

Infektionsmanagement in Zeiten von Corona

Datum: November 2020
Thema: Extended Inflammation Parameter und weitere Parameter aus dem Blutbild zur Einschätzung der Krankheitsverläufe von Covid-19-Patienten
Herausgeber: Marketing
Nummer: V1.0

Die Erfahrungen mit Covid-19 Patienten haben uns einmal mehr die Komplexität und die Bedeutung des Immunsystems bei der Bekämpfung von Krankheiten gezeigt. Wird ein Patient schwer erkranken, gar sterben oder wird er die Krankheit quasi symptomlos überstehen können? Ein Grund mehr für uns, das Immunsystem genauer zu beleuchten und welche Erkenntnisse uns schon das Blutbild mit den Spezialparametern von Sysmex geben kann.

Angeborene und erworbene Immunabwehr

Das Immunsystem besteht aus einer schnellen, angeborenen (nicht-adaptiven oder unspezifischen) und einer langsamer reagierenden, erworbenen (adaptiven oder spezifischen) Immunantwort. Sie schützt den Körper vor Mikroorganismen (Viren, Bakterien, Parasiten und Pilzen), „fremden“ Makromolekülen und entarteten Zellen. Die Zellen des Immunsystems erkennen diese Fremdkörper anhand charakteristischer Proteinmuster, den Antigenen. Je nach Auslöser der Immunantwort sind unterschiedliche **Leukozyten-Subpopulationen** in unterschiedlicher Weise beteiligt.

Ein tieferer Blick in die Immunantwort des Körpers

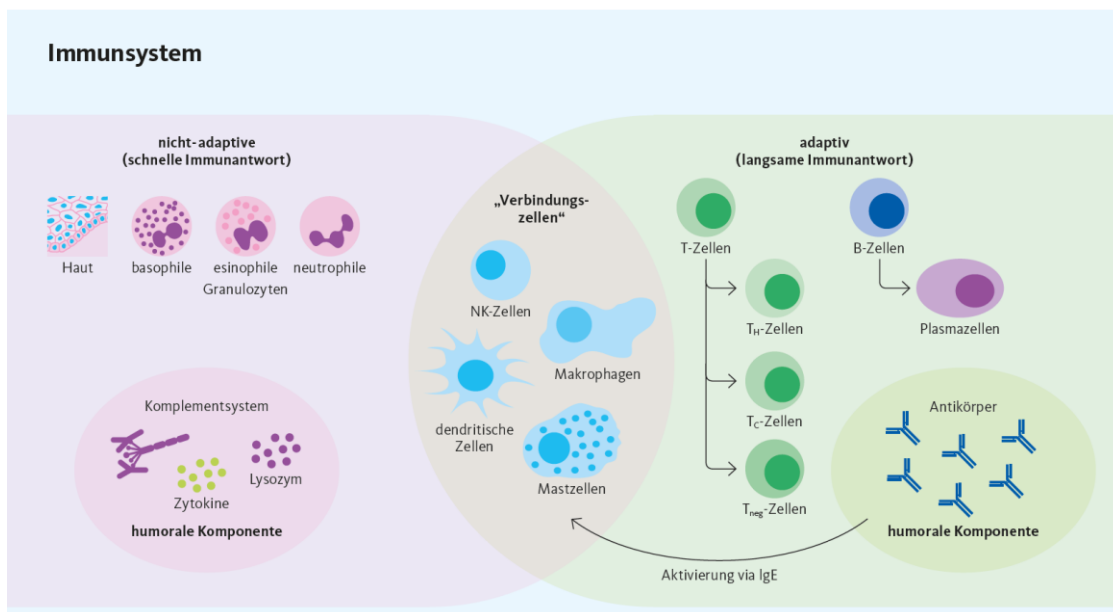


Abbildung 1: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/biochemie/angeborene+und+adaptive+immunantwort+%C3%BCberblick>

Die Immunreaktion startet mit dem **nicht-adaptiven Abwehrsystem**. Eine einzelne Immunzelle ist damit in der Lage, unterschiedliche Fremdmoleküle als körperfremd zu erkennen. Die angeborene Abwehr ist immer verfügbar, wirkt schnell und weitgefächert, aber unspezifisch. *Wichtige Zellen der angeborenen Abwehr sind die [gewebsständigen Makrophagen](#), die sowohl Bestandteil des nicht-adaptiven als auch des adaptiven Immunsystems sind, und die [neutrophilen Granulozyten](#). Nachdem sie die identifizierten Pathogene phagozytiert und abgetötet haben, senden sie Signale aus und rekrutieren damit andere Immunzellen an den Ort des Geschehens. So leiten sie die adaptive Immunantwort ein.*

*Die Mechanismen der **adaptiven Abwehr** brauchen hingegen einige Zeit, um gezielt gegen spezifische Invasoren vorzugehen. Die adaptive Abwehr lernt ein Leben lang dazu. Da sie sich die Pathogene „merken“ kann, wird ihr ein immunologisches Gedächtnis zugeschrieben. Dieses äußert sich in einem langanhaltenden Schutz (ggf. sogar auf Lebenszeit). Wesentliche Komponenten des adaptiven Abwehrsystems sind z. B. Antikörper, die von [den B-Lymphozyten](#) nach deren Reifung und Differenzierung in den primären und in den sekundären lymphatischen Organen gebildet werden.*

Die Immunzellen sind Leukozyten und zeichnen sich, wie alle Zellen, durch bestimmte Oberflächenmerkmale aus. Viele Immunzellen besitzen ein eigenes, für sie charakteristisches Oberflächenprotein-Profil, vergleichbar mit dem individuellen Fingerabdruck eines Menschen. Anhand dieser Oberflächenmerkmale lassen sich die Zellen immunphänotypisch in die sog. Cluster of Differentiation (CD-Moleküle) einordnen. Adaptive und angeborene Abwehr sind beide aus einem zellulären Anteil und einem löslichen, humoralen Anteil (Antikörper; lat. humor = Körperflüssigkeit) aufgebaut und eng miteinander verwoben.

