

Handlungsoptionen bezüglich des Einsatzes der CytoSorb-Therapie bei COVID-19-Patienten

1) Generelle Aspekte:

- Das Virus infiziert das Epithel der unteren Atemwege und verursacht über zytopathische Effekte weitreichende Schäden, die zu schweren Entzündungen und Pneumonitis führen.
- Hohe lokale und systemische Zytokinkonzentrationen bzw. ein Zytokinsturm können zu einem Kapillarlecksyndrom, einer progressiven Lungenschädigung, einem Lungenversagen bzw. einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) führen.
- Zu den weiteren Komplikationen gehören neben dem ARDS auch ein Schock und ein akutes Nierenversagen (ANV).
- Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf scheinen auch eine höhere Rate an Leberfunktionsstörungen zu haben.
- Die Blutreinigung wurde von der Nationalen Gesundheitskommission Chinas in der 7. Ausgabe zu "Diagnosis and Treatment Guidance on COVID-19" für schwer bzw. kritisch kranke Patienten mit Zytokinsturm empfohlen.
- Die Brescia Renal Covid Task Force (Italien) empfiehlt die Anwendung der CytoSorb-Therapie bei COVID-19-Patienten (Einzelheiten siehe Punkt 4)
- Die CytoSorb-Therapie wird auch in den jüngsten nationalen Leitlinien von Panama für erwachsene COVID-19-Patienten, ebenso wie in einem kürzlich veröffentlichten Expertenkonsensus aus Kolumbien empfohlen (Einzelheiten siehe Punkt 4).
- Zusätzliche Anmerkungen:
 - Zu den Risikofaktoren für schlechtes Outcome und Tod gehören Alter, frühere Lungenerkrankungen, Diabetes, Herzerkrankungen, Bluthochdruck und Schlaganfall.
 - Es gibt aktuell keine erwiesenermaßen wirksame Behandlung für COVID-19

2) Grundvoraussetzungen für den Einsatz der CytoSorb-Therapie:

- CytoSorb soll als adjunktive Therapie zur Behandlung des Zytokinsturms eingesetzt werden, nicht als Primärtherapie zur Entfernung des Virus. Aufgrund seiner Konzentrationsabhängigkeit eliminiert CytoSorb die Zytokine nicht vollständig aus dem Körper, sondern bringt das Immunsystem auf einem physiologischen Niveau wieder ins Gleichgewicht.
- CytoSorb kann in Nierenersatztherapie-Kreisläufe oder als Bypass in ECMO-Systeme integriert werden. Alternativ ist der Einsatz als eigenständige Hämoperfusion möglich.
- Die Behandlungsdauer und die Indikation zum Austausch des Adsorbers hängen vom klinischen Verlauf ab. Die maximale Behandlungszeit pro Adsorber beträgt 24 Stunden.
- Es gelten die üblichen Kontraindikationen für extrakorporale Blutkreisläufe.

- Die Installation darf niemals in den Hauptstrom eines ECMO-Kreislaufs erfolgen, eine Druck- oder Flussüberwachung der CytoSorb-Leitung wird empfohlen.
- Empfohlene Blutflussrate 150 - 700 ml/min bei einem minimalen Fluss von 100 ml/min. Ideale Flussraten bei Verwendung der CRRT mit systemischer Heparin-Antikoagulation scheinen bei 200-250 mL/min zu liegen. Die Flussraten für die regionale Zitrat-Antikoagulation sind normalerweise niedriger und sollten den entsprechenden Protokollen folgen.
- Höhere Flussraten führen im Allgemeinen zu einer höheren Entfernrungsrate.

