführt hätten – auch ohne Rekonvaleszentenplasma.

Fall-Kontroll-Studien und randomisierte Studien

In einer „mateched control"-Studie wurden 39 Patienten mit schwerem COVID-19, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten mit 156 retrospektiv ausgewählten Kontrollen verglichen, welche in den wesentlichen prognostischen Merkmalen übereinstimmten[88]. Die Plasmagruppe erhielt zwei Transfusionen mit je ca. 250 ml Plasma. Das mediane Intervall zwischen Krankenhausaufnahme und Plasmagabe betrug vier Tage[88]. Die Mortalität betrug in der Plasmagruppe 12,8 % und in der Kontrollgruppe 24,4 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war

in der Plasmagruppe signifikant besser (p = 0,039 im log-rank Test). In einer multivariaten Analyse war die Plasmatransfusion mit besserem Überleben in der Gruppe der nicht-intubierten Patienten assoziiert (Hazard Ratio 0,19, p = 0,015)[88].

Abolghasemia et al.[89] verglichen 115 Patient mit schwerem COVID-19, welche Rekonvaleszentenplasma erhielten mit 74 Patienten in der Kontrollgruppe ohne Plasma[89]. Die Studie war nicht randomisiert. Die Entscheidung für die Plasmatherapie trafen die behandelnden Ärzte. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten mit milderer Manifestation von COVID-19 und ohne Verfügbarkeit von AB0-kompatiblem Plasma innerhalb von drei Tagen nach Klinikaufnahme. Die Plasmadosis betrug 500 ml. Falls nach 24 Stunden keine Besserung eintrat, wurde eine weitere 500 ml-Dosis verabreicht. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (9,5 Tage vs. 12,9 Tage; p = 0,002). Der Anteil der Patienten, welche intubiert wurden, war in der Plasmagruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (7 % vs. 20 %; p = 0,006)[89]. Die Mortalität unterschied sich nicht signifikant (14,8 % vs. 24,3 %; p = 0,09)[89].

Die erste randomisierte Studie mit Rekonvaleszentenplasma bei schwerem und lebensbedrohlichem COVID-19 wurde aus Wuhan berichtet[90]. Schweres COVID-19 war definiert als respiratorische Insuffizienz oder Hypoxämie und lebensbedrohliches COVID-19 als Schock, Organversagen oder mechanische Beatmung. Es sollten 200 Patienten rekrutiert werden. Die Studie wurde nach 103 Patienten vorzeitig abgebrochen, da es durch die kontaktreduzierenden Maßnahmen in Wuhan keine neuen Fälle mehr gab[90]. Im Median vergingen zwischen Symptombeginn und Randomisation 30 Tage. Die Patienten wurden 1:1 zwischen einer Kontrollgruppe (n = 51) und einer Plasmagruppe (n = 52) randomisiert. Das mediane Plasmavolumen betrug 200 ml (Interquartilbereich: 200–300 ml) und 96 % der Patienten erhielten nur eine Plasmatransfusion. Wesentliche Ergebnisse der Studie sind in **Tabelle 4** zusammengefasst. In der Plasmagruppe waren 87 % der Patienten nach 72 Stunden SARS-CoV-2 PCR-negativ. In der Kontrollgruppe betrug dieser Anteil 38 %. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur klinischen Besserung innerhalb von 28 Tagen, welche als Verbesserung um mindestens 2 Punkte in einer 6-Punkte-Skala zur Klassifikation von COVID-19 definiert war. Der Anteil der Patienten mit klinischer Besserung innerhalb der ersten 28 Tage war in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Plasmagruppe 52 %, Kontrollgruppe 43 %; Hazard Ration 1,4 [95 %-Konfidenzintervall 0,79–2,49; p = 0,26][90]. Auch in den sekundären Endpunkten Tag-28-Mortalität, Zeit zwischen Randomisation und Tod sowie Zeit zwischen Randomisation und Entlassung unterschieden sich die Gruppen nicht. In einer post-hoc-Analyse wurden die Patienten schwerer bzw. lebensbedrohlicher separat analysiert. Dabei war die Zeit bis zur klinischen Besserung bei den Patienten mit schwerem bzw. lebensbedrohlichen COVID-19 in der Plasmagruppe signifikant kürzer (13 Tage vs. 19 Tage, p = 0,03)[90]. Nach den Plasmatransfusionen traten in zwei Fällen unerwünschte Reaktionen auf.

Dies ist eine wichtige Studie. Eine Wirksamkeit im Sinne des primären Endpunktes wurde nicht gezeigt. Die post-hoc-Analyse gibt einen Hinweis auf einen möglichen klinischen Nutzen von Rekonvaleszentenplasma bei Patienten mit schwerem COVID-19. Die Interpretation muss berücksichtigen, dass die Studie bei der Hälfte der geplanten Fallzahl vorzeitig abgebrochen wurde – somit die Fallzahl eventuell zu niedrig war, um einen klinisch relevanten Unterschied zu erkennen. Das Intervall zwischen Symptombeginn und Randomisation war lang (30 Tage). Die Plasmatherapie kam – insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit lebensbedrohlicher Erkrankung – eventuell zu spät. In beiden Gruppen war Standardtherapie erlaubt, welche allerdings nicht protokolliert wurde. Schließlich wurden im Median nur 200 ml Plasma appliziert.

Zwischenbilanz:
Wo steht die Rekonvaleszentenplasma-Therapie von COVID-19 Mitte Juli 2020?

Es gibt sehr viele Studienaktivitäten. Die bisher veröffentlichten Daten zeigen keine Signale für eine ungewöhnliche Häufung von unerwünschten Wirkungen, welche von der Anwendung von Plasma in anderen Indikationen bekannt sind. Auch gibt es keine Signale für unerwartete unerwünschte Wirkungen, welche in dem spezifischen pathophysiologischen Kontext von SARS-CoV-2 auftreten.

