

Rationale zur Apherese von CRP aus dem Blutplasma von COVID-19-Patienten mit beginnender oder akuter Organschädigung

Zusammenfassung

Rationale für den Einsatz der Apherese vom C-reaktiven Protein (CRP) bei Patienten mit COVID-19 ist es, durch eine Senkung der CRP-Konzentration im Blut die Aktivierung des Komplementsystems einzuschränken oder zu verhindern. Unmittelbar danach sollte eine generelle Stabilisierung von Klinik und Kreislauf erfolgen, ebenso wie eine Reduktion der Lungenfibrosierung.

Die CRP-Apherese mit dem Adsorber PentraSorb® CRP könnte als zusätzliche therapeutische Maßnahme bei Patienten mit einer COVID-19-Infektion und lebensbedrohlichen Organschäden durchgeführt werden (22).

Die bisherigen klinischen Untersuchungen zur CRP-Apherese belegen eine sichere, effiziente und selektive Absenkung der Plasmaspiegel. Die bisherigen klinischen Daten geben eindeutige Hinweise, dass durch CRP-Depletion eine Reduktion der systemischen Inflammation und des Gewebeschadens erreicht werden kann.

PentraSorb® CRP ist ein Medizinprodukt (18). Es trägt das CE-Kennzeichen und kann indikationsoffen zur Entfernung von CRP aus humanem Plasma angewendet werden. Die CRP-Apherese kann in Deutschland über Zusatzentgelte erstattet werden.

COVID-19 und Immunpathologie

Bis Mitte März 2020 wurde die pandemische Coronavirus-Infektion 2019 (COVID-19) bei über 180.000 Personen weltweit bestätigt (2). Die Fallzahlen steigen aktuell außerhalb Chinas dramatisch, aber regional unterschiedlich, an. Die Sterblichkeit liegt bei etwa 1-4%; in der Altersgruppe über 60 Jahre beträgt sie mehr als 20% (9, 11). Der aktuelle therapeutische Ansatz fokussiert sich auf die Behandlung des akuten Atemnotsyndroms (ARDS). Dieses ist die Hauptursache für die Mortalität, gefolgt von kardiologischen und septischen Komplikationen.

Die klinischen Beobachtungen weltweit belegen, dass manche immunkompetente Patienten mit schweren COVID-19 Symptomen - wie bei SARS - eine systemische Hyperinflammation, umgangssprachlich Zytokin-Sturm, haben (21, 31-33). Diese Überreaktion des Immunsystems ist eine oft unterschätzte und schwer beherrschbare Komplikation. Nicht selten führt sie zu einer fulminanten, tödlichen Hyperzytokinaemie oder zu terminalem Organversagen.

Der Krankheitsverlauf von SARS und so auch der COVID-19-Infektion zeigt eine starke proinflammatorische Komponente mit zeitlichen Spitzen. Der erste Anstieg der Zytokine spiegelt die Primärreaktion auf den Infekt wieder. In der Folge kommt es bei einem großen Teil der Patienten zur Selbstheilung und Immunität gegenüber COVID-19. Ein kleinerer Teil der Patienten, aber ein Anteil von ca. 20% unter denen mit einem Lebensalter >60 Jahre, entwickelt eine mittelschwere bis schwere Symptomatik. Dies ist wahrscheinlich bedingt durch mangelnde Sauerstoffsättigung und die respiratorische Azidose im Gewebe, die begleitet werden von inflammatorischen Krisen (10). Post mortem werden in der Lunge histopathologisch Anzeichen von Gewebsuntergang und fibrotischen Umbauprozessen diagnostiziert (5).

Serologisch imponieren IL-6 und CRP mit jeweils starken Anstiegen. IL6 wird häufig als prognostischer Marker der Inflammation genutzt (26). Die CRP-Konzentration korreliert häufig mit dem klinischen Gesamtbild und ist insbesondere bei schwer Erkrankten auch über mehrere Tage stark erhöht (>200 mg/L).

An diesen pathophysiologischen Prozessen ist CRP dominant beteiligt. CRP ist ein zentrales Molekül des angeborenen Immunsystems („innate immunity“). Das Akute-Phase-Protein ist Teil einer komplexen

Immunkaskade, die bis zur Gewebsdestruktion gehen kann. Stark erhöhte CRP-Konzentrationen gehen somit häufig mit Hyperinflammation oder Organdysfunktion einher.

Bei akutem klinischen Verlauf einer COVID-19-Infektion erscheint eine immunsuppressive Therapie daher naheliegend (1, 19, 29, 30-32). Zu den derzeit eingesetzten therapeutischen Maßnahmen gehören Immunglobuline (IVIG), Zytokinblockaden (IL-1, IL-6, TNF), Hemmung der Januskinase (JAK). Leider sind einige dieser potentiellen Therapeutika nicht überall verfügbar, und ihr klinischer Nutzen ist noch nicht belegt.

