

Dr. med. Beate R. Jaeger

Fachärztin für Innere Medizin – Lipidologie
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin

Dr.med. B. Jaeger, Wertgasse 35, 45468 Mülheim a.d. Ruhr

Privatärztlich:

Wertgasse 35

45468 Mülheim an der Ruhr

Telefon (0208) 94 132 403

Telefax (0208) 94 132 405

e- mail drbjaeger@web.de

Mülheim, den 04.03.2022

Betreff:

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

herzlich danke ich Ihnen für die freundliche Überweisung Ihres oben genannten Patienten zur Behandlung seiner long COVID Erkrankung mit der H.E.L.P.-Apherese und mit Antikoagulanzen.

Bitte gestatten Sie mir vorab, Ihnen kurz darzulegen, warum meine Kollegen und ich diesen Behandlungsansatz im Grundsatz für sinnvoll erachten:

1. Bereits wenige Monate nach Ausbruch der Pandemie in Wuhan haben erste pathologische Untersuchungen gezeigt, daß COVID eine Entzündung und Gerinnungsaktivierung des Endothels verursacht (1-4).
2. Die H.E.L.P.-Apherese ist ein extrakorporales Therapieverfahren, das geeignet ist, diese Entzündung und Gerinnungsaktivierung des Endothels kontrolliert zu deeskalieren . Das Verfahren hat sich in der Vergangenheit als sicher und nebenwirkungsarm bewährt, gerade auch bei Hochrisikopatienten wie Kindern und Erwachsenen mit familiärer Hypercholesterinämie, herztransplantierten Patienten und auch bei Patienten mit Mikrozirkulationsstörungen anderer Ursache (Hörsturz, pAVK, Präeklampsie).(5-13)
3. Bei der H.E.L.P.-Apherese werden im extrakorporalen Kreislauf 400.000 Einheiten Heparin verwendet, um die Apolipoproteine von LDL, VLDL und Lipoprotein (a), C-reaktives Protein, und plasmatische Gerinnungsfaktoren auszufällen, die dann im

Präzitatfilter ausflocken. Dadurch sinkt die Plasmaviskosität um rund 20 %, die Aggregabilität der Erythrozyten um rund 60 %, vornehmlich durch die 50-70%ige Absenkung der Plasmafibrinogenkonzentration. Die Organdurchblutung wird meßbar dadurch verbessert. (14-16)

4. Der nachgeschaltete Heparinadsorber bindet das überschüssige Heparin, und entfernt zudem Zytokine und bakterielle Toxine (Lipopolysaccharide, Lipid A). (17,18)
5. Heparin selbst hat eine antivirale Wirkung. (19) Heparin bindet an das spike Protein von Sars-CoV-2 und somit kann man diese spike Proteine mithilfe der HELP-Apherese aus der Blutbahn des Patienten entfernen. (20)

Seit Februar 2021 führen wir diese Behandlung bei long COVID Patienten mit gutem Erfolg durch. Bislang haben wir ca. 250 Patienten mit Antikoagulanzen und/oder H.E.L.P.-Apheresen behandelt. Dabei hat uns die klinische Erfahrung gelehrt, daß die Kombination mit verschiedenen Antikoagulanzen (Heparin, Aspirin, Clopidogrel, Dabigatran, Apixaban) geeignet ist, die beobachtete Aktivierung der Thrombozyten und die Persistenz von Mikro- und Makrogerinnseln abzuschwächen, und somit den Einsatz der H.E.L.P.-Apherese auf das erforderliche Mindestmaß - schon aus Kostengründen - zu senken.

Mit zunehmender Chronifizierung des Krankheitsprozesses wird es jedoch aufwendiger und schwieriger, den Patienten zu helfen, weil die Unterversorgung der Mikrozirkulation zusätzliche Autoimmunprozesse und eine zunehmende Gefäßsklerosierung in Gang setzt, die das klinische Bild komplexiert.

Zur Illustration füge ich drei beispielhafte Untersuchungsergebnisse an sowie die Literaturliste (Anlage).

