

Rationale für den Einsatz der CytoSorb-Therapie bei kritisch kranken COVID-19-Patienten

Hintergrund

Bei einer schweren COVID-19-Infektion gibt es zwei Probleme. Erstens infiziert das Virus die unteren Atemwege und verursacht durch die Virusvermehrung direkte Lungenschäden, die zu einer viralen Lungenentzündung und Pneumonitis führen. Das Virus kann auch im Blutkreislauf nachgewiesen werden und direkte Herz-, Leber- und andere Organschäden verursachen.

Das zweite Problem, das bei Influenza, anderen Coronavirus-Infektionen (z.B. SARS, MERS) und nun auch bei der COVID-19-Infektion auftritt, ist die Entwicklung eines Zytokinsturms, der eine schwere, systemische Hyperinflammation, ein Kapillarlecksyndrom, Organschädigungen und andere Komplikationen auslöst. Bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation trägt dies zu einem hohen Sterberisiko aufgrund einer hohen Inzidenz von Komplikationen wie ARDS (61%), Schock (31%), Nierenverletzungen (8%), akuten Herzverletzungen (22%) und Arrhythmien (44%) sowie anderen Organfunktionsstörungen bei.¹⁾ Ein Bericht von Huang et al. dokumentiert signifikant höhere Zytokine bei schwer erkrankten Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zu Nicht-Intensivpatienten.²⁾ Ruan et al. beobachteten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) in IL-6 Spiegeln zwischen COVID-19 Patienten, die sterben (Mittelwert 11.400 pg/mL) und denen, die überleben (6.800 pg/mL), sowie signifikante Erhöhungen des Mittelwertes anderer Entzündungsmarker bei denjenigen, die sterben, einschließlich C-reaktives Protein (CRP; 126,6 vs. 34,1 mg/L, $p < 0,001$) und Ferritin (1.297,6 vs. 614 ng/mL Kontrolle, $p < 0,001$).³⁾ Obwohl noch nicht definitiv geklärt, ähnelt das Zytokin- und Entzündungsmarker-Profil, welches mit dem Schweregrad der COVID-19-Krankheit assoziiert ist, der sekundären hämophagozytären Lymphohistiozytose (sHLH), einem schweren hyperinflammatorischen Syndrom, das in fast 30% der Fälle durch eine Virusinfektion getriggert wird.^{4,5)}

Die Sterblichkeitsrate für kritisch kranke Patienten ist sehr hoch und hängt direkt mit dem Alter zusammen. Die berichtete Mortalität von Patienten auf der Intensivstation lag in einer frühen Studie bei 38%, enthielt jedoch nicht die Ergebnisse für viele Patienten, die noch einen Krankenhausaufenthalt benötigten.²⁾ Ausgehend von Statistiken, wonach 5% aller COVID-19-Patienten in China auf der Intensivstation behandelt werden mussten, und einer berichteten Mortalität von 3,4% aller Fälle in China, und unter der Annahme, dass alle kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation behandelt wurden, würde dies eine Intensivstation-Mortalität von 68% bedeuten. In Italien liegt die Sterblichkeitsrate aller Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind, bei etwa 8%. Die Gesamtmortalität liegt weltweit zwischen 1-4%.

Rationale

CytoSorb ist ein von der Europäischen Union zugelassener, extrakorporaler Zytokin-Adsorber, der entwickelt wurde, um den Zytokinsturm und andere Entzündungsmediatoren im Blut, die sonst bei vielen lebensbedrohlichen Erkrankungen zu unkontrollierten systemischen Entzündungen, Organversagen und zum Tod führen könnten, weitgehend zu reduzieren. CytoSorb ist allgemein für den Einsatz in Situationen angezeigt, in denen die Zytokine erhöht sind, was die Behandlung von COVID-19-Komplikationen einschließt. CytoSorb wurde weltweit in mehr als 80.000 Behandlungen sicher eingesetzt, vor allem bei der Behandlung von systemischer Hyperinflammation im Rahmen

einer Vielzahl von lebensbedrohlichen Erkrankungen wie septischer Schock, Influenza, ARDS, sekundärer HLH, Trauma, Leberversagen, Pankreatitis und vielen anderen.