3) Antikoagulation:

- Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass kritisch kranke Patienten mit COVID-19 eine deutlich erhöhte Gerinnungsneigung zeigen können. Dies wird unterstützt durch eine kürzlich erschienene Publikation, die höhere D-Dimer-Spiegel bei schwer kranken COVID-19-Patienten beschreibt. Standard-Dosierungsschemata für die therapeutische Antikoagulation während CRRT (siehe z.B. Dickie et al. Critical Care, 2015, 19:376) scheinen jedoch ausreichend zu sein. Eine genaue Überwachung der Antikoagulation wird empfohlen.
- Eine therapeutische Antikoagulation für CytoSorb ist mit Heparin und Zitrat (wenn ein zusätzlicher Hämofilter im Kreislauf vorhanden ist) möglich und muss zu Beginn der Behandlung voll wirksam sein. Bei Verwendung von Heparin sollte die PTT am oberen Ende des Zielbereichs liegen (d.h. PTT 80 s).
- Die klinischen Erfahrungen in Bezug auf die Gerinnung waren mit einem femoralen Gefäßzugang besser, wahrscheinlich aufgrund der allgemein höheren möglichen Flussraten.
- In der Regel liegt jede Entscheidung über Schema, Dosierung, Zielwerte und Überwachungsintervalle in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

4) Klinische Kriterien für den Einsatz der CytoSorb-Therapie bei kritisch kranken COVID-19-Patienten

- a) Das kürzlich herausgegebene chinesische Handbuch zur Prävention und Behandlung von COVID-19 führt wie folgt auf:
 - Kritische Fälle werden nach dem Oxygenierungsindex und der Compliance des Atmungssystems in ein frühes, mittleres und spätes Stadium eingeteilt.
 - Frühes Stadium: $100 \text{ mmHg} < \text{Oxygenierungsindex} \leq 150 \text{ mmHg}$; Compliance des Atmungssystems $\geq 30 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$; ohne Organversagen außer der Lunge. Der Patient hat eine große Chance auf Heilung durch aktive antivirale, ANTI-ZYTOKIN-STURMTHERAPIE und unterstützende Behandlung.

- b) Die jüngsten Empfehlungen für die Behandlung von Dialyse- und Nierentransplantationspatienten im Rahmen von COVID-19 der italienischen Brescia Renal Covid Task Force (veröffentlicht auf der Homepage der italienischen Gesellschaft für Nephrologie und ERA-EDTA) sehen für Patienten mit AKI-Stadium 3 Folgendes vor:
- Patienten mit AKI-Stadium 3, die auf der Intensivstation stationär behandelt werden, sollten eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) erhalten.
 - Die CytoSorb-Therapie wird für 48 Stunden empfohlen (mit Wechsel des Adsorbers nach 24 Std.) bei Patienten, für die Tocilizumab nicht indiziert oder nicht verfügbar ist.
 - Bei Patienten, die Tocilizumab erhalten sollen, dieses aber zum Zeitpunkt des CVVH-Beginns noch nicht verabreicht worden ist, sollte die CytoSorb-Therapie bis 24-48 Stunden nach Beginn der Tocilizumab-Behandlung fortgesetzt werden.
- c) Die jüngsten nationalen Richtlinien aus Panama für erwachsene COVID-19-Patienten besagen, dass eine CytoSorb-Therapie in Betracht gezogen werden sollte, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien gegeben sind:
- Ausgeprägte Vasoplegie mit erhöhten Laktatwerten und hohem Bedarf an Vasopressoren (z.B. NA > 0,3 µg/kg/min), die auf die Standardtherapie nicht anspricht. Die CytoSorb-Therapie sollte innerhalb der ersten 6 bis maximal 24 Stunden nach Beginn der Standardtherapie begonnen werden.
 - Sehr schweres Atemnotsyndrom, das eine hohe Beatmungs-Invasivität erfordert.
 - Indikation für ECMO / ECLS Therapie
- d) Auch laut einem aktuellen Experten-Konsensus im Columbia Journal of Nephrology ist die Einleitung einer CytoSorb-Therapie bei schweren und komplizierten Fällen von COVID-19 mit septischem Schock und erhöhten Laktatwerten in Betracht zu ziehen. Des Weiteren bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bzw. Indikation für ECMO/ECLS.
- e) Auf der Grundlage noch nicht dokumentierter Erfahrungen auf dem Gebiet, die jedoch nicht speziell mit COVID-19 zusammenhängen, können Kriterien für den Beginn einer CytoSorb-Therapie wie folgt sein:
- Ausgeprägte Vasoplegie mit erhöhten Laktatwerten und hohem Bedarf an Vasopressoren (z.B. NA > 0,3 µg/kg/min), die auf die Standardtherapie nicht anspricht. Die CytoSorb-Therapie sollte innerhalb der ersten 6 bis maximal 24 Stunden nach Beginn der Standardtherapie begonnen werden.
 - Moderates ARDS (akutes Atemnotsyndrom mit $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
 - Indikation zur Anwendung (nach geltenden Empfehlungen/Richtlinien) der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO/ECLS)
- f) Aufgrund positiver Erfahrungen mit der CytoSorb-Therapie bei der hämophagozytären Lymphohistiozytose (HLH) und der Annahme, dass ein erheblicher Teil der kritisch kranken COVID-19-Patienten (zusätzlich) an einer sekundären HLH leiden könnte, könnte der H-Score zum Nachweis einer HLH bei COVID-19-Patienten (und damit zur Erwägung einer

