

Publikation

Bibliographie Horm Metab Res DOI 10.1055/a-1945-9694 ISSN 0018-5043 © 2022. Thieme. Alle Rechte vorbehalten. Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Deutschland

Post COVID und Apherese – Wo stehen wir?

Autoren Charlotte Steenblock¹, Romy Walther¹, Sergey Tselmin¹, Natalia Jarzebska^{1, 2}, Karin Voit-Bak³, Nicole Toepfner⁴, Timo Siepmann⁵, Jens Passauer¹, Christian Hugo¹, Gloria Wintermann⁶, Ulrich Julius¹, Mahmoud Barbir⁷, Tina Z. Khan⁷, Milo A. Puhan⁸, Richard Straube¹, Bernd Hohenstein¹, Stefan R. Bornstein^{1, 9}, Roman N. Rodionov^{1, 2}

Zugehörigkeiten

1 Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

2 Universitätszentrum für Gefäßmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

3 Zentrum für Apherese- und Hämofiltration am INUS Tagesklinikum, Cham, Deutschland

4 Klinik für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

5 Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

6 Klinik für Psychotherapie und Psychosomatische Medizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

7 Department of Cardiology, Harefield Hospital, Harefield, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland

8 Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

9 School of Cardiovascular and Metabolic Medicine und Naturwissenschaften, Fakultät für Lebenswissenschaften nces & Medicine, King's College London, London, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland

Schlüsselwörter lang COVID, Post-COVID, Apherese, Fatigue, Autoantikörper, Immunität, eingegangen am 12.08.2022 angenommen nach Überarbeitung online veröffentlicht 16.09.2022

ABSTRAKT

Eine kontinuierliche Zunahme der Fälle von Long/Post COVID stellt eine medizinische und sozioökonomische Herausforderung für die Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt dar. Während das wahre Ausmaß dieses Problems noch nicht vollständig eingeschätzt werden kann, deuten aktuelle Daten darauf hin, dass bis zu 20 % der Menschen mit bestätigtem SARS-CoV-2 mehrere Wochen bis Monate nach der akuten Phase an klinisch relevanten Symptomen von Long/Post COVID leiden. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel, wobei die Hauptsymptome chronische Müdigkeit, Dyspnoe und kognitive Symptome sind. Eine extrakorporale Apherese wurde vorgeschlagen, um die Symptome von Post/COVID zu

lindern. Daher werden derzeit zahlreiche Patienten mit Apherese behandelt. Derzeit liegen jedoch keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vor, die die Wirksamkeit bestätigen. Daher verlassen sich die Ärzte auf die Erfahrung der Praktiker und Zentren, die diese Behandlung durchführen.

Hier fassen wir klinische Erfahrungen zur extrakorporalen Apherese bei Patienten mit Post/COVID aus Zentren in ganz Deutschland zusammen.

Einführung

Lange COVID wurde von der britischen Gesundheitsbehörde (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) als Anzeichen und Symptome definiert, die sich während oder nach einer Infektion mit COVID-19 entwickeln und länger als 4 Wochen andauern und durch keine andere Person erklärt werden können

Diagnose. Wenn die Symptome länger als 12 Wochen anhalten, werden sie als Post-COVID definiert [1]. Zu den Symptomen gehören anhaltende Müdigkeit, diffuse Myalgie, depressive Symptome, nicht erholsamer Schlaf, Ungleichgewicht des Immunsystems, der Hämatologie, der Lunge, des Herz-Kreislauf-Systems, des Magen-Darm-Trakts, der Leber, der Nieren, des Skeletts, des Muskels und des Nervensystems sowie Depressionen und Angstzustände [2]. Die genauen molekularen Mechanismen hinter diesen Symptomen sind noch nicht verstanden, aber höchstwahrscheinlich heterogen (▶ Abb. 1). Sie können direkte oder indirekte Folgen der Infektion mit SARS-CoV-2 beinhalten [3]. Autoimmunität aufgrund des Targetings von Selbstantigenen aufgrund einer Beeinträchtigung der regulatorischen T-Zellantwort oder der molekularen Mimikry kann eine weitere Erklärung sein. Ein weiterer vorgeschlagener Mechanismus für anhaltende Symptome ist die Reaktivierung latenter Viren im Körper [4]. Außerdem wurde gezeigt, dass rheologische Anomalien wie Blutviskosität und Deformationen der roten Blutkörperchen (RBC) durch eine COVID-19-Infektion verursacht werden [5, 6] (Toepfner et al., in Überprüfung). Wie rezensiert in [4] schließen sich diese unterschiedlichen Prozesse nicht gegenseitig aus und könnten in Kombination existieren.