In der Mehrzahl der berichteten Fälle wurde die CytoSorb-Therapie sicher zur Behandlung vieler Komplikationen von Organdysfunktion und -versagen bei bakterieller und viraler Sepsis eingesetzt, die auch bei Patienten mit COVID-19-Infektion, einschließlich ARDS, Schock und anderen Komplikationen, beobachtet wurden. So ist die CytoSorb-Therapie beispielsweise mit einer hämodynamischen Stabilisierung und einer Schockumkehr verbunden, was sich in vielen Studien durch eine Verringerung des Vasopressorbedarfs und eine Verbesserung der Laktat-Clearance bemerkbar machte.⁶⁻¹⁵⁾ CytoSorb wurde auch sicher sowohl in Verbindung mit CRRT als auch mit ECMO und mit positiven klinischen Ergebnissen bei der Behandlung des ARDS eingesetzt.¹⁶⁻²³⁾ Tier- und Zellkulturstudien unterstützen eine mögliche Rolle von CytoSorb beim Schutz der endothelialen 'tight junctions', was zu einer Reduktion von Kapillarlecksyndrom, Ödembildung, zellvermittelter Infiltration und Lungenschädigung sowie zu einer Modulation des Lungenstoffwechsels führen könnte.²⁴⁻²⁶⁾

Die CytoSorb-Therapie wurde auch erfolgreich bei dokumentierten Fällen von sekundärer HLH eingesetzt.²⁷⁻²⁹⁾ Neuere Empfehlungen zur Behandlung von HLH-Patienten³⁰⁾ erwähnen die Adsorption von Zytokinen, die kritisch kranke Patienten vor einem schädlichen Zytokinsturm bewahren könnte.

Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19

Die Rationale für den Einsatz der Blutreinigung zur Behandlung des Zytokinsturms bei kritisch kranken COVID-19-Patienten wurde kürzlich auch in einer Publikation dargelegt, in der diese Schlussfolgerung gezogen wurde: "Letztendlich kann häufig ein Sepsis-ähnliches Syndrom entweder durch den Virus selbst oder aufgrund einer bakteriellen Superinfektion auftreten, und in diesem Fall, da pharmakologische Ansätze schlechte Ergebnisse gezeigt haben, sollten neue extrakorporale Organunterstützungstherapien wie Hämoadsorption und Hämo-perfusion mit neuen Adsorber-Kartuschen zur Entfernung von Zytokinen und anderen zirkulierenden Mediatoren in Betracht gezogen werden."³¹⁾

Bis heute wurden mehr als 65 kritisch kranke Patienten mit einer COVID-19-Infektion in verschiedenen Zentren in Italien, China und Deutschland mit CytoSorb behandelt. Obwohl aufgrund der außergewöhnlichen Umstände in diesen Ländern noch keine Patientendaten verfügbar sind, haben die positiven Ergebnisse in Italien zu der formellen Empfehlung der italienischen Brescia Renal COVID Task Force geführt (veröffentlicht von der italienischen Gesellschaft für Nephrologie und der ERA-EDTA), CytoSorb speziell bei schwer kranken COVID-19-Patienten mit AKI der Stufe 3, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) erhalten, einzusetzen.³²⁾ Auch die jüngsten nationalen Richtlinien für erwachsene COVID-19-Patienten aus Panama empfehlen eine CytoSorb-Therapie.³³⁾ Darüber hinaus empfiehlt das kürzlich erschienene Handbuch für die Prävention und Behandlung von COVID-19 der Zhejiang University School of Medicine, China, ebenfalls eine Blutreinigung zur Behandlung von Zytokinstürmen in kritischen Fällen von COVID-19.³⁴⁾

Schlussfolgerung

Vor diesem Hintergrund könnte die CytoSorb-Therapie eine vielversprechende und wichtige therapeutische Option zur Bewältigung der schweren Komplikationen sein, die durch den

Zytokinsturm und die Hyperinflammation bei kritisch kranken COVID-19 Patienten verursacht werden.

Referenzen:

- 1) Wang, D et al., Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061-1069.
- 2) Huang, C et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- 3) Ruan, Q et al., Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; epub ahead of print
- 4) Mehta P et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet* 2020; epub
- 5) Birndt S et al., Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; epub
- 6) Brouwer, W.P., Duran, S., Kuijper, M, and Ince, C. Hemoasorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Critical Care*. 2019; 23:317
- 7) Eid, M., Fouquet, O., Darreau, C., Pierrot, M, Kouatchet, A., Mercat, A., and Baufreton, C. Successfully treated necrotizing fasciitis using extracorporeal life support combined with hemoasorption device and continuous renal replacement therapy. *IJAO*; 2018; 42(3):178-182.
- 8) Friesecke, S., Stecher, S.S., Gross, S., Felix, S.B., and Nierhaus, A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artic. Organs*. 2017; 20(3): 252-259.
- 9) Hawchar, F., Laszlo, I., Oveges, N, Trasy, D., Ondrik, Z, and Molnar, Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care*. 2019; 49:172-178
- 10) Kogelmann, K., Jarczak, D., Scheller, M., and Druener, M. Hemoasorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care*. 2017;21:74
- 11) Kousoulas, L., Wittel, U., Fichtner-Feigl, S., and Utzolino S. Hemoasorption in a case of severe septic shock and necrotizing fasciitis caused by nontraumatic renal rupture due to pyelonephritis with obstructive uropathy. *Case Rep Crit Care*. 2018; 2018:5248901
- 12) Leonardis, F., De Angelis, V., Frisardi, F, Pietrafitta, C., Riva, I., Valetti, TM, Broletti, V., Marchesi, G., Menato, L., Nani, R., Marson, F., Fabbris, M., Cabrini, L., Colombo, S., Zangrillo, A., Coniglio, C., Gordini, G., Stalteri, L., Giuliani, G., Dalmastri, V., La Manna, G. Effect of hemoasorption for cytokine removal in pneumococcal and meningococcal sepsis. *Case Rep Crit Care*. 2018; 2018:1205613.
- 13) Mehta, Y, Mehta, C., Kumar, A., George, J.V., Gupta, A., Nanda, S., Kochhar, G., Raizada, A. Experience with hemoasorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients. *World J Crit Care Med*. 2020; 9(1):1-12
- 14) Sinkovic, A, Kit B., and Markota, A. Successful use of combined blood purification techniques in splenectomised patient with septic shock in *Streptococcus pneumoniae* infection - a case report. *BMC Infectious Diseases*. 2018. 18:433
- 15) Surendra, M., Cherukuri, B., Kumar, S., Haritha, N., Kantham, L., Silpa, Bhavya, Srikanth, Jyothi, A retrospective analysis of efficacy of hemoasorption (CYTOSORB) in refractory septic shock patients as an adjuvant. *Int J Sci Res*. 2019; 8(10):18-20.

