

# **Rationale zur gezielten Reduktion von CRP aus dem Blutplasma von COVID-19-Patienten**

## **Zusammenfassung**

Rationale für die extrakorporale Entfernung von C-reaktivem Protein (CRP) bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion ist es, durch eine rechtzeitige Senkung der CRP-Konzentration im Blut die Aktivierung des Komplementsystems einzuschränken oder zu verhindern. Als Folge wird eine generelle Stabilisierung von Klinik und Kreislauf erwartet. Zusätzlich könnte eine spätere Leistungseinschränkung durch Fibrosierungen der Lunge reduziert werden.

Die CRP-Apherese mit dem Adsorber PentraSorb® CRP kann als ergänzende therapeutische Maßnahme bei Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind, durchgeführt werden [1, 2].

Die bisherigen klinischen Anwendungen der CRP-Apherese in anderen Krankheitsbildern belegen eine sichere, effiziente und selektive Absenkung der Plasmaspiegel von C-reaktivem Protein. Die bisherigen klinischen Daten geben eindeutige Hinweise, dass durch CRP-Depletion eine Reduktion der systemischen Inflammation und des Gewebeschadens erreicht werden kann [3].

PentraSorb® CRP ist ein Medizinprodukt [4]. 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.

## **Krankheitsverlauf von COVID-19**

Von der pandemischen Infektion mit SARS-CoV-2 wurden in kurzer Zeit zahlreiche Menschen betroffen oder sind daran verstorben. Die Fallzahlen steigen weltweit weiterhin an, wobei es regionale Unterschiede gibt. Auch in Deutschland befinden sich ca. 8% der aktuell nachgewiesenen Infizierten in intensivmedizinischer Behandlung, wovon wiederum 63% beatmet werden müssen [5]. Die Sterblichkeit liegt in Deutschland inzwischen bei 4,7%.

Der Krankheitsverlauf von COVID-19 ist sehr variabel und reicht von asymptomatisch bis hin zu fulminant und fatal. 20% der Patienten über 60 (3% aller Patienten) entwickeln eine mittelschwere bis schwere Symptomatik [6]. Das „Schwere Akute Respiratorische Syndrom“ (severe acute respiratory syndrome, SARS), nach dem der Erreger benannt ist, entspricht als klinisches Bild einer atypischen Lungenentzündung. Die schwere Symptomatik beginnt mutmaßlich mit einer globalen Hypoxämie, welche eben nicht nur in der Lunge, sondern auch in den stärker sauerstoffverbrauchenden Geweben (Herz, Leber, Nieren, evtl. Gehirn) frühzeitig zu ersten Gewebeschäden führt [7]. Post mortem werden daher nicht nur in der Lunge histopathologisch Anzeichen von Gewebsuntergang und fibrotischen Umbauprozessen diagnostiziert [8, 9]. Erwähnenswert ist zusätzlich, dass auch nach milden COVID-19 Verläufen bleibende Schäden in der Lunge auftreten können [10].

Die klinischen Beobachtungen weltweit belegen, dass die schwerstbetroffenen Patienten eine überschießende systemische Inflammation, umgangssprachlich Zytokin-Sturm, erleben [11]. Diese Überreaktion des Immunsystems ist eine oft unterschätzte und schwer beherrschbare Komplikation [12]. Nicht selten führt sie zu einer fulminanten, tödlichen Hyperzytokinaemie oder zu terminalem Organversagen. Mittlerweile ist offensichtlich, dass das Akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrom, ARDS), welches als Hauptursache für die COVID-19 Mortalität gilt, schlussendlich aus dem Zytokinsturm resultiert [13, 14].

Die neuesten Ergebnisse zeigen, dass SARS-CoV-2 neben Atemwegsbeschwerden auch akute und chronische Schäden des Herz-Kreislauf-Systems verursacht [15-17]. 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.

### **Biomarker in COVID-19 Patienten**

Zu Anfang der Pandemie wurde die Immunpathologie von COVID-19 vor allem von den Krankheiten MERS und SARS übernommen, da die Verwandtschaft der Viren ähnliche Immunreaktionen vermuten ließ [18]. Mittlerweile ist eine Bandbreite an Daten zur Reaktion des Immunsystems auf eine SARS-CoV-2 Infektion vorhanden.

Besondere Beachtung bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs finden neben den Parametern der Lungenfunktion vor allem die Verläufe der Entzündungsmarker, da diese einen hohen prognostischen Wert haben und so zur Indikationsstellung von spezifischen Therapien herangezogen werden.

Das Immunsystem reagiert auf eine SARS-CoV-2-Infektion zunächst mit einer Akute-Phase-Reaktion. Dabei steigen die Konzentrationen der pro-inflammatorischen Zytokine im Serum schnell an. Eine besondere Bedeutung kommt aus prognostischer Sicht der Bestimmung von Interleukin 6 (IL-6) und C-reaktive Protein (CRP) zu, welche beide stark ansteigen [6, 19-21].

Vor allem der rasche und ausgeprägte Anstieg des CRP überraschte die Fachwelt zunächst, da dieser untypisch für Virusinfektionen ist. Vielfach wurde eine Begleitinfektion als Ursache für den CRP-Anstieg unterstellt, was sich aber nicht bestätigte. Mittlerweile wurde in zahlreichen unabhängigen Studien bestätigt, dass die CRP-Konzentration signifikant mit der Schwere des COVID-19 Verlaufs korreliert und sehr gut als unabhängiger prognostischer Marker geeignet ist [22-30].

CRP ist als Marker einer SARS-CoV-2 Infektion nun so etabliert, dass mittlerweile vorgeschlagen wird u. a. die CRP-Serumkonzentration für eine Diagnose von COVID-19 zu verwenden, v.a. wenn der teurere und langwierigere PCR-Test auf SARS-CoV-2 nicht vorhanden ist [31, 32].

Obwohl im viralen Kontext selten, gehen stark erhöhte CRP-Konzentrationen häufig mit Hyperinflammation oder Organdysfunktion einher. Gerade bei einem kritischen klinischen Gesamtbild und insbesondere bei schwer Erkrankten ist CRP über mehrere Tage stark erhöht (>200 mg/L). Beim ARDS wurde außerdem eine erhöhte CRP-Konzentration im alveolären Exsudat beschrieben und eine Hemmung des Surfactant durch das CRP [33].

Dabei muss besonders betont werden, dass CRP nicht nur Biomarker sondern selbst Verursacher von Organschädigung ist [34].

### **Pathomechanismus vom C-reaktiven Protein (CRP)**

Das CRP ist ein evolutionär hochkonserviertes Akute-Phase-Protein und als solches ein zentrales Molekül des angeborenen Immunsystems („innate immunity“) und Teil einer komplexen Immunkaskade [35]. Die CRP-Konzentration im Blut steigt bei infektiösen und entzündlichen Erkrankungen bereits wenige Stunden nach einem Stimulus an. Darum ist es

als empfindlicher, zuverlässiger und frühzeitiger Indikator/Biomarker für Infektionen und gewebserstörende Prozesse etabliert [34].

Die pathophysiologisch relevanten molekularen Mechanismen von CRP sind weitgehend bekannt. CRP bindet irreversibel an die äußere Membran energieverarmerter Zellen. Die Bindung von CRP führt zur Aktivierung von Komplement mit nachfolgender Bindung von Monozyten. Die so in Gang gesetzten Mechanismen des angeborenen Immunsystems führen in der Konsequenz selbst zu fibrotischen und narbigen Umbauprozessen im betroffenen Gewebe. Dieser sekundäre Gewebeschaden trägt zum Gesamtschaden der SARS-CoV-2-Infektion bei.

Besonders gut untersucht ist der Einfluss von CRP auf den Herzinfarkt [36-38]. Die Ergebnisse lassen sich verallgemeinernd auch auf andere CRP vermittelte, gewebserstörende Prozesse übertragen, da das CRP im gesamten Körper in gleicher Weise agiert, sodass sie in diesem Fall z.B. auch in der Lunge wirken.

### **CRP-Apherese bei COVID-19**

Der aktuelle therapeutische Ansatz bei den fulminanten Verläufen von COVID-19 fokussiert sich auf die symptomatische Behandlung des ARDS. Bei akutem klinischem Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion erscheint eine immunsuppressive Therapie naheliegend [11, 39]. Zu den derzeit eingesetzten therapeutischen Maßnahmen gehören Immunglobuline (IVIG), Zytokinblockaden (IL-1, IL-6, TNF), Hemmung der Januskinase (JAK). Leider ist momentan keines dieser potentiellen Therapeutika für die Behandlung der COVID-19 zugelassen, ihr klinischer Nutzen ist noch nicht belegt und schließlich werden sie erst nach und nach flächendeckend verfügbar sein.

Steroide sind in ihrer therapeutischen Effizienz scheinbar limitiert und zeigten bei der SARS-Epidemie 2002/03 widersprüchliche Effekte auf den Krankheitsverlauf [40].

Hinsichtlich der gewünschten raschen Absenkung von CRP zur Abwendung von Organschäden sind all diese medikamentösen therapeutischen Ansätze nicht effektiv genug.

Mittlerweile wurde in wenigen COVID-19-Fällen eine Plasmaaustausch-Therapie versucht, um die Komplikationen im Endstadium eines Zytokin-Sturms zu therapieren [41, 42]. Hierbei wurden IL-6 und CRP zwar gesenkt, allerdings konnten die Patienten nur wenige Tage therapiert werden [42]. Zusätzlich gibt es hier die allgemein bekannten Risiken der Plasmaaustausch-Therapie, welche bei einer selektiven CRP-Apherese nicht vorhanden sind.

Die rasche Senkung des CRP-Spiegels bei mittleren und schweren Krankheitsverläufen bei drohendem oder beginnendem Organversagen ist vor diesem Hintergrund daher ein vielversprechender therapeutischer Ansatz [1, 2, 34].

Mit dem PentraSorb® CRP steht ein regenerierbarer, CE-gekennzeichneter und klinisch geprüfter Adsorber bereit, der effektiv und spezifisch die CRP-Konzentration im Blut senkt. Dies sollte bei COVID-19 eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf haben, da durch den gesenkten CRP-Spiegel die immunpathologischen Prozesse inhibiert werden. Der bestimmungsgemäße Gebrauch des PentraSorb® CRP umfaßt auch die Behandlung von 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, welches medikamentös derzeit nicht erreichbar ist. Die Indikation zur Apherese stützt sich dabei auf Laborbefunde zu IL-6 und/oder CRP sowie den 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 möglichst wenigen Komorbiditäten. Hier könnte bei frühzeitiger Intervention ein Abgleiten in schwerere Verläufe und eine Organschädigung pathophysiologisch verhindert werden.

Patienten mit schweren Verläufen könnten analog zu den gemachten Erfahrungen bei Patienten mit akuter Pankreatitis und SIRS soweit abgefangen werden, dass ein Ansprechen auf Katecholamingabe gewährleistet wird und die renalen Komplikationen verhindert werden.

Grundsätzlich sollte die Apherese solange durchgeführt werden, bis eine stabile und nachhaltige Senkung der CRP-Konzentration im Blut des Patienten von unter 75 mg/L erreicht wird. Es 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, getreu dem Motto „Je früher, desto besser“.

Die therapeutische CRP-Apherese wurde mittlerweile bei zwei COVID-19 Patienten angewandt. Einer dieser Therapieversuche ist als Case-Report veröffentlicht und beschreibt die Anwendung und positive Auswirkung auf den Patienten im Detail [43].

### **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 bei der Behandlung des Herzinfarkts vor. In der sogenannten CAMI-1-Studie konnte neben der Sicherheit des Verfahrens, der effizienten Reduktion des CRP-Spiegels durch den Adsorber PentraSorb® CRP auch erstmals der direkte Zusammenhang von CRP-Verlauf und kardiologischem Outcome gezeigt werden. So ließ sich nachweisen, dass die resultierende Infarktgröße direkt proportional zur CRP-Belastung in den ersten Tagen nach Infarkt ist. Umgekehrt stellt sich die Pumpfunktion des Herzens (LVEF) indirekt proportional zur CRP-Belastung dar. Eine künstliche Reduktion des CRP-Spiegels in dieser Zeit resultierte in kleineren Infarkten und einer besseren LVEF. Unerwünschte Wirkungen der CRP-Apherese wurden nicht beobachtet.

Erstellt durch:

Pentracor GmbH, Hennigsdorf

Abt. Klinische Forschung (Stefan Kayser, Patrizia Brunner, Christopher Bock und Ahmed Sheriff)

03. Juni 2020

## Literatur

1. Ries, W., et al., *Selective C-reactive protein-apheresis in patients*. Ther Apher Dial, 2019.
2. Kayser, S., R. Kunze, and A. Sheriff, *Selective C-reactive protein (CRP) apheresis for Covid-19 patients suffering from organ damage*. Ther Apher Dial, 2020.
3. Ries, W., et al., *Die CRP-Apherese: Eine neue Therapiemöglichkeit bei Inflammation*, in *Nephro-News*. 2019, Medicom. p. 23-27.
4. Mattecka, S., et al., *PentraSorb C-Reactive Protein: Characterization of the Selective C-Reactive Protein Adsorber Resin*. Ther Apher Dial, 2019.
5. RobertKochInstitut, *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - 27.05.2020*. 2020.
6. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
7. Wadman, M., et al., *A rampage through the body*. Science, 2020. **368**(6489): p. 356-360.
8. Menter, T., et al., *Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction*. Histopathology, 2020.
9. Schaller, T., et al., *Postmortem Examination of Patients With COVID-19*. JAMA, 2020.
10. Hartig, F., *Tauchen nach Covid-19-Erkrankung*, in *Wetnotes*. 2020.
11. Mehta, P., et al., *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet, 2020. **395**(10229): p. 1033-1034.
12. Tisoncik, J.R., et al., *Into the eye of the cytokine storm*. Microbiol Mol Biol Rev, 2012. **76**(1): p. 16-32.
13. Coperchini, F., et al., *The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system*. Cytokine Growth Factor Rev, 2020.
14. Pedersen, S.F. and Y.C. Ho, *SARS-CoV-2: a storm is raging*. J Clin Invest, 2020. **130**(5): p. 2202-2205.
15. Clerkin, K.J., et al., *COVID-19 and Cardiovascular Disease*. Circulation, 2020. **141**(20): p. 1648-1655.
16. Madjid, M., et al., *Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review*. JAMA Cardiol, 2020.
17. Zheng, Y.Y., et al., *COVID-19 and the cardiovascular system*. Nat Rev Cardiol, 2020. **17**(5): p. 259-260.
18. Noroozi, R., et al., *Altered cytokine levels and immune responses in patients with SARS-CoV-2 infection and related conditions*. Cytokine, 2020. **133**: p. 155143.
19. Aggarwal, S., et al., *Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States*. Diagnosis (Berl), 2020. **7**(2): p. 91-96.
20. Henry, B.M., et al., *Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis*. Clin Chem Lab Med, 2020.
21. Mardani, R., et al., *Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study*. Arch Acad Emerg Med, 2020. **8**(1): p. e43.
22. Chen, G., et al., *Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019*. J Clin Invest, 2020. **130**(5): p. 2620-2629.

23. Chen, W., et al., *Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19*. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2020. **19**(1): p. 18.
24. Liu, F., et al., *Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19*. J Clin Virol, 2020. **127**: p. 104370.
25. 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.
26. Shang, W., et al., *The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19*. J Med Virol, 2020.
27. Tan, C., et al., *C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early*. J Med Virol, 2020.
28. Velavan, T.P. and C.G. Meyer, *Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers*. Int J Infect Dis, 2020. **95**: p. 304-307.
29. Wang, L., *C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19*. Med Mal Infect, 2020. **50**(4): p. 332-334.
30. Zhu, Z., et al., *Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019*. Int J Infect Dis, 2020. **95**: p. 332-339.
31. Bohn, M.K., et al., *Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence*. Clin Chem Lab Med, 2020.
32. Ferrari, D., et al., *Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19*. Clin Chem Lab Med, 2020.
33. Li, J.J., et al., *Impact of C-reactive protein (CRP) on surfactant function*. J Trauma, 1989. **29**(12): p. 1690-7.
34. Kunze, R., *C-Reactive Protein: From Biomarker to Trigger of Cell Death?* Ther Apher Dial, 2019. **23**(6): p. 494-496.
35. Mortensen, R.F., *C-reactive protein, inflammation, and innate immunity*. Immunol Res, 2001. **24**(2): p. 163-76.
36. Nijmeijer, R., et al., *C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium*. Am J Pathol, 2003. **163**(1): p. 269-75.
37. Pepys, M.B., et al., *Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease*. Nature, 2006. **440**(7088): p. 1217-21.
38. Sheriff, A., et al., *Selective apheresis of C-reactive protein: a new therapeutic option in myocardial infarction?* J Clin Apher, 2015. **30**(1): p. 15-21.
39. USNational-Library-of-Medicine. *Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCOVID-19)*. 2020 April 2020]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>.
40. Russell, C.D., J.E. Millar, and J.K. Baillie, *Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 473-475.
41. Keith, P., et al., *A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 128.
42. Ma, J., et al., *Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19*. Clin Immunol, 2020. **214**: p. 108408.
43. Torzweski, J., et al., *First-in-man: Case report of selective C-reactive protein apheresis in a patient with SARS-CoV-2 infection*. American Journal of Case Reports, 2020.