Die Ergebnisse der oben zusammengefassten nicht-kontrollierten Studien sind zwar vielversprechend, stellen aber keinen Wirksamkeitsnachweis dar. Die einzige bisher veröffentlichte prospektive randomisierte Studie hat den primären Endpunkt (klinische Besserung innerhalb von 28 Tagen nach Randomisation) nicht erreicht[90]. Allerdings war diese Studie vorzeitig beendet worden. In einer post-hoc-Analyse wurde eine rasche Besserung nach Rekonvaleszententherapie in der Subgruppe der Patienten mit schwerem, aber nicht lebensbedrohlichem COVID-19 gezeigt[90]. Dies stimmt mit den Daten einer Fall-

Kontroll-Studien überein[88]. Eine erste Cochrane Analyse, welche im Juli 2020 veröffentlicht wurde, kommt zum Schluss, dass bisher noch unsicher ist, ob Rekonvaleszentenplasma einen Effekt auf die Mortalität, die Zeit bis zur klinischen Besserung hat und ob die Therapie sicher ist[91].

Ausblick – weitere Studien

Eine aktuell erschienene Cochrane-Analyse wertete 20 Studien zu Rekonvaleszentenplasma-Therapie von COVID-19 aus, in welche 5.443 Patienten eingeschlossen worden waren, davon erhielten 5.211 Patienten Rekonvaleszentenplasma. Dies verdeutlicht, dass nun insbesondere randomisierte Studien mit Kontrollgruppen benötigt werden, um die vielen weiterhin offenen Fragen zu beantworten. Neben der in den meisten Studien fehlenden Kontrollgruppen gibt es weitere Limitationen:

- Plasma wurde meist niedrig dosiert (meist nur 200–300 ml, siehe **Tabelle 2**) und meist nur einmalig appliziert.
- Plasma wurde meist spät im Krankheitsverlauf appliziert (siehe **Tabelle 2**).
- Antikörper-Charakterisierung und Titer-Höhe war sehr heterogen.

Entsprechend sind randomisierte Studien Kontrollgruppen, mit vorab festgelegten Kriterien für klinische Situation und Zeitpunkt des Einsatzes und mit höheren Dosierungen von gut charakterisierten Rekonvaleszentenplasmen erforderlich. Derzeit sind 98 klinische Studien aktiv, davon 50 randomiserte Studien.

Auch in Deutschland gibt es mehrere laufende klinische Studien. Die randomisierte Studie „CAPSID“ wurde als erste Rekonvaleszentenplasmastudie bei SARS-CoV-2 in Deutschland vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt[100]. Die Studie wird als multizentrische Studie mit vielen beteiligten Zentren in ganz Deutschland durchgeführt (EudraCT 2020-001310-38).

Die Autoren

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
Facharzt für Transfusionsmedizin und Facharzt Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie, Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH
h.schrezenmeier@blutspende.de

Dr. med. Sixten Körper
Facharzt Transfusionsmedizin, Facharzt Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie, Abteilungsleiter Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm
s.koerper@blutspende.de

Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
Institut für Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
b.jahrsdoerfer@blutspende.de

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main
e.seifried@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Stephan David Küpper, Claudia Müller

Ruhig Blut? Blutspenden in Zeiten von SARS-CoV-2

Als im Februar die Blutspenderzahlen hinter den Erwartungen zurückblieben, sprachen die Fachleute noch von einem saisontypischen Rückgang. Das Blutspendewesen hat seine Zyklen, so auch den jahreszeittypischen Rückgang im Januar / Anfang Februar. Es war Winter. Erkältungs- und Grippewellen gingen durchs Land. Das Coronavirus war in Europa ein Thema am Rande. Reiserückkehrer aus China wurden jedoch bereits von der Blutspende zurückgestellt.

Dann ging alles sehr schnell – SARS-CoV-2 erreichte Europa und auch in Deutschland wurden die ersten COVID-19-Fälle gemeldet. Danach sollte auch im Blutspendewesen nichts mehr so sein wie vor Corona.

Innerhalb kürzester Zeit standen alle Beteiligten beinahe täglich vor neuen Herausforderungen. Sind Blutspendetermine vom Versammlungs- und Kontaktverbot ausgenommen? Welche Maßnahmen müssen ergriffen werden, um Blutspende auch in Zeiten des Coronavirus sicher zu halten? Wie kommuniziert der Blutspendedienst die Maßnahmenbündel an seine Partner und die Öffentlichkeit? Tägliche Krisenkonferenzen gehörten plötzlich zum beruflichen Alltag. Bereits am 27. Februar ging der DRK-Blutspendedienst West mit einer Grafik zum Infektionsschutz unter dem Titel „Der beste Schutz bist du!“ an die Öffentlichkeit, gefolgt von einer Inforeihe zu Hygienefragen in Coronazeiten, mit dem Blutspende-Botschafter und TV-Doc Esser. Als erster Blutspendedienst in Deutschland veröffentlichte der DRK-Blutspendedienst West den Beitrag „Ruhig Blut – Blutspenden in Zeiten des Coronavirus“. Er wurde hunderttausendfach geteilt und wurde sogar bundesweit zu einem Leittitel in dieser Zeit.

Abbildung 1: „Der beste Schutz bist du!“

Der Informationsbedarf und die Fragen der Blutspenderinnen und Blutspender in dieser Zeit waren enorm – über zwei Millionen Besucher informierten sich monatlich auf den Webseiten und Plattformen über die Blutspende in Corona-Zeiten und über aktuelle Terminveränderungen.

Auch die Blutspendetermine selbst wurden immer wieder angepasst – eine große Herausforderung, denn beinahe wöchentlich wurden Abläufe verändert, um die Blutspende für alle Beteiligten sicher zu halten. Die Gemeinschaft des Roten Kreuzes funktionierte in dieser angespannten Lage und zeigte, was in ihr steckt. Da, wo ehrenamtliche Helferinnen und Helfer nicht mehr aktiv sein konnten, weil sie zum Beispiel aufgrund ihres Alters zur Risikogruppe gehörten, sprangen andere DRK-Bereitschaften ein. Dort, wo die Personalressourcen des Blutspendedienstes erschöpft waren, übernahmen ehrenamtliche Kräfte die Rolle des „Blutspendelotsen“, um den Blutspendern schon vor Betreten des Blutspendelokals die Temperatur zu messen.