Mein Dank gilt Ihnen persönlich und vielen anderen Kollegen, die mich bei meinen Bemühungen unterstützen, weil Sie ähnliche Beobachtungen wie ich gemacht haben. Ein detaillierter Bericht zu Ihrem Patienten folgt in Kürze. Wir müssen Sie leider noch um etwas Geduld bitten, weil wir die Personalknappheit und den Patientenandrang nicht so schnell bewältigen können.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. B.R. Jaeger

Literaturauszug:

- (1) P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.R. Si, Y. Zhu, B. Li, et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-273 (2020).
- (2) H. Zhang, P. Zhou, Y. Wei, H. Yue, Y. Wang, M. Hu, S. Zhang, T. Cao, C. Yang, M. Li, G. Guo, X. Chen, Y. Chen, M. Lei, H. Liu, J. Zhao, P. Peng, C.Y. Wang, R. Du. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 12. doi: 10.7326/M20-0533. [Epub ahead of print]
- (3) P. K. Bhatraju, B. J. Ghassemieh, M. Nichols, R. Kim, K. R. Jerome, A. K. Nalla, A. L. Greninger, S. Pipavath, M. Wurfel, L. Evans, P.A. Kritek, T. E. West, M.D., et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series *NEJM* 2020
- (4) Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A. S. Zinkernagel, M. R. Mehra, R. A. Schueplach, F. Ruschitzka, H. Moch. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020,
- (5) T. Eisenhauer, V.W. Armstrong, H. Wieland et al. Selective continuous elimination of low density lipoproteins (LDL) by heparin precipitation: First clinical application. *Trans Am Soc Artif Organs* 1986;32:104-7.
- (6) D. Seidel, V.W. Armstrong, P. Schuff-Werner, T. Eisenhauer. Removal of low-density lipoproteins (LDL) and fibrinogen by precipitation with heparin at low pH. Clinical application and experience. *J Clin Apheresis* 1988;4:78-81.
- (7) D. Seidel, V.W. Armstrong, P. Schuff-Werner, and the HELP study group. The HELP apheresis multicenter study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease, I: evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months. *Eur J Clin Invest* 1991;21:375-383.
- (8) P. Schuff-Werner, H. Gohlke, G. Bartmann, C. Baggio et al. The HELP apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease: final evaluation of the effect of regular treatment on LDL cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24:724-32.
- (9) P. Schuff-Werner [Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis]. *Z Kardiol.* 2003;92(Suppl 3): III 28-9. doi: 10.1007/s00392-003-1302-z.PMID: 14663598 Clinical Trial. German
- (10) B.R. Jaeger, Y. Richter, D. Nagel, F. Heigl, A. Vogt, E. Roeseler, K. Parhofer, W. Ramlow, M. Koch, G. Utermann, C.A. Labarrere, D. Seidel for the Group of Clinical Investigators. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009 Mar;6(3):229-39. doi: 10.1038/ncpcardio1456.PMID:19234501
- (11) J. Thiery, A.K. Walli, G. Janning, S. Seidel D. Low-density lipoprotein plasmapheresis with and without lovastatin in the treatment of the homozygous form of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Pediatr.* 1990 Jul;149(10):716-21. doi: 10.1007/BF01959530.PMID: 2209665 Clinical Trial.
- (12) B.R. Jaeger, T. Tsobanelis, F. Bengel, M. Schwaiger, D. Seidel: Long-term prevention of premature coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J of Pediatrics* 2002, Vol.141, number 1
- (13) K.P. Mellwig, H.K. Schmidt, A. Brettschneider-Meyer, H. Meyer, B.R. Jaeger, A. K. Walli, D. Seidel, D. Horstkotte. Coronary heart disease in childhood in familial hypercholesteremia. Maximum therapy with LDL apheresis. *Internist (Berl).* 2003 Apr;44(4):476-80. German.PMID:12914404.
- (14) B.R. Jaeger, F. M. Bengel, K. Odaka, P. Überfuhr, CA Labarrere, S. Bengsch, C Engelschalk, E. Kreuzer, B. Reichart, M. Schwaiger, D. Seidel. Changes in myocardial vasoreactivity after drastic reduction of plasma fibrinogen and cholesterol: a clinical study in long-term heart transplant survivors using positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Dec;24(12):2022-30. doi: 10.1016/j.healun.2005.05.009. Epub 2005 Sep 15.PMID:16364844.Clinical Trial.
- (15) K.P. Mellwig, D. Baller, U. Gleichmann, D. Moll, S. Betker, R. Weise, G. Notohamiprodjo. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 1998 Jul;139(1):173-8.

- (16) T. K. Pfefferkorn, H.-P. Knüppel, B. R. Jaeger, J. Thiery, G. Hamann: Increased cerebral CO₂ reactivity after Heparin mediated extracorporeal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999;30:1802-1806.
- (17) S. Bengsch, K.S. Boos, D. Nagel, D. Seidel, D. Inthorn. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock*. 2005 Jun;23(6):494-500.
- (18) W. Samtleben, S. Bengsch, K.S. Boos, D. Seidel. HELP apheresis in the treatment of sepsis. *Artif Organs*. 1998 Jan;22(1):43-6. doi: 10.1046/j.1525-594.1998.06011.x.PMID: 9456225.
- (19) G. Paiardi, S. Richter, P. Oreste, C. Urbinati, M. Rusnati, and R. C. Wade: The binding of heparin to spike glycoprotein inhibits SARS-CoV-2 infection by three mechanisms. *JBC* December 9, 2021 Published, Papers in Press, December 18, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101507>
- (20) C. Mycroft-West, D. Su, S. Elli, S. Guimond, G. Miller, J. Turnbull. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *BioRxiv*. 2020 [posted 2020 Mar 02]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.29.971093v1>. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093>

Wie H.E.L.P. Apherese funktioniert und was im Blut gesehen werden kann

H.E.L.P. steht für: Heparin-induced Extracorporal LDL/fibrinogen Precipitation.



Patient A: Ein 45 Jahre alte Deutsche Dame mit long COVID und einer Entzündung am Herzen (perimyocarditis)

Das weiße Material in den Filtern ist fibrinogen.

Erste H.E.L.P. Apherese Behandlung am 05.08.2021			
Parameter	Vor apheresis	Danach apheresis	Durchschnitts wert
Venous oxygen saturation (%)	16,5 ↓	86,1 ↑	60-80
Fibrinogen (mg/dl)	782 ↑	373 ↓	180-350
D-Dimer (ng/ml)	3108 ↑	2079 ↓	< 500
CRP (mg/L)	130,8 ↑	66,4 ↓	< 5
Haemoglobin (g/dl)	11,1	Unchanged	11,2-15,7
Platelets (/μl)	419	Unchanged	182-369

Patient B: Ein 55 jähriger Norwegischer Man welcher seit November 2019 an Long COVID leidet

Platelet poor plasma + ThT before HELP apheresis treatment



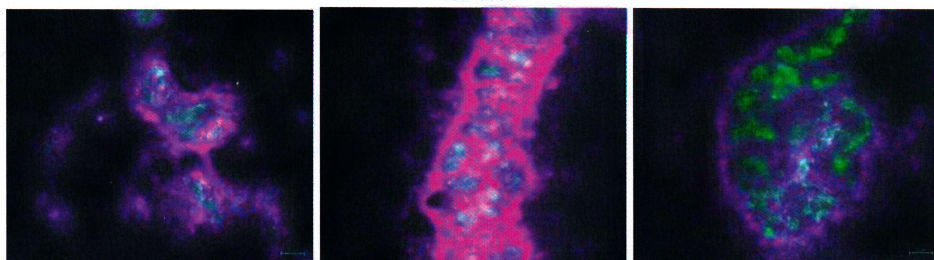
Platelet poor plasma + ThT 24 hours after HELP apheresis treatment



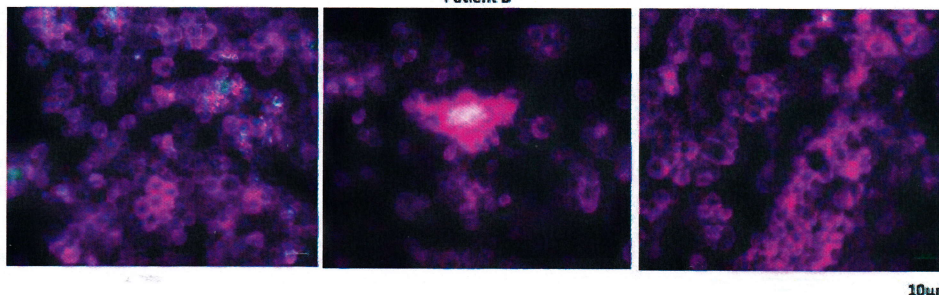
Das fluoreszierende grüne repräsentiert microclots. Durch die Prozedur der H.E.L.P. Apherese, sind die Schäden durch microclots und endothelial reduziert. Das obere Bild in der Mitte repräsentiert endothelialen Schaden (wie durch den weißen Pfeil angezeigt).

Beispiele von Hyperaktivierten Blutplättchen gegenwärtig in Long COVID

Patient C



Patient D



Das fluoreszierende zeigt die Hyperaktivierung der Blutplättchen und Verklumpungen bei long COVID patienten.