CytoSorb-Therapie) herangezogen werden. Siehe Tabelle zur Berechnung des H-Scores im Anhang

- g) Vorläufige anekdotische, mündliche Berichte über einzelne Fälle, in denen die CytoSorb-Therapie in einem eher frühen Stadium der Erkrankung (z.B. vor der Notwendigkeit einer Intubation) begonnen wurde, weisen auf einen potentiell recht ausgeprägten Nutzen der CytoSorb-Therapie in diesem Umfeld hin.

5) Weitere Empfehlungen zur CytoSorb-Therapie

a) Vorbereitung zum Beginn der CytoSorb-Therapie:

- CytoSorb sollte mit Kochsalzlösung gespült und dann in das (C)RRT- oder ECMO-System integriert bzw. als reine Hämoperfusion verwendet werden (siehe detaillierte Anweisungen in den Quick Setup Guides/Anwendungsanleitungen - IFU). Unter keinen Umständen darf Luft in den Adsorber gelangen.

b) Weiterer Verlauf / Wechsel des Adsorbers

- Nach Beginn der CytoSorb-Therapie sollte der erste Adsorber nach 12 Std. gewechselt werden.
- Danach sollte der Adsorber je nach klinischem Verlauf (z.B. Grad der hämodynamischen Instabilität bzw. pulmonalen Dysfunktion) alle 12-24 Std. gewechselt werden.

c) Beendigung der Therapie

- Die CytoSorb-Therapie sollte bei führender pulmonaler Problematik nach 2-3 Tagen erneut evaluiert werden.
- Bei ausgeprägter Vasoplegie als führendes klinisches Problem sollte die CytoSorb-Therapie (mit neuen Adsorbern alle 12-24 Stunden) fortgesetzt werden, bis eine Schockumkehr bzw. die Reduzierung des Vasopressorbedarfs auf <10% des Ausgangsbedarfs erreicht ist.

6) Potentielle Entfernung von Medikamenten:

Hydrophobe Medikamente werden möglicherweise entfernt. Daten über die Auswirkungen der CytoSorb-Therapie auf die Plasmaspiegel von antiviralen Medikamenten sind leider immer noch nur spärlich vorhanden. Ergebnisse aus Tierversuchen weisen auf eine sehr geringe Entfernung von Ganciclovir durch den CytoSorb-Adsorber hin und in anekdotischen Berichten über die CytoSorb-Therapie bei Influenza-Patienten, die Oseltamivir (Tamiflu) erhielten, wurden keine Besonderheiten festgestellt, die auf eine relevante Entfernung durch CytoSorb hindeuteten. Die Entfernung von Hydroxychloroquin und Azithromycin durch CytoSorb ist möglich. Eine relevante Entfernung von Kortikosteroiden kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des hohen Molekulargewichts von Tocilizumab (148 kDa), rekonvaleszenten

Plasmaantikörpern (>150 kDa) und anderen Biologika ähnlicher Größe wird nicht erwartet, dass diese von CytoSorb entfernt werden.