Sehr kurzfristig mussten die Referenten des DRK-Blutspendedienstes West in manchen Orten neue Blutspendelokale suchen, weil in den bisherigen Räumlichkeiten der geforderte Mindestabstand von 1,5 bis zwei Metern zwischen zwei Personen – und damit auch zwischen zwei Blutspendeliegen – nicht umsetzbar gewesen wäre. Das hieß oft genug: aus dem Pfarrzentrum in die Turnhalle, aus der Grundschule in den Festsaal. Manchmal mussten Blutspendeaktionen ausfallen, weil es nicht möglich war, auf die Schnelle einen passenden Raum zu finden.

Der Imbiss nach der guten Tat mit gemütlichem Zusammensitzen und Plaudern musste durch ein Lunchpaket zum Mitnehmen ersetzt werden.

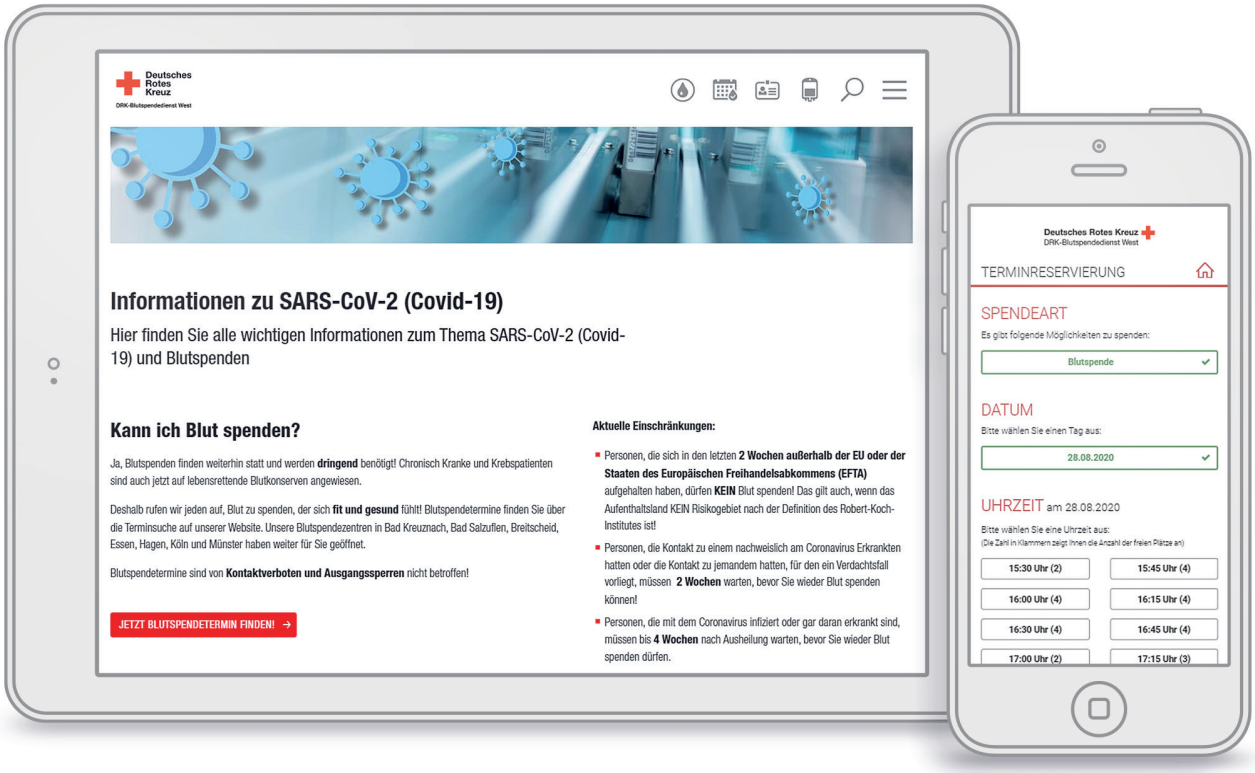


Abbildung 2: Aktueller Info-Beitrag auf der Website des BSD West (links) und das neue Blutspende-Terminreservierungssystem (rechts)

In einigen Bundesländern haben die Blutspendedienste begonnen, die Organisation der Blutspende zu verändern: Die Einführung der Online-Terminreservierung verbessert die Koordination der Abläufe und stellt die Einhaltung der Hygieneregeln sicher. In wenigen Wochen wurde gemeinsam mit dem Digital-Dienstleister deltacity ein neues Buchungssystem etabliert, über das sich bereits im Juni mehr als 150.000 Spender einen Termin für ihre nächste Blutspende online über die Websites oder die Blutspende-App reserviert haben.

Corona wird uns noch lange beschäftigen und verlangt uns volle Flexibilität ab – die Struktur der Blutspende hat sich extrem verändert: Firmentermine, Terminen an Universitäten oder Kollegschulen und die Termine in Blutspendemobilen existieren größtenteils nicht mehr. Da wo früher gearbeitet oder gelernt wurde, befinden sich die Menschen im Homeoffice oder Homeschooling. Je stärker die Krankenhäuser wieder ihren Normalbetrieb mit Operationen und Behandlungen durchführen, umso schwieriger wird es für die Blutspendedienste, der damit einhergehenden Bedarfssteigerung an Blutpräparaten gerecht zu werden. Das kann nur gelingen, wenn sich alle Beteiligten weiterhin darüber bewusst sind, dass Blutspenden auch in Zeiten von SARS-CoV-2 alternativlos sind.

Die Autoren

Stephan David Küpper
Leiter Unternehmenskommunikation,
Pressesprecher
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
s.kuepper@bsdwest.de

Claudia Müller
Referentin Unternehmenskommunikation
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
c.mueller@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Leserfrage

FRAGE

4.10.2 Aufgaben des transfundierenden Arztes
Der transfundierende Arzt hat sich über die Aufklärung und Einwilligung ebenso wie der Identität des Patienten vor Einleitung der Transfusion zu versichern (s. Abschnitt 4.3, 4.9.1 bis 4.9.3.3). Die Einleitung der Transfusion erfolgt durch den Arzt, bei mehreren zeitlich unmittelbar nacheinander transfundierten Blutprodukten werden die Einzelheiten im Qualitätssicherungssystem unter Beachtung der Abschnitte 4.9.1 bis 4.9.2.1 festgelegt.

