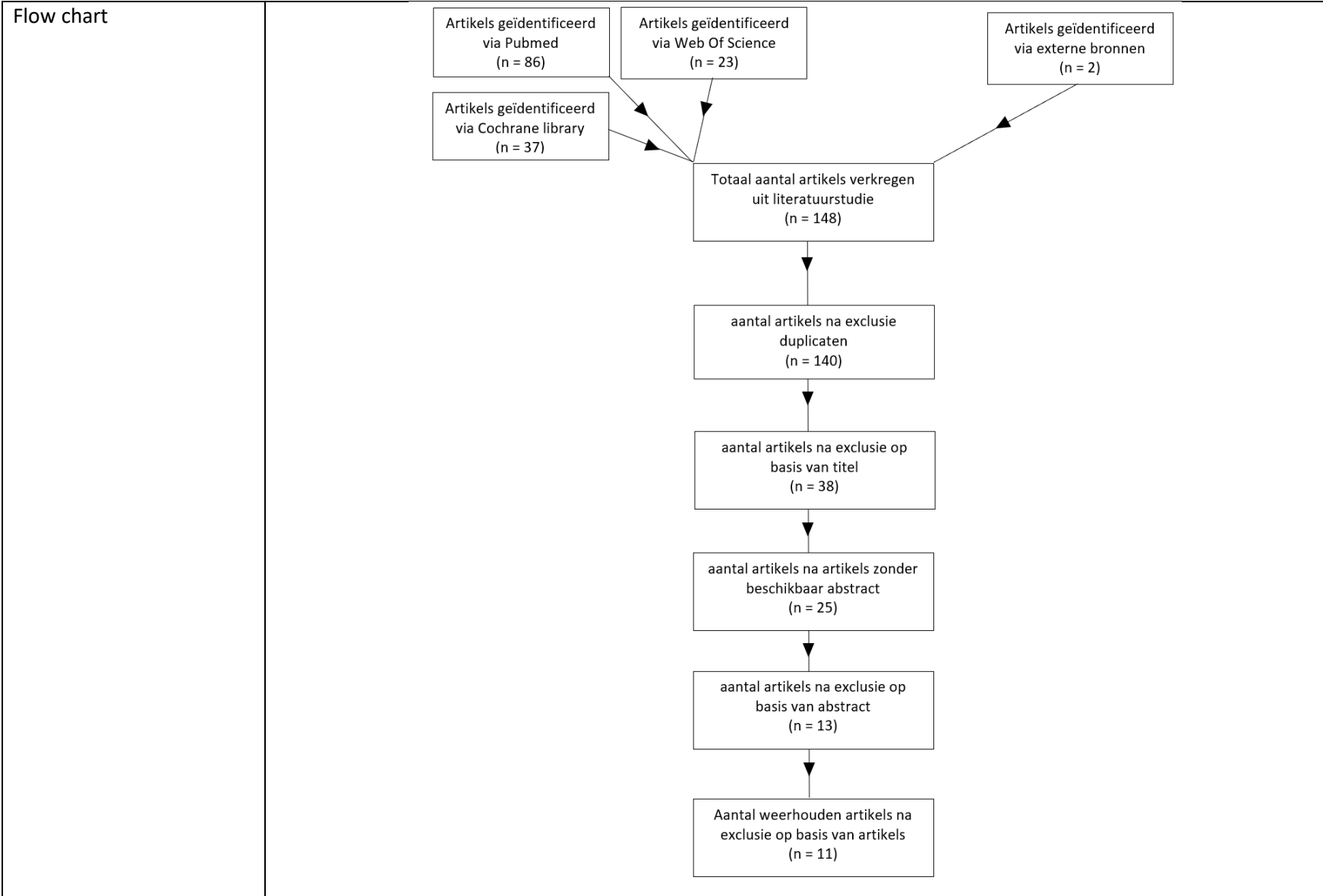


Best Evidence Topic Report – COVID-19 Domus Medica dossier

Title	Diagnostiek COVID19: Leukocyten en leukocytaire differentiatie
Original Question	CD2011 “Wat zijn kenmerkende laboratoria uitslagen bij een COVID-infectie, met name in de leukocytaire telling en differentiatie?”
Report by	Saartje Vermeulen, Thomas Op de Beeck, Nick Geudens
Search checked by	Josefien van Olmen / Hilde Philips / Paul Van Royen
Clinical scenario	Welke bloedbeeldafwijkingen (meer bepaald Leukocyten / differentiatie) kan men terugzien bij COVID19 infectie?
Answerable question (PICO/PIRT/PEO/...)	Rephrase to your question into a scientific format (if possible) P: Volwassenen E: COVID-19 infectie O: Laboparameters (leukocytaire telling en differentiatie)
Search terms	Pubmed: (("COVID-19 diagnostic testing"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) AND (("leukocyte count"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) OR "leukocyte count"[MeSH Terms])) AND ("loattrfull text"[sb] AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) Web of Science: TOPIC: (SARS-cov-2 OR COVID19 OR COVID) AND TOPIC: (diagnosis OR Blood test OR leukocyte count) Cochrane: COVID19 OR COVID-19 OR SARS-Coronavirus-2 OR SARS-CoV-2 in All Text
Search date	04/04/2020
Search outcome (number of hits)	Pubmed: 86 Web Of Science: 23 Cochrane: 37 Externe bronnen: 2 (1 artikel toegevoegd o.b.v. referenties + 1 artikel verkregen via Embase search begeleider) Totaal: 148
Relevant papers & guidelines(number of final inclusions)	(this can be done in an evidence table)



Inclusiecriteria	<p><u>Op basis van titel</u></p> <ul style="list-style-type: none">• COVID19-infectie• Klinische kenmerken• Diagnostiek• Kinderen en volwassenen• Reviews huidige literatuur COVID19 <p><u>Op basis van Abstract / Artikel</u> Idem als titel, maar diagnostiek verder uitgediept; Leukocyte count, differentiatie, Laboparameters</p>
