

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7e/Vis2.jpg>

CORONAVIRUS SARS-COV-2 UND COVID-19

Eine Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes Juni 2020

Gerda LEITNER
gerda.leitner@meduniwien.ac.at

Coronaviren sind eine Familie von Viren innerhalb der Ordnung Nidovirales und gehören zu den RNA Viren. Sie wurden bereits in den 1960er Jahren beschrieben¹. Bisher sind 6 humanpathogene Arten bekannt, die Krankheiten von banalen Erkältung bis hin zu schweren Atemwegserkrankungen wie dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS) und dem Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) verursachen. MERS hatte eine Letalität von ca 34,4-37%, SARS von 9,5% und Covid 19 bisher von ca. 2,3%.²

Seit Ende 2019 kursiert ein neuartiges Corona Virus (Nr.7), das sogenannte SARS-CoV-2 Virus, der Auslöser von COVID-19 (corona virus disease 2019).³

Bisher gibt es noch jede Menge offene Fragen. Wer sind die Risikogruppen, wie läuft die Erkrankung ab, wie sieht es mit der Immunität nach einer durchgemachten Infektion aus, wann wird es eine Impfung geben....? Der Beobachtungszeitraum für Antworten ist natürlich noch zu kurz.

Was bedeutet COVID-19 in der Hämotherapie und für die Aufbringung von Blut- und Blutkomponenten?

Der Übertragungsweg ist bekannt. Wie bei der Influenza und anderen Viren, die grippale Infekte auslösen, findet die Übertragung über Tröpfchen- und Schmierinfektion statt. Die wichtigsten und effektivsten Schutzmaßnahmen sind eine gute Händehygiene, korrektes Husten- und Niesetikette und das Einhalten eines Mindestabstandes von 1.5 bis 2 Meter. Ist das nicht möglich sollte ein MNS (Mund-Nasen-Schutz) getragen werden.

Eine Übertragung über Blut- und Blutprodukte konnte bisher noch kein einziges Mal nachgewiesen werden (PEI, ECDC, AGES, FDA). Rezeptoren für das für den Zelleintritt notwendigen humane Angiotensin-converting Enzyme 2 (hACE-2) ist auf den roten Blutzellen gar nicht und auf weißen Blutzellen in nur sehr geringem Ausmaß zu finden.⁴ Auch die Influenza und ähnliche Viren werden nicht über das Blut übertragen.⁵

Welche Maßnahmen sind erforderlich um eine für Spender und Personal sichere Blut- und Blutkomponentenspende durchzuführen?

Die in der Spendermedizin festgelegten Auswahlkriterien sind u.a. routinemäßig die Messung der Körpertemperatur und eine infektionsbezogene Befragung der spendewilligen Personen zum Ausschluss fieberhafter Erkrankungen. Daher werden Personen mit Infektsymptomen, selbst wenn diese nur geringfügig sind, grundsätzlich von der Blutspende zurückgestellt (PEI, ÖGBT). Der vorgeschrieben Mindestabstand von 1,5 m zwischen den Spendeplätzen muss sicher gestellt

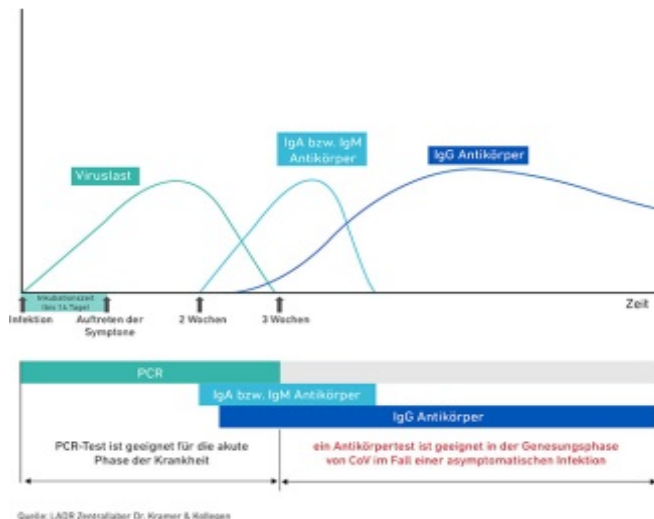
sein. Das Tragen von MNS Masken ist für medizinisches Personal verpflichtend, für Spender anzuraten. Prinzipiell gelten die jeweils aktuellen Maßnahmen des Gesundheitsministeriums und müssen eingehalten werden.

Wann darf ein Spender nach einer abgelaufenen COVID-19 Erkrankung wieder spenden?

Eine Spende ist frühestens 4 Wochen (28 Tage) nach vollständiger Ausheilung möglich. Personen, die in Kontakt mit gesichert Erkrankten standen, werden für 14 Tage nach ihrem letzten Kontakt zurückgestellt. Dieses Vorgehen entspricht den Quarantänebestimmungen des PEI, RKI, ECDC und AGES. Das Ziel dieser Maßnahmen ist, eine größtmögliche Sicherheit für Spender, Personal und Blutprodukt bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der notwendigen Blutproduktaufbringung, zu gewährleisten.

Immunität

Die Frage nach einer vorhandenen Immunität nach einer durchgemachten COVID-19 Erkrankung sowie die eventuelle Dauer des Schutzes vor einer Neuinfektion sind natürlich Thema aller einschlägigen wissenschaftlichen Organisationen. Zurzeit ist es nachgewiesen, dass Antikörper (AK) der Immunklassen IgG, IgM und IgA sowie neutralisierende Ak gebildet werden, die zumindest einen unmittelbaren Schutz bieten. Das RKI geht in Anlehnung an die Erfahrungen mit SARS und MERS davon aus, dass zumindest ein Reinfektionsschutz von möglicherweise 3 Jahren besteht (). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezweifelt dass es zur Ausbildung einer Immunität nach SARS-CoV-2 Infektionen kommt und warnt davor, sich sicher zu fühlen. Zur Beantwortung dieser Frage sind jedenfalls Antikörper-Longitudinal-Studien erforderlich.



Therapieoptionen

Eine gezielte virucide Therapie gibt es nicht. Bisher ist es nur möglich die Auswirkungen und die Begleiterscheinungen der Infektion, die sehr unterschiedlich sein können symptomatisch zu behandeln mit zum Teil sehr aggressiven Therapeutika. So ist mittlerweile das Remdesivir zur therapeutischen Anwendung von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) und der Food and Drug Agency (FDA) für diese Indikation zugelassen, ein Medikament, das während der Ebolaepidemie 2014 – 2016 entwickelt wurde und virustatische Eigenschaften hat.⁶ Derzeit laufen

Projekte zur Umwidmung von antiviralen Therapeutika, die für andere virale Erkrankungen entwickelt wurden, z.B HIV, Hepatitis C, Influenza, SARS....

Weitere therapeutische Ansätze sind:

- Dämpfende Immunmodulatoren
- Herz-Kreislauf-Medikamente
- Medikamente für Lungenkranke

Sehr vielversprechende Ergebnisse zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Großbritannien, die zeigen konnte, dass niedrig dosiertes Dexamethason (6mg für 10 Tage) in einem Drittel der beatmeten Patienten einen eindeutigen Überlebensvorteil für diese Patientengruppe bringt. Daraufhin autorisierte die Regierung den nationalen Gesundheitsdienst (national health service NHS) alle beatmungspflichtigen Patienten mit dieser Therapieform zu behandeln.⁷

In einer wachsenden Zahl von Projekten wird auch versucht, neue Medikamente gegen Covid-19 zu entwickeln.

Allen voran steht hier die gezielte Antikörpertherapie, Antikörper zur Passivimmunisierung.

Therapieoption mit Antikörpern von Genesenen

Das Prinzip ist bekannt und bereits vielfach angewandt und erprobt (Tetanus, FSME...) Emil von Behring hat bereits vor mehr als 100 Jahren das Blut von Überlebenden erfolgreich gegen Diphtherie und Tetanus eingesetzt. 1901 bekam er dafür den Nobelpreis. Auch im Rahmen des letzten Ebola outbreaks wurde Plasma von Überlebenden z.T. erfolgreich eingesetzt.⁸

- Direktweitergabe der Antikörper von Rekonvaleszenten („Convalescent Plasma“)
- Antikörperpräparate aus Rekonvaleszentenplasma
- Präparate mit kopierten Antikörpern aus Rekonvaleszentenplasma
- Medikamente mit Genen für Antikörper aus Rekonvaleszentenplasma
- Präparate mit kopierten Antikörpern aus SARS- oder MERS-Rekonvaleszentenplasma
- Präparate mit im Labor erfundenen Antikörpern

Direktweitergabe der Antikörper von Rekonvaleszenten (Convalescent Plasma)

Das geschieht durch die bereits eingangs erwähnten antikörperreichen Plasmainfusionen von Genesenen.

Mittlerweile gibt es validierte Antikörper Tests, die die Bestimmung der zirkulierenden Antikörper erlauben. Die Herausforderung dieser Therapieform ist, dass sowohl die wirksame Konzentration an Antikörpern wie auch die Art der Antikörper (zB. neutralisierenden Antikörpern) bzw. das Kombinationsmuster noch unbekannt sind. Auch der optimale Einsatzzeitpunkt, die Transfusionsfrequenz sowie die Intervalle sind eigentlich nicht geklärt. Diesbezüglich gibt es eine EU weite- database, die unter anderem Details der Plasmasammlungen und deren Bearbeitungen und Antikörperstatus sowie die das wann und wie oft der Transfusionen und das outcome der PatientInnen sammelt und so konsistente Aussagen über diese Therapieform möglich sein werden. Derzeit wird die Plasmatherapie als „compassionate use“ oder in klinischen Studien angewandt.^{7,9-11,12}

Antikörperpräparate aus Rekonvaleszentenplasma

Eine weitere Möglichkeit der Passivimmunisierung ist die Gewinnung und Gabe von **polyklonalen Anti-SARS-CoV-2 Hyperimmunglobulin (H-IG)**, ähnlich der passiv Impfung nach FSME oder Tetanusexposition. Derzeit geht man davon aus, dass sowohl die Wirkung wie die Wirkungsdauer der Passivimmunisierung in den bekannten und erprobten Indikationen entspricht.

Zahlreiche Unternehmen haben sich **zur CoVig-19 Plasma Alliance** zusammengeschlossen: dazu zählen u.a Takeda (Japan), Biotest (Deutschland), CSL Behring (Australien), LFB (Frankreich), Octapharma (Schweiz), ADMA Biologics (USA), Sanquin (Niederlande). Die Allianz plant, ihr Medikament bereits im Sommer 2020 in einer Studie zu erproben, zusammen mit dem NIAID, dem National Institute of Allergy and Infectious Diseases der USA. Mit der klinischen Testung sollte im Sommer 2020 begonnen werden.



© vfa

Abbildung: Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)

• Aktive Immunisierung

Projekte zielen dabei auf eine der folgenden drei Arten von Impfstoffen^{13, 14},

- Lebendimpfstoffe mit Vektorviren
- Totimpfstoffe mit Virusproteinen
- Genbasierte Impfstoffe:

Lebendimpfstoffe mit Vektorviren

In diversen Projekten dienen gut bekannte, harmlose Viren als Ausgangspunkt, die sich im Menschen vermehren können ohne eine Krankheit auszulösen. Diese harmlosen Viren simulieren durch mit gentechnischen Veränderung das SARS-CoV-2 Virus, so dass dem Immunsystem eine Covid-19-Infektion vorgetäuscht wird. Der Plan ist, dass das Immunsystem die Täuschung nicht erkennt und somit eine Immunität gegen das SARS-CoV-2 Virus aufbaut.

Totimpfstoffe mit Virusproteinen

Basierend auf dem Faktum, dass eine Übertragung über Blut und Blutkomponenten ein rein theoretisches Risiko darstellt praktisch aber nicht von Bedeutung (keine Übertragung in der präsymptomatischen Phase) ist, ist die Aufrechterhaltung eines suffizienten Blutdepots während der Pandemie essentiell.

Unter Einhaltung aller vorgeschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sowie Spenderschulung ist eine für alle gefahrlose Blut-(Komponenten) spende möglich. Die Spenderschulung muss vor allem eine Selbstbeobachtung mit Informationspflicht dem Spendezentrum gegenüber beinhalten.

Bezüglich Spenderückstellung sind die jeweils aktuell gültigen Regeln zu beachten. Diesbezüglich ist das Hämovigilanzsystem des jeweiligen Spendezentrums gefordert (WHO 2016). Da bisher keine Übertragung, auch nicht durch präsymptomatische Spender beobachtet werden konnte, wird von einer Spendertestung abgeraten. Symptomatische Spender werden zurückgestellt.

Pathogeninaktivierungsmethoden (Intercept, Mirasol) sind zwar bewiesenermaßen effektiv (SARS und MERS) müssen aber aus demselben Grund nicht NEU in einem Zentrum etabliert werden.

Wichtig ist eine permanente Bedarfsanalyse für das jeweilige Versorgungsgebiet.

Convalescent Plasma sollte idealerweise mittels Apherese gesammelt werden um unnötigen Erythrozytenverlust zu vermeiden. Außerdem kann im Apherese setting mehr Plasma als über Vollblut Spende gesammelt werden. Neutralisierende Ak (NT) als Kriterium für Spenderselektion ist nicht empfohlen. Wohl aber sollen Aliquots für nachträgliche Antikörpertest (AK) asserviert werden. Eine Korrelation zwischen NT und anderer AK ist nicht sicher.

CONVALESCENT PLASMA

https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/covid-19_de#fragment1

Dieses Programm behandelt die EU weite Zusammenarbeit zur Etablierung von gemeinsamen Protokollen zur Etablierung von Standards für die Spender Rekrutierung, Plasmagewinnung, Testung Lagerung und Verteilung sowie die Erhebung von Transfusions und Outcome Daten zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von „convalescent Plasma“

Spendereignung

Der präsumtive Spender muss die nationalen und internationalen (europäischen) Kriterien zur Blut- und Komponentenspende erfüllen und die vorgegebenen Corona Fristen zur Spende müssen eingehalten werden:

- 28 Tage nach Genesung
- 14 Tage nach einer negativen PCR (wenn vorhanden)
- bei Anwendung von Pathogeninaktivierungstechniken genügen 14 Tage
- eine PCR Testung der Spender ist NICHT erforderlich
- keine Transfusionen oder Schwangerschaften in der Anamnese
- keine nachweisbaren HLA Ak (gilt für weibliche Spender)

SARS-CoV 2 Ak Testung

Derzeit gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen Freigabe relevanten CUT-OFF für eine bestimmten neutralisierenden Antikörper (NT) Titer. Auch konnte bisher keine Korrelation zwischen Titer und Wirksamkeit gezeigt werden. Die FDA empfiehlt mindestens 1:160 räumt aber gleichzeitig ein, dass 1: 80 ebenso akzeptabel ist. Messung bei der Spende

Sammlung

Wie die WHO empfiehlt auch die EU, wenn möglich, das Plasma (2 - 3 units) mittels Apherese zu gewinnen. Pathogeninaktivierungsmethoden sollen nur angewendet werden, wenn es zur Routinetätigkeit des Zentrums gehört.

Spendeintervalle

Da die Dynamik der Ak-konzentration im Plasma noch nicht bekannt ist, sollten die Spender im **3 Monatsintervall** zur Spende eingeladen werden. Diese Maßnahme dient der **Vermeidung der Ak Depletion im Spender und dem eventuell damit verbundenen erhöhten Risiko einer möglichen Neuinfektion.**

Indikation

- Patient ist bestätigt PCR positiv
- Hospitalisiert
- Schriftliches Einverständnis vorhanden

Outcome Daten

- Sollten der Blutbank / Transfusionsmedizin / Hersteller mitgeteilt werden
- Demographische Patientendaten, BMI, Komorbiditäten
- Laufende Therapie
- Klinische Daten
 - Vor Transfusion
 - 5 Tage danach
 - Bei Entlassung
- Nebenwirkungen
- Dauer des Spitalsaufenthaltes (Entlassung – Tod)
- Antikörper Titer im Präparat wird vom Hersteller erfasst

Der Hersteller / Verteiler meldet diese Daten an die EU Plattform weiter

„ [The European Commission COVID-19 convalescent Plasma \(EU CCP\) database](#)“

Referenzen

1. Kuhn JH, Jahrling PB. Clarification and guidance on the proper usage of virus and virus species names. *Arch Virol* 2010;**155**: 445-53.
2. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J* 2005;**24**: S223-7, discussion S6.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;**395**: 507-13.
4. Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, Inoue S, Morita K, Zhuang M, Hattori T, Sugamura K. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J Virol* 2007;**81**: 8722-9.
5. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;**37**: 1094-101.
6. Gilead Sciences Update on Veklury® (Remdesivir) Manufacturing Network. Gilead Sciences 2020.
7. Genevieve Juliet MM. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 2020.
8. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, Horby PW, Raoul H, Magassouba N, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall AA, Fransen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiberghien P, Claeys Y, De Crop M, Lynen L, Bah EI, Smith PG, Delamou A, De Weggheleire A, Haba N, Ebola-Tx C. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016;**374**: 33-42.
9. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;**130**: 1545-8.
10. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, Wiggins CC, Bruno KA, Klompas AM, Lesser ER, Kunze KL, Sexton MA, Diaz Soto JC, Baker SE, Shepherd JRA, van Helmond N, van Buskirk CM, Winters JL, Stubbs JR, Rea RF, Hodge DO, Herasevich V, Whelan ER, Clayburn AJ, Larson KF, Ripoll JG, Andersen KJ, Buras MR, Vogt MNP, Dennis JJ, Regimbal RJ, Bauer PR, Blair JE, Paneth NS, Fairweather D, Wright RS, Carter RE, Casadevall A. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv* 2020.
11. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, Rodriguez D, Tandon P, Bassily-Marcus A, Bander J, Sanky C, Dupper A, Zheng A, Nguyen FT, Amanat F, Stadlbauer D, Altman DR, Chen BK, Krammer F, Mendu DR, Firpo-Betancourt A, Levin MA, Bagiella E, Casadevall A, Cordon-Cardo C, Jhang JS, Arinsburg SA, Reich DL, Aberg JA, Bouvier NM. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med* 2020.
12. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, Wiggins CC, Senefeld JW, Klompas AM, Hodge DO, Shepherd JRA, Rea RF, Whelan ER, Clayburn AJ, Spiegel MR, Baker SE, Larson KF, Ripoll JG, Andersen KJ, Buras MR, Vogt MNP, Herasevich V, Dennis JJ, Regimbal RJ, Bauer PR, Blair JE, van Buskirk CM, Winters JL, Stubbs JR, van Helmond N, Butterfield BP, Sexton MA, Diaz Soto JC, Paneth NS, Verdun NC, Marks P, Casadevall A, Fairweather D, Carter RE, Wright RS. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020;**95**: 1888-97.
13. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;**20**: 615-32.
14. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020.