Patienten mit entzündlichen Erkrankungen sind im Krankenhaus ein alltägliches Vorkommnis. Wenn der Verdacht einer Entzündung besteht, ist es wichtig, diese schnell weiter zu charakterisieren, um zwischen mehreren möglichen Krankheitsbildern unterscheiden zu können. Insbesondere muss festgestellt werden, ob die Entzündung durch eine Infektion hervorgerufen wurde oder nicht, und wenn ja, muss das ursächliche Pathogen gefunden werden.

Die korrekte Stufendiagnostik bei Verdacht auf Entzündung und Infektion durch klinische Untersuchungen, biochemische Marker und mikrobiologische Blutkulturen ist zeit- und kostenintensiv. Ein schneller Hinweis zu Beginn der Diagnostik, in welche Richtung die Erkrankung deutet, ist wichtig. So können schnell weitere nötige Tests veranlasst, unnötige Folgeuntersuchungen vermieden und die Therapie früher begonnen oder angepasst werden. Auch in Zeiten von Covid-19-Erkrankungen ist es überaus hilfreich mit den [Extended Inflammation Parametern](#) (EIP) der XN-Serie, den Aktivierungsstatus der Leukozyten-Subpopulationen zu quantifizieren und zu charakterisieren. Sie helfen verschiedene pathogene Ursachen einer Infektion, z. B. Unterscheidung bakterieller vs. viraler Infektion zu erkennen und das Stadium der Infektion zu bestimmen, um eine detaillierte Beobachtung entzündlicher Zustände zu ermöglichen.

Was verbirgt sich hinter den Extended Inflammation Parametern

Die Extended Inflammation Parameter (EIP) zeigen bei Infektionen unterschiedliche Aktivierungsmuster der Neutrophilen (NEUT-RI, NEUT-GI) und/oder aktivierten Lymphozyten (RE-LYMP, AS-LYMP) an. Zusätzlich kann die Bestimmung der unreifen Granulozyten (IG) dazu beitragen, die Schwere der Infektion zu bestimmen.

Die Verfügbarkeit der beschriebenen Parameter lesen Sie am Ende des Textes.

In der ersten Phase der angeborenen Immunantwort sind typischerweise aktivierte Neutrophile (erhöhtes NEUT-RI, erhöhtes NEUT-GI), unreife Granulozyten (IG) und reaktive Lymphozyten (RE-LYMP) sowie T-Zell-unabhängig aktivierte Plasmazellen (AS-LYMP) zu beobachten. Die spezifische Änderung in den Werten dieser Parameter hängt im Allgemeinen von der Natur des Entzündungsreizes sowie der Schwere und dem Stadium der Infektion ab.

Das adaptive, bzw. erworbene Immunsystem wird durch das angeborene Immunsystem aktiviert. Es wird in zwei Bereiche unterteilt: Eine frühe, zell-basierte Immunantwort, die durch einen Anstieg der aktivierten T-Lymphozyten und NK-Zellen charakterisiert wird, und eine humorale Immunantwort, für die aktivierte B-Lymphozyten (Plasmazellen) kennzeichnend sind. Aktivierte B-Lymphozyten können mit dem Parameter AS-LYMP (antikörper-bildende Lymphozyten) gezählt werden. Die Gesamtheit der aktivierten Lymphozyten (einschließlich der Plasmazellen) wird durch den Parameter RE-LYMP (gesamte reaktive Lymphozyten) erfasst. Die Kombination der Parameter RE-LYMP und AS-LYMP erschließt zusätzliche Informationen über die zelluläre Aktivierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Erhöhte Fluoreszenzwerte in der Messung der Sysmex Analysesysteme, kennzeichnen eine erhöhte Aktivität der jeweiligen Zellpopulation und erlauben so Rückschlüsse, ob die Immunantwort zellulär oder humoral vermittelt wird. Dies wiederum lässt Hinweise zur Differenzierung von viralen und bakteriellen Infektionen, sowie akuten und abklingenden Infektionen zu, oder ob eventuell der entzündlichen Erkrankung überhaupt keine Infektion zugrunde liegt. Abbildung 2 fasst die hämatologischen Entzündungsparameter mit ihren jeweiligen Einheiten zusammen.

Mehrere veröffentlichte Studien konnten zeigen, dass diese Parameter wertvolle Beiträge zur Erkennung und Beobachtung von Infektionen und Entzündungen leisten [1 – 8]. Die strukturellen Neutrophilen-Parameter NEUT-RI und NEUT-GI der XN-Serie konnten das Auftreten von unreifen Granulozyten vorhersagen. Dies legt nahe, dass diese Neutrophilen-Parameter das Vorliegen einer frühen bakteriellen Infektion anzeigen können [1]. RE-LYMP und AS-LYMP sind schwerpunktmäßig bei viralen Infektionen erhöht [2]. RE-LYMP war bei bakteriellen Infektionen nur in Einzelfällen erhöht und AS-LYMP war in Fällen bakterieller Infektionen stets nur mäßig erhöht, was vermutlich auf unspezifische, nicht-T-Zell-aktivierte Plasmazellen zurück zu führen ist.