Exclusiecriteria	<p><u>Op basis van titel</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Imaging• Case reports• Behandelingsgericht• Screening COVID 19 (voorkeur diagnostiek bevestigde case)• Artikels omtrent public health <p><u>Op basis van Abstract / Artikel</u> Idem als titel, maar verruimd naar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnostiek; imaging exclusief• Chinees• Moleculaire diagnostiek

- Evidence tables: scientific studies –

Title	Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Intervention/Index test/Exposure/Main findings	Comparator (if applicable)	Outcome	Key results
Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury	Yingxia Liu et. al, 05/02/2020, China	Case series	Selectie bias	12 pt. met bevestigde COVID19 pneumonie	Compleet bloedbeeld + biochemie, RX thorax en CT Thorax van elke patiënt	/	Meest prevalentie laboratoriumafwijkingen waren: hypoalbuminemie, lymfopenie, % lymfocyten↓ en % neutrofielen↓, CRP ↑, LDH↑, CD8+ cellen ↓ ALB, CRP, LDH, LYM%, LYM en NEU% correleerden met slechter ziekteverloop	COVID19 pt.: hypoalbuminemie, lymfopenie , % lymfocyten↓ en % neutrofielen↓, CRP ↑, LDH↑, CD8+ cellen ↓ Hypoalbuminemie, lymfopenie, hoge CRP en LDH voorspelden erger ziekteverloop!
A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)	Tanu Singhal, 23/02/2020, India	Review	Selectie bias	Pt. Besmet met COVID19	Review gebaseerd op "literatuurstudie" van huidige kennis omtrent het coronavirus. Methodologie niet duidelijk beschreven. Zeer beperkte bewijskracht	/	Review rond algemeen beleid, in diagnostiek zijn volgende punten beschreven: positieve PCR COVID19, normaal of laag leukocytencount, lymfopenie (< 1000 = geassocieerd met ernstig ziekteverloop)	Verlaagd leukocytencount, lymfopenie
Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Lymphocyte-to-Creative protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis	Lagunas-Rangel, F. 03/04/2020 Mexico	Meta-analyse	Selectie bias, publicatie bias	COVID19 patiënten met of zonder ernstige ziekte	Volledig bloedbeeld	/	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	NLR-waarde was significant verhoogd in patiënten met ernstige COVID19 infectie en suggereert een slechte prognose

<p>Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China</p>	<p>Guan, W. Et al. 28/02/2020 China</p>	<p>Retrospectieve cohortstudie</p>	<p>Informatie bias, selectie bias</p>	<p>978 PCR-bevestigde COVID19 patiënten</p>	<p>Volledig bloedbeeld</p>	<p>/</p>	<p>WBC-waarden</p>	<p>Leukocyten (978 pat – 811 niet-ernstig, 167 ernstig) :</p> <p>Leukopenie: 33.7% (28.1% in niet-ernstig, 61.1% in ernstig) Leukocytose: 5.9% (4.8% in niet-ernstig, 11.4% in ernstig)</p> <p>Lymfocyten (879 pat – 726 niet-ernstig, 153 ernstig): Lymfopenie: 83.2% (80.4% in niet-ernstig, 96.1% in ernstig)</p> <p>Lymfocytopenie is de meest voorkomende bloedabnormaliteit en is meer voorkomend bij ernstige gevallen</p>
<p>Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis</p>	<p>Zhang, G et al. 26/03/2020 China</p>	<p>Retrospectieve cohort study</p>	<p>Informatie bias, selectie bias</p>	<p>95 PCR bevestigde COVID19 patiënten met een diagnose van pneumonie op basis van beeldvorming.</p>	<p>Volledig bloedbeeld</p>	<p>/</p>	<p>WBC-waarden</p>	<p>95 patiënten (63 niet-ernstig, 32 ernstig)</p> <p>Leukocytose: 26.3% (1.6% van niet-ernstig, 75% van ernstig) Leukopenie: 38.9% (49.2% van niet-ernstig, 18.8% van ernstig)</p> <p>Neutrofilie: 31.5% (6.3% in niet-ernstig, 81.3% in ernstig) Neutropenie: 24.2% (33.3% in niet-ernstig, 6.3% in ernstig)</p> <p>Lymfopenie: 55.8% <0.4*10⁹/L: 11.6%</p>

								<p>(3.2% in niet-ernstig, 28.1% in ernstig) 0.4-0.8*10⁹/L: 44.2% (38.1% in niet-ernstig, 56.3% in ernstig)</p> <p>Hoge leukocyten-, neutrofiel- en lage lymfocytwaarde zijn geassocieerd met ernst v.d. COVID19 pneumonie.</p> <p>Ernstige COVID-19 pneumonie is geassocieerd met een meer uitgesproken neutrofilie dan een lymfopenie</p>
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study	Zhou, F. Et al. 9/03/2020 China	Retrospectieve cohort studie	Informatie bias, selectie bias	191 Laboratorium bevestigde COVID19 patiënten ouder dan 18 jaar opgenomen in het ziekenhuis	Volledig bloedbeeld	/	WBC-waarden	<p>191 patiënten (137 overlevenden, 54 overledenen)</p> <p>Leukocytose: 21% (11% van overlevenden, 46% van overledenen) Leukopenie: 17% (20% van overlevenden, 9% van overledenen)</p> <p>Lymfopenie: 40% (26% van overlevenden, 76% van overledenen)</p> <p>Lymfopenie en leukocytose frequenter binnen ernstige ziekte</p>

Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study	Chen N. 15/02/2020 China	Case series Beschrijven de studie	Informatie bias	99 Ptn (volwassenen) Besmet met COVID19	Compleet bloedbeeld Stollingsfunctie Biochemie Infectie-gerelateerde biomerkers		Bij opname: <ul style="list-style-type: none"> • Leukocytopenie bij 9% • Leukocytose bij 24% • Neutrofielen gestegen bij 38% • Lymfocytopenie • Hemoglobine: gedaald • Trombocytopenie: 12% • Trombocytose: 4% • Leverfunctietesten: gestoord bij 43 ptn. • LDH: gestegen bij 76% • Gedaalde nierfunctie: 7% • CRP: gestegen 	Absolute waarden: lymfocyten bij meeste patiënten gedaald Conclusie: de lage absolute waarde van lymfocyten kan gebruikt worden als referentie bij diagnose van nieuwe coronavirus infecties in de kliniek
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China	Huang C. 15/02/2020 China	Case series	Informatie bias Selectie bias	41 Ptn. (volwassenen) bevestigd met COVID19	Complete bloedtelling Stollingsfunctie Biochemie (nierfunctie, leverfunctie, CK, LDH en elektrolyeten)		Leukopenie en lymfopenie PT en D-dimeren waren hoger bij ICU ptn dan niet-ICU ptn. AAT gestegen bij 37%	63% had lymfopenie
Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19	Jin Y. 07/03/2020 China	Review	Selectie bias	41 ptn. Bevestigd met COVID19	Complete bloedtelling		Normale/gedaalde WBC: 25% Lymfopenie: 65% Lymfopenie bij ptn op ICU: 82%	Leukopenie en lymfopenie

- Guidelines

Organisation	Country	For which context (1 st line, hospital, community, ...)	For which professional group	Topic	Evidence-base	Key recommendations
Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University	China, maar ook bedoeld voor de internationale gemeenschap	Zowel 1ste als 2de lijn	Dokters en verpleging in de frontlinie, public health personeel en onderzoekers	Algemene guideline over epidemiologie, kenmerken van de ziekte, populatiescreening, preventie, diagnose en behandeling	<p>Guideline opgesteld conform WHO-Richtlijnen voor "Rapid Advice Guidelines"</p> <p>Guideline is gebaseerd op evidentie van gerelateerde SARS, MERS en influenza epidemieën. Dit in combinatie met observationele studies en case series rond COVID19</p>	<p>In vroege stadium ziekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukocyten: normaal of verminderd Lymfocyten: verminderd <p>Data Zhongnam Hospital bevestigde COVID19 cases versus healthy individuals:</p> <ul style="list-style-type: none"> Absolute aantal Lymfocyten ↓ (0,87 vs 2,13).10⁹/L Percentage lymfocyten ↓ (19,5% vs. 33,7%) Absolute aantal eosinofielen ↓ (0,0061 vs 0,1417).10⁹/L Percentage eosinofielen ↓ (0,13% vs. 2,16%) Absolute aantal monocytten niet significant gewijzigd Percentage monocytten ↑ (8,1% vs. 6,8%)
Working Group of 2019 Novel Coronavirus, Peking Union Medical College Hospital	China	Zowel 1ste als 2de lijn	Dokters en verpleegkundigen	Algemene guideline rond beleid in COVID19 patiënten; isolatie van de pt, diagnostiek, behandeling, criteria ontslag	<p>Review op basis van huidige kennis COVID19 (14/02/2020), beperkte duidelijkheid omtrent verkrijgen informatie en literatuursearch binnen de studie.</p> <p>Beperkte bewijskracht</p>	<ul style="list-style-type: none"> Leukocyten: normaal of verlaagd Lymfocyten: verlaagd <p>Opm: Patiënten met acute koorts (> 37,5°C binnen 72u) met normale beeldvorming thorax moeten, in geval van verlaagde lymfocyten (< 0,8.10⁹/L) of significant verlaagde CD4+ / CD8+ T-cellen, geïsoleerd worden ookal is de PCR voor SARS-CoV-2 negatief. In dit geval moet de PCR herhaald worden na 24u!</p>

Add conclusions of overall body of evidence here:

Main results

Wat betreft de leukocytaire telling en differentiatie, is voornamelijk het optreden van een verlaagd lymfocytenaantal opvallend. Dit lijkt in meeste studies op de voorgrond te staan.

Op vlak van leukocyten zien we voornamelijk normale en verlaagde waarden, al is dit minder eenduidig dan het verlaagde lymfocytenaantal.

Twee artikels vermelden dat er een duidelijke verhoging is van het neutrofielenaantal bij ernstigere vormen van COVID19 infectie, maar er is nog te weinig data beschikbaar om duidelijke conclusies te trekken. Evenwel wordt in de meta-analyse het gebruik van een neutrofiel-lymfocyt ratio vermeld om de ernst en prognose van de COVID19 infectie in te schatten; hiervan is het gebruik in de klinische praktijk echter nog niet gevalideerd.

Risks of bias

Op dit moment bestaat de huidige evidentie voornamelijk uit studies met kleine patiëntenpopulaties waarin mogelijks informatie en selectiebias is opgetreden. Ook zien we in veel artikels terug dat de methodologie betwifelbaar is of case reports zijn, waardoor er slechts een beperkte bewijskracht is voor de gemaakte conclusies. O.w.v. de kleine patiëntengroepen bekomen de studies te weinig statistische power om een eenduidig resultaat te formuleren.

Heterogeneity: statistical and/or clinical

Op dit moment zien we dat er beperkte studies zijn die leukocytenaantal en differentiatie als primair eindpunt bespreken. Het gros van onze data komt uit artikels die het algemene beleid of de algemene diagnose bespreken. De meeste studies waren het eens over de lymfopenie. Over leukocyten- en neutrofielenaantal ontbreekt nog een duidelijke consensus.

Add clinical bottom line here:

Op basis van onze literatuurstudie kunnen wij zeggen dat de belangrijkste bloedbeeldanomalie een **lymfopenie** betreft. Veel studies geven aan dat de leukocyten normaal of verlaagd zijn, enkele uitzonderingen constateerden leukocytose. Op dit moment ontbreekt het nog aan literatuur om het bloedbeeld verder te specificeren.

References for Domus Medica Website

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
4. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
5. Li TS. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0) Working Group of 2019 Novel Coronavirus, Peking Union Medical College Hospital. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):582-5.
6. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-74.
7. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(4):281-6.
8. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):74.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
10. Lagunas-Rangel. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Lymphocyte-to-Creative protein ratio in patients with severe coronavirus

UA, Vs 20200402, J van Olmen

disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020.

11. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020.