Da sich die Symptome von Long/Post COVID und Nebenniereninsuffizienz teilweise überschneiden, sollte dieses Problem berücksichtigt werden [7]. Es konnte gezeigt werden, dass die Nebenniere ein Angriffspunkt von SARS-CoV-2 ist, was potenziell direkt oder indirekt zu einer Nebenniereninsuffizienz führen kann [8, 9]. Darüber hinaus kann eine Nebenniereninsuffizienz durch eine Glukokortikoidbehandlung über einen längeren Zeitraum verursacht werden, wenn diese dann plötzlich abgebrochen wird.

Wir haben zuvor die Verwendung einer extrakorporalen Apherese zur Behandlung von Post-COVID (mindestens 12 Wochen nach positiver PCR) vorgeschlagen.

[10]. Diese Behandlung hat viel Aufmerksamkeit erregt. Bisher gibt es jedoch noch keine kontrollierten randomisierten Studien und es wird noch diskutiert, ob diese Methode für die Behandlung von Menschen mit Langzeitsymptomen nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 valide ist [11, 12]. In der aktuellen Arbeit werden wir diskutieren, welche Experimente bisher durchgeführt wurden, und auf unsere eigenen klinischen Erfahrungen beziehen.

Chronisches Erschöpfungssyndrom nach der Infektion

Müdigkeit oder Muskelschwäche sind die am häufigsten berichteten anhaltenden Symptome bei Long/Post COVID, von denen etwa die Hälfte der Patienten mindestens sechs Monate nach der akuten Erkrankung betroffen sind [2]. Long/Post COVID ist nicht mit der Schwere der akuten Phase der Krankheit verbunden und tritt oft sogar nach leichter oder mittelschwerer Ersterkrankung auf. Es wird häufiger bei Frauen identifiziert [13, 14]. Die Symptome ähneln denen, die bei myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Erschöpfungssyndrom (ME/CFS) oder nach der Russischen oder Spanischen Grippe beobachtet werden [15, 16]. Die Pathologie von ME/CFS ist nicht bekannt, resultiert aber wahrscheinlich aus der Dysregulation mehrerer Systeme als Reaktion auf einen bestimmten Auslöser.

Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Long/Post COVID wurde eine gemeinsame Ätiopathogenese vorgeschlagen [17, 18]. Das unerklärliche postakute Infektionssyndrom (PAIS) tritt nicht nur bei SARS-CoV-2-Infektionen auf, sondern wurde für alle Arten von Infektionserregern, einschließlich Bakterien, Viren und Parasiten, berichtet. Beispielsweise wurde PAIS für eine Reihe von Viren, wie z. B. Epstein-Barr (EBV), Ebola, Dengue, Polio, SARS-CoV-1, Chikungunya, West Nile, Ross River und Enteroviren [4]. Nicht-virale Erreger, von denen bekannt ist, dass sie PAIS auslösen, sind *Coxiella burnetii*, *Borrelia* und *Giardia lamblia* [4]. Aufgrund fehlender Kenntnisse über die zugrunde liegenden Mechanismen werden diese Erkrankungen in der klinischen Praxis oft nur unzureichend erkannt.

