

Makrophagenaktivierung und Hämophagozytische Syndrome

Marc Schmalzing

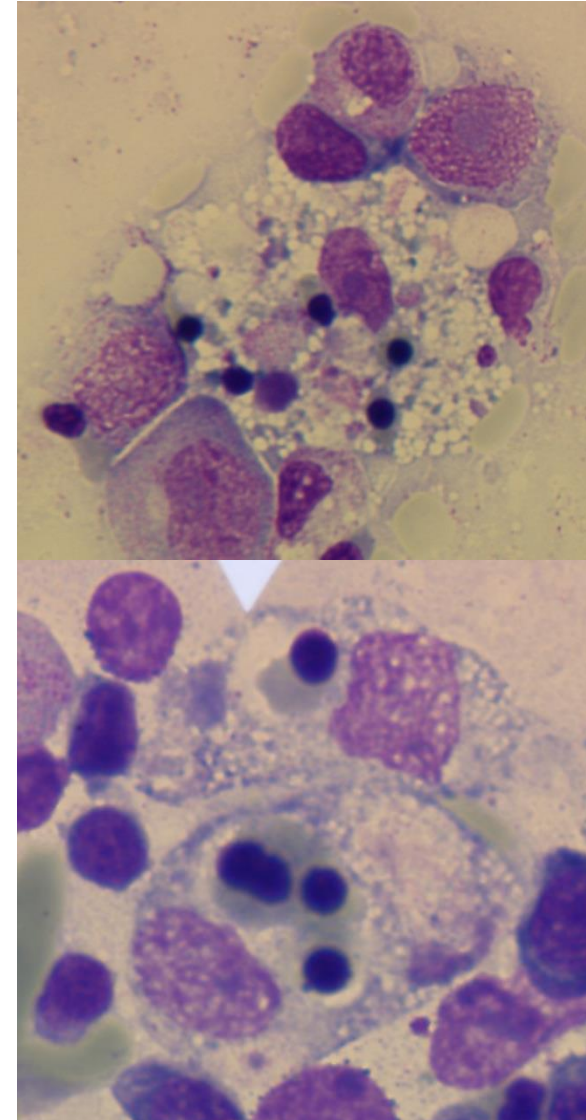


- ▶ Diagnose und Therapie von Hämophagozytischen Syndromen
- ▶ Hyperinflammation und Hämophagozytische Syndrome bei COVID
- ▶ Immunsuppressive Therapie bei COVID

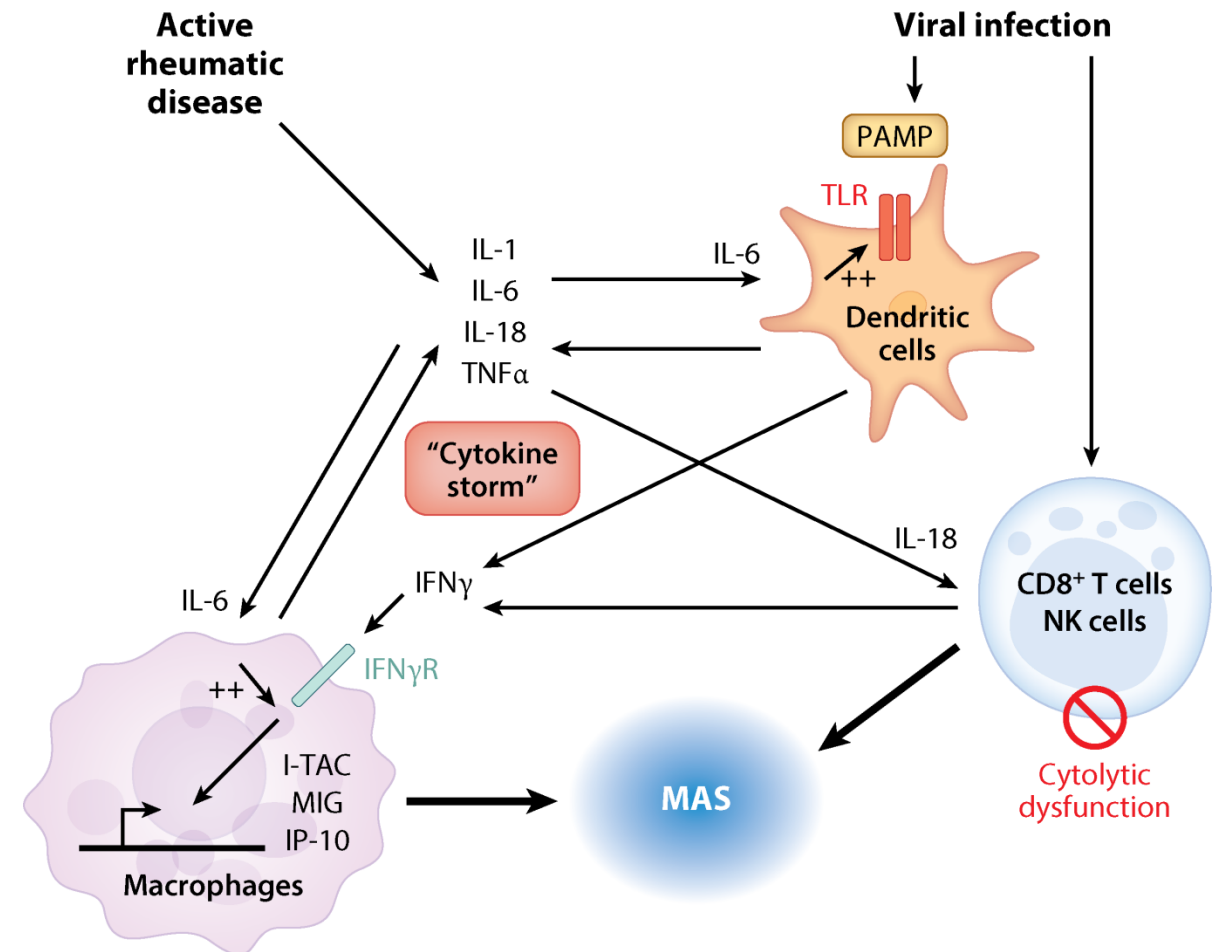
- ▶ Diagnose und Therapie von Hämophagozytischen Syndromen
- ▶ Hyperinflammation und Hämophagozytische Syndrome bei COVID
- ▶ Immunsuppressive Therapie bei COVID

Begriffe: Hämophagozytose – HLH – Makrophagenaktivierungssyndrom

- ▶ Hämophagozytose (nur 50% positiv im HLH-Register)
- ▶ Hämophagozytische Lymphohistiozytose oder
- ▶ Hämophagozytisches Syndrom
 - Gemeinsame Endstrecke entzündlicher Erkrankungen
 - Primäre T-Zellaktivierung, Zytokinsturm, Multiorganversagen und Tod (41% Mortalität)
- ▶ Makrophagenaktivierungssyndrom
 - Hämophagozytisches Syndrom im Rahmen von rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen
 - Vor allem Morbus Still und SLE



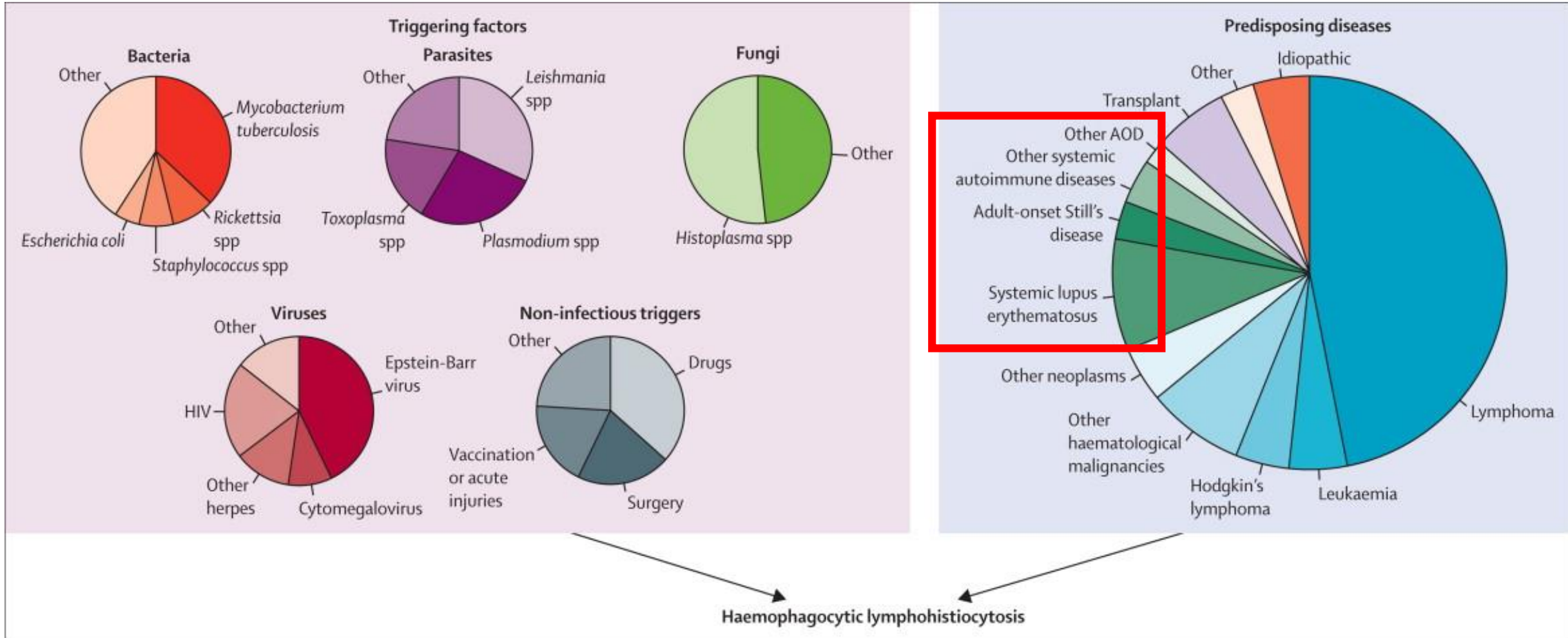
- ▶ Zentrale Zytokine IFNgamma und IL18
- ▶ Organinfiltration und –schaden durch CD8+ T-Zellen und Makrophagen:
 - Knochenmark
 - Leber (Gerinnung)
 - DIC
 - Gehirn (Encephalitis, PRES)
 - Lunge (ARDS)
 - Niere (ANV, SiADH)
 - Haut (...)
 - SIRS



 Schulert GS, Grom AA. 2015.
Annu. Rev. Med. 66:145–59

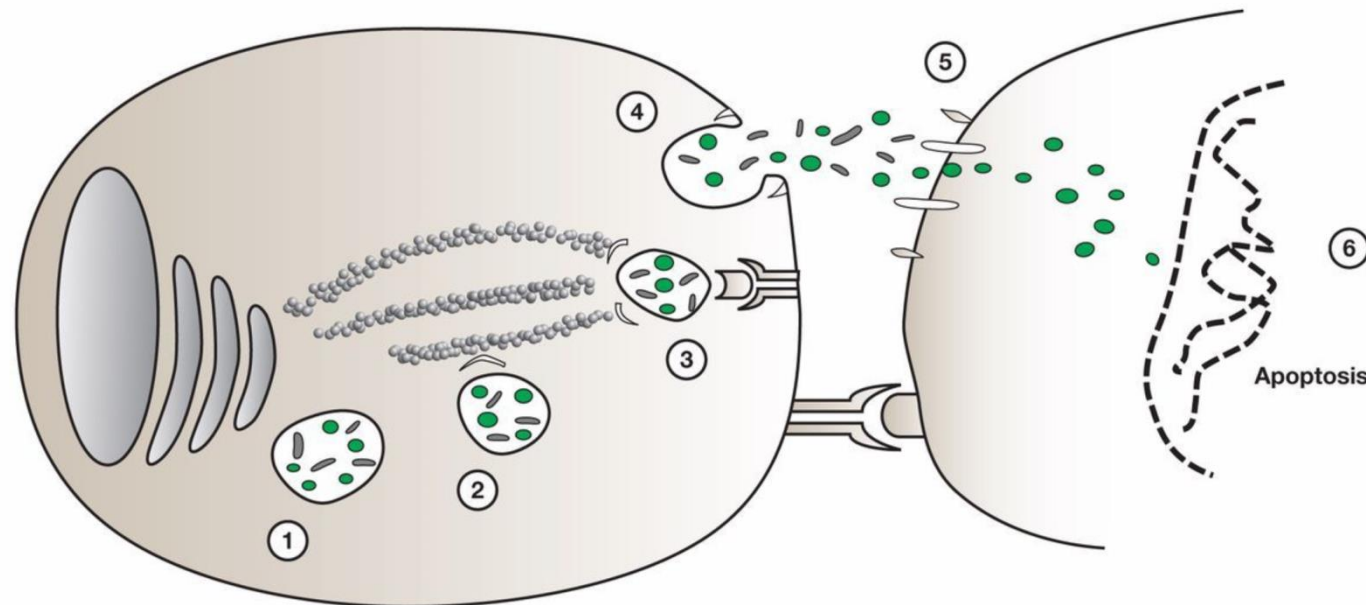
HLH -2004 diagnostische Kriterien	MAS bei sJIA EULAR/ACR 2016
Molekulargenetischer Befund vereinbar mit HLH (z. B. PRF1, MUNC13-4, STX11, STXBP2, Rab27a, SH2D1A or BIRC4)	Klassifikationskriterien Febriler Patient mit sJIA oder V.a. sJIA UND Ferritin ≥ 684 ng/ml UND 2 von 4 weiteren Kriterien
ODER	Thrombozyten $\leq 181.000/\mu\text{l}$
5 von 8 diagnostischen Kriterien:	AST / GOT > 48 U/l
- Fieber	Triglyceride > 156 mg/dl
- Splenomegalie	Fibrinogen ≤ 360 mg/dl
- Zytopenien (mindest Bi-)	
- Hypertriglyceridämie und/oder - Hyperfibrinogenämie	
- Hämophagozytose: KM, Milz oder LK	<ul style="list-style-type: none"> Hauptquelle von Ferritin: Makrophagen!
- Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/l}$	
- Abgeschwächte NK-Zellaktivität	
- Erhöhter s Interleukin-2-Rezeptor	

Trigger and predisposing diseases for Hemophagocytic Syndromes



Unterschiede und Gemeinsamkeiten MAS und primäres HLH

- ▶ Bei MAS Thrombozyten und Fibrinogen eher weniger stark reduziert
- ▶ Mutationen, die eigentlich primäres HLH definieren finden sich auch z. T. bei MAS: Proteine der Zytotoxizität, immunologische Synapse
- ▶ **Gemeinsame infektiöse Trigger**





American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900,
Washington, DC 20036
Phone: 202-776-0544 | Fax 202-776-0545
editorial@hematology.org

Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults

Tracking no: BLOOD/2018/894618R2

Paul La Rosée (Schwarzwald-Baar-Klinikum), AnnaCarin Horne (Karolinska Institutet and Karolinska University), Melissa Hines (St Jude Children's Research Hospital), Tatiana von Bahr Greenwood (Karolinska Institutet), Rafał Machowicz (Medical University of Warsaw), Nancy Berliner (Brigham and Women's Hospital), Sebastian Birndt (Universitätsklinikum Jena), Juana Gil-Herrera (Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"), Michael Girschikofsky (Elisabethinen Hospital), Michael Jordan (Cincinnati Children's Hospital), Ashish Kumar (Cincinnati Children's Hospital Medical Center), Jan van Laar (Erasmus University Medical Center), Gunnar Lachmann (Charité - Universitätsmedizin Berlin), Kim Nichols (St Jude Children's Research Hospital), Athimalaipet Ramanan (Bristol Medical School, University of Bristol), Yini Wang (Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University), Zhao Wang (Beijing Friendship Hospital), Gritta Janka (University Medical Centre Hamburg-Eppendorf), and Jan-Inge Henter (Karolinska Institutet)

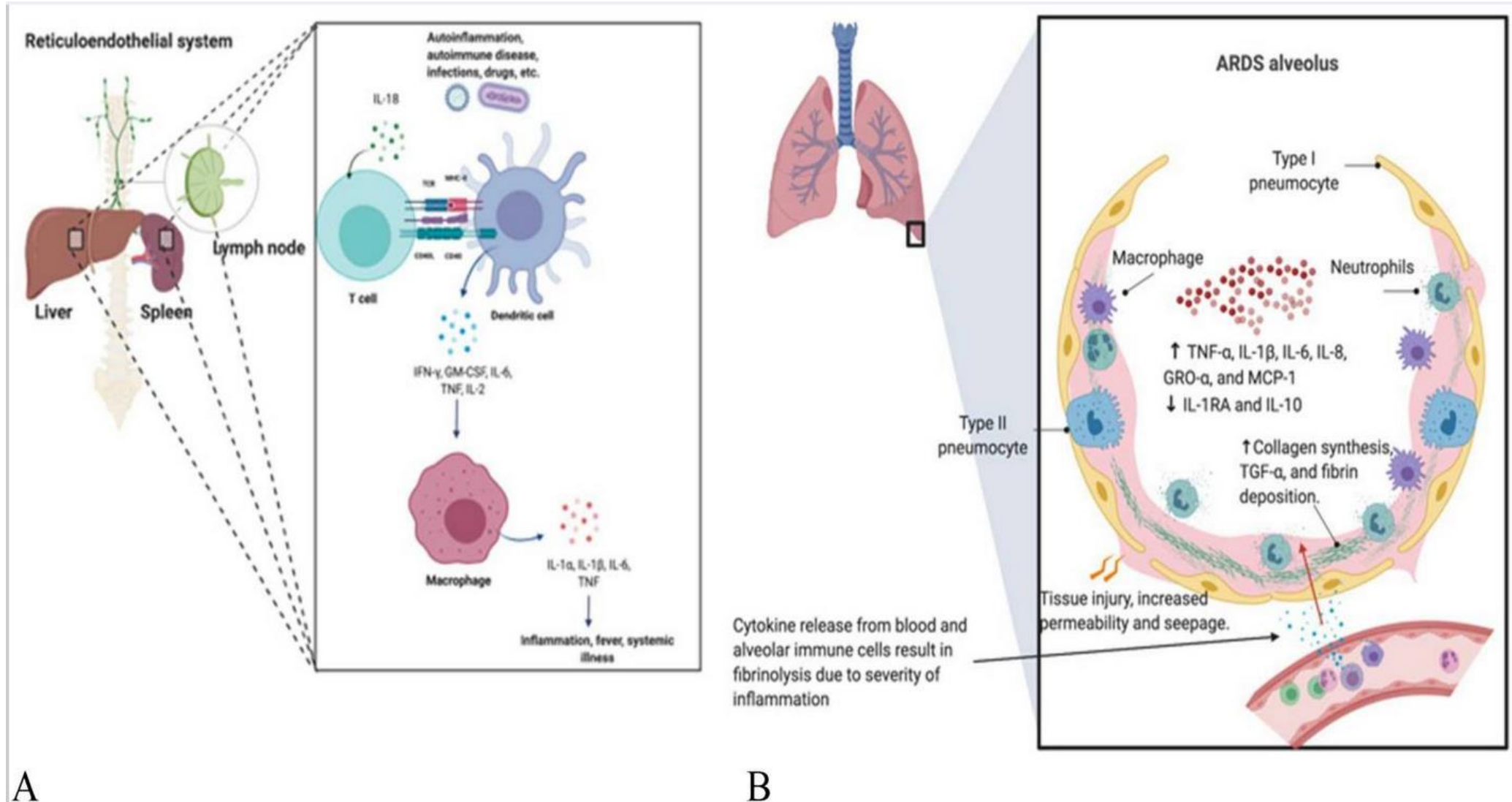
- ▶ **Statement 3:** „The diagnosis of HLH in adults is recommended to be based on the HLH-2004 diagnostic criteria in conjunction with clinical judgement and the patient’s history.“
- ▶ HLH-probability calculator (HScore) (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>)
- ▶ **Statement 6:** „HLH-94 treatment components, including etoposide, are highly effective in treating hyperinflammation in adults with HLH. “
- ▶ Reduzierte Etoposid-Dosis! IVIG? Anakinra bei Sepsis. Tacrolimus statt CSA.
- ▶ EBV: Etoposid, Steroide, ggf. + Rituximab (nicht alleine)
- ▶ Salvage treatment: Alemtuzumab, CHOP+Etoposid, **Ruxolitinib**, alloSCT, Plasmapherese, Emapalumab (Anti-IFN-gamma, FDA-Zulassung für primäre HLH, Studie zu juvenilem Still-MAS)
- ▶ **Statement 14:** “Treatment of MAS-HLH is different from that recommended for HLH due to partial pathogenetic diversity.”
 - Methylprednisolonpuls, CSA, Anakinra, Tocilizumab, Etoposid (50-100 mg/m² pro Woche)

- ▶ Diagnose und Therapie von Hämophagozytischen Syndromen
- ▶ Hyperinflammation und Hämophagozytische Syndrome bei COVID
- ▶ Immunsuppressive Therapie bei COVID

- ▶ Interferon gamma, CD8+T-Zellen, NK-Zellen beeinträchtigt, verzögerte Rekrutierung von Neutrophilen und virale Clearance, in Folge Überstimulation von Makrophagen
- ▶ Kinder: Multisystem inflammatory syndrome (ähnlich Kawasaki)
- ▶ Erwachsene:
 - Cytokine release syndrome (IL6 aber oft weniger stark erhöht als in anderen)
 - ARDS
 - HLH (bei schwerem COVID <5%)

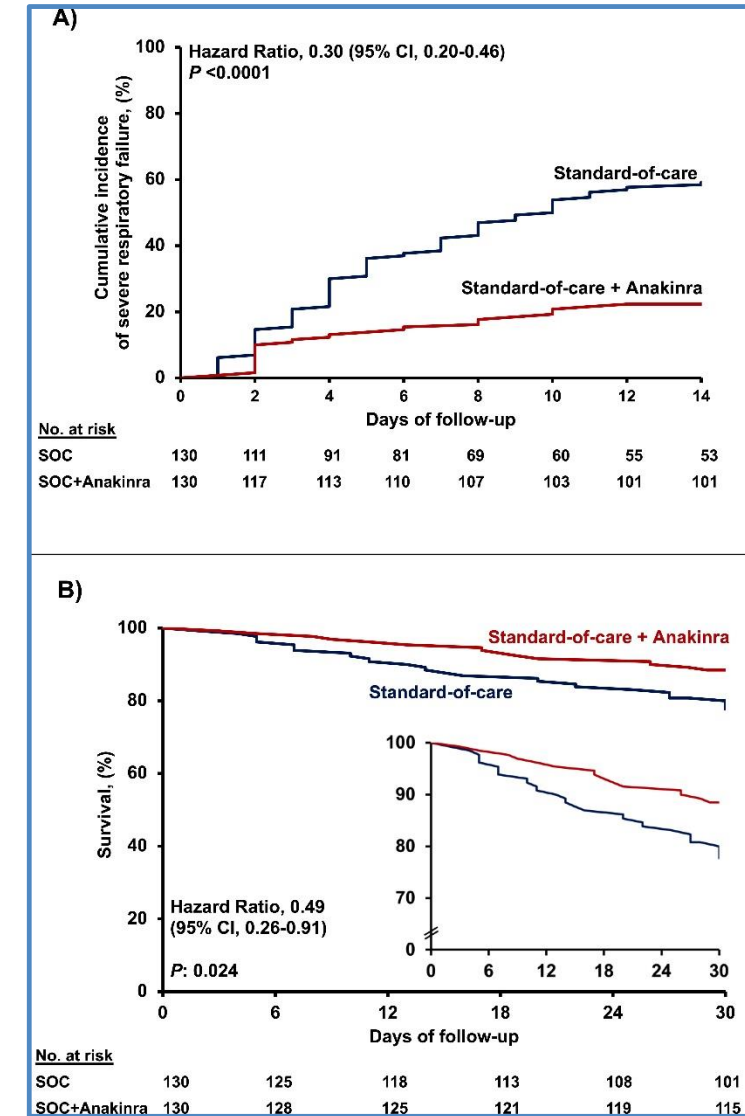
Table 2 Frequency of the individual HLH-2004 classification criteria according to the data included in studies centred on collect HLH-related features in COVID-19 patients [34–43]

HLH features	<i>N</i>	<i>n</i>	%	First author (reference)
Hepatomegaly and/or splenomegaly	152	23	15.1	Hakim [34], Loscocco [35], Prieto-Pérez [36], Ruscitti [37], Wood [33]
Cytopenias (2 lineages)	990	32	3.2	Feld [38], Hakim [34], Loscocco [35], Prieto-Pérez [36], Ruscitti [37], Wood [33]
Cytopenias (3 lineages)	152	6	3.9	Hakim [34], Loscocco [35], Prieto-Pérez [36], Ruscitti [37], Wood [33]
Ferritine > 500 ng/mL	895	738	82.4	Feld [38], Hakim [34], Prieto-Pérez [36], Wood [33]
Ferritine > 1000 ng/mL	855	513	60	Feld [38], Hakim [34], Prieto-Pérez [36]
Ferritine > 10,000 ng/mL	895	57	6.3	Feld [38], Hakim [34], Prieto-Pérez [36], Wood [33]
Ferritine < 2000 ng/mL	135	90	66.6	Loscocco [35], Ruscitti [37], Wood [33]
Ferritine 2000–6000 ng/mL	135	33	24.4	Loscocco [35], Ruscitti [37], Wood [33]
Ferritine > 6000 ng/mL	135	12	8.8	Loscocco [35], Ruscitti [37], Wood [33]
Hypertriglyceridaemia	975	90	9.2	Feld [38], Hakim [34], Loscocco [35], Ruscitti [37], Wood [33]
Hypofibrinogenaemia	1003	14	1.3	Feld [38], Hakim [33], Lee [39], Loscocco [35], Ruscitti [37], Wood [33]
Haemophagocytosis	60	19	31.6	Prieto-Pérez [36], Wood [33]
HLH ≥ 5 criteria	22	0	0	Feld [38]
HScore > 169	428	17	3.9	Clark [41], Giamarellos-Bourboulis [42], Hakim [3], Ruscitti [37], Wood [33]



- ▶ Diagnose und Therapie von Hämophagozytischen Syndromen
- ▶ Hyperinflammation und Hämophagozytische Syndrome bei COVID
- ▶ Immunsuppressive Therapie bei COVID

- ▶ Tocilizumab: widersprüchliche Daten aus mehreren RCTs (COVACTA, EMPACTA, REMAP-CAP, TOCIBAS, Recovery...)
 - Positive Bewertung in Metaanalysen (WHO...)
- ▶ Anakinra: SAVE-Trial
 - Randomisiert, open label, 10 Tage 100 mg Anakinra
 - Hospitalisiert mit Pneumonie und suPAR ≥ 6 ng/ml
 - soluble urokinase plasminogen activator receptor
 - 130 Patienten, interim Analyse
 - ABER: negative CORIMUNO-ANA-1-Studie
- ▶ Durch Recovery-Studie zu Dexamethason sind Biologika in Hintergrund getreten.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

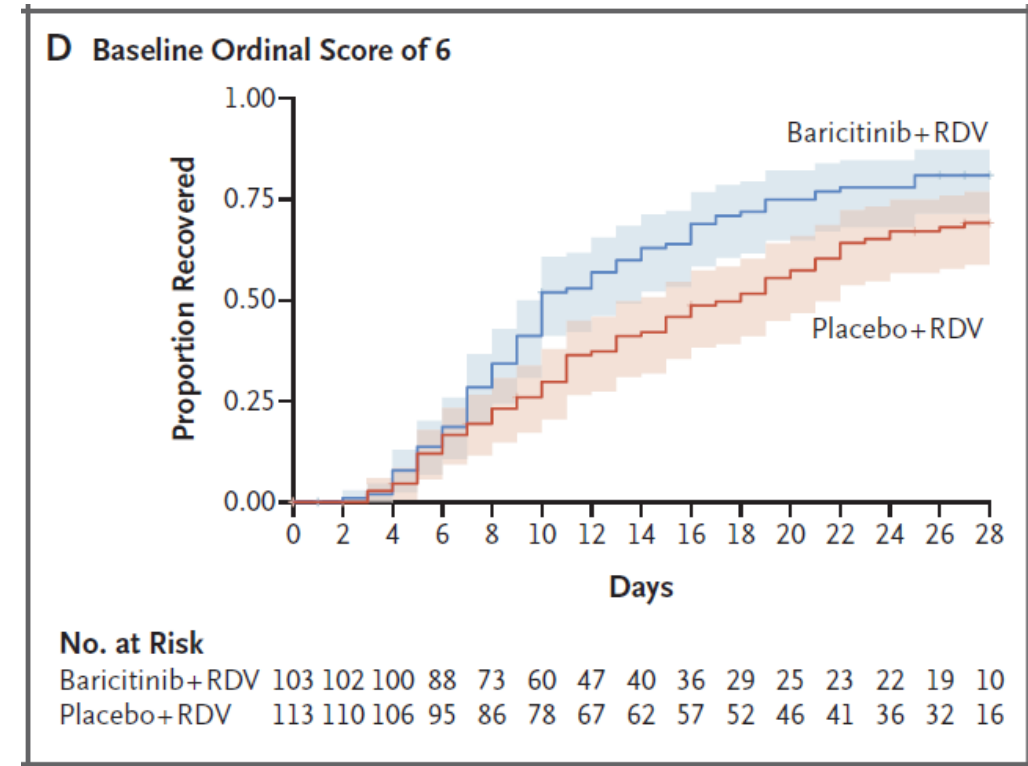
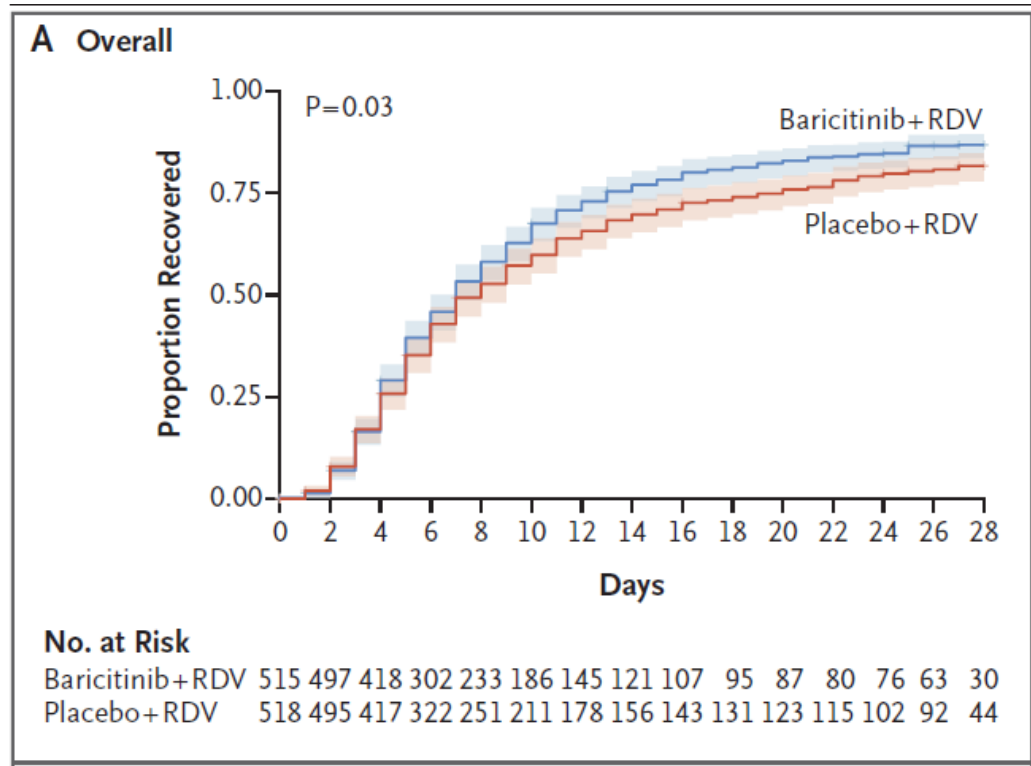
Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta, K.M. Tomashek, C.R. Wolfe, V. Ghazaryan, V.C. Marconi, G.M. Ruiz-Palacios, L. Hsieh, S. Kline, V. Tapson, N.M. Iovine, M.K. Jain, D.A. Sweeney, H.M. El Sahly, A.R. Branche, J. Regalado Pineda, D.C. Lye, U. Sandkovsky, A.F. Luetkemeyer, S.H. Cohen, R.W. Finberg, P.E.H. Jackson, B. Taiwo, C.I. Paules, H. Arguinchona, P. Goepfert, N. Ahuja, M. Frank, M. Oh, E.S. Kim, S.Y. Tan, R.A. Mularski, H. Nielsen, P.O. Ponce, B.S. Taylor, L.A. Larson, N.G. Roupheal, Y. Saklawi, V.D. Cantos, E.R. Ko, J.J. Engemann, A.N. Amin, M. Watanabe, J. Billings, M.-C. Elie, R.T. Davey, T.H. Burgess, J. Ferreira, M. Green, M. Makowski, A. Cardoso, S. de Bono, T. Bonnett, M. Proschan, G.A. Deye, W. Dempsey, S.U. Nayak, L.E. Dodd, and J.H. Beigel

- ▶ Doppelblind, randomisiert, placebo-kontrolliert
- ▶ Hospitalisierte Erwachsene mit COVID19
- ▶ Alle ≤ 10 Tage Remdesivir, Baricitinib 4mg ≤ 14 Tage vs Placebo
- ▶ Glukokortikoide nur bei anderweitiger Indikation als COVID!

Characteristic	All Patients (N = 1033)	Baricitinib+RDV (N = 515)	Placebo+RDV (N = 518)
Age			
Mean — yr	55.4±15.7	55.0±15.4	55.8±16.0
Score on ordinal scale — no. (%)			
4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen, requiring ongoing medical care (Covid-19–related or otherwise)	142 (13.7)	70 (13.6)	72 (13.9)
5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen	564 (54.6)	288 (55.9)	276 (53.3)
6. Hospitalized, receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen devices	216 (20.9)	103 (20.0)	113 (21.8)
7. Hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation or ECMO	111 (10.7)	54 (10.5)	57 (11.0)

- ▶ Ergebnisse: schnellere Erholung und häufigere Verbesserung des klinischen Status, vor allem bei Patienten mit high-flow-O2 und NIV



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia

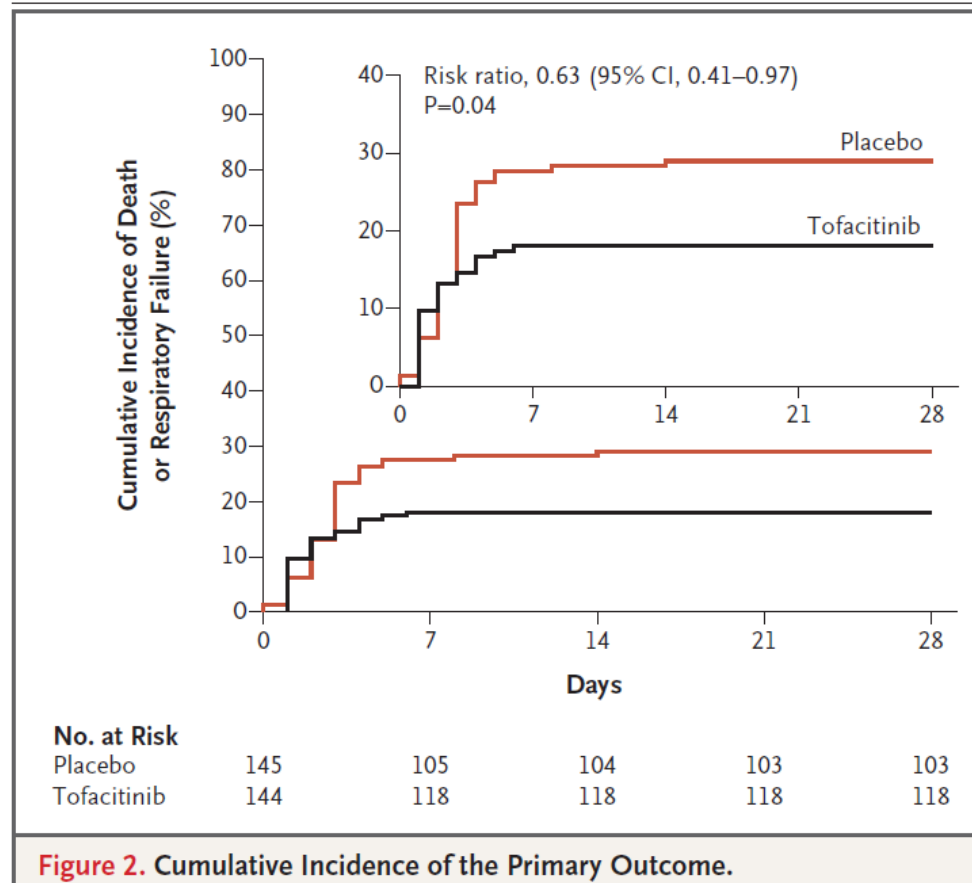
Patrícia O. Guimarães, M.D., Ph.D., Daniel Quirk, M.D., M.P.H.,
Remo H. Furtado, M.D., Ph.D., Lilia N. Maia, M.D., Ph.D., José F. Saraiva, M.D., Ph.D.,
Murillo O. Antunes, M.D., Ph.D., Roberto Kalil Filho, M.D., Ph.D.,
Vagner M. Junior, M.D., Alexandre M. Soeiro, M.D., Alexandre P. Tognon, M.D., Ph.D.,
Viviane C. Veiga, M.D., Ph.D., Priscilla A. Martins, M.D., Diogo D.F. Moia, Pharm.D.,
Bruna S. Sampaio, B.Sc., Silvia R.L. Assis, M.S., Ronaldo V.P. Soares, Pharm.D.,
Luciana P.A. Piano, Ph.D., Kleber Castilho, M.B.A., Roberta G.R.A.P. Momesso, Ph.D.,
Frederico Monfardini, M.Sc., Helio P. Guimarães, M.D., Ph.D.,
Dario Ponce de Leon, M.D., Majori Dulcine, M.D., Marcia R.T. Pinheiro, M.D.,
Levent M. Gunay, M.D., J. Jasper Deuring, Ph.D., Luiz V. Rizzo, M.D., Ph.D.,
Tamas Koncz, M.D., Ph.D., and Otavio Berwanger, M.D., Ph.D.,
for the STOP-COVID Trial Investigators*

- ▶ Hospitalisierte Patienten mit COVID
- ▶ Bis 14 Tage 2 x 10 mg Tofacitinib oder Placebo

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Tofacitinib (N = 144)	Placebo (N = 145)	Total (N = 289)
Age			
Mean age — yr	55±14	57±14	56±14
Score on NIAID ordinal scale — no. (%)¶			
4: Hospitalized, not receiving supplemental oxygen but receiving ongoing medical care, Covid-19–related or otherwise	34 (23.6)	37 (25.5)	71 (24.6)
5: Hospitalized, receiving supplemental oxygen through low-flow devices	91 (63.2)	90 (62.1)	181 (62.6)
6: Hospitalized, receiving supplemental oxygen through high-flow devices	19 (13.2)	18 (12.4)	37 (12.8)
Treatment — no. (%)			
Glucocorticoid	114 (79.2)	113 (77.9)	227 (78.5)
Antiviral agent	20 (13.9)	18 (12.4)	38 (13.1)
Prophylactic anticoagulation	113 (78.5)	112 (77.2)	225 (77.9)
Therapeutic anticoagulation	28 (19.4)	32 (22.1)	60 (20.8)

- ▶ Unter Tofacitinib weniger Todesfälle und weniger respiratorische Insuffizienz

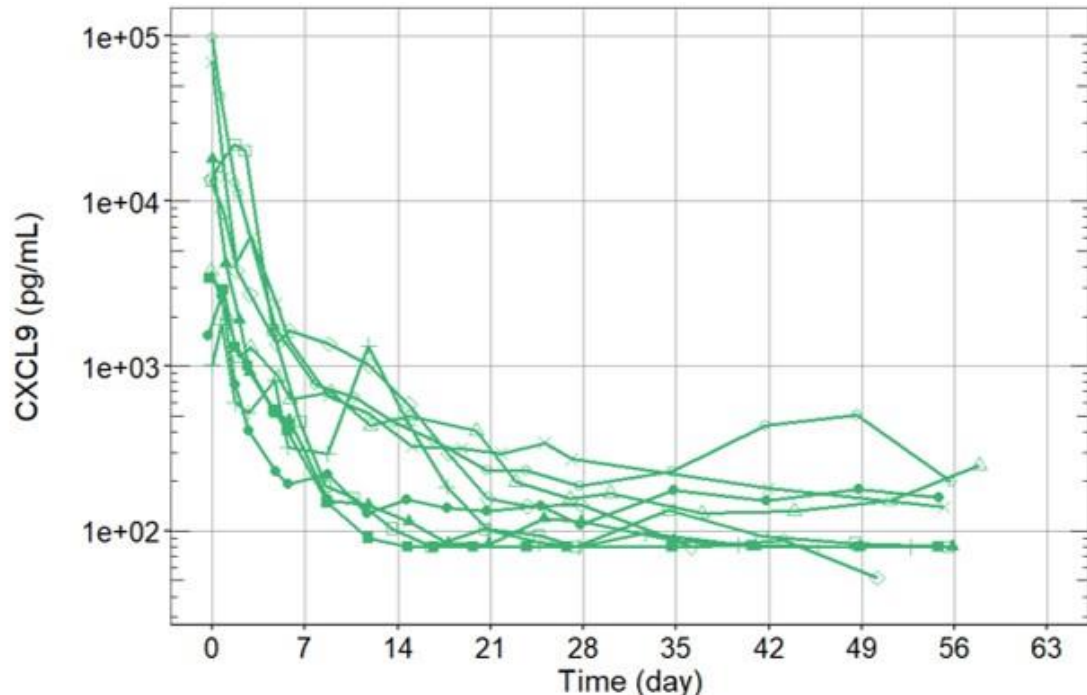
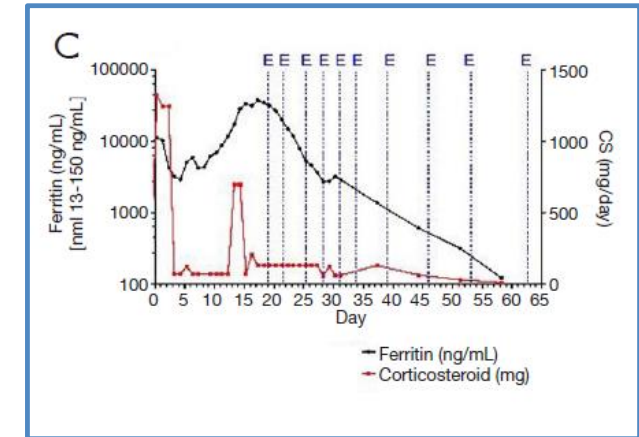


Rote Hand Briefe
bei Rheumatoider
Arthritis: Thrombose,
MACE, Malignome

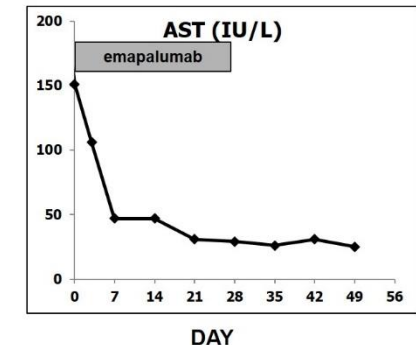
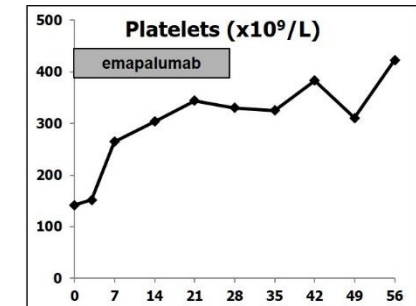
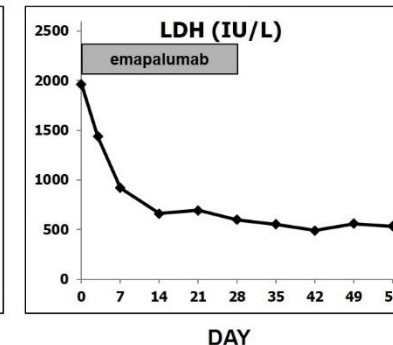
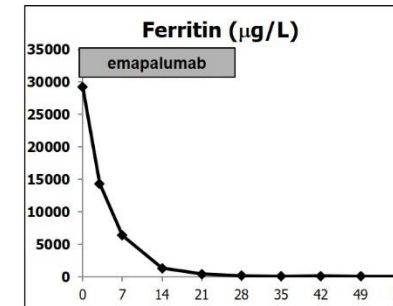
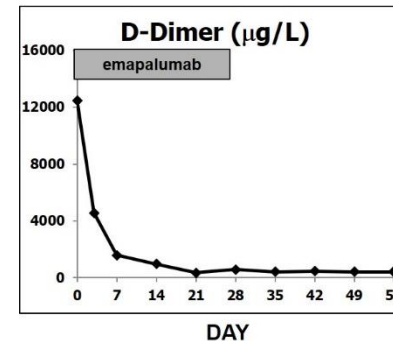
Zur Erinnerung:
JAK1+2-Inhibitor
Ruxolitinib bei HLH

Emapalumab (Gamifant) bei HLH

- ▶ FDA-Zulassung für primäre HLH: n=34, juvenil, ORR 64,7%
- ▶ Fallbericht zu Patientin mit adultem M. Still
- ▶ Für COVID-HLH wahrscheinlich nicht geeignet
- ▶ Fallserie zu juvenilem M. Still (ACR 2020): n=9, 2,1-25,3 Jahre



Median values of the 9 patients



- ▶ Hämophagozytische Syndrome sind lebensbedrohliche Erkrankung mit unterschiedlicher Ätiologie und gemeinsamer Endstrecke
- ▶ Diagnose nach klinischen Kriterien
- ▶ **Therapie:** immunsuppressiv und Therapie der Trigger (Infekte, Malignome...)
- ▶ COVID:
 - Häufig Hyperinflammation
 - Selten hämophagozytische Syndrome
- ▶ Immunsuppressive Therapie von COVID:
 - Dexamethason
 - Tocilizumab? Anakinra?? JAK-Inhibitoren?



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