Nun wurde die Frage aufgeworfen, ob Transfusionen von Humanalbumin an Pflegekräfte delegiert werden können. Die Fragestellerin führte dazu aus: „Nach Recherche im TFG, der Richtlinie Hämotherapie, der AMWHV und den Querschnittsleitlinien habe ich dazu keine hinreichende Festlegung gefunden. Auch in den im Netz befindlichen Transfusionshandbüchern großer Universitäten ist nur die Handhabung in Bezug auf Blutprodukte beschrieben. In den Ausgaben 15/2010 und 27/2017 der hämotherapie wird leider nur auf die Aufklärungs-, Einwilligungs- und Dokumentationspflichten eingegangen. Diese sind bei uns auch so im Transfusionshandbuch festgelegt. Eine Aussage zur Delegierbarkeit oder zur ärztlichen Aufgabe der Infusions-/Transfusionseinleitung von Plasmaderivaten habe ich nicht gefunden. Das TFG beschreibt nur allgemein die Verantwortung des Arztes. Die hämotherapie 15/2010 definiert Plasmaderivate ja sehr logisch nach dem Herstellungsverfahren und da es sich samt und sonders um i. v.-Therapeutika für sehr spezielle Indikationen handelt, erscheint mir eine ärztliche Applikationspflicht bzw. Therapieeinleitung als einzig verantwortungsvolle Konsequenz. Unsere Krankenhausapotheker/in, über die sowohl Ausgabe als auch chargenbezogene Dokumentation der Plasmaderivate erfolgt, befürchtet außerdem ein vermehrtes „Vergessen“ von Aufklärung und Einwilligung, wenn die Durchführung der Infusion von Plasmaderivaten an die Pflege delegiert wird. Gibt es zur Therapieeinleitung bzw. Durchführung der Transfusion/Infusion von Humanalbumin und allgemein Plasmaderivaten irgendwo offizielle eindeutige (gesetzliche) Regelungen? Haben der Apotheker/in und ich das Recht/ die Pflicht die Vorgaben für das Haus festzulegen? Oder ist es unsere Pflicht, das in der Transfusionskommission mit offenem Ausgang zu diskutieren und das Ergebnis im Transfusionshandbuch unseres Hauses festzulegen?“

ANTWORT

Die Beantwortung der aufgeworfenen Frage verlangt nach der Definition des Begriffs „Transfusion“. Wie die Fragestellerin richtig feststellt, findet sich weder im Transfusionsgesetz (TFG) noch im Arzneimittelgesetz (AMG) noch in der Arzneimittel- und Wirkstoff-Herstellungsverordnung (AMWHV) eine so genannte Legaldefinition des Begriffs „Transfusion“ durch den Gesetzgeber.

Auch ein Blick in den Duden hilft nicht weiter. Dort wird als Bedeutung des Begriffs „Transfusion“ angegeben: „Intravenöse Einbringung von Blut [oder Ähnlichem] in den Organismus; Bluttransfusion, Blutübertragung“.

Nun neigt der moderne Mensch sehr dazu, als Universallexikon zur Beantwortung aller Fragen die Internetplattform Wikipedia zu nutzen. Gibt man in die deutsche Fassung von Wikipedia den Suchbegriff „Transfusion“ ein, wird man zum Begriff „Bluttransfusion“ weitergeleitet. Dort heißt es dann unter dem Unterpunkt „Übertragene Blutkomponenten“: „Transfundiert werden“:

- Erythrozytenkonzentrate (EK): bei Blutarmut (Anämie)
- Granulozytenkonzentrate: bei Mangel an Granulozyten (Granulozytopenie) und schweren Infektionen.
- Thrombozytenkonzentrate (TK): bei Mangel an Thrombozyten (Thrombozytopenie) und Blutungsneigung.
- Plasma (Gefrierfrischplasma, FFP = fresh frozen plasma): bei Mangel an Plasmaproteinen (z. B. nach großen Blutverlusten) oder bei Blutungsneigung
- Blutstammzellpräparate i. d. R. im Rahmen einer Stammzelltransplantation
- Gerinnungsfaktorkonzentrate: bei Mangel an Gerinnungsfaktoren
- Immunglobuline bei Antikörper-Mangel mit Infektneigung
- Humanalbumin bei symptomatischem Albuminmangel (Hypalbuminämie)

Dieser Eintrag ist irritierend, da er Gerinnungsfaktorkonzentrate, Immunglobuline und Humanalbumin unter dem Begriff Blutkomponenten einsortiert, was unzutreffend ist. Gerinnungsfaktorkonzentrate, Immunglobuline und

Humanalbumin sind Plasmaderivate und gehören zusammen mit den Blutkomponenten zu den Blutprodukten. Der Begriff Blutprodukte ist der weitere, er überspannt zelluläre Blutprodukte und Plasma zur Transfusion als Blutkomponenten einerseits und Plasmaderivate andererseits und ist in § 3 TFG legal definiert.

Man muss sich also nicht wundern, wenn Unsicherheit aufkommt, ob die Anwendung von Humanalbumin unter den Begriff „Transfusion“ fällt oder nicht, und ob als Konsequenz daraus die Einleitung der Anwendung von Humanalbumin eine nicht delegationsfähige Arztaufgabe ist oder nicht.