Molekulare Mimikry und Autoantikörper

Die zugrunde liegenden pathologischen Mechanismen von ME/CFS sind weitgehend unbekannt, aber das Vorhandensein von Autoantikörpern, Zytokinmusterabweichungen und die Präsentation von kognitiven und autonomen Nerven

Mögliche Erklärungen für Ermüdungssymptome bei Long/Post

Systembezogene Symptome belegen, dass es sich bei ME/CFS um eine immunologische Erkrankung mit Elementen der Autoimmunität handelt, die durch die vorangegangene Infektion ausgelöst wurde [19]. Bestimmte Krankheitserreger haben die Fähigkeit, der Immunantwort des Wirts zu entkommen. Aufgrund der Mimikry des Wirtspoteins werden keine Antikörper gegen den Erreger gebildet [20]. Im Gegensatz dazu kann die Ähnlichkeit zwischen pathogenen Antigenen und Wirtspoteinen zu einer Immunkreuzreaktivität führen, wobei die Reaktion des Immunsystems auf die pathogenen Antigene ähnliche menschliche Proteine schädigen und im Wesentlichen eine Autoimmunerkrankung verursachen kann [21]. Erhöhte Konzentrationen von Autoantikörpern, die an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs), wie adrenerge und muskarinische Rezeptoren, binden, wurden bei ~30 % der ME/CFS-Patienten gefunden [22]. Darüber hinaus wurden Autoantikörper gegen neuronale Proteine wie Serotoninrezeptoren, Gliafibrillen-Antigen (GFAP) und S100 beobachtet [23]. In Norwegen zeigten klinische Studien, dass bei einer Untergruppe von ME/CFS-Patienten eine verlängerte B-Zell-Depletion mit Rituximab-Erhaltungsinfusionen mit einem anhaltenden klinischen Ansprechen verbunden war [24, 25], obwohl später Probleme auftraten, die diese Ergebnisse bestätigten [26].

Eine Reihe von Studien deutet darauf hin, dass molekulare Mimikry auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Autoimmunität bei COVID-19 spielen könnte [27, 28]. Beispielsweise zeigen Hexapeptide des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins (S) und des Nucleocapsid-Proteins (N) eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit drei menschlichen Proteinen, DAB1, AIFM und SURF1, die an der Neuronenentwicklung und dem mitochondrialen Stoffwechsel beteiligt sind [29]. Kreuzreaktion wie bei ME/CFS wurden auch bei Long/Post-COVID-Patienten Antikörper gegen GPCRs beobachtet [33, 34]. In einer Studie mit 31 Patienten mit unterschiedlichen Long/Post-COVID-Symptomen nach Genesung aus der akuten Krankheitsphase wurden bei allen Patienten Autoantikörper gegen diese Rezeptoren gefunden [34]. Dies erklärt, warum das Aptamer BC007 zur Neutralisierung von Autoantikörpern gegen GPCRs zur Behandlung von Post-COVID-Symptomen vorgeschlagen wurde und BC007 derzeit bei einzelnen Patienten mit Post-COVID eingesetzt wird.

Bisher konnte keine Korrelation zwischen GPCR-Autoantikörperspiegeln und Schweregrad der Erkrankung beobachtet werden [35]. Daher ist die Rolle von erhöhten β -adrenergen und muskarinischen cholinergen Rezeptor-Autoantikörpern bei der Pathogenese von ME/CFS und Long/Post COVID noch ungewiss, und es bedarf weiterer Forschung, um die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse zu bewerten.

Virale/bakterielle Reaktivierung aufgrund von COVID-19

Die Reaktivierung des Cytomegalovirus (CMV) und anderer Herpesviridae wie EBV und HHV6 bei kritisch kranken Patienten ist häufig und mit einem erhöhten Risiko für Sekundärinfektionen und Mortalität verbunden [36–39]. Ähnliche Beobachtungen wurden bei COVID-19-Patienten festgestellt, bei denen direkte pathogene Wirkungen, eine unregulierte Wirtsantwort und die Anwendung starker Immunsuppressiva (Tocilizumab) oder hoher Dosen von Steroiden eine Immunsuppression induzieren können.

