新型コロナウイルス感染に対するアフェレシスの効果

片 桐 大 輔

国立国際医療研究センター病院腎臓内科

キーワード：サイトカイン，CRRT，PMX，血漿交換

〈要旨〉

COVID-19 におけるアフェレシスの役割として，中等症から重症の COVID-19 患者の治療において臓器障害の予防，緩和の目的に試みられている．除去目標はサイトカインや DAMPs などの循環メディエーターであり，サイトカイン除去のための血液灌流や血漿交換がこれに含まれる．一方，より病態が進行し，多臓器不全に陥った場合には，重複感染などに対応すべく，エンドトキシン吸着，血漿交換などが行われている．本稿では，COVID-19 におけるアフェレシス治療について，知られているところを概説する．COVID-19 の複雑な病態を考慮すると，盲目的なサイトカイン吸着のみでは予後改善に繋がらない可能性も示唆されており，施行症例の選択や，施行のタイミングに関して，今後も検討が必要である．中和抗体療法やワクチンの普及によっても一定の割合で発生してくるであろう，中等症～重症の COVID-19 患者に対応できる，安全かつ有効なアフェレシス治療が検討されていくことを期待したい．

はじめに

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は遺伝子情報として RNA をもつ RNA ウイルスの一種である．エンベロープに含まれるスパイクタンパク質（S タンパク）が細胞膜の受容体（ACE2 受容体）に結合し，Transmembrane protease, serin 2（TMPRSS2）などの作用によって細胞内への侵入が起こる．SARS-CoV-2 に曝露されてから発症するまでの潜伏期は約 5 日間，最長 14 日といわれている．発症の様式としては，発熱（52%），呼吸器症状（29%），倦怠感（14%），頭痛（8%），消化器症状（6%）の順に多い．約 40% の患者は鼻咽頭などの上気道のみで感染に留まり，1 週間程度で回復に向かうが，60% では感染は下気道に進展する．全体として，80% 程度の方は軽症となり，嗅覚・味覚障害程度の軽症のまま治癒する．呼吸困難，咳，痰などの肺炎症状は 1 週間～10 日程度で明らかとなり，20% 程度の患者で酸素投与が必要となり，5% の重症例では，びまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage: DAD）の肺病理像を反映した急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）を呈する（図 1）¹⁾．

COVID-19 では，ウイルスによる直接細胞障害のほか内皮細胞障害や血栓性炎症の促進，免疫応答障害が

起こることが知られている．とくに重症例ほどサイトカインの過剰産生が起こり，前述の病態も相まって多臓器不全が進行する．その臨床的特徴は，程度の差はあるものの，サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome: CRS），二次性血球貪食性リンパ組織球症（secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: sHLH），免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）などの炎症性疾患と重複する部分があることも知られている²⁾．一方，このサイトカインは，COVID-19 でとくに注目されている凝固亢進への関与も指摘されている．すなわち，肺胞細胞や内皮細胞への SARS-CoV-2 の直接的な感染や透過性の亢進，T 細胞や好中球，マクロファージの誘導，IL-6，IL-10，TNF- α など炎症性サイトカインの放出が起こり，結果としてフィブリンや NETs，および血小板から構成される微小血管/大血管の血栓症が起こると考えられている³⁾．

アフェレシス療法は，中等症から重症の COVID-19 患者の治療においては臓器障害の予防，緩和の目的に試みられている．除去目標はサイトカインや DAMPs などの循環メディエーターであり，サイトカイン除去のための血液灌流や血漿交換がこれに含まれる．一方，より病態が進行し，多臓器不全に陥った場合には，重複感染によるエンドトキシン血症などに対応すべ

図 1 SARS-CoV-2 に対する免疫応答

呼吸困難、咳、痰などの肺炎症状は1週間～10日程度で明らかとなり、20%程度の患者で酸素投与が必要となる。発症後しばらくの間はウイルスが増殖しており抗ウイルス薬が有効と考えられ、重症化してくる頃には過剰な炎症反応が主病態となる。(文献1より引用)

く、各種メディエーター吸着除去性能があるヘモフィルターを使用した腎代替療法 RRT⁴⁾ や、エンドトキシン吸着、血漿交換が行われている (図 2)⁵⁾。本稿では COVID-19 における血液浄化療法、とくにアフェレシス療法について、これまで報告されているものを概説する。

I. 血漿交換

血漿交換 (therapeutic plasma exchange: TPE) は炎症性メディエーターと、過凝固に関与する蛋白の除去が効率的に可能であるため、COVID-19 に有益である可能性が示唆されている^{5,6)}。COVID-19 ではないが、最近の報告として、敗血症患者への血漿交換について、単施設の小規模前向きコホート研究ではあるが、発症から 12 時間以内かつ昇圧剤 (ノルエピネフリン 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上) を使用する患者において、TPE 施行によって昇圧剤の減少効果やサイトカイン (IL-6, IL-1b, Angiopoietin-2) の減少効果が報告されている⁷⁾。

COVID-19 に対して TPE が有効であったという報告は各地から続いている⁸⁻¹⁰⁾。小規模な観察研究が多いものの、血漿交換施行後に IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN γ , GM-CSF の低下、あるいは HGF の増加が報告されている^{9,11)}。ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は 1 編のみ確認できている¹²⁾。この RCT では、標準治療 + TPE (n=43) と標

準治療 (n=44) を比較している。ここでの標準治療にはリバビリン、デキサメサゾン、抗凝固療法が含まれる。TPE はいわゆる膜分離法ではなく、遠心分離法を採用している。結果としては、人工呼吸器装着日数および ICU 滞在日数は TPE 群で低くなり、SOFA も低下した。しかしながら、35 日目の死亡率は TPE 群で有意ではなかったという結果であった。

血漿交換によって、SARS-CoV-2 中和抗体も除去してしまうのではないかと懸念から、回復者血漿で置換したほうが良いのではないかと、という意見もある¹³⁾。TPE の COVID-19 への有用性については今後も議論が続くものと思われる¹⁴⁾。

II. PMX-DHP

ポリミキシン B 固定化カラムによる直接血液灌流法 (polimyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion: PMX-DHP) 治療は、ポリペプチド系抗生物質ポリミキシン B がエンドトキシンの活性中心であるリポド A と結合することを利用した医療機器である。エンドトキシン血症、あるいはグラム陰性桿菌感染症によると思われる重症病態に適応がある。1994 年に保険収載がされた後、多くのエンドトキシン血症患者の治療に使用されてきた。現在は欧州、アジア、中東など世界 10 か国以上で販売されている。

2014 年には先進医療 B として、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の急性増悪患者を対

図 2 COVID-19 に対する血液浄化療法

血液浄化療法は COVID-19 に伴う重症 AKI における腎代替療法としての役割はもちろんのこと、COVID-19 の進行や多臓器不全の原因となる免疫調節因子を除去することで、転帰の改善に寄与することが期待されている。(文献 5 より引用改変)

象とした、PMX-DHP を追加した際の有効性が検討された¹⁵⁾。

COVID-19 に対して、われわれが最初に経験した PMX-DHP 施行症例¹⁶⁾ は入院 5 日目に酸素需要が増加した。P/F ratio が 150 程度まで低下したため、呼吸器内科から依頼があり、PMX-DHP を 3 時間ずつ 2 日間にかけて施行した。3 時間にした理由としては、長時間の施行によって効果が期待できた一方で、感染対策や医療スタッフの配置の問題など、医療資源が関係した。本症例は PMX-DHP 施行直後から速やかな解熱を認め、呼吸状態の増悪は緩和され、患者は挿管されることなく無事に退院ができた(図 3)¹⁶⁾。

われわれの施設では第 1 波の時期に、合計 12 症例に対して PMX-DHP を施行しその経験を報告した¹⁷⁾。内訳としては、PMX-DHP 開始時に酸素投与が必要だった症例(5 例)、人工呼吸器が装着されていた症例(5 例)、すでに体外式膜型人工肺(extracorporeal

membranous oxygenation: ECMO) が施行されていた症例(2 例)である(表 1)。多くの症例で PMX-DHP 施行後に P/F ratio の改善を認めると同時に、尿 β_2 マイクログロブリンおよび尿 L-FABP の低下を認めた(図 4)¹⁷⁾。なお、当施設からはパイロット研究ではあるが、これらの尿中バイオマーカーが非侵襲的に COVID-19 の入院後の重症化を予測し得ることを報告している¹⁸⁾。

これらの検討は、単施設での実施かつ、後ろ向きの観察研究であるので、治療効果について断定的なことは言えない。しかしながら P/F ratio < 300 あるいは酸素投与が必要な中等症Ⅱ以上で施行を検討する一方、人工呼吸器管理や ECMO が必要な重症に至る前に施行することが有用であると考えられた。第 1 波では約半数のセッションで入口圧上昇や開始 15~30 分の短時間での回路凝固を経験し、その背景として重症 COVID-19 における血栓症の存在が考えられた。その後、抗凝

図 3 COVID-19 に対する PMX-DHP 治療の経験

10 日前から発熱などのコロナ肺炎症状を発症し、他院に入院された。入院時は room で SpO₂ 98% であったが、入院 5 日目に酸素需要が増加し、当院に転院搬送。当院転院後も徐々に呼吸状態が悪化し、P/F ratio の低下を認めた。8、9 日目に PMX-DHP を 3 時間ずつ施行。施行直後から速やかな解熱を認め、呼吸状態の増悪は緩和された。（文献 16 より引用改変）

表 1 当院における COVID-19 患者に対する PMX-DHP

		N = 12
年齢		66.5 (36~83)
性別		男性 9 (75.0%), 女性 3 (25.0%)
発症してからの日数		6.5 (3~16)
BMI		25.4 (19.2~31.9)
喫煙		5 (41.7%)
高血圧		5 (41.7%)
糖尿病		3 (25.0%)
PMX-DHP 開始時に酸素投与（人工呼吸器なし）		5 (41.7%)
PMX-DHP 開始時に人工呼吸器（ECMO なし）		5 (41.7%)
PMX-DHP 開始時にすでに ECMO 導入		2 (16.6%)
PMX-DHP 試行回数		1 回 (2, 16.7%), 2 回 (10, 83.3%)
Day 15 重症度	改善	7 (58.3%)
	不変	1 (8.3%)
	増悪	4 (33.3%)
P/F ratio	Day 1	153.9 (69.0~327.1)
	Day 4	214.1 (122.3~438.1)
	Day 8	271.3 (172.8~464.8)
入口圧上昇		7/22 (31.8%)
回路凝固		5/22 (22.7%)
患者死亡		3 (25.0%)

（文献 7 より引用）

図 4 COVID-19 12 症例の臨床経過

1 回目と 2 回目の PMX-DHP 施行日と、入口圧の上昇や回路の凝固イベントの有無を記している。PMX-DHP 治療開始時、5 名は酸素投与中 (moderate)、5 名はすでに気管挿管されていた (severe)、2 名は重症で ECMO を使用していた (critical)。(文献 17 より引用改変)

固薬療法¹⁹⁾の普及の影響か回路トラブルは以前より減っている。

非細菌感染由来の重症肺炎に対する PMX-DHP 治療の効果発現機序は明確ではないが、エンドトキシン

除去以外に、サイトカインストームに関与する炎症性サイトカインなどのメディエーターのほか、肺組織を直接的に傷害する活性化白血球などの細胞成分の吸着除去も関与している可能性が示唆されている^{20,21)}。現

在、われわれは多施設による前向きの特定期間臨床研究を継続している。2021年11月現在、われわれの他にも日本やタイから、COVID-19に対するPMX-DHPの有効性を示唆する症例報告は続いている²²⁻²⁵⁾。De Rosaらは侵襲的機械換気を行っているCOVID-19患者12名にPMX-DHPを施行した。敗血症合併の重症COVID-19において、SOFA scoreは施行後120時間で徐々に改善した。またendotoxin activity assay (EAA)は0.78から0.60に低下したと報告している²⁶⁾。最近では当院でもCOVID-19患者へのPMX-DHP施行前後でEAAを測定しているが、確かにEAAが高い症例があり、PMX-DHP後に低下する傾向を確認している (unpublished data)。COVID-19に対するPMX-DHPで期待できる作用機序は、1) サイトカイン、2) 活性化された好中球の除去による酸素化の促進、3) エンドトキシン活性が高い患者におけるエンドトキシンの吸着・除去、である。

それではCOVID-19のどの病期において、PMX-DHP治療に踏み切るべきか。2021年11月2日に発行された「新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き第6.0版」²⁷⁾では「多臓器不全が進行する前の初期段階」において、過剰な炎症反応を抑制することが期待できる、としてPMX-DHP治療を考慮すべき症例があると考えられる、と記載されている。COVID-19ではないが、敗血症に対してPMX-DHPを施行した際に、SOFA scoreが7~9、10~12の患者でPMX-DHP施行によって予後が改善した一方で、SOFA score 0~6、13~15、16~24であった患者では予後に影響がなかったという最近の報告²⁸⁾もあり、やはり酸素需要が出現した中等症に対して施行を検討するのが、現実的であると考えられる。

Ⅲ. その他の血液浄化療法とサイトカイン吸着療法についての是非

国内からは潰瘍性大腸炎やクローン病、嚢胞性乾癬および関節症性乾癬において、顆粒球単球除去療法 (granulocyte and monocyte apheresis: GMA) の際に使用される血球細胞除去用浄化器 (アダカラム) が、COVID-19に有効である可能性が示唆されている²⁹⁾。GMAの主な作用は活性化された骨髄系細胞を吸着除去することであるが、炎症性サイトカインの減少も期待できる³⁰⁾。現在敗血症に対する治療が開始されており、COVID-19に対しての臨床研究を期待したい。

β_2 マイクログロブリン吸着カラム (リクセル) は透析アミロイド症の治療を目的として、週3回の血液透

析毎での使用が保険収載されている。リクセルは透析アミロイド症の原因物質である β_2 マイクログロブリンを、疎水性の相互作用と分子篩効果による選択的吸着で除去することによって、治療効果を発揮するが、構造上、サイトカインも吸着することが報告されている³¹⁾。また、本来の治療目的ではないがARDS患者にリクセルを臨床使用したところ、病態がコントロールされたとする報告がある³²⁾。自験例であるが、79歳の維持透析患者 (元疾患IgA腎症、透析歴12年) が中等症Ⅱ度のCOVID-19で入院されてきた際には、サイトカイン除去効果を期待してリクセルを併用し治療した³³⁾。

CytoSorb (CytoSorbents Corp, NJ, USA) の吸着剤は多孔質ポリマービーズで構成されており、サイトカインやミオグロビン、ビリルビンなどの5~55 kDaの疎水性分子を吸着する^{34,35)}。この吸着器はECMOやCRRTなどの対外循環回路に組み込んで使用が可能である。米国食品医薬局 (food and drug administration: FDA) は2020年にはCOVID-19の治療のために緊急使用許可 (Emergency Use Authorization) を出している。ECMOが導入になった重症患者を対象とした最近のRCTでは、ランダムに割り付けたCytoSorb治療群では、IL-6の低下効果が認められなかったばかりか、30日死亡率が有意に高かった³⁶⁾。Nが少ないので解釈には注意が必要であるが、むやみにサイトカイン吸着を目的としたCytoSorbの使用に関して、警鐘を鳴らす内容となっている。COVID-19におけるIL-6の上昇は、敗血症やARDSにおける上昇と比較すると緩徐である一方で、D-dimerの上昇は著明 (図5) であり³⁷⁾、単にIL-6を制御するのみでは予後改善には繋がらない可能性が示唆される。

おわりに

本稿では、COVID-19における血液浄化療法について、サイトカインの制御という視点から概説した。血液浄化療法は当然、ワクチンや薬物療法を補完する立場である。中和抗体療法³⁸⁾やワクチンが普及しても、ブレイクスルー感染により中等症から重症に移行する患者はゼロにはならないだろう。今後も臨床研究が蓄積されて、COVID-19に対する、安全かつ有効な血液浄化療法が検討されていくことが期待される。

利益相反 (COI): 特にありません。

a : COVID-19

細胞部分

間質部分

血流部分

急性期反応

D-dimer	++++
CRP	+++
Ferritin	++
LDH	++
PCT	-

Leucocytes	
Lymphocytes	↓↓
Neutrophils	↑
Effector function	↓↓

Cytokines	
IL-6	+
TNF α	+
Chemokines	++
IFNs	↓

b : ARDS

急性期反応

	高炎症状態	低炎症状態
D-dimer	+++	+
CRP	++	++
Ferritin	+ / +++	+ / +++

Leucocytes		
Lymphocytes	--	--
Neutrophils	--	--
Effector function	?	?

Cytokines		
IL-6	++++	++
TNF α	++++	++
Chemokines	++++	++
IFNs	?	?

図 5 COVID-19 と ARDS の比較

ARDS と比較すると、COVID-19 の患者では、IL-6 をはじめとしたサイトカイン濃度の上昇は軽度である一方、D-dimer は著明に上昇している。(文献 37 より引用改変)

文献

- 1) WHO. What we know about the COVID-19 immune response. 2020.
- 2) Cancio M, Ciccocioppo R, Rocco PRM, et al. Emerging trends in COVID-19 treatment: learning from inflammatory conditions associated with cellular therapies. Cytotherapy 2020; 22: 474-81.
- 3) Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. Vasc Med 2020; 25: 471-8.
- 4) Katagiri D, Ishikane M, Ogawa T, et al. Continuous Renal Replacement Therapy for a Patient with Severe COVID-19. Blood Purif 2021; 50: 129-31.
- 5) Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol 2020; 16: 747-64.
- 6) Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. 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: 128.
- 7) Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. Crit Care 2018; 22: 285.
- 8) Fernandez J, Gratacos-Ginès J, Olivas P, et al. Plasma Exchange: An Effective Rescue Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. Crit Care Med 2020; 48: e1350-5.
- 9) Gluck WL, Callahan SP, Brevetta RA, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in the treatment of penn class 3 and 4 cytokine release syndrome com-

- plicating COVID-19. *Respir Med* 2020; 175: 106188.
- 10) Hua T, Li M, Li X. Therapeutic plasma exchange therapy support for critical COVID-19: A case report. *Ther Apher Dial* 2021; 25: 533-5.
- 11) Guo J, Xia H, Wang S, et al. The Artificial-Liver Blood-Purification System Can Effectively Improve Hypercytokinemia for COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 586073.
- 12) Faqihi F, Alharthy A, Alodat M, et al. A pilot study of therapeutic plasma exchange for serious SARS CoV-2 disease (COVID-19): A structured summary of a randomized controlled trial study protocol. *Trials* 2020; 21: 506.
- 13) Daoud AM, Soliman KM, Ali HK. Potential limitations of plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: How to overcome them? *Ther Apher Dial* 2021; 25: 350.
- 14) Lu W, Kelley W, Fang DC, et al. The use of therapeutic plasma exchange as adjunctive therapy in the treatment of coronavirus disease 2019: A critical appraisal of the current evidence. *J Clin Apher* 2021; 36: 483-91.
- 15) 吾妻安良太. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 令和元年度 総括・分担研究報告書. 2020; 70-1.
- 16) Kusaba Y, Izumi S, Takasaki J, et al. Successful Recovery from COVID-19-associated Acute Respiratory Failure with Polymyxin B-immobilized Fiber Column-direct Hemoperfusion. *Intern Med* 2020; 59: 2405-8.
- 17) Katagiri D, Ishikane M, Asai Y, et al. Direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized polystyrene column for COVID-19. *J Clin Apher* 2021; 36: 313-21.
- 18) Katagiri D, Ishikane M, Asai Y, et al. Evaluation of Coronavirus Disease 2019 Severity Using Urine Biomarkers. *Crit Care Explor* 2020; 2: e0170.
- 19) Sato R, Ishikane M, Kinoshita N, et al. A new challenge of unfractionated heparin anticoagulation treatment for moderate to severe COVID-19 in Japan. *Glob Health Med* 2020; 2: 190-2.
- 20) Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif* 2010; 29: 321-6.
- 21) Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care* 2014; 18: 309.
- 22) Nihei Y, Nagasawa H, Fukao Y, et al. Continuous extracorporeal treatments in a dialysis patient with COVID-19. *CEN Case Rep* 2021; 10: 172-7.
- 23) Ishiwari M, Togashi Y, Takoi H, Kikuchi R, Kono Y, Abe S. Polymyxin B haemoperfusion treatment for respiratory failure and hyperferritinaemia due to COVID-19. *Respirol Case Rep* 2020; 8: e00679.
- 24) Thammathiwat T, Tungsanga S, Tiankanon K, et al. A case of successful treatment of severe COVID-19 pneumonia with favipiravir and tocilizumab in post-kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2021; 23: e13388.
- 25) Peerapornratana S, Sirivongrangson P, Tungsanga S, et al. Endotoxin Adsorbent Therapy in Severe COVID-19 Pneumonia. *Blood Purif* 2021; 1-8.
- 26) De Rosa S, Cutuli SL, Ferrer R, Antonelli M, Ronco C. Polymyxin B hemoperfusion in coronavirus disease 2019 patients with endotoxic shock: Case series from EUPHAS2 registry. *Artif Organs* 2021; 45: E187-94.
- 27) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第6.0版. 2021.
- 28) Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 141.
- 29) Kanekura T, Kawahara K. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis: A potentially relevant therapeutic option for COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 1-2.
- 30) Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, et al. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 48-59.
- 31) Tsuchida K, Yoshimura R, Nakatani T, Takemoto Y. Blood purification for critical illness: cytokines adsorption therapy. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 25-31.
- 32) Kono K, Toda S, Hora K, Kiyosawa K. Direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin-selective adsorbent column eliminates inflammatory cytokines and improves pulmonary oxygenation. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 27-33.
- 33) Okuhama A, Ishikane M, Katagiri D, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Hemodialysis Effluent of Patient with COVID-19 Pneumonia, Japan. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2758-61.
- 34) Rampino T, Gregorini M, Perotti L, et al. Hemoperfusion with CytoSorb as Adjuvant Therapy in Critically Ill Patients with SARS-CoV2 Pneumonia. *Blood Purif* 2021; 50: 566-71.
- 35) Alharthy A, Faqihi F, Memish ZA, et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb (®) cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: a case-series. *Artif Organs* 2021; 45: E101-12.
- 36) Supady A, Weber E, Rieder M, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia

- requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 755-62.
- 37) Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233-44.
- 38) Terakawa K, Katagiri D, Shimada K, Sato L, Takano H. Safety of Casirivimab/Imdevimab Administration During Maintenance Dialysis in SARS-CoV-2-Positive Patients in Japan. *CEN Case Rep* 2021 [Epub ahead of print]