Auf der Suche nach einer Definition des Begriffs „Transfusion“ bietet sich aber ein Blick in das Glossar der „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)“ in der Fassung der Gesamtnovelle 2017 an. Tatsächlich findet sich dort eine Definition des Begriffs „Transfusion“. Diese lautet:

„Transfusion ist ein international gebräuchlicher Begriff und bedeutet die Übertragung von zellulären Blutprodukten und Plasma. Er wird in dieser Richtlinie synonym mit ‚Anwendung von Blutprodukten‘ verwendet.“

Diese Definition des Begriffs „Transfusion“ im Glossar der Richtlinie Hämotherapie mittels zweier Sätze ist unglücklich. Satz 1 dieser Definition schafft eigentlich Klarheit, indem er als Transfusion die Übertragung von zellulären Blutprodukten und Plasma definiert. Leider stürzt Satz 2 dieser Definition die Beschränkung des Begriffs Transfusion auf die Übertragung von zellulären Blutprodukten und Plasma wieder um, denn die „Anwendung von Blutprodukten“ umfasst eben auch die Anwendung von Plasmaderivaten. Nach meiner Meinung müsste an dieser Stelle „Anwendung von Blutkomponenten“ stehen. Denn tatsächlich verwendet die Richtlinie Hämotherapie den Begriff Transfusion immer im Zusammenhang mit der Anwendung von zellulären Blutprodukten und therapeutischem Plasma, also der Blutprodukte, die als Blutkomponenten zusammengefasst und den Plasmaderivaten gegenübergestellt werden.

Auch über den Weg der teleologischen Reduktion kommt man meines Erachtens zum Ergebnis, dass sich die Regelung in Abschnitt 4.10.2 der Richtlinie Hämotherapie, wonach die Transfusion vom Arzt einzuleiten sei, auf die Übertragung von zellulären Blutprodukten und therapeutischem Plasma beschränkt. Denn die Regelung ist im Zusammenhang zu sehen mit der Beschreibung der transfusionsvorbereitenden Kontrollen in Abschnitt 4.9.2 einschließlich des AB0-Identitätstests in Abschnitt 4.9.2.1 der Richtlinie Hämotherapie.

Die Bestimmung, dass die transfundierende ärztliche Person die Transfusion persönlich einzuleiten hat, beruht auf der Erkenntnis, dass bei der Verabreichung zellulärer Blutkomponenten ebenso wie therapeutischen Plasmas rasch nach Transfusionseinleitung beginnende Unverträglichkeitsreaktionen infolge einer blutgruppeninkompatiblen Verwechslung auftreten können. Ihre klinische Ausprägung kann dadurch geringer gehalten werden, dass das transfundierte Volumen einer unverträglichen Komponente durch unverzügliche Beendigung der Transfusion möglichst niedrig gehalten wird. Diese „Verträglichkeitsprüfung“ geht auf den Chirurgen Oehlecker und die Zeit der Direkttransfusion von Spendern auf Empfänger zurück; sie besteht in der raschen Übertragung von 10–20 ml Blut, die bei Unverträglichkeit im AB0-System innerhalb weniger Minuten zu Gesichtsrötung, Unruhe und Übelkeit führen kann. Treten diese Symptome auf, ist die Transfusion selbstverständlich sofort abzubrechen, da sich ansonsten rasch eine ausgeprägte Schocksymptomatik einstellen würde.

Nicht nur die Überprüfung der zu applizierenden Blutkomponenten gehört zu den wesentlichen transfusionsvorbereitenden Aufgaben, die nicht delegierbar sind, sondern auch diese biologische Vorprobe nach Oehlecker. Sie ist der Grund dafür, dass die Ärzteschaft in Deutschland immer in Richtlinien festlegte, dass der Arzt die Transfusion von Blutkomponenten persönlich einzuleiten hat.

Die enorme klinische Bedeutung der Verträglichkeit im AB0-Blutgruppensystem ist natürlich nur für zelluläre Blutkomponenten und therapeutisches Plasma gegeben. Bei der Verabreichung von Plasmaderivaten wie Gerinnungsfaktorkonzentraten, Immunglobulinen und Humanalbumin spielt das AB0-Blutgruppensystem dagegen keine Rolle.

Die Notwendigkeit der Aufklärung und Einwilligung der Patienten nach § 13 Abs. 1 TFG vor der Anwendung von Blutprodukten sowie die Dokumentationspflichten nach § 14 TFG bestehen selbstverständlich, bedingen aber meines Erachtens nicht, dass die Einleitung der Applikation von Plasmaderivaten eine nicht delegationsfähige Arztaufgabe sei. Selbstverständlich besteht grundsätzlich immer die Möglichkeit, im einrichtungsinternen Qualitätsmanagementsystem Regularien festzulegen, die über den Mindeststandard der Richtlinie Hämotherapie hinausgehen. Solche Festlegungen sind allerdings forensisch immer bedenklich, da sie kaum zu erfüllende Anforderungen an die lückenlose Schulung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zur Folge haben.

Abschließend sei festgestellt, dass dies eine ärztliche Interpretation der Gesetzestexte, Richtlinien und Leitlinien ist. Dass sich der Sachverhalt für einen Juristen möglicherweise anders darstellt, lässt sich nicht ausschließen.

Der Autor

Prof. Dr. Robert Zimmermann
Leitender Oberarzt
Universitätsklinikum Erlangen
Transfusionsmedizinische und
Hämostaseologische Abteilung
robert.zimmermann@uk-erlangen.de

Autorenerklärung:
Es bestehen keine finanziellen Interessenskonflikte in Bezug auf dieses Manuskript.

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Die Autoren

Dr. med. Karina Althaus

Dr. med. Karina Althaus ist Fachärztin für Transfusionsmedizin (2013) mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie (2014). Seit 2018 leitet sie das HLA- und Thrombozytenlabor am ZKT in Tübingen. Nach dem Humanmedizinstudium in Jena (1999–2006) arbeitete Frau Althaus zunächst in der Transfusionsmedizin in Jena (2006–2007, Prof. Barz) und vervollständigte ihre Facharztweiterbildung in der Transfusionsmedizin und Anästhesie in Greifswald (2008–2017 Prof. Greinacher (Transfusionsmedizin), Prof. Wendt (Anästhesie)).
Frau Althaus beschäftigt sich überwiegend mit den immunologisch und nichtimmunologisch vermittelten (hereditären) Thrombozytopenien.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gemeinnützige GmbH (ZKT), karina.althaus@med.uni-tuebingen.de

Dr. Elisa Maria Amann

Frau Dr. Amann ist seit 2019 GMP-Compliance Managerin im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm. Frau Dr. Amann studierte Molekulare Medizin an der Universität Ulm (2007–2013) und promovierte anschließend im Institut für Transfusionsmedizin Ulm in der Abteilung für Innovative Zelltherapeutika (2013–2018). In ihren Forschungsprojekten beschäftigte sich Frau Amann u. a. mit der Auswirkung von fraktioniertem Plättchenlysat auf die Proliferation von MSC, der Expansion von MSC im Bioreaktor, dem therapeutischer Einsatz von MSC bei akuter Herzschädigung und hauptsächlich mit dem immunmodulatorischen und regenerativen Potential von MSC im Trauma.

