

# Hinweise zur Interpretation von klinischen-chemischen, hämatologischen und hämostaseologischen Laborwerten bei Patienten mit COVID-19 (Stand 20.04.2020)

Kappert, K., Jahic, A., Hensel-Wiegel, K. & Tauber R.

Labor Berlin Charité Vivantes GmbH

Die folgenden Hinweise sollen die Interpretation von Laborbefunden bei Patient\*innen mit COVID-19 unterstützen. Nicht behandelt werden Labortests zum Nachweis von SARS-CoV-2 mittels PCR und Labortests von Antikörpern gegen SARS-CoV-2.

Die Literaturzitate sind eine Auswahl ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Bitte beachten Sie, dass die Referenzbereiche und Maßeinheiten der zitierten Arbeiten teilweise nicht mit denen von Labor Berlin übereinstimmen.

Alle Erkenntnisse zu COVID-19 unterliegen einer dynamischen Entwicklung. Daher sind Aktualisierungen der „Hinweise“ geplant. Für Anregungen, Ergänzungen und Korrekturhinweise wären wir sehr dankbar. Bitte senden an: [kai.kappert@laborberlin.com](mailto:kai.kappert@laborberlin.com).

## Blutbild

**Leukozyten.** Die veröffentlichten Berichte weisen darauf hin, dass die Leukozytenzahl bei leichten Fällen eher vermindert ( $< 4/nl$ ), bei schweren Fällen normal oder auch erhöht ( $> 10/nl$ ) sein kann. Eine Leukozytose ( $> 10/nl$ ) fand sich vorwiegend bei Patienten mit schwerem Verlauf und Intensivpflichtigkeit [1-4].

**Neutrophile.** Ebenso korrelierte eine absolute und relative (%) Neutrophilie mit einem schweren Verlauf [1, 3].

**Lymphozyten.** Die Lymphozytenzahl war in den publizierten Studien bei in der Mehrzahl der Fälle vermindert ( $< 1,1/nl$ ), bei schweren Fällen war die Lymphopenie deutlicher ausgeprägt [1-4]. Eine Lymphopenie ( $< 0,8/nl$ , [2, 4];  $< 0,4/nl$  [1]) findet sich gehäuft bei schweren Fällen. Lymphopenie ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen [2, 3]. Ein Anstieg der relativen wie der absoluten Lymphozytenzahl unter Therapie weist auf eine Erholung des Patienten hin [5]. Der Schweregrad der Lungenschädigung (Murray score) korrelierte mit der Ausprägung der Lymphopenie (absolut, %) [6]. Bei überlebenden Patienten wurde die niedrigste Lymphozytenzahl am Tag 7 nach Beginn der Erkrankung beobachtet gefolgt von einem allmählichen Anstieg [2].

**Thrombozyten.** Die Thrombozytenzahl bewegte sich im niedrigen Referenzbereich [3, 4].

## Gerinnung

**D-Dimer.** COVID-19 Patienten zeigen oft eine exzessive Aktivierung der Gerinnung verbunden mit einem erhöhten Risiko einer venösen und arteriellen Thrombose [7]. Patienten mit schwerem Verlauf zeigten bereits bei Aufnahme deutlich erhöhte D-Dimer-Konzentrationen [7]. Die D-Dimer-

Konzentration stieg bei schweren Verläufen massiv an [2-4] und ist ein Prädiktor für die Entwicklung eines ARDS [8]. Ein hoher Anteil der Patienten, die verstarben (71,4%), wiesen die Zeichen einer disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC) auf, dagegen lediglich nur 0,6% der überlebenden Patienten [7].

## Entzündungsmarker

**CRP.** CRP kann bereits in frühen Stadien erhöht sein [9]. Bei schweren Fällen werden Werte bis 165 mg/l beobachtet [4].

**PCT.** Bei Patienten mit guter Prognose liegen die PCT-Werte bei Aufnahme in der Mehrzahl der Fälle  $< 0,1 \mu\text{g/l}$ , bei Patienten mit schlechter Prognose in einem Bereich von  $< 0,1 \mu\text{g/l}$  bis  $> 0,5 \mu\text{g/l}$  [2, 4]. PCT scheint somit bei Aufnahme kein guter Prädiktor für den Verlauf zu sein. Ein Anstieg von PCT im Verlauf weist auf eine bakterielle Superinfektion hin.

**IL-6.** Patienten mit schlechter Prognose wiesen bei Aufnahme IL-6-Werte zwischen 35,6 – 146,8 ng/l [3] auf, Patienten mit guter Prognose Werte zwischen 4,0 – 26,2 ng/l [3]. Ein Anstieg von IL-6 fand sich bei schwerem Verlauf [2].

**Ferritin.** Bei schweren Verläufen finden sich teilweise exzessiv erhöhte Ferritin-Konzentrationen vermutlich als Hinweis auf ein Makrophagen Aktivierungssyndrom [2, 4]

## Leber

**Albumin.** Hypoalbuminämie wurde insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen in COVID-19 Patienten beobachtet [6]. Die niedrige Albumin-Konzentration korrelierte mit der Viruslast sowie dem Grad der akuten Lungenschädigung [6].

## Niere

SARS-CoV-2-Infektion führt weder zu einem akuten Nierenversagen noch zu der Progression einer bestehenden chronischen Nierenerkrankung in COVID-19 Patienten [10]. Allerdings scheint eine progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit zu einer erhöhten Mortalität zu führen. Kreatinin und Harnstoff können als prognostische Marker für den Ausgang der Erkrankung von Bedeutung sein [11].

**Kreatinin.** Zu Beginn der Erkrankung stieg die Kreatinin-Konzentration der 33 untersuchten COVID-19 Patienten nur allmählich an und blieb in der ersten Erkrankungswoche im Referenzbereich. Etwa ab Tag 10 nach Erkrankungsbeginn zeigte die COVID-19-Gruppe der Nicht-Überlebenden (5 Patienten) einen raschen und kontinuierlichen Kreatinin-Anstieg bis auf Werte von  $> 2,26 \text{ mg/dl}$  (SI-Einheit:  $> 200 \mu\text{mol/l}$ ), während in der COVID-19-Gruppe der Überlebenden (28 Patienten) die Kreatinin-Werte über die gesamte Beobachtungsperiode von 20 Tagen weitestgehend im Referenzbereich lagen [11].

**Harnstoff (BUN).** In den ersten vier Tagen der Erkrankung zeigten COVID-19 Patienten eine unauffällige Harnstoff-Konzentration im Blut, wobei in der Gruppe der Nicht-Überlebenden tendenziell höhere Harnstoff-Werte gemessen wurden. Etwa ab Tag 5 nach Erkrankungsbeginn zeigte sich eine steigende Tendenz der Harnstoff-Konzentration in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. In dieser Patientengruppe wurden die Messergebnisse von Harnstoff etwa am Tag 13 deutlich höher und erreichten zum Ende der Beobachtungsperiode die Werte von  $> 149,7 \text{ mg/dl}$  (SI-Einheit:  $> 25 \text{ mmol/l}$ ).

In der COVID-19-Gruppe der Überlebenden lag die Harnstoff-Konzentration über den gesamten Beobachtungsraum im Referenzbereich [11].

## Elektrolyte

Bei einigen COVID-19 Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine schwere Form entwickelten, wurde initial über die Störung des Elektrolythaushalts berichtet. Eine erste Metaanalyse zum Elektrolythaushalt für COVID-19 Patienten mit und ohne schwere Krankheitsform kommt zu folgendem Schluss [12]:

**Natrium.** Natrium war signifikant niedriger bei Patienten mit schwerer COVID-19-Form im Vergleich zu Patienten mit nicht-schwerer Erkrankung.

**Kalium.** Kalium war bei COVID-19 Patienten mit schwerer Erkrankung im Vergleich zu Patienten ohne schwere Erkrankung signifikant niedriger.

**Chlorid.** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit schwerer und nicht-schwerer COVID-19-Form.

**Calcium.** Für Kalzium wurde bei Patienten mit schwerer COVID-19-Form im Vergleich zu Patienten mit nicht-schwerer Erkrankung eine signifikant niedrigere Konzentration festgestellt.

## Herz

**Troponin.** Hoch-sensitives Troponin (hsTrop) ist insbesondere im Rahmen von schweren Verläufen mit Intensivpflichtigkeit erhöht. Bei einem Verdacht auf eine myokardiale, viral-bedingte Schädigung kann die Anforderung von hsTrop in Betracht gezogen werden, da kardiale Beteiligungen mit COVID-19 assoziiert zu sein scheinen. In einer Studie von Zhou et al [2] war hsTrop mit der Mortalität von stationären COVID-19 Patienten assoziiert. Zudem war hsTrop bereits frühzeitig in Patienten, die COVID-19 nicht überlebten, höher als bei überlebenden Patienten und stieg im Verlauf der Erkrankung weiter an.

**NTproBNP.** In COVID-19 Patienten mit erhöhtem hsTrop wurden signifikant höhere Level an N-terminalem pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) gemessen [13]. Zudem korrelierte in COVID-19 Patienten das Plasma NT-proBNP signifikant mit dem Plasma hsTrop Wert. Die NT-proBNP-Spiegel stiegen im Laufe des Krankenhausaufenthaltes bei den letztendlich verstorbenen Personen signifikant an. Bei den Überlebenden waren keine derartigen dynamischen Veränderungen der NT-proBNP-Spiegel zu beobachten.

## Gewebeschädigung

**LDH.** Die Laktat-Dehydrogenase (LDH) ist bei schweren Krankheitsverläufen von COVID-19 Erkrankten oberhalb des Referenzbereichs erhöht. Im Rahmen einer pulmonalen sowie einer Multi-Organbeteiligung werden deutlich erhöhte LDH-Werte gemessen. Dynamisch steigende Werte zeigen einen eher ungünstigen Krankheitsverlauf an. LDH ist mit der Mortalität von stationären COVID-19 Erkrankten assoziiert [2]. So war die LDH deutlich erhöht bei Nicht-Überlebenden im Vergleich zu Überlebenden während des gesamten klinischen Verlaufs und nahm im Rahmen einer klinischen Verschlechterung zu.

## Hinweis

Zwei mit n = 191 [2] bzw. n = 799 [3] Patienten durchgeführte Studien weisen darauf hin, dass die Parameter Lymphopenie, Leukozytose sowie erhöhte Werte von LDH, hsTrop, IL-6, Ferritin und D-Dimere Zeichen eines schweren Verlauf sind.

## Literatur

1. Zhang G. et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respiratory Res.* doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8
2. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
3. Chen T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>
4. Chen G. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
5. Han W. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J. Med. Virology*, DOI: 10.1002/jmv.25711
6. Liu Y. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China. Life Sciences* 63, pages364–374(2020)
7. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>. PubMed
8. Wu C. et al. 2020. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
9. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
10. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020 Mar 31:1-6. doi: 10.1159/000507471
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585
12. Lippi G, South AM and Henry BM. Electrolyte Imbalances in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Annals of Clinical Biochemistry.* 2020 Apr 06; DOI: 10.1177/0004563220922255
13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. [Epub ahead of print]