Zellpopulationen und/oder ihre Eigenschaften	Beschreibung	Immunologische Interpretation	Parameter	Einheit	Referenzintervall
Gesamtzahl der reaktiven Lymphozyten	Dies schließt aktivierte B- und T-Lymphozyten und NK-Zellen ein, die verglichen mit den anderen Lymphozyten durch eine erhöhte Intensität der Fluoreszenzfärbung gekennzeichnet sind.	Erhöht bei angeborener und zellbasierter adaptiver Immunantwort	RE-LYMP# RE-LYMP% ⁱ	Zellen/L %	0–0,5 × 10 ⁹ /L 0–5 %
Antikörper-bildende Lymphozytenⁱ	Dies sind aktivierte B-Lymphozyten, die durch die deutlich erhöhte Fluoreszenzfärbung von anderen Lymphozyten unterschieden werden können.	Erhöht bei angeborener und humoraler adaptiver Immunantwort	AS-LYMP# AS-LYMP% ⁱ	Zellen/L %	0 Zellen/L 0%
Granularität der Neutrophilen	Ein Maß der zytoplasmatischen Granularität der Neutrophilen, die die Antwort auf die Entzündungsvorgänge widerspiegelt.	Erhöht bei früher angeborener Immunantwort	NEUT-GI: Intensität der Neutrophilen-Granularität	Streu-Intensität (SI)	142,8–159,3 SI [1]
Reaktivität der Neutrophilen	Ein Maß der Fluoreszenzintensität der Neutrophilen-Population, die die metabolische Aktivität widerspiegelt.	Erhöht bei früher angeborener Immunantwort	NEUT-RI: Intensität der Neutrophilen-Reaktivität	Fluoreszenz-Intensität (FI)	39,8–51,0 FI [1]
Unreife Granulozyten	Die Gesamtzahl der Metamyelozyten, Myelozyten und Promyelozyten als eine gemeinsame Population; separat von „Neutrophilen“ erfasst.	Zeigt die Schwere einer frühen angeborenen Immunantwort an	IG# IG% ⁱ	Zellen/L %	0–0,06 × 10 ⁹ /L 0–0,6 % [1]
DELTA-H_e	Maß für den Unterschied zwischen der Hämoglobinisierung von Retikulozyten und der Hämoglobinisierung von reifen Erythrozyten.	Detektiert sehr frühzeitig eine systemische bakterielle Infektion	DELTA-H _e	Pikogramm (pg)	1,7–4,4 pg [9]

Abbildung 2: Eine Zusammenfassung hämatologischer Entzündungsparameter mit ihrer jeweiligen immunologischen Interpretation, ihrer Einheit und ihrem Referenzintervall
i Als prozentualer Anteil an allen WBC
ii Im Fall eines Auftretens von antikörper-bildenden Lymphozyten (AS-LYMP) werden diese auch in der Anzahl aller reaktiven Lymphozyten (RE-LYMP) erfasst.

Die Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Verlauf der Immunantwort einer Ebola-Infektion und die korrespondierenden Parameter aus dem Sysmex Blutbild. Ebola ist ein viraler Erreger, entsprechend sieht die Immunreaktion aus: Die erste Reaktion des Immunsystems ist ein schwacher Anstieg der Aktivität der Neutrophilen und wenig später der Anzahl der unreifen Granulozyten. Erst im weiteren Verlauf steigen die Lymphozyten Parameter deutlich an.

Bei einem extrazellulären bakteriellen Erreger, beispielweise einem E. coli Bakterium würde man einen starken und bleibenden Anstieg der Neutrophilen Aktivität und einen starken Anstieg der unreifen Granulozyten sehen, die sich mit der Schwere der Infektion weiter verstärken würden. Die Lymphozyten würden hier nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Zeitlicher Verlauf der Immunantwort auf eine Virusinfektion

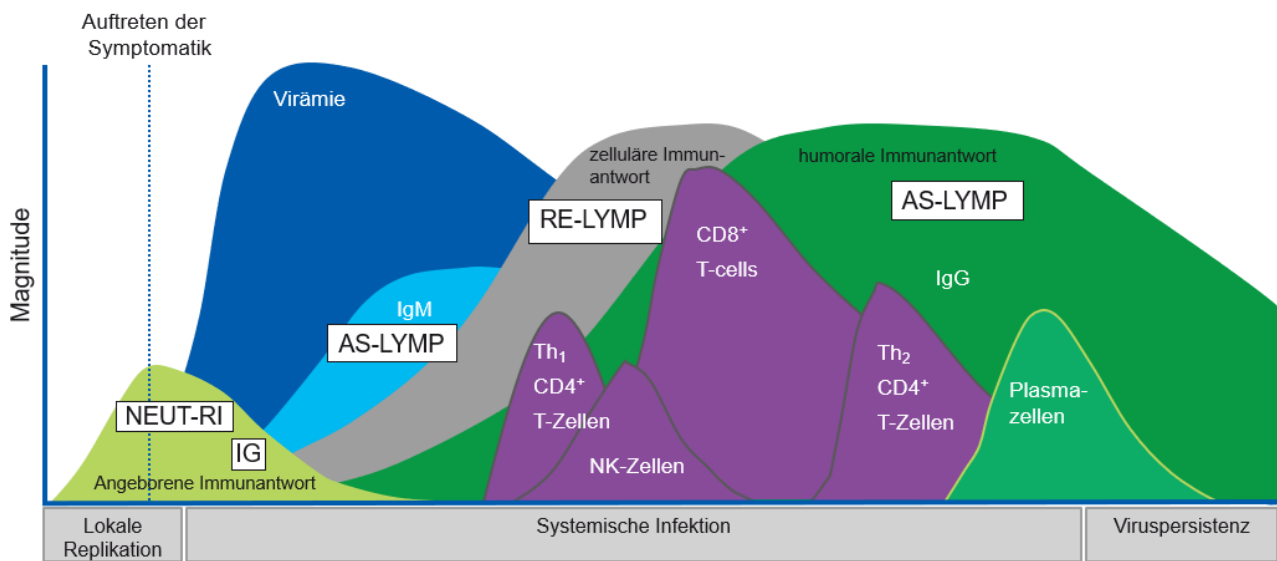


Abbildung 3: Extended Inflammation Parameter und Lymphozyten Subpopulationen, dargestellt am Beispiel einer Ebola Infektion

Betrachtung der Parameter aus dem Blutbild anhand mehrerer Publikationen zu Patienten mit COVID-19 Infektion*

Seit der Ausbreitung der Pandemie sind bereits mehrere Studien veröffentlicht, die die Betrachtung der Parameter aus dem Blutbild in Zusammenhang mit dem Verlauf der SARS-COV-2-Infektion bringen.