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, elisamaria.amann@gmail.com

Dr. rer. nat. Thomas Appl

Nach dem Studium der Ernährungswissenschaften und der Promotion 2006 als Dr. rer. nat. an der Universität Potsdam/ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH war Dr. Thomas Appl als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Erlangen (2006–2008) und bei Abbott GmbH (2008–2010) tätig.
Danach folgten diverse Projektmanagement Positionen in der Biotech-Industrie (u. a. bei der Cellca GmbH; Rentschler Biotechnologie GmbH; apceth Biopharma GmbH).
Seit November 2019 ist Thomas Appl im Projektmanagement bei der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen GmbH angestellt.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main, t.appl@blutspende.de

Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul leitet das Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH (ZKT) in Tübingen als Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer seit Februar 2016. Im Jahr 2007 promovierte er zum Doktor der Humanmedizin am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Zuvor war er als Assistenzarzt im Bereich der Plastischen Chirurgie, der Klinischen Hämostaseologie sowie Klinischen Immunologie und Transfusionsmedizin von 2004 bis 2007 in Damaskus, im Saarland und in Gießen tätig.
Nach einem einjährigen Auslandsforschungsaufenthalt in Milwaukee/USA übernahm Professor Bakchoul von 2009–2011 die Leitung des Thrombozytenlabors am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikum in Gießen und Marburg. Der Abschluß zum „Facharzt für Transfusionsmedizin“ folgte. 2012 wurde er nach Greifswald auf eine W1-Professor berufen. Am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin in Greifswald leitete er von 2012 bis 2016 auch das HLA- und Thrombozytenlabor. Ende 2015 habilitierte Professor Bakchoul sich im Fach Transfusionsmedizin und absolvierte die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Seit 2017 hat er eine Professur an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.
Mehrfache Preise und Auszeichnungen kennzeichnen seinen Weg ebenso wie verschiedene Positionen und Mitgliedschaften in namhaften Verbänden und Gesellschaften seines Fachbereiches.
Prof. Dr. Tamam Bakchoul ist Jahrgang 1978, verheiratet und hat drei Kinder. Er wohnt mit seiner Familie in Tübingen.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gemeinnützige GmbH, Tübingen, tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback

Prof. Dr. rer nat. Karen Bieback absolvierte ihr Biologiestudium in Bremen. Anschließend erfolgte ebenso die Diplomarbeit in Bremen, ihre Doktorarbeit in Würzburg, beide mit dem Schwerpunkt Virologie/Immunologie. Seit 2002 ist sie in Mannheim Leiterin der Arbeitsgruppe Experimentelle Zelltherapie und seit 2014 außerplanmäßige Professorin am Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg.
Forschungsinteressen: experimentelle Zell- und Immuntherapie, Mesenchymal Stromale Zellen, endotheliale Vorläuferzellen, ATMPs, GMP-konforme Herstellung, FBS-Ersatz, Durchflusszytometrie.

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, karen.bieback@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Halvard Bönig
(M.A.) ist ordentlicher Professor (W3) für Translationale Entwicklung von Zelltherapeutika an der Goethe Universität Frankfurt, Fachbereich Medizin, sowie Affiliate Professor (full) of Hematology an der University of Washington, Seattle, WA. Er studierte Humanmedizin, Anglistik und Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und absolvierte seine klinische Ausbildung zum Arzt für Kinderheilkunde an der HHU Düsseldorf und zum Arzt für Transfusionsmedizin am Institut Frankfurt des DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die translationale Zell- und Gentherapie, d. h. die Entwicklung von zellbasierten Medikamenten für die (experimentelle) Anwendung am Menschen.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main, h.boenig@blutspende.de

Jonas Funk
Jonas Funk studiert seit 2015 Humanmedizin an der Universität Tübingen und ist seit 2020 als Doktorand am Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) in Tübingen tätig.

Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) am Universitätsklinikum Tübingen, jonas.funk@student.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Helene Anna Häberle
Frau PD Dr. Helene Häberle ist Fachärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2007). Nach dem Humanmedizin Studium in Ulm (1986–1993) widmete sie sich als postdoctoral fellow an der University Texas Medical Branch der mukosalen Immunologie, insbesondere im Rahmen der viralen Infektion.
Seit 2013 leitet sie die anästhesiologische Intensivstation an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Rosenberger.

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, helene.haeberle@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
Bernd Jahrsdörfer ist Leiter der Abteilung Immunzelltherapeutika, Stufenplanbeauftragter sowie stellvertretender Leiter des Stammzelllabors am Institut für Transfusionsmedizin und Immungenetik des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen in Ulm und leitet dort außerdem die Forschungsgruppe Zelluläre Immunologie. Er studierte Humanmedizin und promovierte an der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie der Universidad de Alicante, Spanien. Seine Ausbildung zum Klinischen Pharmakologen und Transfusionsmediziner absolvierte er an der Medizinischen Klinik – Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie dem Institut für Klinische Pharmakologie und dem Institut für Transfusionsmedizin und Immungenetik der Universität Ulm. Für ein wissenschaftliches Postdoktorat verbrachte er außerdem vier Jahre am Holden Comprehensive Cancer Center der University of Iowa, USA. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt im Bereich Tumor- und Zelluläre Immunologie. Herr Prof. Dr. Jahrsdörfer ist verheiratet, hat 2 Kinder und lebt mit seiner Familie in Ulm.