- 16) Napp, L.C. et al., Rationale of Hemoadsorption during extracorporeal membrane oxygenation support. *Blood Purif* 2019; 48:203-214.
- 17) Fischer, S et al., Combined use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020; in press
- 18) Kogelmann K et al., Use of hemoadsorption in sepsis-associated ECMO-dependent severe ARDS: A case series. *Journal of the Intensive Care Society* 2019; 0(0) 1-8
- 19) Lothar, A. et al. Cytokine adsorption in critically ill patients requiring ECMO support. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6:71
- 20) Bottari, G et al., Multimodal therapeutic approach of cytokine release syndrome developing in a child given chimeric antigen receptor-modified T Cell infusion. *Crit Care Explor* 2020; 2(1):e0071.
- 21) Bruenger, F. et al., First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *Int J Artif Organs* 2015; 38(2):113-6
- 22) Traeger, K et al. Cytokine reduction in the setting of an ARDS-associated inflammatory response with multiple organ failure. *Case Rep Crit Care* 2016; 2016:9852073.
- 23) Lees, NJ et al., Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* pneumonia and H1N1. *J Artif Organs* 2016; 19(4):399-402.
- 24) David, S. et al., Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care* 2017; 5:12
- 25) Iskender, I. et al., Cytokine filtration modulates pulmonary metabolism and edema formation during ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2017; S1053-2498(17)31802-8.
- 26) Peng ZY, Bishop JV, Wen XY, et al. Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model. *Crit Care*. 2014;18:R141
- 27) Frimmel S et al., First description of single-pass albumin dialysis combined with cytokine adsorption in fulminant liver failure and hemophagocytic syndrome resulting from generalized herpes simplex virus 1 infection. *Liver Transpl* 2014; 20:1523-1524
- 28) Greil C et al., Rescue of cytokine storm due to HLH by hemoadsorption in a CTLA4-deficient patient. *J Clin Immunol* 2017; 37:273-276
- 29) Bottari G et al. Hemoperfusion with CytoSorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study. *Int J Artif Organs* 2020;
- 30) La Rosee P et al., Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133(23): 2465-2477
- 31) Ronco C et al., Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Resp Med* 2020;8(3):240-241.
- 32) Brescia Renal Covid Task Force : Alberici F et al., GESTIONE DEL PAZIENTE IN DIALISI E CON TRAPIANTO DI RENE IN CORSO DI INFEZIONE DA CORONAVIRUS COVID-19, published March 18th by the Italian Society of Nephrology on https://sinality.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_1703_finale.pdf and by ERA-EDTA : https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf
- 33) Asociación Panameña de Medicina Critica y Terapia Intensiva, GUÍAS NACIONALES DE ATENCIÓN DE PACIENTES ADULTOS COVID-19 VERSION 2.0

- 34) Liang T (editor-in-Chief). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Compiled According to Clinical Experience. <https://video-intl.alicdn.com/Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf>

www.cytosorb.com

Die zu CytoSorb erhobenen klinischen und präklinischen Daten und Ergebnisse sind nicht auf andere Produkte übertragbar. CytoSorb sollte nur von Personal eingesetzt werden, welches ordnungsgemäß im Bereich der Anwendung von extrakorporalen Therapien geschult ist. CytoSorb ist in den USA nicht kommerziell erhältlich. CytoSorb und CytoSorbents sind Marken der CytoSorbents Corporation, USA. © Copyright 2020, CytoSorbents Europe GmbH. Alle Rechte vorbehalten. B1114R01GER2020

CytoSorbents Europe GmbH - Müggelseedamm 131 - 12587 Berlin - Deutschland