In einer Studie aus Italien mit 431 COVID-19-Patienten, die auf die Intensivstation (ICU) aufgenommen wurden, wurde bei ~20 % der Patienten eine CMV-Blutreaktivierung beobachtet [40]. Die Schwere und das Auftreten sekundärer bakterieller Infektionen waren mit einem erhöhten Risiko für diese CMV-Reaktivierung verbunden. Andererseits hatte die CMV-Reaktivierung keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten [40]. Umgekehrt zeigte eine Studie aus China, dass ~25 % der COVID-19-Patienten eine EBV-Reaktivierung hatten. Die EBV-Reaktivierung war assoziiert mit Alter und weiblichem Geschlecht und einer tendenziell höheren Sterblichkeitsrate [41]. Im Vergleich zu Patienten mit COVID-19, die keine Anti-EBV-Therapie mit Ganciclovir erhielten, hatten mit Ganciclovir behandelte Patienten Berichten zufolge eine verbesserte Überlebensrate [41].

In einer weiteren Pilotbeobachtungsstudie aus der Ukraine wurden 88 COVID-19-Patienten rekrutiert, darunter 68 Probanden mit Reaktivierung von Herpesviren und 20 Probanden ohne nachweisbare DNA von Herpesviren. Patienten mit Long/Post-COVID-Manifestationen zeigten eine Reaktivierung von EBV in 42,6 %, HHV6 in 25,0 % und EBV plus HHV6 in 32,4 % der Fälle. Im Vergleich zu Kontrollen zeigten Patienten mit Herpesvirusinfektionen signifikant mehr Symptome von Long/Post COVID, erhöhtem CRP und D-Dimer und unterdrückter zellulärer Immunantwort [42]. Diese Ergebnisse weisen auf eine mögliche Beteiligung reaktivierter Herpesvirusinfektionen an schwerem COVID-19 und der Bildung von Long/Post

COVID hin. Auch eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) bei COVID-19-Patienten wurde in einer geringeren Anzahl von Fällen beobachtet [43, 44].

Es wird angenommen, dass etwa ein Drittel der Weltbevölkerung mit latentem *Mycobacterium tuberculosis* infiziert ist. Sowohl frühere als auch neu aufgetretene Tuberkulose (TB)-Infektionen sind Risikofaktoren für COVID-19 und mit schlechten Ergebnissen verbunden. Klinische Beweise deuten darauf hin, dass eine SARS-CoV-2-Infektion Patienten für eine TB-Infektion prädisponieren oder zur Reaktivierung einer latenten Krankheit führen kann. In ähnlicher Weise wurde berichtet, dass eine zugrunde liegende TB-Erkrankung COVID-19 verschlimmert [45].

Eine chronische Stimulation des Immunsystems durch eine persistierende Infektion, wie sie bei anderen Erkrankungen beobachtet wird, wurde für SARS-CoV-2 bisher nicht beobachtet [46], kann aber nicht ausgeschlossen werden. Um die Rolle persistierender Infektionen mit SARS-CoV-2 und anderen Viren weiter aufzuklären, empfehlen wir eine groß angelegte Untersuchung des möglichen Nutzens des Screenings und der Behandlung chronischer Infektionen bei COVID-19-Patienten zur Prävention von Long/Post COVID.

Andere Mechanismen, die für Long/Post COVID verantwortlich sind

Zusätzlich zu den oben erwähnten potenziellen Mechanismen, die zu Long/Post COVID führen, kann COVID-19 die Blutviskosität durch Modulation von Fibrinogen, Albumin, Lipoproteinen und RBC-Indizes erhöhen. Dies kann die Sauerstoffversorgung des Gewebes verringern, was bei COVID-19 zu kardiovaskulären und neurologischen Komplikationen führen kann. Erhöhte Blutviskosität mit oder ohne abnormale Erythrozytenfunktion bei COVID-19 kann die Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigen und dadurch die Entwicklung von kardiometabolischen Komplikationen und Long/Post COVID fördern [47].