Institut für Transfusionsmedizin und Immungenetik, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gemeinnützige GmbH, Ulm, b.jahrsdoerfer@blutspende.de

Dr. med. Sixten Körper
Dr. med. Sixten Körper ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie. Er ist Abteilungsleiter im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik.
Er studierte Humanmedizin an den Universitäten Heidelberg und Ulm. Seine klinische Ausbildung begann er 1999 in Berlin und setzte diese in Ulm und danach in Stuttgart fort. Seit 2012 ist er wieder in Ulm und leitet hier die Abteilung Blutspende, Apherese und Hämotherapie.
Im Rahmen seiner klinischen Tätigkeit beschäftigt er sich schwerpunktmäßig mit nichtmalignen hämatologischen Erkrankungen wie z. B. der Aplastischen Anämie, der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie oder der primären Kälteagglutininerkrankung. Im Rahmen dieser Tätigkeit ist er in unterschiedliche klinische Studien zu Komplementinhibitoren involviert.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, s.koerper@blutspende.de

Stephan David Küpper
Stephan David Küpper ist seit 2012 in verschiedenen Positionen der Medien- und Öffentlichkeitsarbeit für den DRK-Blutspendedienst West tätig und verantwortet seit Juni 2018 die Unternehmenskommunikation des Blutspendedienstes. Nach dem Studium der Politikwissenschaften durchlief er ein journalistisches Volontariat. Nach verschiedenen redaktionellen Stationen wechselte er die Schreibtischseite, so war er u. a. fünf Jahre als stellv. Pressesprecher für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller tätig.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, s.kuepper@bsdwest.de

Claudia Müller

Claudia Müller ist seit 2019 Referentin Unternehmenskommunikation beim DRK-Blutspendedienst West. Zuvor war sie seit 1993 Pressereferentin im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West. Sie hat in Münster Publizistik, Neuere Geschichte und Psychologie studiert (Magisterabschluss 1991). 2013/2014 hat sie das Fernstudium „PR/Öffentlichkeitsarbeit" an der depak (Deutsche Presse-Akademie) in Berlin erfolgreich absolviert.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster, c.mueller@bsdwest.de

Dr. rer. nat. Lisann Pelzl

Nach dem Biologiestudium in Jena und der Promotion 2013 als Dr. rer. nat. an der Universität Tübingen war Lisann Pelzl zunächst in der Thombozytenphysiologie bei Prof. Lang von 2013–2018 tätig. Seit 2018 ist Lisann Pelzl als Post Doc bei Prof. Bakchoul am ZKT in Tübingen beschäftigt. Im Fokus ihrer Untersuchungen steht die Etablierung von neuen in vivo-Modellen zur Antikörper-vermittelten Thrombozyten-Interaktion. Dabei werden Mechanismen erforscht, die die Zerstörung von Blutplättchen bei Immunthrombozytopenien verursachen.

Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) am Universitätsklinikum Tübingen, lisann.pelzl@med.uni-tuebingen.de

Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski

Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm. Dr. Rojewski studierte Biologie an der Universität Karlsruhe und fertigte seine Diplomarbeit im Bereich Entwicklungsbiologie am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg an. Nach einem Stipendium der Schering Forschungsgesellschaft im Bereich Entwicklungsbiologie am Institut für Genetik und Toxikologie des Forschungszentrums Karlsruhe wechselte er zunächst zum Universitätsklinikum Ulm und dann zur Freien Universität Berlin, wo er seine Promotion über den Wirkmechanismus von Arsentrioxid bei malignen Leukämie- und Lymphomzelllinien anfertigte. Seit Dezember 2002 arbeitet er auf dem Gebiet der adulten Stammzelltherapie. Schwerpunkt seiner Arbeit ist die Entwicklung von Verfahren zur Herstellung mesenchymaler Stromazellen aus unterschiedlichen Geweben und deren Einsatz als klinische Prüfparate in der regenerativen Medizin.

Universität Ulm und Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, markus.rojewski@uni-ulm.de

PD Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer

Herr PD Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer ist Leiter der Abteilung für Zelltherapeutika / Cell Processing (GMP) am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen in Frankfurt am Main. Nach dem Studium der Humanmedizin in Gießen und Mannheim promovierte Dr. Schäfer an der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg zum Doktor der Humanmedizin. Danach folgen Facharztausbildungen zum Facharzt für Innere Medizin sowie Transfusionsmedizin sowie der Aufbau einer Forschungsgruppe mit dem Schwerpunkt MSC am Universitätsklinikum Tübingen. Nach mehrjährigen Forschungsaufenthalten an den Universitäten Harvard und Stanford übernahm Dr. Schäfer im Jahr 2013 die Abteilungsleitung für Zelltherapie am Institut für Transfusionsmedizin Immunhämatologie in Frankfurt und leitet dort auch die Arbeitsgruppe Stammzellforschung mit den Schwerpunkt funktionelle Stammzellheterogenität (v. a. MSC und iPSC-Derivate) sowie Assay-Entwicklung für Stammzelltherapien. Dr. Schäfer erlangte die venia legendi für das Fach Transfusionsmedizin im Jahr 2014 und bekleidet verschiedene Positionen in namhaften nationalen und internationalen Gesellschaften seines Fachbereichs.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main, r.schaefer@blutspende.de

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Facharzt für Transfusionsmedizin und Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie, ist Professor für Transfusionsmedizin an der Universität Ulm und Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH – eine gemeinsame Einrichtung des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH und des Universitätsklinikums Ulm AöR. Seine aktuellen Forschungsschwerpunkte umfassen die Entwicklung von „advanced therapy medicinal products" (ATMP), vor allem mesenchymale Stromazellen für die regenerative Therapie, die Entwicklung molekularer Diagnostik im Kontext der Transfusions-/Transplantationsmedizin sowie Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der hämatopoietischen Insuffizienz und hämolytischer Erkrankungen. Ein Aspekt hiervon ist die Untersuchung molekularer Aspekte der Komplementregulation und die klinische Weiterentwicklung einer zielgerichteten Modulation des Komplementsystems, sowie aktuell eine randomisierte klinische Studie von Rekonvaleszentenplasma bei COVID-19 (CAPSID-Studie).

