COVID-19: Bestimmung des inflammatorischen Phänotyps zur Vorhersage des klinischen Verlaufs

Stefan Krüger

Florence-Nightingale-Krankenhaus, Klinik für Pneumologie, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Düsseldorf, Deutschland

Abstract aus Burke H, Freeman A, Cellura DC, et al.: Inflammatory phenotyping predicts clinical outcome in COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21(1):245.

Keywords

COVID-19 · SARS-CoV-2 · IL-33 · TNF- α · Point-of-care testing

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic has led to more than 760,000 deaths worldwide (correct as of 16th August 2020). Studies suggest a hyperinflammatory response is a major cause of disease severity and death. Identifying COVID-19 patients with hyperinflammation may identify subgroups who could benefit from targeted immunomodulatory treatments. Analysis of cytokine levels at the point of diagnosis of SARS-CoV-2 infection can identify patients at risk of deterioration.

Methods: We used a multiplex cytokine assay to measure serum IL-6, IL-8, TNF, IL-1 β , GM-CSF, IL-10, IL-33 and IFN- γ in 100 hospitalised patients with confirmed COVID-19 at admission to University Hospital Southampton (UK). Demographic, clinical and outcome data were collected for analysis.

Results: Age > 70 years was the strongest predictor of death (OR 28, 95% CI 5.94, 139.45). IL-6, IL-8, TNF, IL-1 β and IL-33 were significantly associated with adverse outcome. Clinical parameters were predictive of poor outcome (AUROC 0.71), addition of a combined cytokine panel significantly improved the predictability (AUROC 0.85). In those ≤ 70 years, IL-33 and TNF were predictive of poor outcome (AUROC 0.83 and 0.84), addition of a combined cytokine panel demonstrated greater predictability of poor outcome than clinical parameters alone (AUROC 0.92 vs. 0.77).

Conclusions: A combined cytokine panel improves the accuracy of the predictive value for adverse outcome beyond standard clinical data alone. Identification of specific cytokines may help to stratify patients towards trials of specific immunomodulatory treatments to improve outcomes in COVID-19.

© 2020 The Author(s)

Transfer

Hintergrund

COVID-19 (coronavirus disease 2019) ist eine erst seit Dezember 2019 bekannte Erkrankung und hat Millionen Menschen auf der ganzen Welt betroffen und bisher über eine Million Todesopfer gefordert. Ein Ende der Pandemie ist noch nicht in Sicht. Für die Behandlungsplanung wäre es sehr wichtig zu wissen, bei welchen Patienten mit SARS-CoV-2 (severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2, schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus-2)-Infektion ein komplizierter Verlauf zu erwarten ist. Bei den schwer kranken COVID-19-Patienten findet sich ein Phänotyp mit einer schweren inflammatorischen Reaktion.

Daher beschäftigte sich die hier kommentierte Studie von Hannah Burke und Kollegen mit der Frage, ob eine Bestimmung inflammatorischer Zytokine bei Aufnahme ins Krankenhaus zu einer besseren Identifizierung von Patienten beiträgt, deren Zustand sich im Krankheitsverlauf verschlechtert. Schlechtes Outcome wurde definiert als Tod, Aufnahme auf die Intensivstation oder Notwendigkeit der mechanischen Beatmung.

Ergebnisse der Studie

In der Universitätsklinik von Southampton wurden 100 COVID-19-Patienten rekrutiert. Bei allen wurde ein Zytokin-Panel bei Aufnahme bestimmt. Der stärkste Prädiktor für Mortalität war ein Alter >70 Jahre (Quotenverhältnis, Odds Ratio, OR 28). Auch die Zytokine IL (Interleukin)-6, IL-8, TNF (tumour necrosis factor, Tumornekrosefaktor), IL-1 β und IL-33 waren mit einem schlechten Outcome assoziiert. Sie hatten jedoch alle eine OR, die sehr viel schlechter war als die von Patienten mit einem Alter >70 Jahre. Auch klinische Parameter wie Hypertonie, COPD (chronic obstructive pulmonary disease, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), chronische Herz- oder Lungenerkrankung, Diabetes, Malignom und Demenz waren prädiktiv für ein schlechtes Therapieergebnis. In einem Modell konnte durch Hinzufügen der Zytokine zu den klinischen Variablen und den Patientencharakteristika der prädiktive Wert noch etwas verbessert werden. Bei Patienten $\leq$ 70 Jahre waren v.a. IL-33 und TNF hilfreich.

Fazit für die Praxis

Was bedeutet das für unsere Praxis? Für eine frühe Vorhersage, welcher Patient eine starke inflammatorische Antwort entwickeln wird, könnten die Zytokin-Messungen hilfreich sein. Als einzige effektive antiinflammatorische Therapie besteht bislang die Gabe von Dexamethason. Dieses wirkt jedoch sehr unspezifisch in der Suppression einer inflammatorischen Antwort. Aktuell müssen wir anerkennen, dass der inflammatorische Prozess bei einer COVID-19-Erkrankung viele verschiedene Zytokine einschließt. Er ist nicht primär auf ein oder zwei hauptsächliche Zytokin-Treiber der Inflammation zu konzentrieren. Daher sind auch spezifische Zytokin blockierende Therapien, wie z.B. eine Anti-IL-6-Therapie mit Tocilizumab, bisher nicht erfolgreich gewesen. Somit führt eine Messung verschiedener Zytokine aktuell nicht zu einer spezifischen medikamentösen Therapie-Empfehlung. Auch zur besseren Risikoprädiktion eignen sich die verschiedenen Zytokine nur bedingt. Zum einen haben sie eine sehr große Streubreite und keinen eindeutigen Cut-off-Wert, ab dem ein schlechtes Outcome zu erwarten ist. Zum anderen ändern sich die Zytokin-Spiegel auch im Verlauf der Erkrankung, so dass ein einzelner Wert bei Krankenhaus-Aufnahme mäßig prädiktiv ist.

Zusammenfassend bleiben aktuell somit das Alter der Patienten, die klinischen Parameter und Komorbiditäten in Kombination mit den etablierten Laborparametern C-reaktives Protein, Lymphopenie, LDH und D-Dimeren die wesentlichen Bausteine in der Erkennung von wahrscheinlich schweren COVID-19-Verläufen.

Disclosure Statement

Es bestehen keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Wissenstransfer.

Kontaktadresse: Prof. Dr. Stefan Krüger, Florence-Nightingale-Krankenhaus, Klinik für Pneumologie, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Kreuzbergstraße 79, 40489 Düsseldorf, Deutschland, kruegerst@kaiserwerther-diakonie.de