Oxidativer Stress ist definiert als ein Ungleichgewicht zwischen erhöhten Werten zellulärer reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und niedriger Aktivität und/oder Niveaus der antioxidativen Abwehr [48]. Die ROS-Produktion ist ein wichtiger Mechanismus zur Heilung von Infektionen, jedoch kann eine übermäßige ROS-Produktion zu Gewebeschäden führen, die zu endothelialer Dysfunktion, erhöhter Entzündung, beeinträchtigter Lymphozytenfunktion und gestörter Neurotransmitter-Assemblierung führen [49-51]. Insbesondere kann oxidativer Stress zu Mutationen in der mitochondrialen DNA, einer Verletzung der mitochondrialen Atmungskette und einer Aktivierung der Abwehrsysteme in Mitochondrien führen zur Entfernung von Lipiden zur Behandlung schwerer Dyslipidämien und zur Entfernung von Autoantikörpern. Es gibt verschiedene Arten der Apherese, die hauptsächlich auf drei physikalischen Mechanismen beruhen: Filtration, Präzipitation und Adsorption, wodurch Lipide, Immunglobuline, Entzündungsstoffe und weitere Moleküle aus dem Blut entfernt werden. Die Apherese lässt sich grob in vollblut- und plasmabasierte Verfahren unterteilen, bei denen zunächst die zellreiche Fraktion vom Plasma getrennt werden muss. Vollblutmethoden basieren auf dem Adsorptionsprinzip entweder an Polyacrylat-beschichteten Kügelchen (DALI) oder Dextransulfat (Liposorber D). Bei Plasmaverfahren beruht die Proteinsenkung auf verschiedenen Prinzipien, wie z. B. Apolipoprotein B (TheraSorb) oder gegen Fc-Fragmente zur Entfernung von Autoantikörpern [56–59]. Während diese Methoden ursprünglich zur Entfernung von Lipiden bei schweren Dyslipidämien entwickelt wurden, zeigten spätere Studien, dass sie aufgrund der Entfernung

von mehreren zusätzlichen positiven Effekten haben hochmolekulare Proteine und Verbesserung der Blutviskosität, Entfernung von oxLDL und Verringerung von oxidativem Stress, Entfernung von Zytokinen und schließlich Entfernung von Autoantikörpern [60–63] Eine kürzlich durchgeführte proteomische Analyse zeigte, dass die Lipoprotein-Apherese auch andere proinflammatorische und proatherogene Faktoren entfernte [64].

Je nach verwendetem Filter (INUS 30, INUS 50 und TKM58) eine Reduzierung und Entfernung von proatherogenen Proteinen in unterschiedlichen Mengen erreicht. Dazu gehörten nicht nur Apolipoproteine, CRP, Fibrinogen und Plasminogen (INUS 30, INUS 50), sondern auch Proteine wie Komplementfaktor B (CFAB), Protein AMBP, Afamin und das Immunglobulin mit niedriger Affinität Gamma-Fc-Region-Rezeptor III-A (FcγRIIIa) (TKM58) [64].

Die Begründung für den Einsatz der Apherese zur Behandlung von Post-COVID wurde kürzlich in einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (<https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/stellungnahme-der-deutschen-gesellschaft-fuer-nephrologie-zu-lipidapherese-bei-long-oder-post-covid.html>, abgerufen am 25.06.2022). Während die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie keine Rechtfertigung für die Lipidentfernung bei Post-COVID sah, kam man zu dem Schluss, dass es eine Begründung für die Entfernung von Autoantikörpern gibt, beispielsweise durch Immunadsorption, und daher dringend klinische Studien zur Untersuchung der Effizienz dieses therapeutischen Ansatzes erforderlich sind [15, 16].

Derzeit werden zahlreiche Patienten mit ME/CFS-Symptomen aufgrund von Post-COVID mit Apherese behandelt. Bisher wurden jedoch keine kontrollierten randomisierten Studien durchgeführt und es gibt keine Veröffentlichungen zu diesem Thema. Dennoch haben mehrere Zentren in Deutschland begonnen, eine Apheresetherapie mit Größenfiltration, H.E.L.P. oder Immunadsorptionsansätzen mit unterschiedlichen Ergebnissen durchzuführen. Bei einigen Post-COVID-Patienten wurden kurzfristige Verbesserungen beobachtet, oft jedoch nur für wenige Wochen. Aufgrund unterschiedlicher Filter, die an verschiedenen Zentren verwendet werden, und ohne definierte Patientengruppen, ist es normalerweise nicht möglich, Ergebnisse zu vergleichen. Somit legen diese Beobachtungen nahe, dass die Apherese bei bestimmten Patienten Vorteile haben kann, aber bei vielen anderen Patienten ist die Apherese allein möglicherweise nicht ausreichend. Daher wurde vorgeschlagen, die Apherese mit einer Steroidbehandlung zu kombinieren, um die Menge an produzierten Autoantikörpern zu verringern. Dies steht im Einklang mit unserem Wissen über andere Antikörper-vermittelte neurologische Erkrankungen, beispielsweise Multiple Sklerose oder chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, wo eine alleinige Apheresetherapie nicht erfolgreich sein kann, sondern eine begleitende immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie benötigt, um die weitere Produktion der pathogenen Verbindungen zu hemmen. Daher ist bei den oben genannten Erkrankungen immer die medikamentöse Therapie die primäre Option und die Apheresetherapie wird nur bei akuter Verschlechterung eingesetzt [65].

In Cham in Deutschland wurde eine Kohorte von Patienten mit ME/CFS mit einem filtrationsbasierten therapeutischen Apherese-Ansatz behandelt, insbesondere INUSpherese, die dafür bekannt ist, Autoantikörper, entzündliche Zytokine, oxidierte LDLs, Umweltgifte und große Moleküle zu entfernen, die zur Plasmaviskosität beitragen . Um eine

weitere Produktion von Autoantikörpern nach deren Entfernung zu verhindern, sah das Behandlungsprotokoll die Anwendung von Prednisolon zwischen den Apherese-Behandlungssitzungen vor. Um die antioxidativen und entzündungshemmenden Wirkungen zu verstärken, umfasste das Protokoll auch hohe Dosen von Vitamin C. Eingeschlossen waren 1111 Patienten (2009–2022) mit ME/CFS (148 nach COVID-19, 963 andere Infektionen (z. B. Lyme-Borreliose, Toxoplasmose, EBV oder Chlamydia), Umweltfaktoren (z. B. organische Lösungsmittel) oder unbekannte Ursache). Es wurden jedoch keine Placebokontrollen eingeschlossen. Nach diesem Protokoll gaben 56 % der Patienten an, nach der 2. INUSphärese (TKM58) symptomlos zu sein oder sich wesentlich gebessert zu haben, 64 % waren symptomlos oder subsymptomatisch.

Basierend auf früheren Forschungsergebnissen könnte postuliert werden, dass die extrakorporale Apherese bei Patienten mit Post-COVID zu einer signifikanten Reduktion von Autoantikörpern führen kann, während eine angemessene Immunantwort gegen SARS-CoV-2 und andere Krankheitserreger aufrechterhalten wird. Darüber hinaus könnte diese quantitative Abnahme der Autoantikörper zu einer Linderung von Post-COVID-bezogenen Symptomen und klinischen Ergebnissen führen.

Danksagungen

Diese Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) Projekt-Nr. 314061271, TRR 205/2: „The Adrenal: Central Relay in Health and Disease“ und Projekt-Nr. 288034826, IRTG 2251: „Immunologische und zelluläre Strategien bei Stoffwechselerkrankungen“.