Steroide sind in ihrer therapeutischen Effizienz scheinbar limitiert und zeigten bei der SARS-Epidemie 2002/03 widersprüchliche Effekte auf den Krankheitsverlauf (3, 27). Hinsichtlich der gewünschten raschen Absenkung von CRP zur Abwendung von Organschäden sind all diese medikamentösen therapeutischen Ansätze nicht effektiv genug.

Die rasche Senkung des CRP-Spiegels bei mittleren und schweren Verläufen von COVID-19 und drohendem oder beginnendem Organversagen ist vor diesem Hintergrund daher ein potentieller therapeutischer Ansatz (14, 22).

Mit dem PentraSorb® CRP steht ein regenerierbarer, CE-gekennzeichneter und klinisch geprüfter spezifischer Adsorber bereit, der effektiv die CRP-Konzentration im Blut senkt. Dies sollte bei COVID-19 eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf haben, weil die CRP-Apherese die Blutspiegel von CRP effektiv innerhalb von wenigen Stunden senkt.

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ein evolutionär hoch konserviertes Akute-Phase-Protein, dessen Konzentration im Blut bei infektiösen und entzündlichen Erkrankungen bereits wenige Stunden nach einem Stimulus ansteigt. Darum ist es als empfindlicher, zuverlässiger und frühzeitiger Indikator/Biomarker für Infektionen und gewebserstörende Prozesse etabliert (14). Darüber hinaus und triggert CRP vor allem Gewebsschäden und ist somit auch kausal an deren Vergrößerung beteiligt.

Klinische Studien verschiedener Fachgebiete haben gezeigt, dass eine erhöhte CRP-Konzentration mit mehr Gewebeschäden, mehr Inflammation, schwereren Symptomen, längerer Liegezeit und einer schlechteren Langzeitprognose korreliert.

Die pathophysiologisch relevanten molekularen Mechanismen von CRP sind weitgehend bekannt. CRP bindet irreversibel an die äußere Membran geschädigter, nicht aber gesunder Zellen. Die Bindung von CRP führt dann zur Aktivierung von Komplement mit nachfolgender Bindung von Monozyten, und es setzt so die Mechanismen des angeborenen Immunsystems in Gang. In der Konsequenz führen diese entzündlichen Vorgänge zu fibrotischen und narbigen Umbauprozessen im betroffenen Gewebe. Besonders gut untersucht ist der Einfluss von CRP auf den Herzinfarkt. Die Ergebnisse lassen sich verallgemeinernd auch auf andere CRP vermittelte, gewebserstörende Prozesse übertragen.

Infektion mit Coronaviren

Das „Schwere Akute Respiratorische Syndrom“ (severe acute respiratory syndrome, SARS) entspricht als klinisches Bild einer atypischen Lungenentzündung. Der Erreger von SARS wird mittlerweile als SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS-CoV) bezeichnet, welcher 2002/2003 eine Epidemie in Südostasien mit etwa eintausend Todesopfern hervorrief (4, 7, 8, 13, 15-17).

Schon früh nach der Infektion wurden damals erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und deren negativ prognostischer Einfluss beobachtet (23, 24). Die zellulären Vorgänge der Infektion und der primären Aktivierung des angeborenen Immunsystems sind hinlänglich bei den Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV aufgeklärt worden (6, 20). Es kann daher von ähnlichen inflammatorischen und pathophysiologischen Mechanismen bei SARS-CoV2 ausgegangen werden.

Das Zusammenspiel von viraler Infektion und Immunantwort ist offensichtlich die pathophysiologische Schnittstelle. Dabei kommt es zu einer Aktivierung immunkompetenter Zellen und zur Ausschüttung einer Vielzahl von primären und sekundären Inflammationsmediatoren.

Bisherigen Befunden nach kam es im Verlauf der Infektion zu einer sich rasch steigernden Atemnot bzw. systemischer Sauerstoffunterversorgung, wobei ca. 20% der Betroffenen einer Intensivbehandlung inklusive Sauerstoffzufuhr bedurften. Einige dieser Patienten entwickelten darüber hinaus Nierenversagen oder eine Sepsis (12).

Die Liegezeiten der schweren Verläufe betragen bis zu 30 Tage. Eine *restitutio ad integrum* wurde nicht erreicht. Auch bei mildereren Verläufen wurden später in der Nachbeobachtung noch Lungenfibrosen diagnostiziert.