Leukozyten in COVID-19 Infektionen Highlights aus den Publikationen

Es zeigte sich, dass bei 20 - 30% der COVID-19-Patienten eine Leukozytopenie auftritt. Eine Leukozytose kann sich im Verlauf der Infektion aufgrund einer erhöhten Anzahl von Neutrophilen entwickeln, die auf bakterielle Koinfektionen reagieren oder ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) entwickeln.

Das Vorhandensein einer Leukozytose bei den infizierten Patienten ist ein signifikanter Prädiktor für die Schwere der Infektion und die Behandlung auf der Intensivstation (ICU), ebenso wie für die Mortalität. 46% der Nichtüberlebenden zeigen einen WBC-Wert > 10 x 10⁹/L bei der Aufnahme, gegenüber 11% der Überlebenden.

Quellen: Lippi G *et al.* Clin Chem Lab Med 2020 ahead of print; Wang D *et al.* JAMA 2020 Epub ahead of print; Zhou F *et al.* Lancet 2020 Epub ahead of print; Huang C *et al.* The Lancet 2020 Epub ahead of print

Die nachfolgende Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der WBC-Zahl bei 33 Patienten mit NCIP (Novel Corona Virus Infected Pneumonia - 5 Nicht-Überlebende und 28 Überlebende). Gemessen wurde die WBC-Zahl jeden zweiten Tag, basierend auf den Tagen nach Beginn der Krankheit. Die durchgezogene schwarze Linie zeigt die obere Normalgrenze des Parameters.

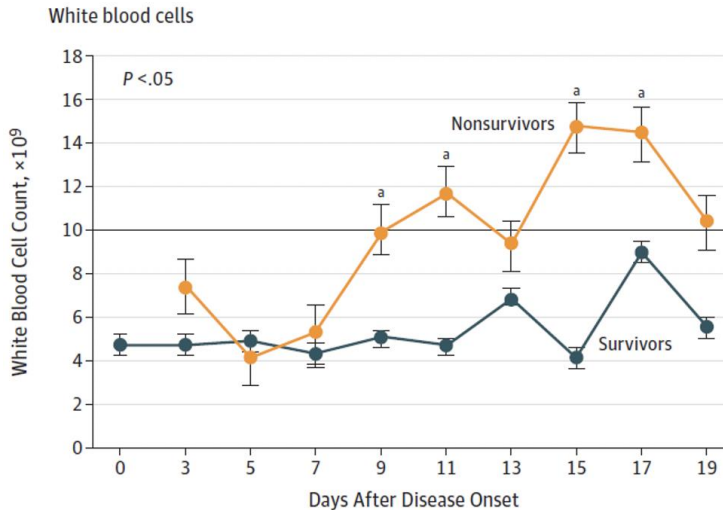


Abbildung 4: WBC-Zahl im zeitlichen Verlauf, Überlebende und Nichtüberlebende nach Wang D et al. JAMA 2020 Epub ahead of print

Neutrophile Granulozyten in COVID-19 Infektionen Highlights aus den Publikationen

Bei SARS-CoV-2-infizierten Patienten variieren die Befunde zu Neutrophilen je nach beobachtetem Verlauf oder untersuchtem Endpunkt. Ai JW et al. beobachteten eine Neutropenie in einer Studie mit 20 SARS-CoV-2-positiven Patienten. Wang D et al. berichten über signifikant höhere mediane Neutrophilenzahlen bei Intensivpatienten im Vergleich zu Nicht-Intensivpatienten. Nach Zhou F et al. hatten Nichtüberlebende signifikant höhere mittlere Neutrophilenzahlen als Überlebende.

Quellen: Ai JW et al. MedRxiv preprint 2020; Wang D et al. JAMA 2020 Epub ahead of print; Zhou F et al. The Lancet 2020; 395(10229):1054

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Verlauf der Neutrophilenzahl bei 33 Patienten mit NCIP (Novel Corona Virus Infected Pneumonia - 5 Nicht-Überlebende und 28 Überlebende), basierend auf den Tagen nach Beginn der Krankheit. Die durchgezogene schwarze Linie zeigt die obere Normalgrenze des Parameters.

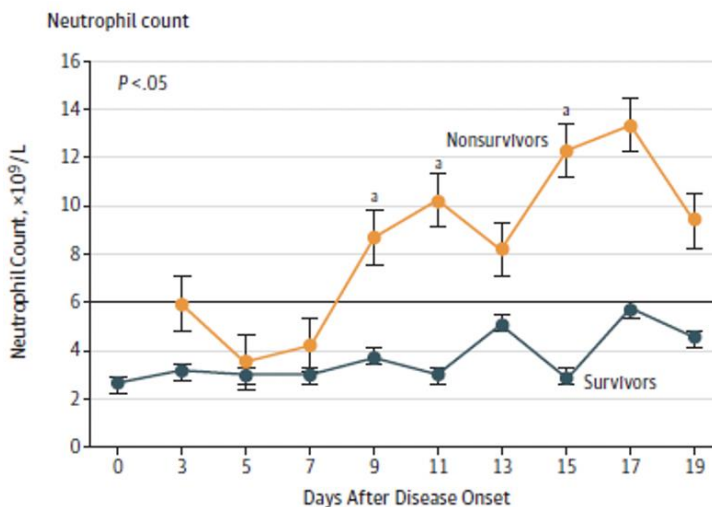


Abbildung 5: Neutrophilen-Zahl im zeitlichen Verlauf nach Wang D et al. JAMA 2020 Epub ahead of print; Lin L et al. Emerg Microbes Infect 2020 9 (1), 727

Interpretation

Wenn das Immunsystem der Patienten in der akuten Phase (Lungenentzündungsphase) funktionsfähig ist, kann das Virus wirksam unterdrückt werden und die Patienten treten in die Erholungsphase ein. Sollte das Immunsystem das Virus nicht kontrollieren können, wird der Patient schwer krank oder fällt in einen kritischen Zustand: Die Immunantwort wird weiter reduziert und es treten bakterielle Koinfektionen auf, infolgedessen die Anzahl der Neutrophilen ansteigt. Ein entzündlicher Zytokinsturm kann zu einer Virussepsis und einer erhöhten Anzahl von Neutrophilen führen. Es ist die Überreaktion unseres Immunsystems auf die Anwesenheit der Erreger, welche die schwere Erkrankung verursacht, bis hin zu Organversagen und Tod.

Neutrophilen – Lymphozyten Ratio (NLR) bei COVID-19 Infektionen Highlights aus den Publikationen

NLR wurde in zwei Studien untersucht und als unabhängiger Faktor für die COVID-19-Progression identifiziert, trotz Unterschieden in den Kohorten. Liu J *et al.* berichten über eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 71,7% (AUC 0,849) für NLR bei einem Cut-off von 3,13. Yang AP *et al.* berichten über eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 68,6% bei einem Cut-off von 3,3. In Kombination mit dem Alter fanden Liu J *et al.* eine Inzidenz schwerkranker Patienten bei $NLR \geq 3,13$ und einem Alter ≥ 50 Jahre von 50% und 9,1% bei einem Alter von ≥ 50 Jahren und $NLR < 3,13$.

Quellen: Liu J *et al.* MedRxiv preprint 2020; Yang AP *et al.* Int Immunopharmacol. 2020 Epub ahead of print

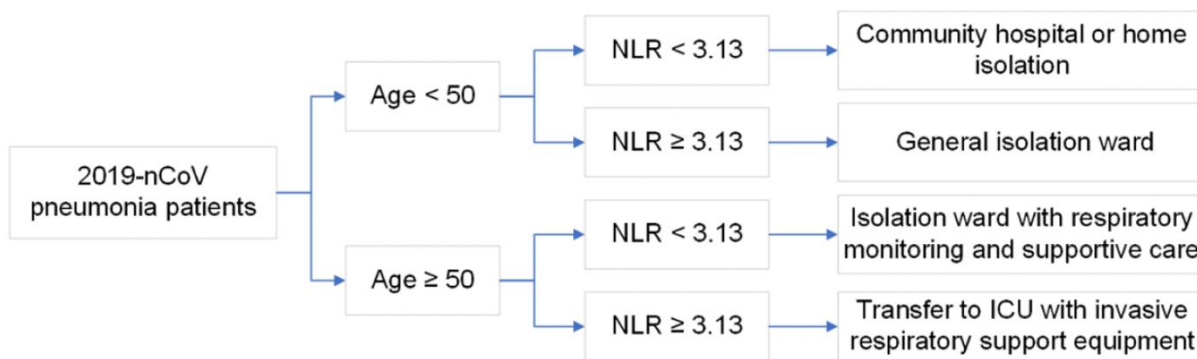


Abbildung 6: Lungenentzündungs-Management basierend auf NLR, nach Liu J *et al.*

Lymphozyten – bei COVID-19 Infektionen Highlights aus den Publikationen

Niedrigere Lymphozytenzahlen stehen im Zusammenhang mit schweren Verläufen und hohen Sterblichkeitsraten der neuartigen Coronavirus-Pneumonie (NCP). Die Inzidenz von Lymphozytopenie bestätigt auch, dass ältere Patienten zur Hochrisikogruppe gehören. Die Basis-Lymphozytenzahl war bei Überlebenden signifikant höher als bei Nicht-Überlebenden.

Bei Überlebenden war die Lymphozytenzahl am Tag 7 nach Krankheitsbeginn am niedrigsten und verbesserte sich während des Krankenhausaufenthaltes, während bei Nichtüberlebenden eine schwere Lymphozytopenie bis zum Tod beobachtet wurde.

Quellen: Zhang G *et al.* Respir Res 2020; 21:74; Liu K *et al.* Journal of Infection 2020; epub ahead of print; Zhou F *et al.* The Lancet 2020; 395(10229):1054

In der folgenden Grafik sind die Veränderungen der Lymphozytenzahlen nach Krankheitsbeginn bei COVID-19 Patienten im Krankheitsverlauf bei Überlebenden und Nichtüberlebenden dargestellt.

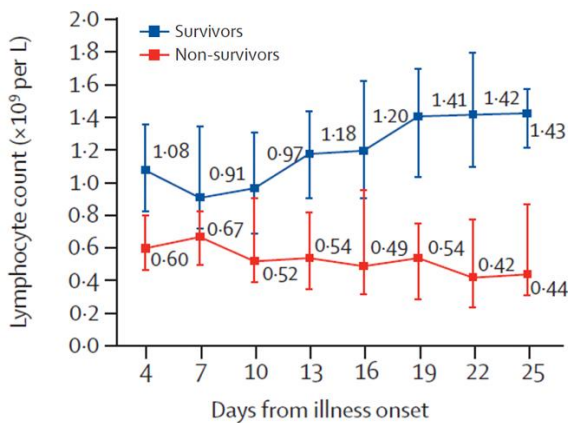


Abbildung 7: Lymphozytenzahl im zeitlichen Verlauf nach Zhou F et al.

Veränderung der Lymphozyten - Untergruppen in COVID-19 Erkrankungen

Ling L *et al.* zeigte, dass eine Lymphozytopenie, die im Verlauf von COVID-19 auftrat, auf die dramatische Abnahme der T-Zellen mit einer leichten Abnahme der B-Zellen zurückzuführen ist. In der nachfolgenden Abbildung sieht man auf der X-Achse die Anzahl der Tage nach der SARS-CoV-2-Infektion. Diese wird gemäß der obigen Vermutung in drei Phasen unterteilt. Die Y-Achse spiegelt den Trend von T-Zellen, B-Zellen, Entzündungsfaktoren, D-Dimer und der Viruslast bei Patienten. Die X-Achse die Infektionsdauer.

Quelle: Ling L *et al.* Emerging Microbes & Infections 2020; 9(1):727

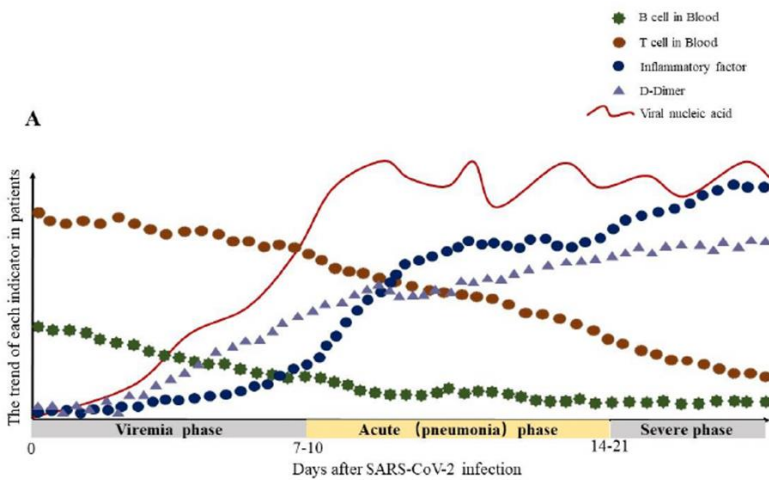


Abbildung 8: Hypothetischer Verlauf der Hauptindikatoren in COVID-19 Erkrankungen nach Ling L *et al.*

Betrachtung der Parameter der XN-Serie bei COVID-19 Infektionen: Highlights aus Publikationen*

Seit Beginn der Pandemie wurden zahlreiche Studien publiziert (siehe www.sysmex.de/publikationen). Darunter finden sich auch Veröffentlichungen, die die Extended Inflammation Parameter mit in Betracht ziehen. Weitere Studienergebnisse werden zeigen, ob sich das Immunsystem bei Covid-19 Erkrankungen ähnlich verhält wie bei einer Ebola Infektion, oder ob es Unterschiede gibt.

YIP *et al.* 2020 untersuchte in einer Gruppe von 76 COVID-19 Erkrankten (davon 20 schwer/kritisch Erkrankte (SC-Gruppe) und 56 mild Erkrankte) u.a. die Parameter der XN-Serie. Die Lymphozytenzahl war in der Patientengruppe der schwer Erkrankten signifikant niedriger, während die RE-LYMP- und AS-LYMP-Untergruppen, also die Population der aktivierten Lymphozyten, in der Gruppe der Schwereerkrankten signifikant

höher waren. Dieser Trend verstärkte sich im weiteren Verlauf der Progression: während die Lymphozytenzahl bei den schweren Verläufen allmählich weiter abnahm, nahm der Anteil von RE-LYMP und AS-LYMP progressiv gegen Tag 15-16 zu.

Als aussagekräftigster Parameter aller Blutbild-Parametern zeigte sich AS-LYMP als Prozentsatz von Lymphozyten (AS-Lymph%/L). Bei einem Cut-Off von > 1.6%, mit einer AUC von 0.71, einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 67% konnte der Parameter zur Vorhersage bei schweren Krankheitsverläufen unterstützen. Der Anteil an AS-LYMP nahm insbesondere in der zweiten Krankheitswoche zu.

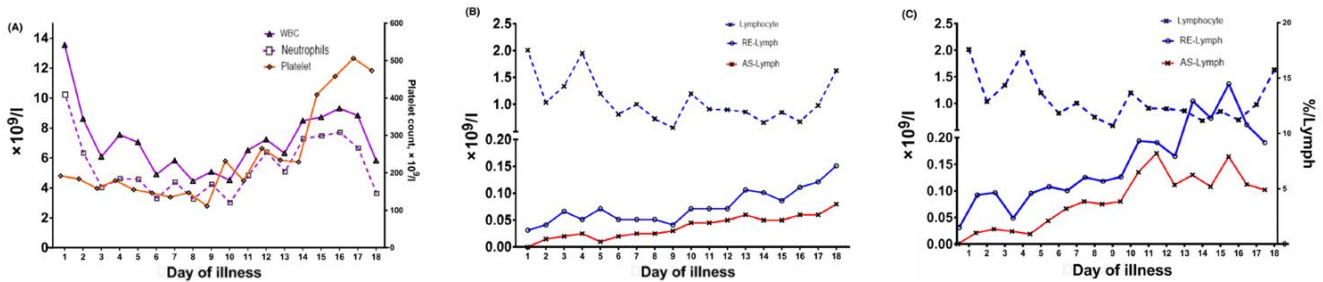


Abbildung 9: (A) Trends bei WBC-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen bei der Gruppe der schweren Erkrankungen; Nadir-Spiegel (niedrigster Spiegel) war am Tag 8-9, danach jedoch auf normale Bereiche angestiegen. (B) Reaktive Lymphozyten und ihre Antikörpersynthetisierenden Lymphozyten nahmen bis zum 16. Tag progressiv zu. (C) Der relative Prozentsatz von RE-Lymph und AS-Lymph (rechte Achse) wurde mit der absoluten Lymphozytenzahl über den Tag der Krankheit gemessen.

Quelle: Yip et al. 2020 bjh doi: 10.1111/bjh.16847

In einer weiteren Publikation von Wang Z. *et al.* begutachtete das Team retrospektiv Patienten aus dem Epizentrum des COVID-19-Ausbruchs in Wuhan, China. Sie zeigten, dass die Lymphozyten (L) - Zahlen mit zunehmender Schwere der Erkrankung progressiv abnahmen, die hochfluoreszierende Lymphozytenzahlen (HFL) und das Verhältnis HFL zu Lymphozytenzahlen nahmen jedoch bei leichten und schweren Fällen im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu.

Die Lymphozytenzahlen von 111 Patienten, gemessen am Sysmex XE-5000, wurden mit gesunden Kontrollen verglichen. HFL-Zählungen waren von 87 Patienten verfügbar. Die Patienten wurden anhand lokaler Richtlinien in „leichte“ (82,9%) und „schwere“ (17,1%) Fälle eingeteilt. Die Sterblichkeitsrate betrug 4,5%.

Die nachfolgende Abbildung 6 zeigt, dass die Lymphozytenzahlen bei COVID-19-Patienten sowohl bei schweren als auch bei leichten Verläufen im Vergleich zu Kontrollpatienten niedriger waren. Patienten mit schwerer Erkrankung zeigten oft niedrigere Zählungen als Patienten mit leichter Erkrankung (A). Die hochfluoreszierenden Lymphozytenzahlen und das HFL / L-Verhältnis waren bei COVID-19-Patienten beider Gruppen (mild und schwer) erhöht (B-C).

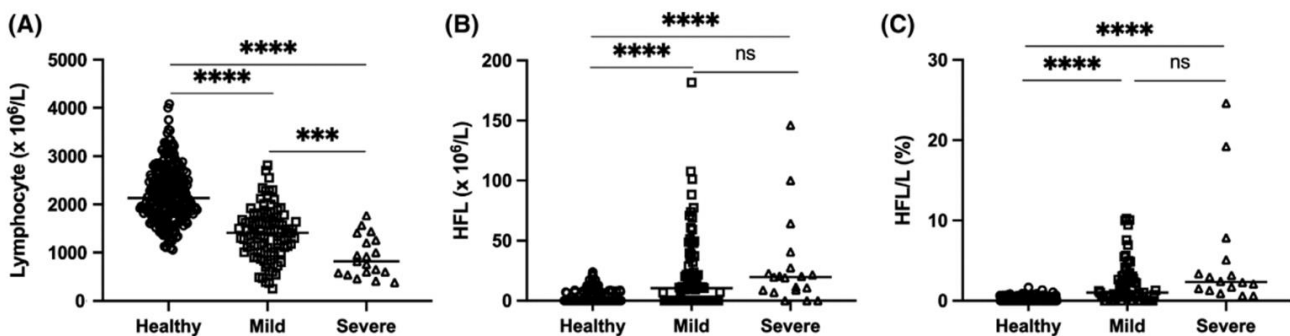


Abbildung 10: Lymphozytenzahlen bei Patienten mit COVID-19 Erkrankung und gesunden Kontrollen. Lymphozytenzahl (A), hochfluoreszierende Lymphozytenzahl (HFL) (B) und das Verhältnis HFL / Lymphozyten (C) bei Patienten mit COVID-19 und gesunden Kontrollen. **** P < 0,001, **** P < 0,0001.

Quelle: Wang Z et al. 2020 Br J Haematol; Epub ahead of print

In einer noch nicht publizierten, multizentrischen Studie** von Ende Februar bis April 2020, in 13 Krankenhäusern in Italien, Belgien und den Niederlanden, hat Sysmex über 1000 PCR-positive COVID-19 Patienten von Tag eins an im Krankenhaus verfolgt. Mit dem Ziel, anhand von Parametern der XN-Serie einen prognostischen Score zu entwickeln, der vorhersagen kann, wie sich der Gesundheitszustand der Patienten entwickeln wird. Dieser Score soll unterstützende Aussagen liefern, bei welchen Patienten ein schwerer Krankheitsverlauf und eine Intensivpflege zu erwarten ist. Die Publikation wird noch im Jahr 2020 erwartet. Den Blutbild-Parametern, wie z.B. der Aktivierung der Neutrophilen, Lymphozyten und Monozyten und dem Delta-He*, aus dem Retikulozyten-Kanal der XN-Serie, werden bei der Beurteilung der Krankheitsverläufe in einer COVID-19 Erkrankung große Aussagekraft zugeschrieben.

Nach ersten Erkenntnissen ist aufgefallen, dass im Gegensatz zu den Neutrophilen (Dominanz bei einer bakteriellen Sepsis) in den ersten Tagen nach der Krankenhaus-Aufnahme die Aktivierung der Lymphozyten (AS-LYMP) und Monozyten (RE-MONO) deutlich erhöht und dominant war, obwohl die Gesamtzahl der Zellpopulationen erniedrigt oder normal war. DELTA-He zeigte sich deutlich erniedrigt. Mit der Erhöhung der Anzahl der unreifen Granulozyten (IG) im späteren Krankheitsverlauf ist von einer zusätzlichen prognostischen Aussage auszugehen. Die Studie konnte zeigen, dass die Kombination aus diesen Blutbild Parametern zu einem COVID-19-Prognosewert hinführt. Mit dieser Erkenntnis könnten Patienten, die einen schweren Krankheitsverlauf zu erwarten haben, frühzeitig identifiziert werden und eine Intensiv-Behandlung planbarer eingeleitet werden.

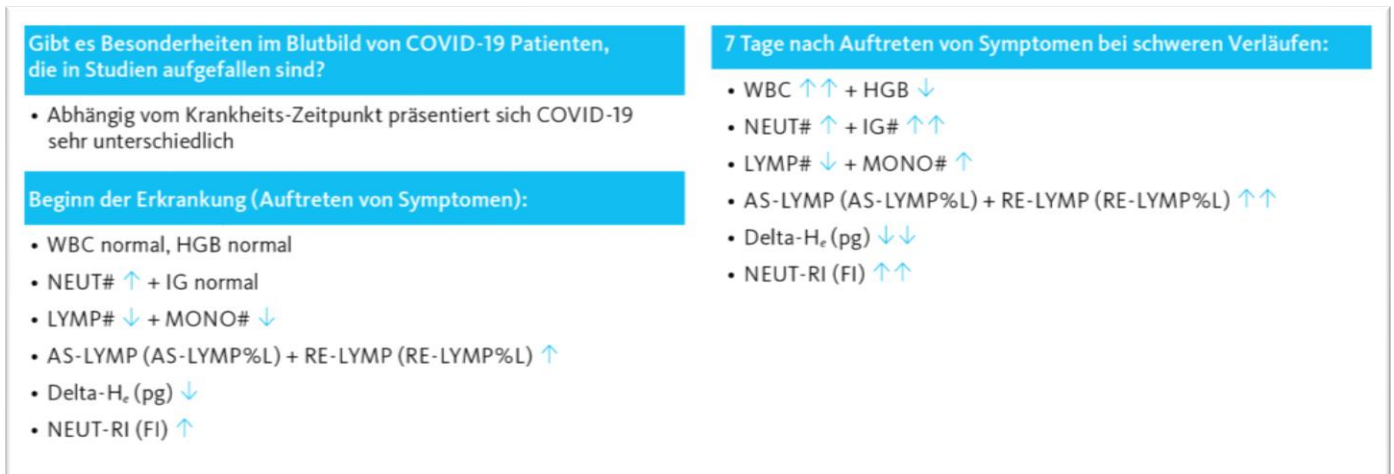


Abbildung 11: Schematische Darstellung eines Verlaufs der XN-Blutbild Parameter bei einer COVID-19 Erkrankung, nach ersten Erkenntnissen einer noch nicht veröffentlichten Studie zu COVID-19 erkrankten Patienten**, Parameter RE-Mono ist noch in der Entwicklung

Zusammenfassung

Die Kombination der Extended Inflammation Parameter (EIP) und weiterer Parameter der XN-Serie, wie z. B. die Bestimmung der unreifen Granulozyten (IG) und Delta-He können den behandelnden Ärzten helfen, ihre Patienten mit entzündlichen Erkrankungen zu diagnostizieren, zu behandeln und zu überwachen. Die Entzündungsparameter liefern zusätzliche Informationen über die Aktivierung der Immunantwort. Sie unterstützen die Unterscheidung zwischen sterilen Entzündungen und Infektionen, geben Erkenntnisse über das Pathogen (viral oder bakteriell) und die Art der Immunantwort: angeboren, erworben, zellulär oder humoral. Sie erlauben eine quantitative Beurteilung des Aktivierungsstatus der Neutrophilen (NEUT-RI, NEUT-GI), der unreifen Granulozyten (IG) und der aktivierten Lymphozyten (RE-LYMP, AS-LYMP). Bei einer COVID-19 Erkrankung können Parameter der XN-Serie eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs prognostizieren. Sie sind jederzeit im Rahmen der hämatologischen Routine-Labordiagnostik, zusammen mit dem großen Blutbild und der Retikulozyten Anforderung verfügbar.

Folgende Parameter sind ausschließlich mit EIP-Lizenz verfügbar, abhängig von der Software-Version:

NEUT-RI; NEUT-GI; AS-LYMP; RE-LYMP

Folgende Parameter sind mit RET-Kanal verfügbar, abhängig von der Software-Version:

DELTA-He; RET-He

Der Parameter RE-MONO ist aktuell in Entwicklung.

AS-LYMP%L ist als Research Parameter verfügbar.

* Die erwähnten Publikationen sind nur eine Auswahl der aktuell verfügbaren Literatur.

** Haftungsausschluss: Die Werte können bei einzelnen Patienten und je nach Zeit seit Auftreten der Symptome unterschiedlich sein. Die Studiendaten sind nicht veröffentlicht.

Literatur

[1] Cornet E et al. (2015): Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int J Lab Hematol.* 37(5): e123 – 6.

[2] Van der Ven A et al.: Manuscript in preparation.

[3] Park SH et al. (2015): Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int J Lab Hematol.* 37(2): 190 – 8.

[4] Luo Y et al. (2013): Utility of neut-X, neut-Y and neut-Z parameters for rapidly assessing sepsis in tumor patients. *Clin Chim Acta.* 422: 5 – 9.

[5] Linssen J et al. (2008): Automation and validation of a rapid method to assess neutrophil and monocyte activation by routine fluorescence flow cytometry in vitro. *Cytometry B Clin Cytom.* 74(5): 295 – 309.

[6] Henriot I et al. (2016): New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections. *Int J Lab Hematol.* 39(1): 14 – 20.

[7] Stiel L et al. (2016): Neutrophil Fluorescence: A New Indicator of Cell Activation During Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med.* 44(11): e1132 – 36.

[8] Oehadian A et al. (2015): New parameters available on Sysmex

[9] Park et al. *Int J Lab Hematol.* 37(6):861 *Ann Lab Med* 2016; 36:244-249: Establishment of Age- and Gender-Specific Reference Ranges for 36 Routine and 57 Cell Population Data Items in a New Automated Blood Cell Analyzer, Sysmex XN-2000

[10] Referenzintervalle sollten stets auf ihre Anwendbarkeit auf die jeweilige Patientenpopulation überprüft werden, wie von der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine beschrieben. Solberg HE et al. (2004): The IFCC recommendation on the estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin Chem Lab Med.* 42 : 710 – 14.

Kontakt

- **Sysmex Deutschland GmbH** · Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Germany ·
Telefon +49 40 534102-0 · Fax +49 40 5232302 · xtra@sysmex.de · www.sysmex.de/xtra
- **Sysmex Suisse AG** · Tödistrasse 50 · 8810 Horgen · Telefon +41 44 718 38 38 ·
xtra@sysmex.ch · www.sysmex.ch/xtra ·
- **Sysmex Austria GmbH** · Lienfeldergasse 31-33 · 1160 Wien · Telefon + 43 1 486 16 31 ·
Telefax: + 43 1 486 16 31 25 · xtra@sysmex.at · www.sysmex.at/xtra