Die folgenden Modifikationen der Medikamentendosierung werden empfohlen:

- Wahl einer Dosierung für eine antivirale (oder antibiotische) Therapie am oberen Ende des empfohlenen Bereichs, je nach Medikament und therapeutischem Fenster.
- Führen Sie, wo immer möglich, ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) durch.
- Verabreichen Sie die Medikamente nicht mittels des Dialysekatheters, da so eine unmittelbare Entfernung möglich ist.
- Lassen Sie nach der Verabreichung des Antibiotikums Zeit für die Verteilung ins Gewebe und die Aufnahme in die Zellen, wo die Blutreinigung die Wirkung des Antibiotikums weniger wahrscheinlich beeinträchtigt. Dies kann durch die Verabreichung des Antibiotikums während eines Adsorberwechsels oder vor oder nach der Behandlung erreicht werden. Wenn dies nicht möglich ist, besteht eine Alternative darin, 1-2 Stunden nach dem Start jeder neuen CytoSorb-Kartusche eine zusätzliche Dosis des Antibiotikums zu verabreichen.

Dr. Jörg Scheier
Senior Medical Director

Dr. Volker Humbert
Director Therapy Management

Referenzen:

- Asociación Panameña de Medicina Critica y Terapia Intensiva, GUÍAS NACIONALES DE ATENCIÓN DE PACIENTES ADULTOS COVID-19 VERSION 2.0, <https://medcriticapanama.com/>
- 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://sinitaly.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_1703_finale.pdf and by ERA-EDTA (English version): https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf
- Cao Z et al., Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China. medRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.20018952>
- Chen N et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet 2020; 395(10223): 507 - 513
- Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la lesión renal aguda por SARS- CoV-2/COVID-19, Revista Colombiana de Nefrología Publicación anticipada en línea, Versión en línea 2500-5006
- IFU CytoSorb 300, CytoSorbents Inc. USA

- Dickie H et al., Revised algorithm for heparin anticoagulation during continuous renal replacement therapy, *Critical Care* (2015) 19:376
- 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>
- China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th Edition) <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
- MehtaPetal., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet* 2020; epub
- Wang D et al., Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; epub
- Zhang C et al., Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; epub
- ARDS Definition Task Force, *JAMA*, June 20, 2012, Vol 307, No.23

www.cytosorb.com

Dieses Dokument hat einen unverbindlichen Charakter und kann die individuelle Therapieentscheidung des behandelnden Arztes nicht ersetzen. Der behandelnde Arzt ist in jedem Fall für die Festlegung und Durchführung geeigneter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen für jeden individuellen Patienten verantwortlich.

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. B1115R02DE2020

CytoSorbents Europe GmbH - Müggelseedamm 131 - 12587 Berlin - Deutschland

Anhang:

	Number of points
Temperature	
<38.4°C	0
38.4-39.4°C	33
>39.4°C	49
Organomegaly	
None	0
Hepatomegaly or splenomegaly	23
Hepatomegaly and splenomegaly	38
Number of cytopenias*	
One lineage	0
Two lineages	24
Three lineages	34
Triglycerides (mmol/L)	
<1.5 mmol/L	0
1.5-4.0 mmol/L	44
>4.0 mmol/L	64
Fibrinogen (g/L)	
>2.5 g/L	0
≤2.5 g/L	30
Ferritin ng/ml	
<2000 ng/ml	0
2000-6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
Serum aspartate aminotransferase	
<30 IU/L	0
≥30 IU/L	19
Haemophagocytosis on bone marrow aspirate	
No	0
Yes	35
Known immunosuppression†	
No	0
Yes	18

The Hscore¹¹ generates a probability for the presence of secondary HLH. HScores greater than 169 are 93% sensitive and 86% specific for HLH. Note that bone marrow haemophagocytosis is not mandatory for a diagnosis of HLH. HScores can be calculated using an online HScore calculator.¹¹ HLH=haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Defined as either haemoglobin concentration of 9.2 g/dL or less (≤5.71 mmol/L), a white blood cell count of 5000 white blood cells per mm³ or less, or platelet count of 110 000 platelets per mm³ or less, or all of these criteria combined. †HIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (ie, glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

Table: HScore for secondary HLH, by clinical parameter

Mehta P et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, Lancet 2020; epub
 For the HScore calculator see <http://saintantoine.aphp.fr/score/>