Nach aktuellen Publikationen aus Wuhan verursacht SARS-CoV-2 neben Atemwegsbeschwerden auch akute und chronische Schäden des Herz-Kreislauf-Systems. Die hohe Inzidenz kardiovaskulärer Symptome und des Therapieversagens bei fortgeschrittener Krankheit dürfte die hohe Mortalität der mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorgeschädigten und insbesondere älteren Patienten erklären.

Klinische und immunologische Befunde aus Italien, die an jüngeren SARS-Patienten erhoben wurden, weisen darüber hinaus auf zusätzliche systemische immunologische und inflammatorische Störungen hin. Überschießende Immunantworten - als Reaktion auf eine COVID-19-Infektion - können zu Gewebsschädigungen und damit zu massiven Beeinträchtigungen von Organfunktionen führen (5, 25, 28). Die ausgeprägten Störungen des Herz-Kreislaufsystems, die auch die Organperfusion und Mikrozirkulation betreffen, begünstigen die Entstehung eines Dysfunktionssyndroms verschiedener Organe. Dies ist die häufigste Todesursache bei dieser jüngeren Patientengruppe, d.h. Multiorganversagen wird Teil dieser Infektionskrankheit.

Bisherige Erfahrungen mit der CRP-Apherese

Bei der extrakorporalen CRP-Elimination handelt es sich um ein Verfahren der therapeutischen Apherese. Der Begriff therapeutische Apherese bezeichnet allgemein medizinische Verfahren, deren Therapieeffekt auf der Elimination von definierten Bestandteilen des Blutes beruht, denen eine pathogene Funktion im Rahmen von Krankheitsprozessen zugeschrieben wird.

Zur Entfernung der pathogenen Substanzen wird das Plasma aus dem Blutkreislauf abgetrennt und über einen Adsorber geleitet, in dem bestimmte Moleküle - hier CRP - festgehalten werden. Das gereinigte Plasma wird anschließend wieder mit den festen Blutbestandteilen vereinigt und dem Patienten zurückgegeben.

Die meisten Erfahrungen in der CRP-Apherese liegen beim Herzinfarkt vor. Dies wurde in der sogenannten CAMI-1 Studie belegt. Es wurde sowohl die Sicherheit des Verfahrens, die Effizienz des CRP-Adsorbers (PentraSorb® CRP), der CRP-Absenkung als auch die Verbesserung des kardiologischen Outcomes gezeigt.

Die Elimination von CRP durch eine spezifische Apherese führte den Daten der klinischen CAMI1-Studie nach zu einer mittleren Absenkung des CRP-Spiegels um ca. 62 % von der Ausgangskonzentration und zu einer Reduktion der Infarktgröße um ca. 26%. Die signifikante Verbesserung der Auswurfleistung des Herzens (LVEF) lag bei 7%. Unerwünschte Wirkungen der CRP-Apherese wurden nicht beobachtet. Der ubiquitäre molekulare Pathomechanismus von CRP spricht dafür, dass der gewebsschützende Effekt einer CRP-Apherese auch in anderen Gewebearten als dem Herzmuskel auftritt, namentlich in der Lunge.

Singuläre Heilversuche bei akuter Pankreatitis und Sepsis (behandelt in Braunschweig, Essen und Flensburg) zeigten, dass sich eine Depletion des CRP auch positiv auf die Klinik, den Kreislauf und die Organfunktionen auswirkt. Die Sicherheit des Therapieverfahrens auch bei diesen akuten und problematischen Krankheitsbildern konnte ebenfalls belegt werden (Ries, pers. Mitteilung).

CRP-Apherese bei COVID-19

Die CRP-Apherese ist eine antiinflammatorische, antinekrotische Therapie, die schnell und effektiv wirkt, Innerhalb von Stunden wird die CRP-Konzentration in einem Ausmaß erniedrigt wird, das medikamentös derzeit nicht erreichbar ist. Die Indikation zur Apherese stützt sich dabei auf Laborbefunde zu IL-6 und CRP sowie klinischen Symptomen.

Aus den Verlaufskurven der Blutparameter und deren Korrelation mit den klinischen Verläufen ergibt sich die therapeutische Indikation für Patienten mit mittelschweren Verläufen und wenigen Komorbiditäten. Patienten mit schweren Verläufen könnten analog zu den gemachten Erfahrungen bei Patienten mit akuter Pankreatitis und SIRS soweit abgefangen werden, sodass ein Ansprechen auf Katecholamingabe gewährleistet wird und die renalen Komplikationen verhindert werden.

Es sollte die Apherese solange durchgeführt werden, bis eine stabile Senkung der CRP-Konzentration im Blut des Patienten von unter 75 mg/L erreicht wird.

Insbesondere bei der Pneumonie ist eine tägliche Behandlung über 3-7 Tage ins Auge zu fassen. Die Behandlungszeit beträgt ca. 5 Stunden täglich, wobei dann das behandelte Plasmavolumen ca. 6000 ml beträgt.

Der Zugang zum extrakorporalen Kreislauf kann peripher oder zentral erfolgen. Die Behandlung muss nicht notwendigerweise auf einer Intensivstation erfolgen.

Zielparameter/Kriterien der Apherese-Behandlung wären demnach:

- CRP-Kinetik, bleibende Absenkung der CRP-Konzentration auf <100 mg/L
- Inflammatorische Biomarker: IL-1, IL-6, SAA, PCT_[SEP]
- kardiovaskulärer, respiratorischer und renaler SOFA-Score
- Verbesserung der renalen Funktion
- Ansprechen auf Vasopressoren-Therapie (Substanz, maximale tägliche Dosis, Dauer)
- 28 oder 60 Tage Mortalitätsrate

Literatur

- 1) A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19).
1. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=4940Pu>, March 6, 2020
- 2) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report - 52.
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2, 12.03.2020
- 3) Steroids could do more harm than good in treating coronavirus, University of Edinburgh. 6 Febr. 2020. <https://www.ed.ac.uk/news/2020/steroids-could-do-more-harm-than-good-coronavirus>
- 4) Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. World Health Organization (2004), December 2003. https://www.who.int/csr/sars/country/table_2004_04_21/en/
- 5) Cheung OY, Chan JW, Ng CK, Koo CK: The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). Histopathology. 45(2):119-24. August 2004

- 6) Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, Subbarao K: Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *Journal of Virology, J Virol.* 2010 Feb;84(3):1289-301
- 7) Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1967-76
- 8) Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D: Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003, 290: 367–373
- 9) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM*, February 28, 2020
- 10) Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, Lei HY: An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* 75(2):185-94. February 2005
- 11) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506
- 12) Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ: Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol.* 10: 55, January 2019
- 13) Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1953-66
- 14) Kunze R: C-Reactive Protein: From Biomarker to Trigger of Cell Death? *Ther Apher Dial.* 2019 Dec;23(6): 494-496
- 15) Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IO, Thach TQ, Ghani AC, Donnelly CA, Fraser C, Riley S, Ferguson NM, Anderson RM, Tsang T, Leung PY, Wong V, Chan JC, Tsui E, Lo SV, Lam TH: Epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: An analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med* 2004, 141: 662–673

- 16) Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, Yung MY, Leung CB, To KF, Lui SF, Szeto CC, Chung S, Sung JJ: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1986-94
- 17) Lew TWK, Kwek TK, Tai D: Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003, 290: 374–380
- 18) Mattecka S, Brunner P, Hähnel B, Kunze R, Vogt B, Sheriff A: PentraSorb C-Reactive Protein: Characterization of the Selective C-Reactive Protein Adsorber Resin. *Ther Apher Dial*. 2019 Oct;23(5): 474-481
- 19) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 20.3.2020
- 20) Nelemans T and Kikkert M: Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses*. 2019 Oct; 11(10): 961.
- 21) Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, Tellier R, Draker R, Adachi D, Ayers M, Chan AK, Skowronski DM, Salit I, Simor AE, Slutsky AS, Doyle PW, Kraiden M, Petric M, Brunham RC, McGeer AJ; National Microbiology Laboratory, Canada; Canadian Severe Acute Respiratory Syndrome Study Team: Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20): 1995-2005.
- 22) Ries W, Heigl F, Garlichs C, Sheriff A, Torzewski J: Selective C-Reactive Protein-Apheresis in Patients. *Ther Apher Dial*. 2019 Dec;23(6): 570-574.
- 23) Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY; SARS study group: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* April 2003; 361: 1319–1325.
- 24) Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, and Stöhr K: The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 2431-2441.
- 25) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome: *Lancet*. May 2014; 383: 1503-1516.
- 26) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020, March 2020
- 27) Russell CD, Millar JE, Baillie JK: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395: 473-475
- 28) Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E: Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 149: 1294-1301, May 2016

- 29) Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM: Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase iii trial. *Crit Care Med.* 44: 275-281, February 2016
- 30) Stockman LJ, Bellamy R, Garner P: SARS: Systematic Review of Treatment Effects, *PLOS medicine*, DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343, Published online September 2006.
- 31) Thiel V, Weber F: Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection, *Cytokine & Growth Factor Reviews*;19(2):121-32, April 2008.
- 32) Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG: Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012 Mar;76(1):16-32.
- 33) Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, Lit LCW, Hui DSC, Chan MHM, Chung SSC, and Sung JJY: Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004 Apr;136(1):95-103.

Erstellt durch:
Pentracor GmbH, Hennigsdorf
Abt. Klinische Forschung (Stefan Kayser und Ahmed Sheriff)

27.März 2020