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, h.schrezenmeier@blutspende.de

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried
Professor für Innere Medizin, Hämatologie und Transfusionsmedizin, ist Lehrstuhlinhaber für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main und Ärztlicher Direktor der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH.
Professor Seifried ist Mitglied im Arbeitskreis Blut am Robert-Koch-Institut (RKI) Berlin, Altpräsident der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und der Internationalen Fachgesellschaft ISBT (International Society of Blood Transfusion).

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main,
e.seifried@blutspende.de

Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
Herr Prof. (apl.) Dr. med. Patrick Wuchter ist Facharzt für Innere Medizin mit Anerkennung im Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie. Nach dem Medizinstudium und Promotion an der Universität Tübingen war er von 2002 bis 2016 in der Abteilung Innere Medizin V (Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie) des Universitätsklinikums Heidelberg tätig, zuletzt als Funktionsoberarzt für den Bereich Hämapherese und ambulante Zelltherapie. Seit Oktober 2016 ist er Oberarzt am Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Er leitet das Stammzelllabor, die Apherese-Einheit und das GMP-Labor sowie die Arbeitsgruppe Stammzellforschung, die sich mit der Optimierung der Stammzellmobilisierung und der Interaktion hämatopoetischer Stammzellen mit der Nische befasst. Im Mai 2020 wurde ihm die Bezeichnung „Außerplanmäßiger Professor" durch die Universität Heidelberg verliehen. Er ist Mitglied in mehreren Fachgesellschaften und Zweiter Vorsitzender des DGHO-Arbeitskreises „Stammzellbiologie und -therapie".

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim,
p.wuchter@blutspende.de

Prof. Dr. Robert Zimmermann
Arzt für Transfusionsmedizin und Innere Medizin mit den Zusatzqualifikationen Ärztliches Qualitätsmanagement und Hämostaseologie sowie außerplanmäßiger Professor für Transfusionsmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
Seit 2006 ist er Leitender Oberarzt der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen. Seine Habilitationsschrift über qualitätsgesicherte Thrombozytentransfusion verfasste er bei Professor Reinhold Eckstein an der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen. Zu seinen wissenschaftlichen Schwerpunkten gehören: Blutkomponentenpräparation, Thrombozytentransfusion, thrombozytäre Zytokine und Transfusionsrecht.

Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung
Universitätsklinikum Erlangen,
robert.zimmermann@uk-erlangen.de

Leser fragen – Experten antworten!

hämotherapie
Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ihre Fragen leitet das Redaktionsteam an die Experten weiter.
Veröffentlichte Anfragen werden anonymisiert.

- **Ihre Frage:** _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie-Abonnement/ Adressänderung

hämotherapie
Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ich möchte die Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren!
Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar kostenlos an die folgende Adresse:

Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie
Beiträge zur Transfusionsmedizin

- Dieses Thema/diese Themen würde(n) mich interessieren. Bitte berichten Sie darüber!*

- Der Artikel _____ in Ausgabe _____
  hat mir sehr gut gefallen, bitte mehr zu diesem Thema!

- Platz für Verbesserungsvorschläge!

**Bitte haben Sie Verständnis, dass bei der Fülle an Rückmeldungen die geäußerten Wünsche kanalisiert werden müssen! Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Leser fragen – Experten antworten!

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

hämotherapie-Abonnement/ Adressänderung

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken

Abo- und Redaktionsservice

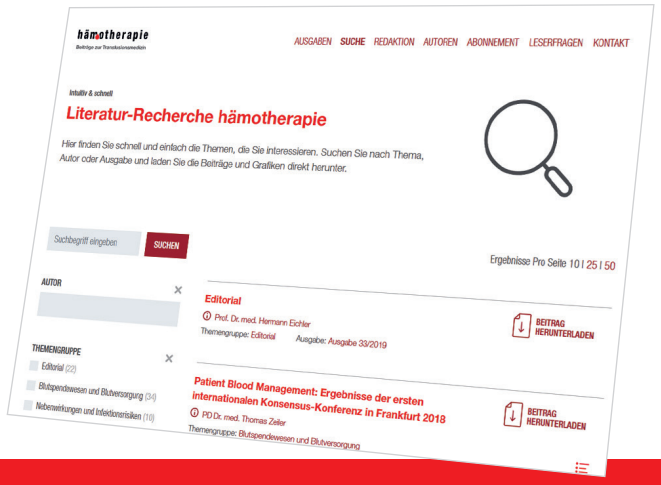
Die Zeitschrift „hämotherapie – Beiträge zur Transfusionsmedizin“ ist das Fachmagazin der DRK-Blutspendedienste mit aktuellen Fachbeiträgen rund um die Themen Blut, Blutpräparate und deren Anwendung.

Service-Postkarten

Nutzen Sie unsere heraustrennbaren Service-Postkarten für Ihre Fragen oder Themenvorschläge an unser Experten-Team, für ein **kostenloses Abo** der Zeitschrift „hämotherapie“ oder für eine Änderung Ihrer Adresse, an die wir die „hämotherapie“ versenden.

Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter www.drk-haemotherapie.de



Redaktionsservice

Auf die Fragen, die sich in Ihrer alltäglichen Arbeit ergeben, erhalten Sie von uns eine Antwort!

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor und räumen Ihnen – je nach Bedarf – in einer der nächsten Ausgaben der „hämotherapie“ ausreichend Platz für die Beantwortung ein. Vorab erhalten Sie persönlich eine schriftliche Antwort unserer Experten.

Senden Sie uns Ihre Fragen mit der Service-Postkarte oder über unser Leserservice-Formular im Internet:

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

ISSN 1612-5592 (Ausg. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584 (Ausg. Bayern)
ISSN 1612-5614 (Ausg. Bremen, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
ISSN 1612-5622 (Ausg. Hamburg, Schleswig-Holstein)
ISSN 1612-5630 (Ausg. Mecklenburg-Vorpommern)
ISSN 1612-5606 (Ausg. Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
ISSN 1612-5657 (Ausg. Berlin, Brandenburg, Sachsen)

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

Und so geht's: Einfach auf www.drk-haemotherapie.de Ihre E-Mail-Adresse für das digitale Abonnement eintragen und Sie erhalten direkt und kostenlos die neue Ausgabe der hämotherapie per E-Mail!

www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF