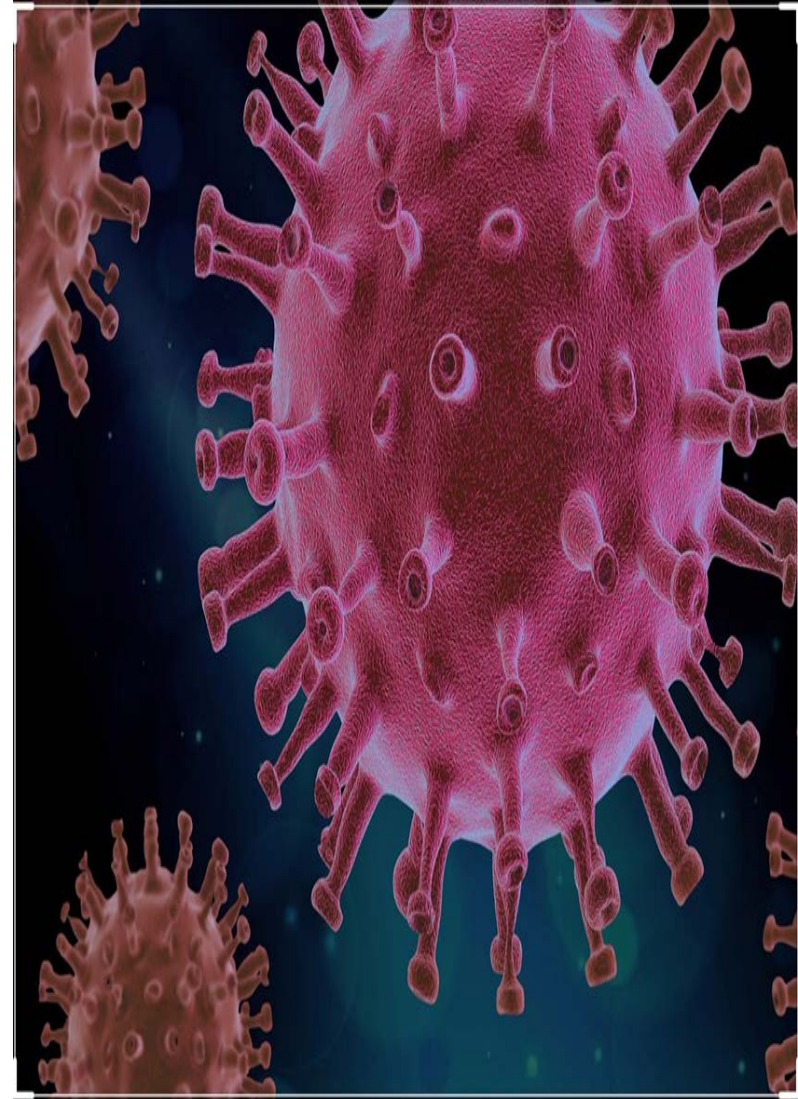


An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival

Fatemeh Hefzolehhe

Covid-19

- SARS-CoV-2 mit über 93 Millionen bestätigte Fällen und über 2 Millionen Todesfällen
- Inflammatorische Zytokine

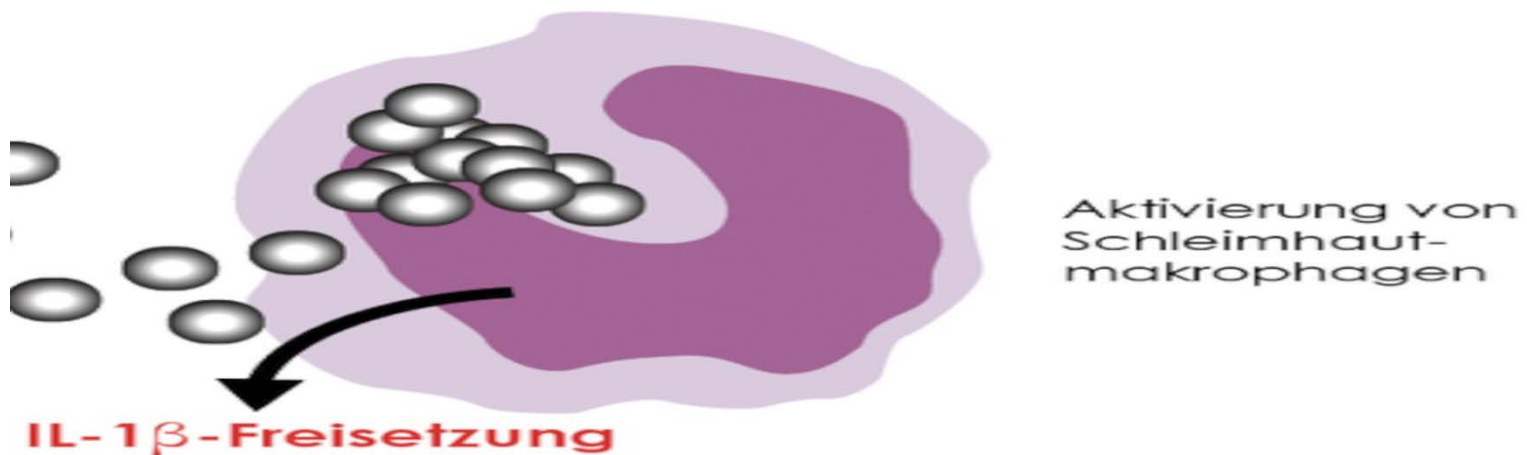


Inflammatorische Marker

- C-reaktives Protein (CRP): Protein vom Typ Pentraxine
- Ferritin: Leber, Milz und Knochenmark , Speicherstoff für Eisen
- D-dimer: Abbauprodukt von Fibrin, Indikator von Thrombosen
- Hoher Anteil von Neutrophilen zu Lymphozyten
- Inflammatorische Zytokine und Chemokine

Zytokine-Sturm

- Krankheitserreger (Bakterien, Viren,)
- CRS (Cytokine Release Syndrome) —> CAR-T-Zell-Therapie



Ziel der Studie

Untersuchung des Einflusses von 4 bekannten
inflammatorischen Zytokinen

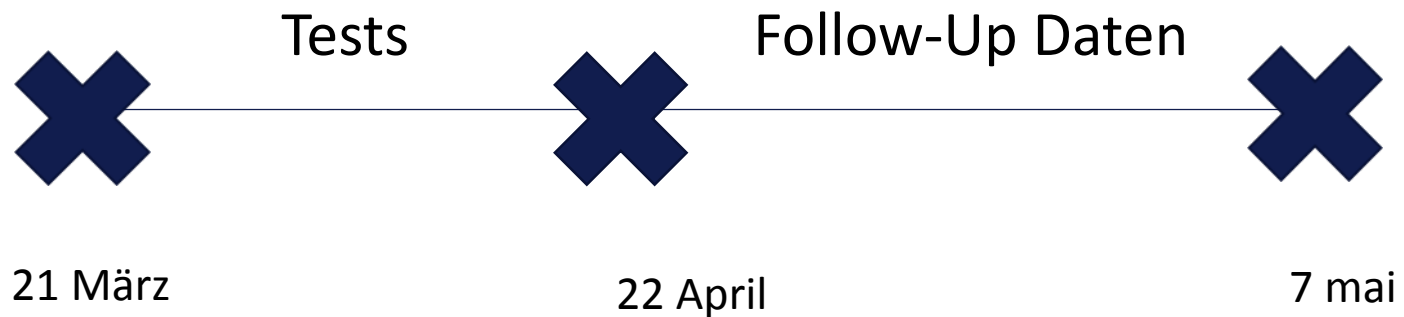
(IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1B)

auf den Krankheitsverlauf und die Krankheitsfolge bei
COVID-19 Patienten

Methoden

Studienplan 2020

- Mount Sinai Krankenhaus (USA)
- 1484 Patienten



ELLA Zytokin Test

Vorteile

- Automatisierte Methode mit weniger Handarbeit
- Arbeiten mit wenigen Proben
- Mehr Informationsgewinn von wertvollen Proben
- Bessere Wiederholbarkeit



http://www.biosystems.com.ar/archivos/folletos/265/Ella_brochure_RevF.PDF
Abgerufen am 16.01.2021

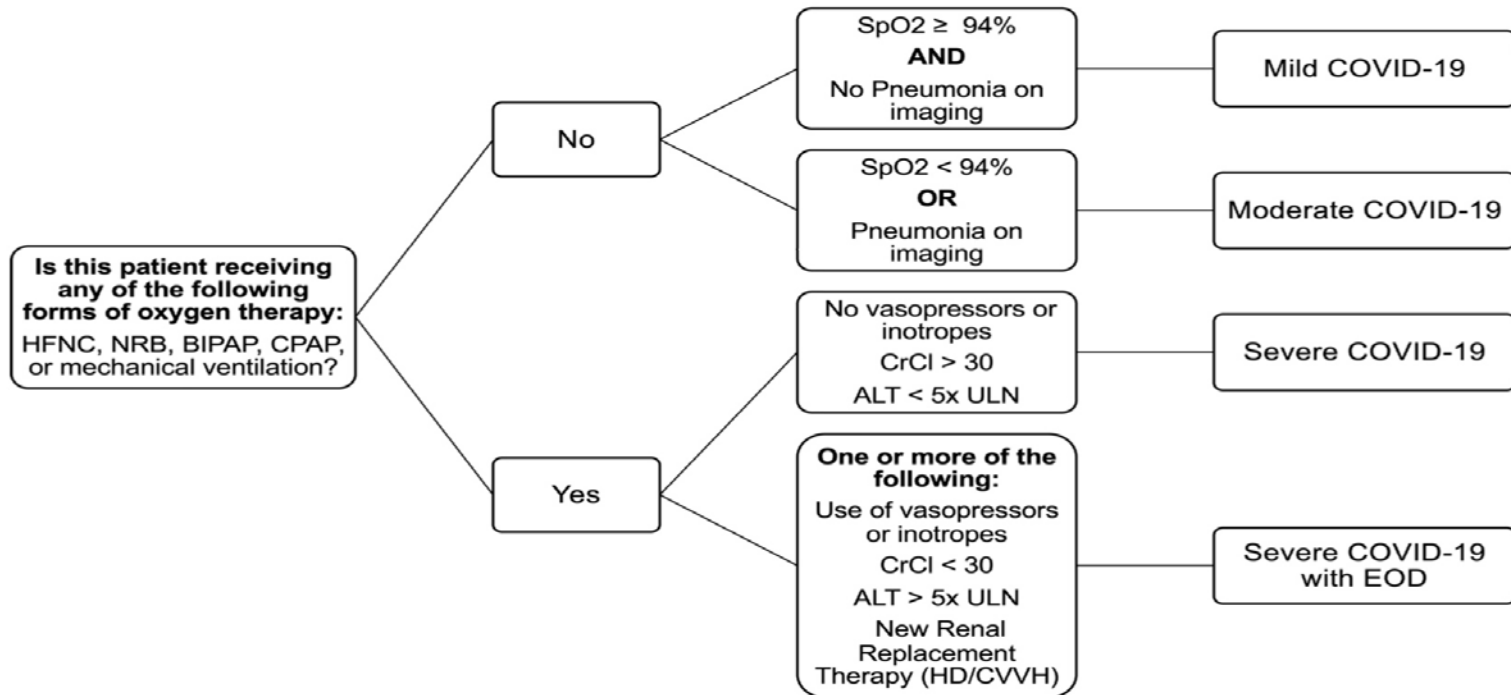
Informationsquellen

- COVID-Test: PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion)-Test
Sammlung von Proben durch Nasopharynx-Abstrich
- Blutproben für den ELLA Test bei Blutabnahme von 3 Kohorten:
 1. COVID-19 Patienten
 2. Gesunden Probanden —> Kontrollgruppe
 3. Krebspatienten———> Kontrollgruppe
- Blutabnahme bei Probanden vor dem Beginn der Studie und bei COVID-19 Patienten einmalig bei der Aufnahme im Krankenhaus
- Klinische Routine-Testes und -Messungen (Körpergewicht, Körpertemperatur, Blutdruck,

Daten

1. Demographische Parameter (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Raucher-Status)
2. Klinische Parameter (Körpergewicht, Körpertemperatur, O₂ Sättigung, Blutdruck, Atemfrequenz, Status bei Aufnahme und Entlassung)
3. Begleiterkrankungen (CKD, Asthma, Übergewicht, Diabetes,...)

Bestimmung COVID-19 Stärkegrad



Statistische Analyse

Univariate Analyse	Multivariate Linear Regression	Deming Regression and Spearman's Correlation Coefficients
Mann-Whitney U-Test Kruskal-Wallis-Test		
Zytokin-Test und Patientendaten von Klinischen Tests	Zytokin-Test und Patientendaten (Demographie und Begleiterkrankungen)	Zytokine und Klinische Tests

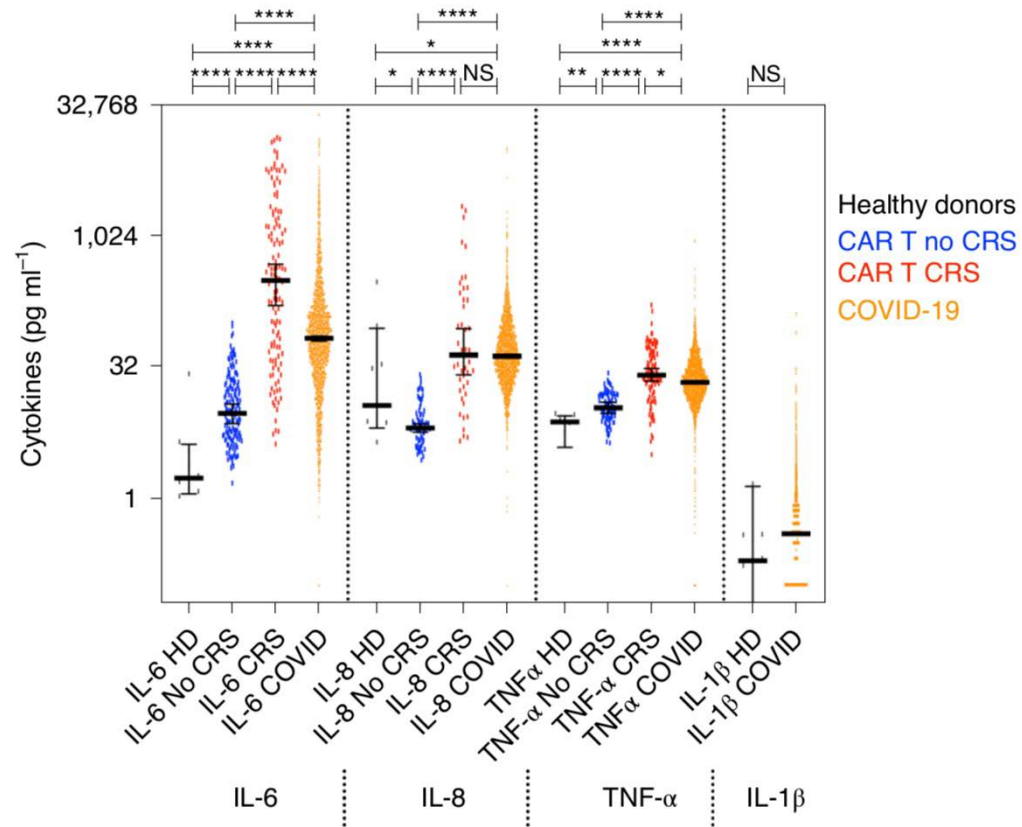
Validierungsverfahren

Gültigkeit von angewendeten Verfahren wurde durch 2 folgende Methoden geprüft:

1. 10-fache Kreuzvalidierung
2. Bootstrap-Validierung

Ergebnisse

Zytokin-Werte nach Kohorten

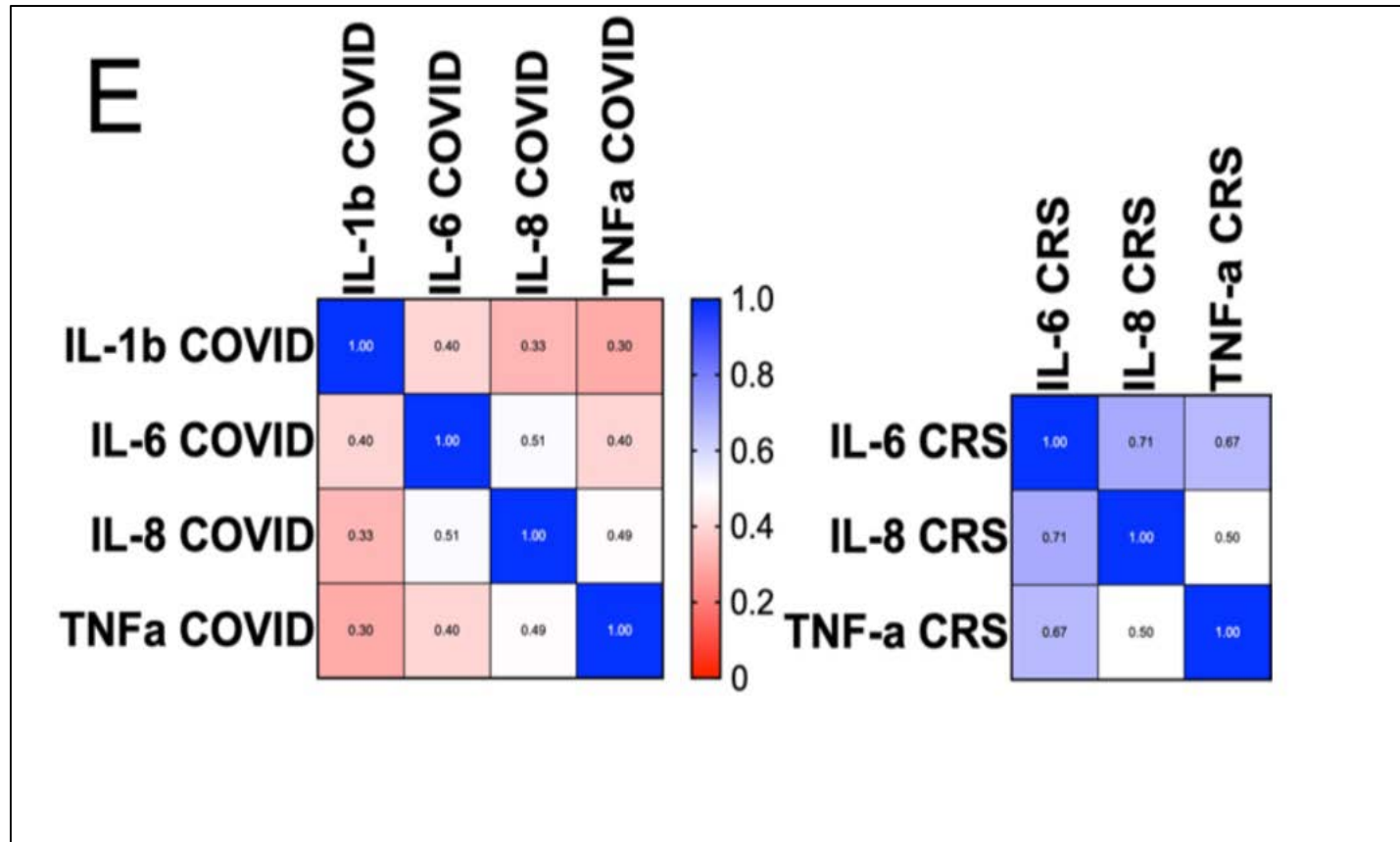


Zytokitin-Werte der COVID-19 Patienten

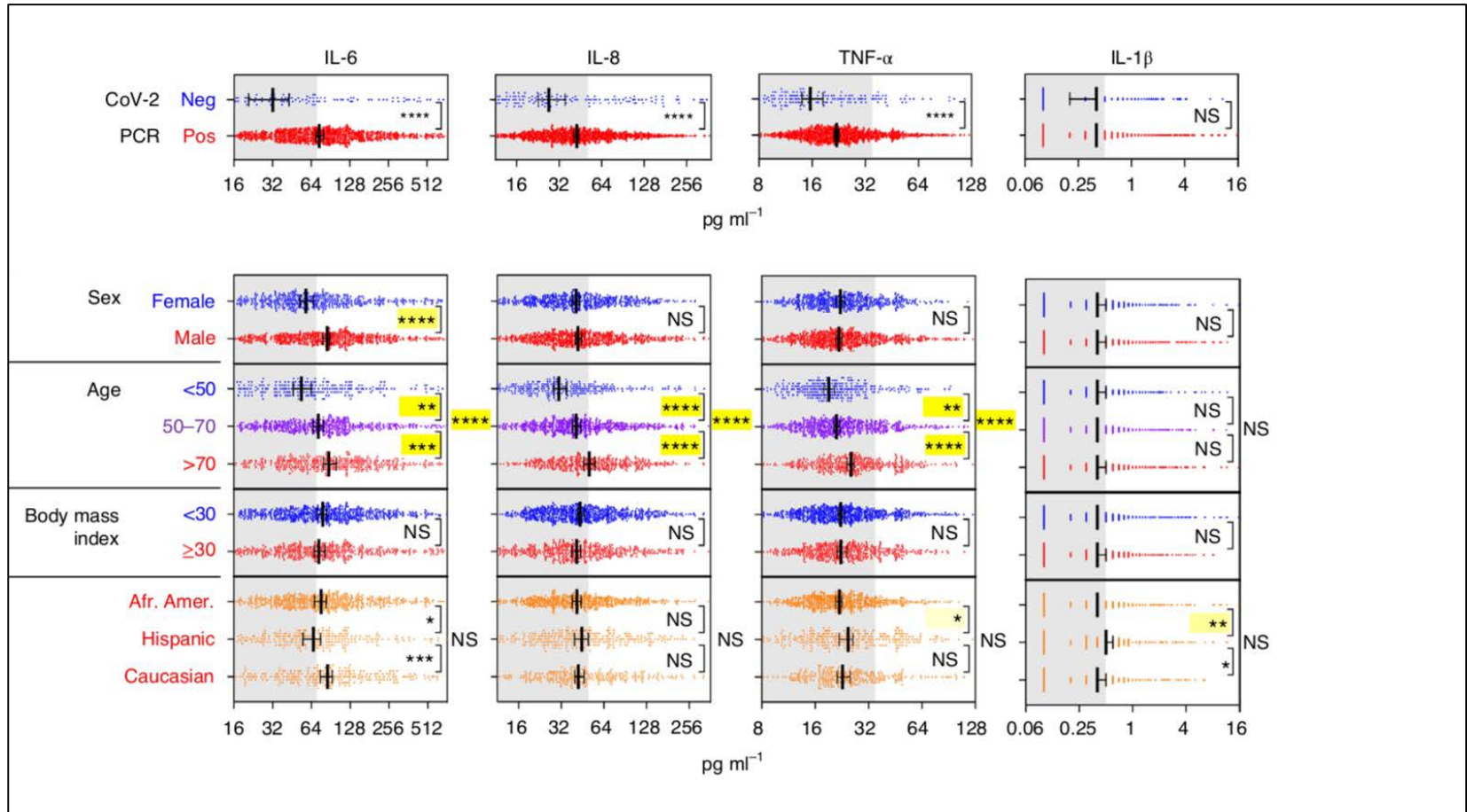
D

Cytokine levels detected in COVID-19 samples	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)
1% Percentile	1.6	6.4	0.8	0.1
25% Percentile	28.1	26.1	15.1	0.1
Median	67.7	42.4	21.4	0.4
Mean	332.0	110.2	28.0	0.9
75% Percentile	145.0	75.4	31.3	0.7
99% Percentile	4823.0	940.1	112.4	8.3
Std. Deviation	1812.0	929.3	40.3	4.1

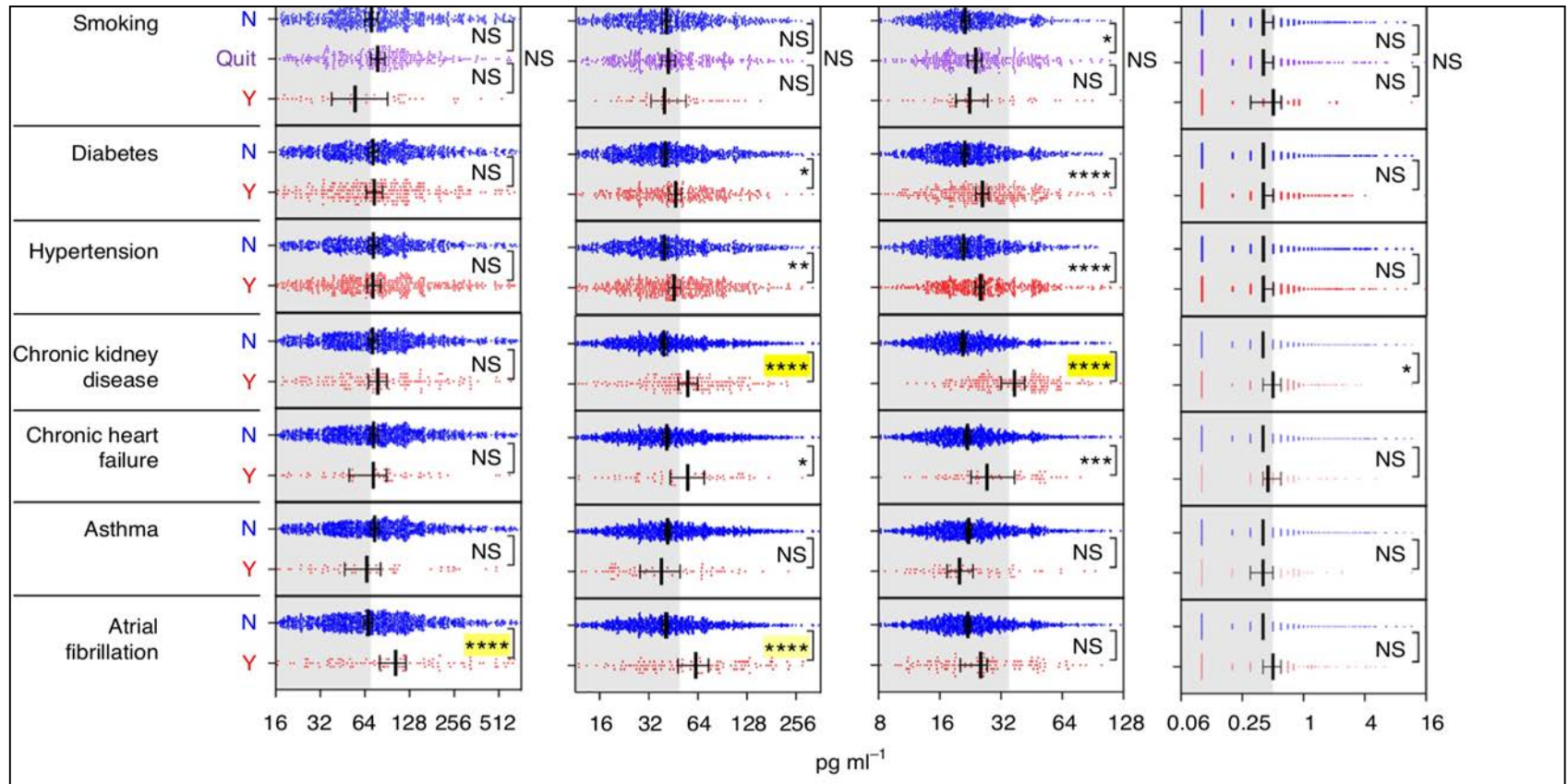
Kohorte Ausprägungen und Zytokin-Werte



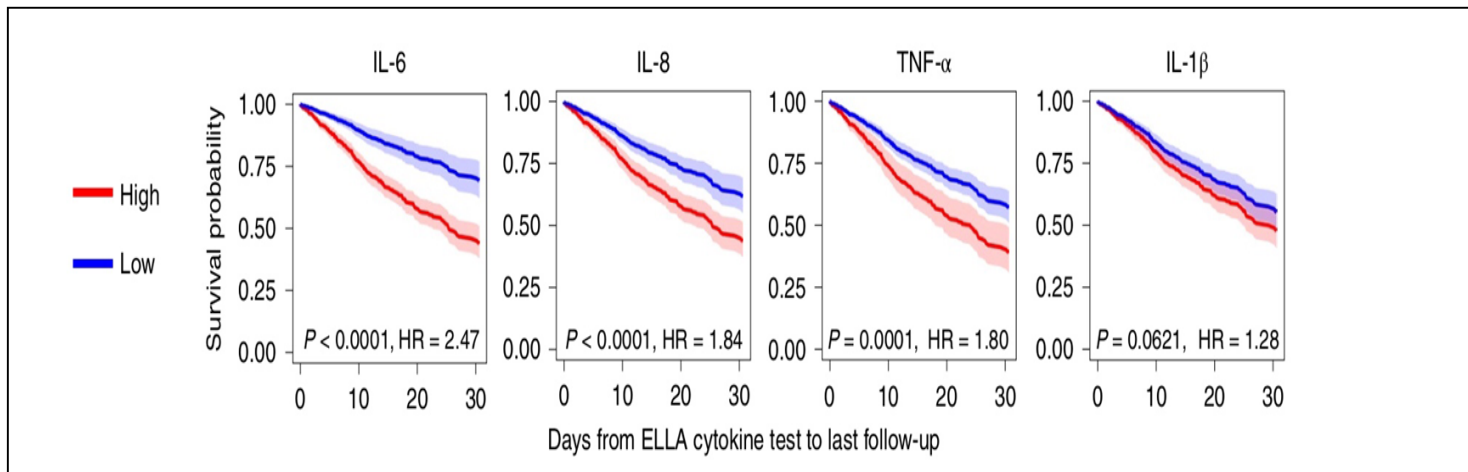
Zusammenhang zwischen Zytokin-Werten und Demografischen Merkmalen bzw. Begleiterkrankungen (1)



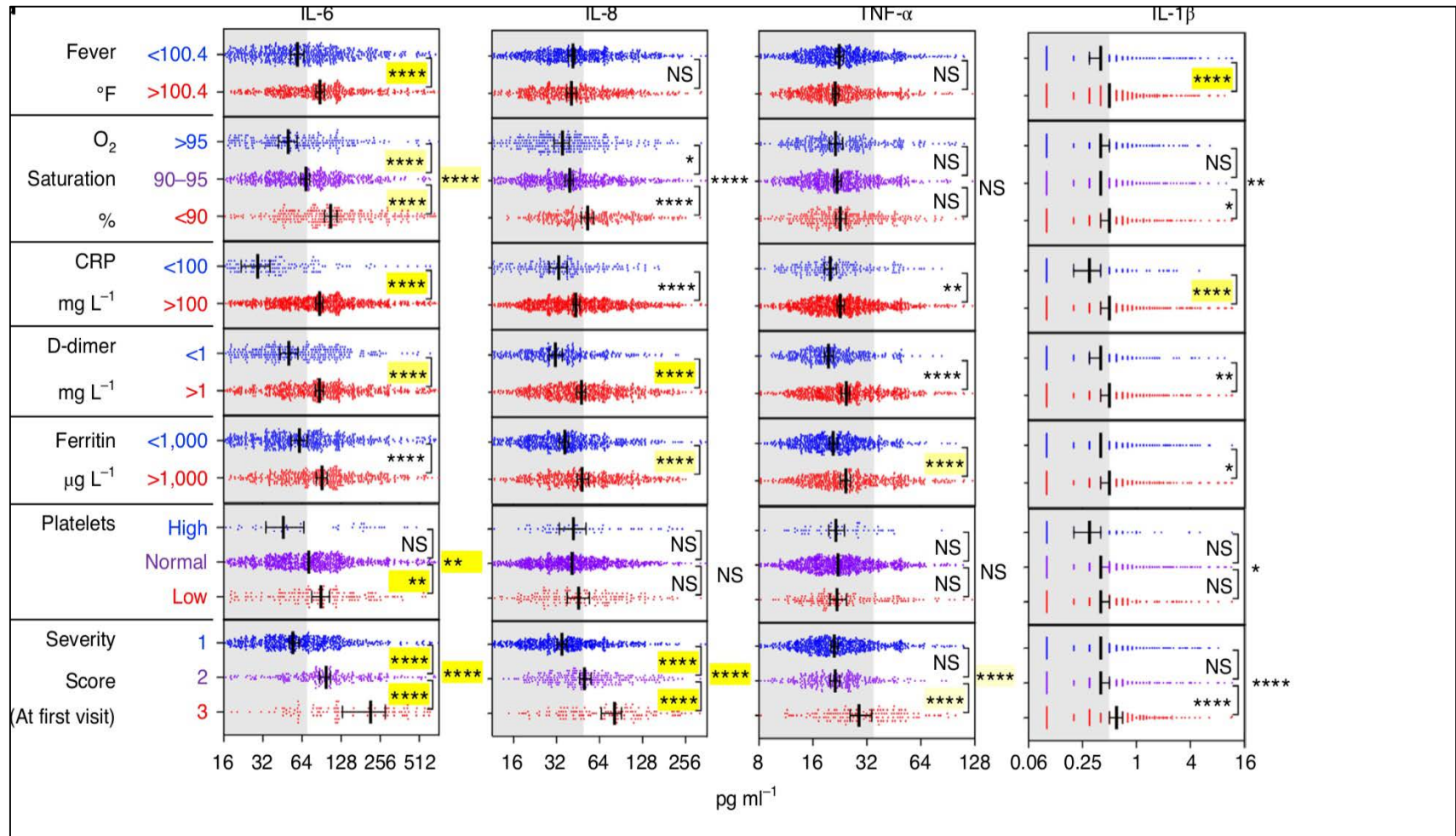
Zusammenhang zwischen Zytokin-Werten und Demografischen Merkmalen bzw. Begleiterkrankungen (2)



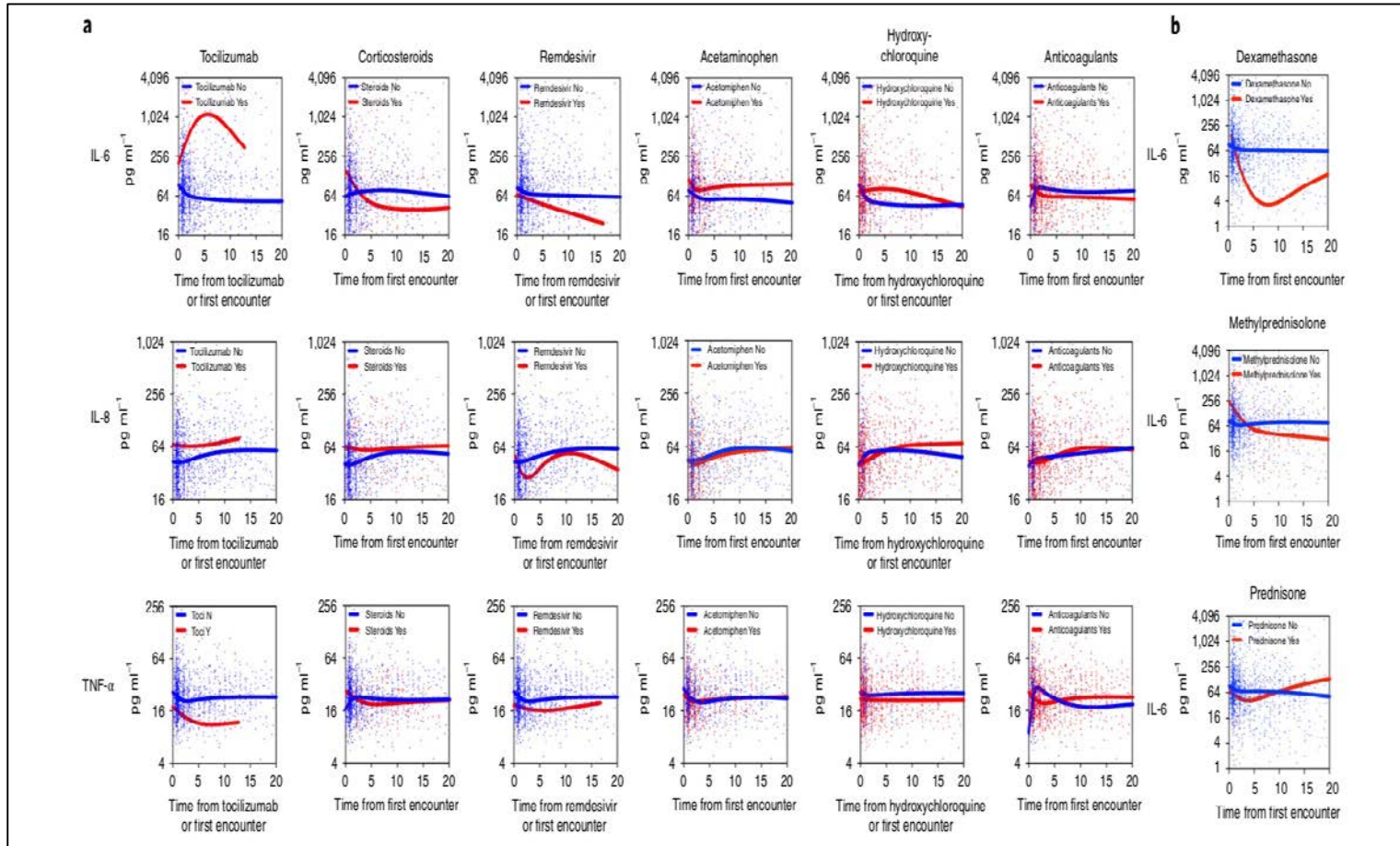
Zytokin-Werte und Sterberisiko



Zytokin-Werte als Faktor der Risikostratifizierung



Medikamentöse Therapie



Diskussion

Zeit der Studie war, den Einfluss von 4 bekannten inflammatorischen Zytokinen (IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1B) auf den Krankheitsverlauf und die Krankheitsfolge bei COVID-19 Patienten zu untersuchen

1. In dieser Studie wurde schnelltest ELLA zur Zytokinmessung eingesetzt, der im Vergleich zu ELISA einige Vorteile besitzt
2. Der Zytokin-Sturm durch Pathogene war ähnlich wie bei herkömmlichem CRS (Krebspatienten unter CAR-T-Zellen-Behandlung) , aber mit nennenswerten Unterschieden:
 - Permanentes Auftreten (einige Tage bis einigen Wochen)
 - Keine Zusammenwirkung zwischen Zytokinen

3. Die Ergebnisse von dieser Studie zeigten:

- Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zytokin-Spiegel und Krankheitsgrad.
- Die 4 Zytokine fungieren unabhängig voneinander.
- IL-6 und TNF- α können als 2 unabhängige und gültige Indikatoren für Krankheitsverlauf und Krankheitsanfälligkeit angesehen werden; eine Kombinationstherapie, die die Aktivität von diesen beiden Zytokinen hemmt, könnte sehr effizient sein.
- Frühzeitige Messung von Zytokinen bei COVID-19 Patienten können für rechtzeitiger und präziser Entscheidungen und bei der Medikamenten-Auswahl hilfreich sein.

Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit!