

Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden?

Kernaussagen:

- Schwere Verläufe mit einem Hyperinflammationssyndrom sind insgesamt zwar selten, aber mit einer hohen Mortalität assoziiert.
- Eine COVID-19-Infektion kann mehrere Erkrankungsphasen durchlaufen (frühe Infektion mit hoher Virusreplikation, pulmonalvaskuläre Erkrankung, hyperinflammatorische Phase).
- In der späten, hyperinflammatorischen Erkrankungsphase (Phase III) stehen immunologische Prozesse im Vordergrund, die Virusreplikation ist meist nicht mehr nachweisbar. In dieser Phase stellen antiinflammatorische Medikamente wie systemische Glukokortikoide eine Therapieoption dar.
- Für die Zuordnung der einzelnen Erkrankungsphasen können neben dem klinischen Verlauf Laborparameter wie Lymphozytenzahl, CRP, IL-6 und Ferritin herangezogen werden. Prädiktoren für einen schweren Verlauf scheinen eine Lymphozytopenie mit erhöhtem Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) sowie eine Erhöhung der Entzündungsmediatoren wie CRP, IL-6 und Ferritin zu sein.
- Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich in der späten Erkrankungsphase ein Hyperinflammationssyndrom, das an eine sekundäre Virus-getriggerte Hämophagozytische Lymphohistiozytose (sHLH) erinnert.
- In der späten Phase sollte bei überdurchschnittlicher Erhöhung des Serumferritins beim fiebernden und zytopenen Patienten immer an eine sHLH gedacht werden. Zur Detektion sollte eine regelmäßige Bestimmung des Serumferritins erfolgen.
- Zur Diagnosestellung der sHLH können der HScore sowie die diagnostischen Kriterien der HLH gemäß der pädiatrischen HLH-Study Group der Histiocyte Society herangezogen werden (HLH-2004-Kriterien, von denen 5 erfüllt sein müssen: Fieber, Splenomegalie, Zytopenie ≥ 2 Zellreihen, Hyperferritinämie, erhöhter sIL-2R, Hypertriglyceridämie und/oder Hypofibrinogenämie, NK-Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar, ggf. Hämophagozytose im Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten).

Kernaussagen:

- Eine anhaltende Verminderung der peripheren Lymphozytenzahl ist mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer sekundären bakteriellen bzw. mykotischen Infektion verbunden.
- Regelmäßiges Monitoring (Aufnahme und im Verlauf) von Differential-Blutbild, CRP, IL-6, Procalcitonin bzw. Serumferritin ist empfehlenswert.
- Daten der RECOVERY-Studie zeigen einen mortalitätssenkenden Effekt durch eine Therapie mit Dexamethason bei beatmeten COVID-19-Patienten.
- Bei Patienten ohne Atmungsunterstützung (insbesondere ohne Sauerstofftherapie) besteht weiterhin keine Indikation für eine Therapie mit Dexamethason. Nach Ergebnissen der RECOVERY-Studie könnte hier sogar ein nachteiliger Effekt mit Erhöhung der Mortalität vorliegen.
- Liegt eine sekundäre Virus-getriggerte Hämophagozytische Lymphohistiozytose (sHLH) vor, kann eine immunmodulatorische Therapie mit Glukokortikoiden bzw. Immunglobulinen (Dosierungsschema s.u.) und Anti IL-1 (Anakinra) erwogen werden.
- Eine antiinflammatorische Therapie mit Anti IL-6, Anti IL-1 bzw. Ruxolitinib ist derzeit nicht etabliert, sollte möglichst im Rahmen von kontrollierten Studien erfolgen und bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Dieses Dokument umfasst praktische Beobachtungen der Autoren im Umgang mit COVID-19-Erkrankten und Hinweise aus der Literatur. Die Autoren möchten Ihre persönlichen Erkenntnisse daraus für den Erfahrungsaustausch mit anderen Klinikern und Klinikern zur Verfügung stellen. Für verschiedene Teilaspekte gibt es bislang keine hinreichende Evidenzgrundlage. Neu publizierte Daten fließen in regelmäßige Aktualisierungen mit ein.

Weiterführende Informationen finden sich in den *Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*, erstellt von STAKOB, DGPI, DGI und DGP unter www.rki.de/covid-19-therapie.

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 27.07.2020; DOI 10.25646/7037

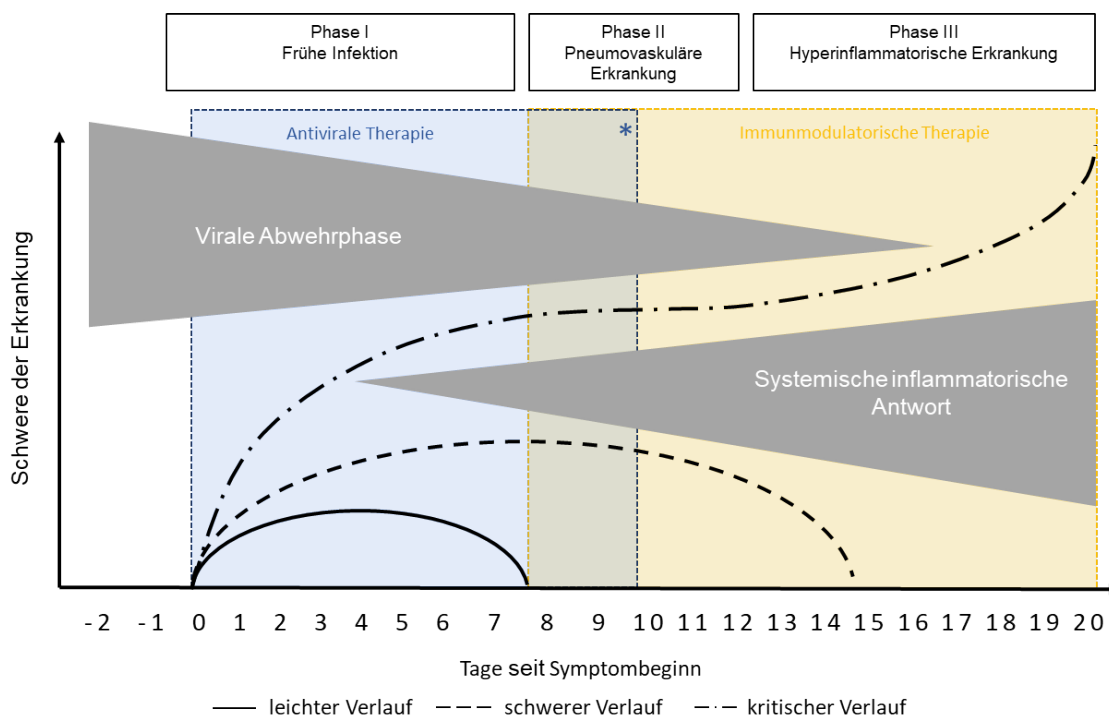
Beobachtung:

Einige Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion zeigen 8-15 Tage nach Beginn der Erkrankung bzw. wenige Stunden bis Tage nach stationärer Aufnahme eine plötzliche klinische Verschlechterung, teilweise auch mit Multiorganversagen. Laborchemisch zeigt sich häufig eine Lymphozytopenie sowie hohe Entzündungsmediatoren wie CRP und IL-6, in Einzelfällen mit extrem hohen Ferritinwerten. Histopathologisch kommt es vorwiegend zu einer Lymphozyten-Infiltration der Lunge. Möglicherweise steht pathophysiologisch in der späten Erkrankungsphase mehr die überschießende Immunantwort und weniger das Virus selbst im Vordergrund. Aufgrund eigener Beobachtungen von schweren Entzündungsreaktionen bei einer COVID-19-Pneumonie sollte eine allgemein erhöhte Vigilanz hinsichtlich einer sekundären Virus-getriggerten Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (sHLH) bei schwer verlaufenden Krankheitsbildern bestehen. Nach eigenen Erkenntnissen sind schwere Verläufe mit einem Hyperinflammationssyndrom insgesamt selten, jedoch mit einer hohen Mortalität assoziiert.

Hyperinflammatorische Erkrankungen bieten das unspezifische klinische Bild einer intermittierenden, oder auch persistierenden systemischen Entzündung und unterscheiden sich klinisch kaum von einer Sepsis [1]. Patienten mit Hyperinflammationssyndrom leiden meist an persistierendem Fieber unklarer Genese und variablen Organmanifestationen wie Knochenmarksdepression, Splenomegalie, Hepatitis, sowie pulmonale und cerebrale Manifestation. Die Trennung einer schwer verlaufenden Infektion von einer inadäquat überschießenden Inflammation ist schwierig und klinisch häufig nicht sicher möglich.

Siddiqi et al. teilen den klinischen Verlauf einer COVID-19-Infektion in drei Phasen ein [2]. Die erste Phase (frühe Infektion) ist gekennzeichnet durch eine Virusvermehrung mit Fieber und trockenem Husten, welches innerhalb weniger Tage abklingt. Die zweite klinische Phase (pneumovaskuläre Erkrankung) ist mit hohem Fieber, Hypoxämie und dem Fortschreiten zu Pneumonie-ähnlichen Symptomen verbunden, obwohl die Virustiter gegen Ende dieser Phase abnehmen. Bei 20-25 % kam es zu einem schweren Verlauf, in 6-7 % zu einem ARDS [3]. Aufgrund eines Rückgangs der Virustiter mit erhöhten Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen wird angenommen, dass bei einigen schwerkranken Patienten die dritte Phase (Hyperinflammation) auf eine übermäßige Entzündungsreaktion zurückzuführen ist. Die genaue Inzidenz einer Hyperinflammation bei COVID-19 ist unbekannt, da es zum aktuellen Zeitpunkt keine prospektiven Studien gibt, die diese Fragestellung adressieren. Zu einer klinischen Verschlechterung kommt es meist 8-15 Tage nach Symptombeginn, wobei sowohl eine bakterielle bzw. mykotische Superinfektion als auch ein Übergang in die hyperinflammatorische Phase möglich sind [4, 5]. Die klinische Differenzierung dieser nicht selten auch parallel ablaufenden Phasen ist komplex. Für die Zuordnung der einzelnen Erkrankungsphasen können Laborparameter wie Lymphozytenzahl, CRP, IL-6 und Ferritin herangezogen werden. Prädiktoren für einen schweren Verlauf (Phase III) scheinen eine Lymphozytopenie bzw. eine erhöhte Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) sowie eine Erhöhung der Entzündungsmediatoren wie CRP, IL-6 und Ferritin zu sein [6-11]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie konnte 13 Tage nach Symptombeginn ein Anstieg des Serumferritins, des IL-6 und CRP als Surrogatparameter für eine mögliche Hyperinflammation beobachtet werden [4]. Der mediane Todeszeitpunkt lag bei 19 Tagen nach Symptombeginn [4] bzw. nach 14 und 22 Tagen [7]. In der späten, hyperinflammatorischen Erkrankungsphase (Phase III) stehen immunologische Prozesse im Vordergrund, die Virusreplikation ist meist nicht mehr nachweisbar. Dies lässt vermuten, dass die Wirksamkeit aber auch die unerwünschten Nebenwirkungen einer antiinflammatorischen Therapie mit beispielweise systemischen Glukokortikoiden vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängt.

Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten
– Hinweise von Klinikern für Kliniker –



* Bei Immunsupprimierten oder in Ausnahmesituationen (wenn z.B. ein quantitativer Nachweis einer relevanten Viruslast vorliegt) ist eine antivirale Therapie auch nach dem Tag 10 nach Symptombeginn bzw. in den späteren Erkrankungsphasen als Einzelfallentscheidung zu diskutieren (siehe Praxisbericht „Zeitpunkt einer antiviralen Therapie bei COVID-19 unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN.html)

Abbildung 1: Klinische Verläufe einer COVID-19-Erkrankung

Quelle: Modifiziert nach H. K. Siddiqi and M. R. Mehra, "COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal" (in eng), J Heart Lung Transplant, vol. 39, no. 5, pp. 405-407, 05 2020, doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

Phase I - Frühe Infektion:

Die Einschleusung des COVID-19-Virus in die Wirtszelle des alveolaren Epithels erfolgt mithilfe des Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE2) und TMPRSS2 (zelluläre Protease). ACE2 dient als Rezeptor und ist in der Schleimhaut des Rachens und der Lunge in unterschiedlicher Dichte vorhanden. Neben einer hohen pulmonalen Expression des ACE2-Rezeptors wird dieser ebenfalls in Herz, Ileum, Niere und Blase exprimiert [12, 13]. COVID-19 bindet mit Hilfe des Spike-Proteins (über die S1-Untereinheit) an den ACE2-Rezeptor und dringt in die Wirtszelle ein. Die zelluläre Protease TMPRSS2 aktiviert hierfür das virale Spike-Protein durch proteolytische Spaltung in eine S1- und eine S2-Untereinheit (sog. S-Protein-Priming), sodass die virale Membran mit der Zellmembran des Wirts verschmilzt und das Virus in die Zelle aufgenommen wird. Durch intrazelluläre Replikation, Ausschleusung und Untergang der Wirtszelle kommt es zur Virusvermehrung und einer lokalisierten Entzündungsreaktion.

Phase II - Pneumovaskuläre Erkrankung:

Gelangt das Virus vom Rachen in die tiefen Atemwege, beginnt durch Virusreplikation in der Lunge die pulmonale Erkrankung. In der frühen Erkrankungsphase können im Rahmen der Entzündung des Lungenparenchyms radiologisch beidseitige, subpleural gelegene entzündliche Flüssigkeitseinlagerungen (Milchglasverdichtung) beobachtet werden (siehe Abb. 2) [14]. Innerhalb von 1 bis 3 Wochen kann bei einem Teil der Erkrankten im weiteren Verlauf eine

zunehmende Verdichtung im Sinne von Konsolidierungen beobachtet werden, welche zu einer Erhöhung des radiologisch gemessenen Lungengewichts führt [15]. Eine zusätzliche bakterielle Superinfektion ist hierbei nicht sicher auszuschließen. Durch Aktivierung sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems kommt es zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen. Die meisten Infektionen werden in diesem Stadium immunologisch kontrolliert. Bei einigen Patienten scheint es jedoch zu einer unkontrollierten Ausschüttung dieser Zytokine zu kommen, sodass sich ein Zytokinsturm mit fulminanter Entzündungsreaktion entwickelt und die späte (hyperinflammatorische) Phase eingeleitet wird, die zu Veränderungen des Gerinnungssystems und Multiorganversagen führen kann. In Untersuchungen konnte ein Endothelschaden der Blutgefäße beobachtet werden, einen Konsens über die pathophysiologischen Mechanismen (beispielsweise virale Infektion des Endothels oder immunvermittelte endotheliale Dysfunktion) gibt es aktuell jedoch nicht. Die Arbeitsgruppe um Varga et al. konnte zeigen, dass es in den Blutgefäßen von Herz, Niere und Darm zu einer Endotheliitis und Apoptose einzelner Endothelien gekommen war [16]. In der Lunge konnte ebenfalls pathologische Veränderungen im Bereich des vaskulären Strombetts beobachtet werden. Neben einer schweren endothelialen Schädigung zeigten sich Gefäßthrombosen mit Verschluss der Alevorlarkapillaren und Mikroangiopathie sowie eine Form der Neoangiogenese (intussuszeptive Angiogenese) [17].

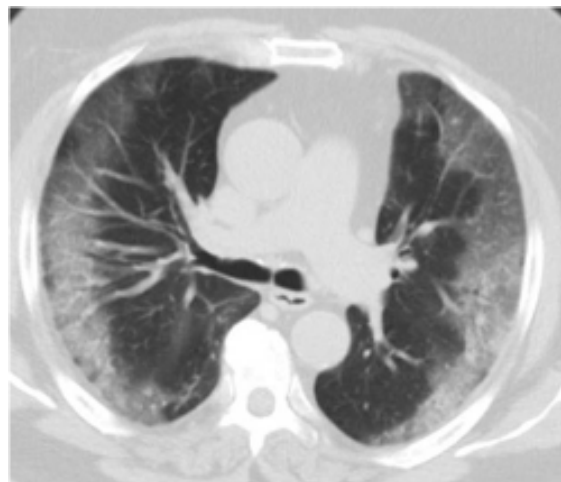


Abbildung 2: CT-Thorax in der frühen pulmonalen Erkrankungsphase mit beidseitigen, subpleural gelegenen entzündlichen Flüssigkeitseinlagerungen (Milchglasverdichtung).

Phase III - Hyperinflammatorische Phase:

Bei Patienten mit schwerer Erkrankung wurde über erhöhte Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen berichtet, darunter Interleukin (IL)-6, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) [5, 18]. Jüngste Studien zeigen, dass die Lymphozytenzahlen im Blut vermindert waren und die Zytokinpiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierten. Patienten, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten, wiesen höher Werte auf [5]. Es wird vermutet, dass die verzögerte, aber exzessive Produktion dieser Zytokine und Chemokine eine dysregulierte Immunantwort auf eine COVID-19-Infektion auslöst.

Eine progrediente **Lymphozytopenie** ist ein prognostischer Marker für einen schweren Verlauf bei Patienten mit COVID-19. Eine niedrige Lymphozytenzahl wird auch bei anderen viralen Infekten wie einer SARS- oder MERS-Infektion beschrieben [19, 20]. Eine Lymphozytopenie liegt bei einer Verminderung der absoluten Lymphozytenzahl im Blut $< 1000 /\mu\text{l}$ vor (absolute

Lymphozytopenie) bzw. bei einer Leukozytopenie mit einem Lymphozytenanteil unter 20 % (relative Lymphozytopenie). Nach bisherigen Beobachtungen kann bereits bei Diagnosestellung in der frühen COVID-Krankheitsphasen eine Lymphozytopenie vorliegen [14]. Höhere Raten an Lymphozytopenien fanden sich in retrospektiven Beobachtungsstudien vorwiegend bei intensivpflichtigen Patienten in der späteren Erkrankungsphase mit schlechtem Outcome. Wang et al. berichten bei 70,3 % der intensivmedizinischen Patienten von einer Lymphozytopenie, welche bei Verstorbenen persistierend niedrig waren. Intensivpatienten, die eine COVID-19-Infektion nicht überlebt haben, wiesen durchschnittliche Werte von 600 / μ l (400-700 / μ l) (vs. Überlebende 1000 / μ l (800-1400 / μ l, ($p < 0,001$)) auf [6]. In der Analyse von Zhou et al. kam eine Lymphozytenzahl unterhalb von 800 / μ l häufiger bei Verstorbenen vor (76 % vs. 26 %, $p < 0,0001$) [4]. Betrachtet man die Subpopulationen der Lymphozyten genauer, zeigt sich bei COVID-19-Patienten serologisch eine verminderte CD4+ und CD8+-T-Zell-Zahl [21], wobei alle intensivmedizinisch behandelten Patienten niedrige CD4+-T-Zellen aufwiesen [18]. Darüber hinaus waren die TNF- α - und IL-6-Konzentrationen negativ mit den T-Zell-, CD4+ und CD8+-Zahlen korreliert [22]. In immunhistologischen Aufarbeitungen von COVID-19-infizierten Lungen im Rahmen von Autopsien zeigten sich zelluläre Infiltrate, wobei Lymphozyten der vorherrschende Zelltyp waren [23-25] [17]. Setzt man die Lymphozytenzahl ins Verhältnis zu den neutrophilen Granulozyten (Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR)) war eine Erhöhung $\geq 3,3$ ebenfalls prädiktiv für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion [11]. Eine anhaltende und schwere Verminderung der peripheren Lymphozytenzahl ist im Allgemeinen mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer sekundären bakteriellen oder mykotischen Infektion verbunden. Eigenen Erfahrungen zeigen bei intensivmedizinisch versorgten Patienten laborchemisch neben einer Lymphozytopenie eine unspezifische Erhöhung des CRP und IL-6 meist ohne Nachweis von infektiösen Erregern.

Eine Erhöhung des **C-reaktiven Proteins (CRP)** kann im Rahmen von Entzündungsreaktionen (= Akute-Phase-Protein), Infektionen oder Gewebeschaden auftreten. Prädiktiv für einen schweren und komplizierten Verlauf bei COVID-19 waren CRP-Werte $> 41,8$ mg/l [8]. In der Analyse von Ruan et al. zeigten Verstorbene im Vergleich zu Überlebenden höhere CRP- (126,6 mg/l vs. 34,1 mg/l, $p < 0,001$) und IL-6-Werte (1140 pg/ml vs. 689 pg/ml, $p < 0,001$) [7].

Interleukin (IL)-6 gehört zu den proinflammatorischen Interleukinen und stellt einen Vermittler zwischen unspezifischem (angeborenem) und spezifischem (adaptivem) Immunsystem dar und spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen. Bei schweren systemischen Infektionen können Werte über 1000 pg/ml beobachtet werden. In der Untersuchung von Liu et al. waren bereits Werte $> 32,1$ pg/ml hinweisgebend für einen schweren Verlauf [8]. Qin et al. beschreiben bei 286 schwer erkrankten COVID-19-Patienten einen medianen IL-6 Wert von 25,2 pg/ml (IQR 9,5-54,5) (vs. leicht erkrankte 13,3 pg/ml (IQR 3,9-41,1)) [18]. In anderen Beobachtungsstudien konnten bei COVID-19-Infektion mit schwerem Verlauf ähnliche Werte gemessen werden: 11,0 pg/ml (IQR 7,5-14,4) bei 54 Patienten [4] und 6,98 pg/ml (IQR 5,46-9,02) bei 84 Patienten [26]. Vergleicht man die Werte mit früheren ARDS-Kohorten, so waren die IL-6-Werte in früheren Studien deutlich höher [27]. Die SAILS-Studie berichtet bei 277 Patienten Werte von 1618,4 pg/ml (517,2-3205,3) (vs. Hypoinflammation 281,7 pg/ml (IQR 115-600) bei 468 Patienten) [28].

Seltener und meistens geringer ausgeprägt ist eine **Procalcitonin**-Erhöhung zu beobachten, die ansonsten für eine bakterielle Infektion hinweisgebend sein kann. Die Häufigkeit von Superinfektionen bei einer COVID-19-Infektion liegt in chinesischen Studien bei 0 bis 33 %, scheint aber geringer als bei Influenza oder SARS-1 zu sein [29, 30].

Für Entzündungsparameter wie CRP, IL-6 und PCT ist bei COVID-19 zwar eine prognostische Bedeutung beschrieben, diese Laborparameter sind jedoch unspezifisch und können sowohl im Rahmen einer Superinfektion erhöht sein als auch bei einer schweren Entzündungsreaktion mit einer Hyperinflammation vorkommen.

Darüber hinaus kann bei Patienten mit COVID-19 eine Erhöhung des **Serumferritins** als ein prognostischer Marker für einen schweren Verlauf herangezogen werden und auf den Übergang in eine hyperinflammatorische Phase hindeuten. Li et al. beobachten bei 81,7 % (116 von 142 Patienten) der schwer erkrankten Patienten Ferritinwerte > 500 ng/ml [9]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie war ein Ferritin-Wert > 300 ng/ml mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Odds Ratio: 9,10 (95 % CI 2,04-40,58, $p = 0,0038$). Persistierend höhere Ferritinwerte finden sich bei verstorbenen Patienten (Median Verstorbene 1435,3 $\mu\text{g/ml}$ vs. Überlebende 503,2 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$) und sind parallel mit höheren IL-6-Werte vergesellschaftet [4]. In einer Metaanalyse wiesen Patienten, die an einer COVID-19-Infektion verstarben, durchschnittliche Werte von 1409,34 ng/ml (CI 990,9-82778 ng/ml) (vs. Überlebende 625,1 ng/ml (CI 336,72-913,47 ng/ml), $p < 0,001$) auf [10]. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf, so imponiert in der Analyse von Zhou et al. ab Tag 13 ein deutlicher Ferritinanstieg in der Verstorbenen-Gruppe einhergehend mit einem Anstieg von IL-6, LDH und der D-Dimere [4].

Einzelfallbeschreibungen unserer Arbeitsgruppe zeigen weitaus höhere Serumferritinwerte, die den Grenzwert einer Akuten- Phase-Reaktion deutlich überschreiten (≥ 500 $\mu\text{g/l}$). Ein Teil der Patienten entwickelt so in der späten Erkrankungsphase (Phase III) ein klinisches Bild, das an eine sekundäre Virus-getriggerte Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (sHLH) erinnert.

Die sHLH ist ein Hyperinflammationssyndrom, das aufgrund der Ähnlichkeit zur Sepsis schwer erkennbar und dessen Abgrenzbarkeit von anderen Erkrankungen komplex ist. Aufgrund des unspezifischen klinisches Bildes bleibt die sHLH auf der Intensivstation oftmals unerkannt [31]. Eine möglicherweise verzögerte Diagnosestellung führt zu einem progredienten und irreversiblen Multiorganversagen und bedingt die bei der unbehandelten sHLH hohe Mortalität [32]. Bei Erwachsenen wird die sHLH am häufigsten durch Virusinfektionen ausgelöst und tritt in einer retrospektiven Studie bei 0,63 % der intensivmedizinisch versorgten Patienten bzw. bei 1,52 % der Hyperferritinämien auf Intensivstation (≥ 500 ng/ml) auf [33]. Durch eine Überaktivierung von Immunzellen erfolgt eine exzessive Sekretion von Zytokinen, dem sogenannten Zytokinsturm. In Folge des Zytokinsturms und der Gewebsinfiltration mit aktivierten Lymphozyten und Makrophagen kommt es zu zerebraler, pulmonaler, hepatischer oder renaler Funktionseinschränkung mit Entwicklung eines Multiorganversagens [34]. Hinweise auf das Vorliegen einer sHLH sind Fieber, Zytopenie und hohe Ferritinwerte, eine Spleno- oder Hepatomegalie kann ebenfalls vorhanden sein [34]. Ferritin ist hierbei ein wichtiger Biomarker, der schnell verfügbar ist und auch bei COVID-19 Patienten auf Intensivstation bestimmt werden sollte. Ein Grenzwert wird kontrovers diskutiert: In einer retrospektiven Studie war ein Ferritinwert von 9,083 $\mu\text{g/l}$ für die Diagnose einer HLH > 90 % sensitiv und spezifisch [35]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Ferritinerhöhung beispielsweise auch im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion (= Akute-Phase-Protein) auftreten kann. Hämolyse oder Lebersversagen können ebenfalls hohe Ferritinwerte verursachen [36]. Zur Diagnosestellung muss das klinische Gesamtbild beurteilt werden und fünf von acht HLH-2004-Kriterien (siehe unten) erfüllt sein. Darüber hinaus kann bei unklarer Situation der HScore (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) unterstützend herangezogen werden. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer spezifischen antiinflammatorischen Therapie stellt einen entscheidenden Überlebensvorteil dar.

Erkenntnis:

Ein Differentialblutbild (Bestimmung der Lymphozytenzahl) wird bei Aufnahme und im Verlauf empfohlen. Falls Fieber beim schwerkranken Patienten auftritt, muss daran gedacht werden, dass eine sekundäre Infektion bakterieller oder mykotischer Genese vorliegen könnte. Es sollten eine konsequente Infektionsdiagnostik mittels CRP, Procalcitonin sowie mikrobiologischer Erregerdiagnostik erfolgen. Patienten sollten fortlaufend adäquat überwacht werden, inklusive serologischem und bildgebendem Screening auf Mykosen und bakterielle Superinfektionen, ggf. mittels Bronchoskopie und BAL sowie repetitive Blutkulturen.

Als Hinweis auf ein Hyperinflammationssyndrom (sHLH) sollten regelmäßige Bestimmungen des Serumferritins erfolgen. Zur Diagnosestellung muss das klinische Gesamtbild beurteilt werden und fünf von acht HLH-2004-Kriterien (siehe unten) erfüllt sein [34]. Darüber hinaus kann bei unklarer Situation der HScore unterstützend herangezogen werden.

Tabelle 1: HLH-2004-Kriterien: mindestens 5 von 8 Kriterien müssen zur Diagnosestellung erfüllt sein.

Gemäß der pädiatrischen HLH-Study Group der Histiocyte Society [37].

Kriterium	Anmerkung
Fieber Splénomegalie	
Zytopenie ≥ 2 Zellreihen	Hämoglobin < 90 g/l Thrombozyten $< 100 \times 10^9$ /l Neutrophile Granulozyten $< 1 \times 10^9$ /l
Hypertriglyceridämie und / oder Hypofibrinogenämie	Triglyceride (nüchtern) ≥ 3 mmol/l (265 mg/dl) Fibrinogen < 1.5 g/l
Hyperferritinämie	Ferritin ≥ 500 ng/ml
Löslicher CD25 (löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R)) erhöht	sCD25 ≥ 2.400 U/ml
NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar Hämophygozytose im Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten	

Der HScore kann als Online-Kalkulator genutzt werden (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) und gibt unter Berücksichtigung der diagnostischen Wertigkeit des Schweregrads der einzelnen Laborparameter die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HLH an [38].

Tabelle 1: HScore (Online-Kalkulator)

Kriterium		Scorepunkte
Immunsuppression	nein ja	0 18

Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten
– Hinweise von Klinikern für Kliniker –

Körpertemperatur (°C)	< 38,4 38,4-39,4 > 39,4	0 33 49
Hepato-/Splénomegalie	nein Hepatomegalie oder Splénomegalie Hepatomegalie und Splénomegalie	0 23 38
Zytopenie (Hämoglobin < 9,2 g/l, Leukozyten $\leq 5 \times 10^9$ /l, Thrombozyten $\leq 110 \times 10^9$ /l)	1 Zellreihe 2 Zellreihen 3 Zellreihen	0 24 34
Ferritin (ng/ml)	< 2000 2000-6000 > 6000	0 35 50
Triglyceride (mmol/l)	< 1,5 1,5-4 > 4	0 44 64
Fibrinogen (g/l)	> 2,5 $\leq 5,5$	0 30
Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) (U/l)	< 30 ≥ 30	0 19
Hämophagozytose im Knochenmark	nein ja	0 35

Medikamentöse Therapie auf Intensivstation:

Patienten mit schwer verlaufender COVID-19-Infektion können, wie oben dargestellt, in der Spätphase der Erkrankung eine überschießende inflammatorische Immunantwort entwickeln. Daher erscheint eine Neutralisierung der proinflammatorischen Zytokine bzw. eine immunmodulatorische Behandlung beispielsweise mit systemischen Glukokortikoiden bzw. Tocilizumab (monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin (IL)-6 Rezeptor), Anakinra (IL-1-Rezeptorantagonist) oder Ruxolitinib (selektiver Tyrosinkinaseinhibitor der Janus-assoziierten Kinasen (JAKs) JAK1 und JAK2) als Therapieoption vorstellbar. Eine antiinflammatorische Therapie mit Anti-IL-6, Anti-IL-1 oder Tyrosinkinaseinhibitoren ist derzeit nicht etabliert und bleibt eine Einzelfallentscheidung. Der Einsatz außerhalb klinischer Studien wird nicht empfohlen. Die Erkenntnisse zum Erkrankungsverlauf bei COVID-19 zeigen, dass der optimale Zeitpunkt einer immunmodulatorischen Therapie Auswirkungen auf die Wirksamkeit haben könnte. Eine sorgfältige Abwägung von individuellem Nutzen und Risiken, insbesondere eine regelmäßige und aktive systematische Suche nach unerwünschten Wirkungen und eine regelmäßige Prüfung gleichwertiger Alternativen sind obligatorisch.

Kortikosteroid-Therapie

Eine adjuvante Therapie mit Glukokortikoiden bei kritisch kranken Patienten wird seit langem kontrovers beurteilt. Beim septischen Schock wird eine Hydrocortison-Therapie aufgrund der relativen Nebenniereninsuffizienz im Schock verabreicht. Beim ARDS ist die antiinflammatorische Wirkung mit Hemmung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren von zentraler Bedeutung. Glukokortikoide können die Zytokinfreisetzung modulieren und so die überschießende systemische Entzündungsreaktion, die beim COVID-19-assoziierten ARDS auftreten kann, abschwächen.

Die Fragestellung der Wirksamkeit und Sicherheit von niedrigdosierten Steroiden bei der Behandlung des ARDS wurde von mehreren randomisierten kontrollierten Studien adressiert. Die multizentrische, randomisiert-kontrollierte DEXA-ARDS-Studie untersuchte den Effekt von Dexamethason bei Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS (definiert durch $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \leq$

200 mmHg, PEEP > 10 mmHg, FiO₂ > 0,5) und lungenprotektiver Beatmung. 139 Patienten erhielten für 5 Tage einmal täglich 20 mg Dexamethason, gefolgt von einer Dosisreduktion auf einmal täglich 10 mg für weitere 5 Tage. 138 Patienten wurden der Kontrollgruppe mit standard-of-care zugewiesen. Villar et al. konnte zeigen, dass die Beatmungsdauer und die Sterblichkeit in der Interventionsgruppe verringert werden konnte (15 % Erhöhung der 60-Tage-Überlebensrate) [39].

Bei einer COVID-19-Infektion sollten systemische Glukokortikoide nicht routinemäßig in der Frühphase ohne Atemunterstützung eingesetzt werden, da bisherige Daten bei SARS- und MERS-Infektion einen nachteiligen Effekt beschreiben [40, 41] Möglicherweise begünstigt eine Steroidtherapie in der Frühphase von COVID-19 das „viral shedding“, prolongiert den Krankheitsverlauf [42] und kann opportunistische Pilzinfektionen begünstigen. Allerdings deuten Beobachtungsdaten aus China auf einen möglichen Behandlungsvorteil durch eine Therapie mit Methylprednisolon bei COVID-19-Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) hin [26, 43].

Neueste Daten aus England zeigen jedoch erstmalig in der bisher größten randomisierten Studie (RECOVERY) mit 6425 Patienten durch die einmal tägliche Gabe von 6mg Dexamethason einen mortalitätssenkenden Effekt [44]. Von 11303 rekrutierten Patienten erhielten 2104 Patienten für bis zu zehn Tage (im Median sieben) einmal täglich 6 mg Dexamethason per os oder intravenös und wurden mit 4321 an COVID-19-erkrankten Personen mit Standardtherapie verglichen. 16 % der Patienten waren bei Einschluss invasiv beatmet (einschließlich extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)), 60 % unter Sauerstofftherapie und 24 % ohne eine dieser Therapien. Erste Symptome traten im Median acht bis neun Tage vor Randomisierung auf. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen definiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität mit 22,9 % unter Dexamethason niedriger war als unter Standardtherapie (25,7 %; Risk Ratio (RR) 0,83; 95 %-Konfidenzintervall (CI) 0,75-0,93, p < 0,001). Dieser Effekt war in der Gruppe der Patienten mit invasiver Beatmung und einer bei Einschluss vorliegenden Krankheitsdauer von mehr als 7 Tagen am stärksten ausgeprägt. In der Gruppe der Patienten mit Sauerstoff-Therapie oder nicht-invasiver Beatmung war der Effekt weniger ausgeprägt, jedoch konnte auch hier eine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden. So konnte die Sterblichkeit bei Patienten mit invasiver Beatmung mit 29,3 % gegenüber 41,4 % (RR 0,64; 95 % CI 0,51-0,81) stärker gesenkt werden als bei Patienten unter Sauerstofftherapie ohne invasive Beatmung (23,3 % vs. 26,2 %; RR 0,82; 95 % CI 0,72-0,94). In der Gruppe der Patienten ohne Sauerstoff-Therapie zeigte sich kein Benefit, die Mortalität nahm sogar zu (17,8 % vs. 14,0 %; RR 1,19; 95 % CI 0,91-1,55). Erkrankte mit einer Krankheitsdauer von mehr als 7 Tagen profitierten hinsichtlich der Sterblichkeit mehr (> 7 Tage: 17,9 % vs. 24,1 %; RR 0,69; 95 % CI 0,59-0,80; ≤ 7 Tage: 29,4 % vs. 27,8 %; RR 1,01; 95 % CI 0,87-1,17; p < 0,001). Darüber hinaus haben invasiv beatmete Patienten schon länger Symptome als Patienten unter bzw. ohne Sauerstofftherapie (im Median 13 Tage vs. 9 bzw. 6 Tage). Dies lässt die Hypothese aufstellen, dass eine Kortikosteroidtherapie auf eine erst im späteren Verlauf der Erkrankung einsetzende organschädigende Entzündungsreaktion abzielt.

In Großbritannien wurde bereits nach der Veröffentlichung der Vorab-Daten ohne Peer-Review empfohlen, Dexamethason für hospitalisierte Erwachsene mit vermuteter oder bestätigter COVID-19-Erkrankung unter Sauerstofftherapie, Beatmung oder ECMO in Betracht zu ziehen [45].

Aufgrund von Limitationen im Studiendesign, in der Erfassung der klinischen Parameter (klinischer Schweregrad) und fehlender Vorgaben zum Management der respiratorischen Insuffizienz ist eine abschließende Bewertung der Studie erschwert. **Trotzdem halten die Autoren eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit invasiver Beatmung oder Sauerstoff-Therapie mit einer Krankheitsdauer von mindestens 7 Tagen für indiziert.** Bei Patienten ohne Atmungsunterstützung sehen die Autoren entsprechend der aktuellen Datenlagen weiterhin

keine Indikation für eine Therapie mit Dexamethason. Entsprechend der Auswertungen könnte bei dieser Patientengruppe sogar ein nachteiliger Effekt mit Erhöhung der Mortalität vorliegen. **Angelehnt an die Daten empfehlen wir bei hospitalisierten Erwachsenen unter Sauerstofftherapie oder invasiver Beatmung und einer Krankheitsdauer von mehr als 7 Tagen eine einmal tägliche intravenöse Gabe von 6mg Dexamethason für 10 Tage in Erwägung zu ziehen.** Aussagen über unerwünschte Ereignisse und Nutzen in Subgruppen können aktuell noch nicht gemacht werden und müssen weiter untersucht werden. Es sollte jedoch ein spezielles Augenmerk auf Pilzinfektionen gelegt werden.

Therapie der HLH

Die Autoren vertreten die Meinung, dass eine frühzeitige Einleitung einer dreifachen immunsuppressiven Therapie, bestehend aus Glukokortikoiden, Immunglobulinen und Anakinra (IL-1-Rezeptorantagonist), beim kritisch kranken COVID-19 Patienten mit der Diagnose einer HLH und Hochrisikokonstellation erstrebenswert und überlebensentscheidend sein könnte. Eigene Beobachtungen zeigen bei durch COVID-19 Infektion getriggerten sHLH fulminante Verläufe mit irreversiblen Multiorganversagen und häufig letalem Ausgang, weshalb eine dreifache Immunsuppression gerechtfertigt erscheint. Die Verantwortung für die Anwendung liegt beim behandelnden Arzt und erfordert ein besonders hohes Maß an Sorgfalt. Eine sorgfältige Abwägung von individuellem Nutzen und Risiken, insbesondere eine konsequente Überwachung von unerwünschten Wirkungen ist obligatorisch.

Liegt eine sekundäre Virus-getriggerte Hämophagozytische Lymphohistiozytose (sHLH) vor, ist eine immunmodulatorische Therapie mit Glukokortikoiden in erhöhter Dosis indiziert. Ein Vorschlag für das Therapieschema mit **Dexamethason** ist in der unten aufgeführten Abbildung dargestellt [34]. Neben Glukokortikoiden sind bei schweren Fällen Immunglobuline Bestandteil der Therapie der HLH bei Erwachsenen [37]. Es wird eine über 3 Tage verteilte Gabe von 1-1,6 g/kgKG **polyvalenten Immunglobulinen** empfohlen [34]. Fallberichte zeigen ebenfalls eine erfolgreiche Therapie durch eine Therapie mittels Dexamethason, Immunglobuline und Anakinra [46].

Anakinra (Handelsname: Kineret®), ein rekombinant hergestellter Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA), ist ein natürlicher IL-1-Inhibitor, der die proinflammatorische Aktivität des IL-1 durch kompetitive Bindung an den IL-1-Rezeptor neutralisiert. Die Zulassung erfolgte zunächst für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis und wurde für weitere seltene Krankheitsbilder (wie autoinflammatorische periodische Fiebersyndrome, Cryopyrin-Assoziierten-Periodischen-Syndrome (CAPS), familiäres Mittelmeerfieber und Still-Syndrom) erweitert. Bei Sepsis-Patienten mit Zeichen einer HLH konnte in einer Posthoc-Subgruppenanalyse einer interventionellen Sepsis-Studie durch eine gegen IL-1-gerichtete Therapie mit **Anakinra** die Mortalität um 47 % gesenkt werden [47].

Im Rahmen einer COVID-19-Infektion sollte Anakinra nicht routinemäßig eingesetzt werden. Die Autoren vertreten die Meinung, dass ein Einsatz außerhalb von klinischen Studien nur in Ausnahmesituationen bei schwerstkranken Patienten mit sHLH gerechtfertigt sein könnte. In solchen Situationen wird eine infektiologische Beratung empfohlen. Diese kann z.B. über die Autoren dieses Artikels über covriin@rki.de, oder das nächstgelegene Universitätsklinikum, infektiologisches Zentrum (www.dgi-net.de) oder STAKOB-Behandlungszentrum (www.rki.de/stakob) erfolgen.

Anakinra ist in einer Formulierung als Injektionslösung in einer graduierten Fertigspritze (100 mg/ 0,67 ml) zugänglich. Die Fertigspritzen mit dem fertigen Konzentrat sollen im Kühlschrank (2-8 °C) aufbewahrt und durch die Verpackung vor Licht geschützt werden. Sobald eine Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen worden ist und Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreicht hat, muss sie entweder innerhalb von 12 Stunden verwendet oder verworfen werden. In

Europa und den USA ist nur die subcutane Gabe zugelassen [48]. Die subcutane Verabreichung von Anakinra hat jedoch im Vergleich zur intravenösen Gabe bei kritisch kranken Intensivpatienten entscheidende Nachteile: niedrigere und langsameres Erreichen der Wirkstoffkonzentrationen des Präparats, unterschiedliche Resorptionsfähigkeit (beispielsweise bei Anasarka oder Adipositas) und ist relativ kontraindiziert bei schwerer Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 20 \times 10^9 /l$) oder hämorrhagischen Komplikationen [49]. Zur intravenösen Anwendung kann entsprechend der Angaben des Herstellers ebenfalls die Injektionslösung der graduierten Fertigspritze (100 mg/ 0,67 ml) verabreicht werden. Zur Herstellung der Infusionslösung soll die Verdünnung mit 0,9 % NaCl erfolgen.

Das Dosierungsschema bei kritisch kranken Patienten mit HLH wird kontrovers diskutiert. Entsprechend aktueller Empfehlungen kann die tägliche *subcutane Gabe* von 2 mg/kgKG bis zu 10 mg/kgKG gesteigert werden und sollte in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt verabreicht werden [34]. Ein wichtiger Aspekt hinsichtlich der Dosierung ist, dass es erst durch einen hohen Überschuss von IL-1RA zu einer Verdrängung des IL-1 aus seinem Rezeptormolekül kommt. Es wird jedoch bereits durch wenige der IL-1-besetzten Rezeptoren eine Antwort induziert. Der IL-1RA muss in mindestens 100fach höherer Konzentration vorhanden sein, um durch die Bindung „aller“ Rezeptoren die Zellstimulation zu unterbinden. In einer Sepsis-Studie von Shakoory et al. kamen so weitaus höhere Dosierungen (kontinuierliche intravenöse Gabe von 2 mg/kgKG/h über 72 h) im Vergleich zu aktuellen Dosierungsempfehlungen bei der HLH zur Anwendung [47]. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ($CLCr < 30 \text{ ml/min}$) oder terminaler Niereninsuffizienz einschließlich dialysepflichtiger Patienten sollte erwogen werden, die verordnete Kineret-Dosis jeden zweiten Tag anzuwenden.

Derzeit werden weltweit mehrere klinische Studien durchgeführt, die den Stellenwert von Anakinra bei der Behandlung von COVID-19 prüfen sollen. Eine multizentrische Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer *intravenösen* Gabe von 100 mg Anakinra alle 6 Stunden (insgesamt 400 mg pro Tag) über einen Zeitraum von 15 Tagen bei Patienten mit COVID-19 Infektion und Hyperinflammation (definiert als Lymphozytenzahl $< 1000 \text{ ng/}\mu\text{l}$ und zwei von drei Kriterien: Ferritin $> 500 \text{ ng/ml}$, LDH $> 300 \text{ U/l}$, D-Dimere $> 1000 \text{ ng/ml}$) im Vergleich zu standard-of-care befindet sich in der Randomisierung (NCT04324021). Eine retrospektive Studie aus Mailand adressierte den Einsatz von Anakinra bei mittelschwerem bis schwerem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) und Hyperinflammation (definiert als erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) $> 100 \text{ mg/l}$ und/oder Ferritinspiegel $\geq 900 \text{ ng/ml}$) bei nichtinvasiver Beatmung und verglich eine hochdosierte *intravenöse* Anakinra-Gabe (5 mg/kgKG zweimal täglich) mit einer *subcutanen* low-dose Gabe von 100 mg zweimal täglich zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Hydroxychloroquin und Lopinavir/Ritonavir mit einer standard-of-care-Therapie. In der niedrig dosierten subcutanen Anakinra-Gruppe wurde Anakinra nach 7 Tagen abgesetzt, da keine Verbesserung der CRP-Werte und der Klinik zu verzeichnen war. In der hochdosierten Anakinra-Gruppe betrug die Überlebensrate nach 21 Tagen 90% verglichen mit 56% in der Gruppe mit Standardbehandlung ($p = 0,009$). Das Überleben ohne mechanische Beatmung betrug 72% in der Anakinra-Gruppe gegenüber 50% in der Standardbehandlungsgruppe ($p = 0,15$). [50].

Aufgrund mangelnder Datenlage und des niedrigen Evidenzlevels basieren die Empfehlungen bezüglich der Dosierung, der Injektionsintervalle und Therapiedauer auf der Expertenmeinung einzelner Autoren. **Wir empfehlen bei kritisch kranken COVID-19 Patienten mit Zeichen der HLH eine zweimal tägliche *intravenöse* Gabe von mindestens 200 mg Anakinra über mindestens drei bis maximal 14 Tage zusätzlich zur Gabe von hochdosiertem Dexamethason und polyvalenten Immunglobulinen.**

Zur Therapieüberwachung werden regelmäßige Blutbildkontrollen vor Therapiebeginn und währenddessen empfohlen, um eine mögliche Neutropenie bzw. Thrombozytopenie als

Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten
– Hinweise von Klinikern für Kliniker –

Nebenwirkung zu detektieren. Bei Patienten, die neutropenisch werden ($ANZ < 1,5 \times 10^9 /l$), sollte die Anzahl der Neutrophilen sorgfältig überwacht und die Behandlung mit Kineret unterbrochen werden [48]. Bei subcutaner Injektion werden lokale Reaktionen an der Einstichstelle als unerwünschten Nebenwirkungen berichtet, ebenso wie Kopfschmerzen. In Anbetracht der Immunsuppression sollten infektiöse Komplikationen besonders beachtet werden und eine fortlaufende Infektionsdiagnostik mittels CRP, Procalcitonin sowie mikrobiologischer Erregerdiagnostik und bildgebendem Screening auf Mykosen und bakterielle Superinfektionen erfolgen.

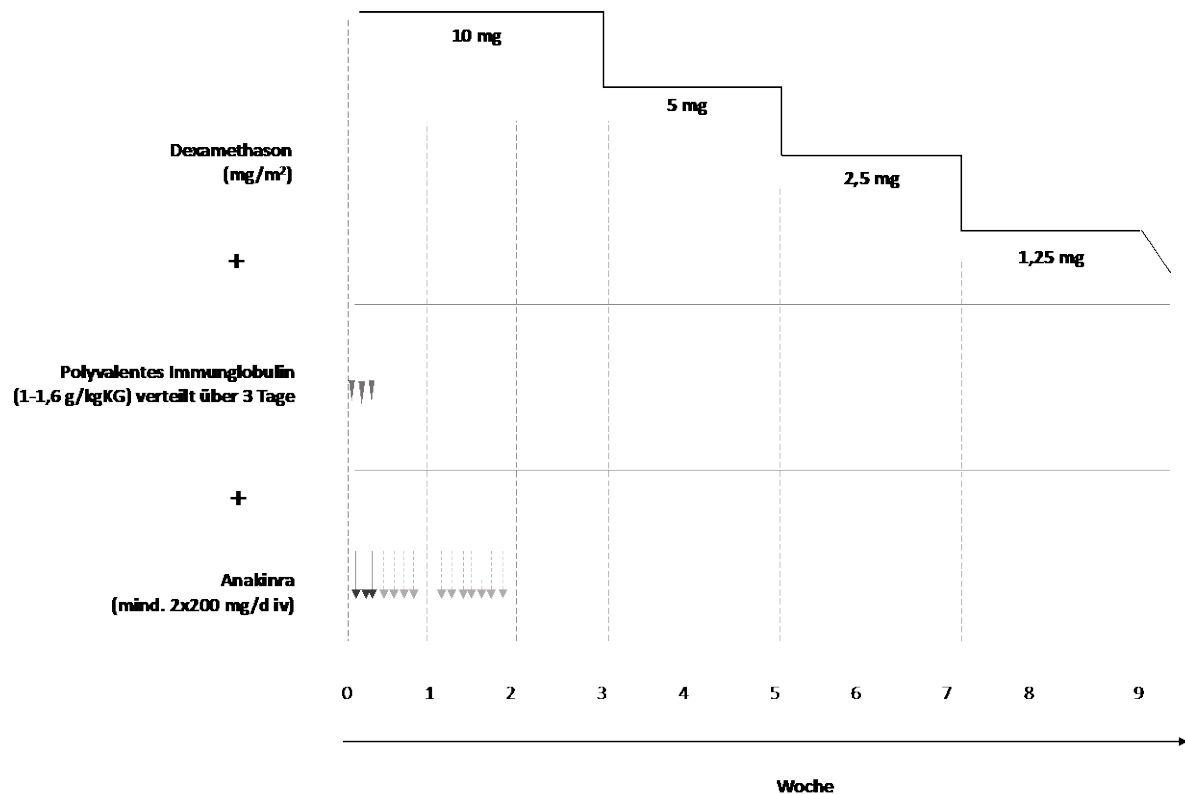


Abbildung 3: Therapievorschlag für Erwachsene mit sekundären Virus-getriggerten Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (sHLH)

Quelle: Modifiziert nach P. La Rosée et al., "Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults," (in eng), *Blood*, vol. 133, no. 23, pp. 2465-2477, 06 2019, doi: 10.1182/blood.2018894618.

Autoren:

T. Feldt, C. Karagiannidis, S. Mager, A. Mikolajewska, A. Uhrig, O. Witzke, T. Wolf, G. Beutel und G. Lachmann

Letztes Bearbeitungsdatum: 23.07.2020

Quellen:

- [1] R. Machowicz, G. Janka, and W. Wiktor-Jedrzejczak, "Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis," (in eng), *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 114, pp. 1-12, Jun 2017, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
- [2] H. K. Siddiqi and M. R. Mehra, "COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal," (in eng), *J Heart Lung Transplant*, vol. 39, no. 5, pp. 405-407, 05 2020, doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- [3] Z. Wu and J. M. McGoogan, "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention," (in eng), *JAMA*, Feb 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [4] F. Zhou *et al.*, "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study," (in eng), *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062, 03 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [5] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," (in eng), *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497-506, 02 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [6] Y. Wang *et al.*, "Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 201, no. 11, pp. 1430-1434, 06 2020, doi: 10.1164/rccm.202003-0736LE.
- [7] Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, and J. Song, "Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 46, no. 5, pp. 846-848, 05 2020, doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- [8] F. Liu *et al.*, "Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19," (in eng), *J Clin Virol*, vol. 127, p. 104370, 06 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- [9] X. Li *et al.*, "Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 146, no. 1, pp. 110-118, Jul 2020, doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- [10] P. E. Taneri, S. A. Gomez-Ochoa, and E. Llanaj, "Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systemic review and meta-analysis," doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20122267>.
- [11] A. P. Yang, J. P. Liu, W. Q. Tao, and H. M. Li, "The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients," (in eng), *Int Immunopharmacol*, vol. 84, p. 106504, Jul 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
- [12] X. Zou, K. Chen, J. Zou, P. Han, J. Hao, and Z. Han, "Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection," (in eng), *Front Med*, vol. 14, no. 2, pp. 185-192, Apr 2020, doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- [13] V. G. Puelles *et al.*, "Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2," (in eng), *N Engl J Med*, May 2020, doi: 10.1056/NEJMc2011400.
- [14] W. J. Guan *et al.*, "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 382, no. 18, pp. 1708-1720, 04 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [15] H. Shi *et al.*, "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," (in eng), *Lancet Infect Dis*, vol. 20, no. 4, pp. 425-434, 04 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

- [16] Z. Varga *et al.*, "Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19," (in eng), *Lancet*, vol. 395, no. 10234, pp. 1417-1418, 05 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [17] M. Ackermann *et al.*, "Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19," (in eng), *N Engl J Med*, May 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- [18] C. Qin *et al.*, "Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China," (in eng), *Clin Infect Dis*, Mar 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- [19] Y. M. Arabi *et al.*, "Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection," (in eng), *Ann Intern Med*, vol. 160, no. 6, pp. 389-97, Mar 2014, doi: 10.7326/M13-2486.
- [20] J. Liu *et al.*, "Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients," (in eng), *EBioMedicine*, vol. 55, p. 102763, May 2020, doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- [21] Y. Zhou, B. Fu, and X. Zheng, "Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients.,", ed: National Science Review, 2020.
- [22] B. Diao *et al.*, "Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," (in eng), *Front Immunol*, vol. 11, p. 827, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- [23] L. M. Barton, E. J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, and S. Mukhopadhyay, "COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA," (in eng), *Am J Clin Pathol*, vol. 153, no. 6, pp. 725-733, 05 2020, doi: 10.1093/ajcp/aqaa062.
- [24] Z. Xu *et al.*, "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome," (in eng), *Lancet Respir Med*, vol. 8, no. 4, pp. 420-422, 04 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [25] D. Wichmann *et al.*, "Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19," (in eng), *Ann Intern Med*, May 2020, doi: 10.7326/M20-2003.
- [26] C. Wu *et al.*, "Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China," (in eng), *JAMA Intern Med*, Mar 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [27] P. Sinha, M. A. Matthay, and C. S. Calfee, "Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19?," (in eng), *JAMA Intern Med*, Jun 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
- [28] P. Sinha *et al.*, "Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 44, no. 11, pp. 1859-1869, Nov 2018, doi: 10.1007/s00134-018-5378-3.
- [29] T. M. Rawson *et al.*, "Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing," (in eng), *Clin Infect Dis*, May 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa530.
- [30] C. J. Clancy and M. H. Nguyen, "COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect?," (in eng), *Clin Infect Dis*, May 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa524.
- [31] G. Lachmann, C. Spies, T. Schenk, F. M. Brunkhorst, F. Balzer, and P. La Rosée, "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units," (in eng), *Shock*, vol. 50, no. 2, pp. 149-155, 08 2018, doi: 10.1097/SHK.0000000000001048.
- [32] G. Beutel *et al.*, "Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection," (in eng), *Crit Care*, vol. 15, no. 2, p. R80, 2011, doi: 10.1186/cc10073.

- [33] C. Knaak *et al.*, "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients," (in eng), *Shock*, vol. 53, no. 6, pp. 701-709, 06 2020, doi: 10.1097/SHK.0000000000001454.
- [34] P. La Rosée *et al.*, "Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults," (in eng), *Blood*, vol. 133, no. 23, pp. 2465-2477, 06 2019, doi: 10.1182/blood.2018894618.
- [35] G. Lachmann *et al.*, "Hyperferritinemia in Critically Ill Patients," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 48, no. 4, pp. 459-465, Apr 2020, doi: 10.1097/CCM.0000000000004131.
- [36] A. M. Schram *et al.*, "Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population," (in eng), *Blood*, vol. 125, no. 10, pp. 1548-52, Mar 2015, doi: 10.1182/blood-2014-10-602607.
- [37] J. I. Henter *et al.*, "HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis," (in eng), *Pediatr Blood Cancer*, vol. 48, no. 2, pp. 124-31, Feb 2007, doi: 10.1002/pbc.21039.
- [38] C. Knaak *et al.*, "Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore," (in eng), *Crit Care*, vol. 24, no. 1, p. 244, 05 2020, doi: 10.1186/s13054-020-02941-3.
- [39] J. Villar *et al.*, "Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial," (in eng), *Lancet Respir Med*, vol. 8, no. 3, pp. 267-276, Mar 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- [40] Y. M. Arabi *et al.*, "Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 197, no. 6, pp. 757-767, 03 2018, doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- [41] L. J. Stockman, R. Bellamy, and P. Garner, "SARS: systematic review of treatment effects," (in eng), *PLoS Med*, vol. 3, no. 9, p. e343, Sep 2006, doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
- [42] N. Lee *et al.*, "Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients," (in eng), *J Clin Virol*, vol. 31, no. 4, pp. 304-9, Dec 2004, doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006.
- [43] Y. Wang, W. Jiang, and Q. He, Eds. *Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China.* 2020. [Online]. Available: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1>.
- [44] P. Horby *et al.*, "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report," (in eng), *N Engl J Med*, Jul 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [45] C. Whitty. COVID-19 Therapeutic Alert. Dexamethasone in the treatment of COVID-19. Implementation and management of supply for treatment in hospitals. [Online] Available: www.cas.mhra.gov.uk
- [46] B. Kumar, S. Aleem, H. Saleh, J. Petts, and Z. K. Ballas, "A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults," (in eng), *J Clin Immunol*, vol. 37, no. 7, pp. 638-643, Oct 2017, doi: 10.1007/s10875-017-0439-x.
- [47] B. Shakoory *et al.*, "Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 44, no. 2, pp. 275-81, Feb 2016, doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
- [48] E. M. Agency. "Kineret: EPAR Produktinformationen." https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_de.pdf (accessed).
- [49] P. Mehta, R. Q. Cron, J. Hartwell, J. J. Manson, and R. S. Tattersall, "Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic

- lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome," (in eng), *Lancet Rheumatol*, May 2020, doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5.
- [50] G. Cavalli *et al.*, "Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study," (in eng), *Lancet Rheumatol*, vol. 2, no. 6, pp. e325-e331, Jun 2020, doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2.