

Communications

Letters to the Editor

Leserbrief zu:**Holtkamp C, Rahmel T:
Laborchemische Parameter
zur infektiologischen Diagnostik
und Therapiesteuerung auf
der Intensivstation**

(Anästh Intensivmed 2021;62:501–512)

C. Hönemann¹ · A. Zarbock² · M. Zimmermann³**Letter to the Editor: Zellbasierte Biomarker geben bei der Erkennung und Differenzierung von Sepsis und SIRS bzw. dem Nachweis einer (systemischen) bakteriellen Infektion noch deutlich tiefergehende Einblicke**

Holtkamp und Rahmel erinnern uns an die Bedeutung der rechtzeitigen Erkennung einer Sepsis. Sie erläutern die Stärken und Schwächen der etablierten Parameter und geben insbesondere auch den Hinweis auf die in ihrer Abbildung 4 erkennbaren zeitlichen Lücken in der Erfassung [1].

Wir schließen uns dem Wunsch nach einer frühzeitigen Detektion der Sepsis- verursachenden Infektion und einer weiteren Charakterisierung des auslösenden Pathogens an. Ebenso unterstützen wir den Wunsch nach einer idealerweise kostengünstigen und leicht zu quantifizierenden Lösung.

Auf dem Weg zu einem „idealen infektiologischen Biomarker“ möchten wir einen zusätzlichen Blickwinkel mit ins Spiel bringen. Wir wollen über die etablierten klinisch-chemischen Parameter hinaus auf hämatologische Parametern blicken, die schnell und einfach aus einem modernen Hämatologie-Analysesystem zu erstellen sind.

Holtkamp und Rahmel beschränken sich im hämatologischen Bereich auf die Betrachtung von Zahlen und Mengenverhältnissen und erläutern in diesem Kontext die Entwicklungsstadien von Granulozyten. Tatsächlich aber können

moderne Hämatologie-Analysesysteme durch fluoreszenzzytometrische Verfahren bei der Charakterisierung der Zellen noch deutlich weiter gehen. Zellbasierte Biomarker geben bei der Erkennung und Differenzierung von Sepsis und SIRS bzw. dem Nachweis einer (systemischen) bakteriellen Infektion noch deutlich tiefergehende Einblicke.

Im Hinblick auf Granulozyten kann z. B. nicht nur das Verhältnis unterschiedlicher Reifegrade und das Vorliegen einer Linksverschiebung detektiert, sondern auch die Reaktivität der Granulozyten quantifiziert und ausgewertet werden. Hier ergeben sich bereits sehr früh Anzeichen auf eine Antwort des angeborenen Immunsystems. Das Vorliegen unreifer Granulozyten kann auch ohne Ausstrich bereits in der Routineanalyse automatisiert erkannt werden. Reaktive und antikörperbildende Lymphozyten können ebenfalls als solche erkannt werden und bieten Einblick in spätere Stadien der Immunantwort [2,3]. Auch können diese Parameter dabei helfen, das auslösende Pathogen einzugrenzen [4,5].

Zusätzlich ermöglicht der Vergleich der Hämoglobinisierung der Retikulozyten mit der von reiferen Erythrozyten die

- 1 Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Marienhospital Vechta gGmbH
- 2 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
- 3 Zentrale Abteilung für Labormedizin, DRK Kliniken Berlin

Interessenkonflikt

C. Hönemann hat Honorare und Reisekosten für Vorträge und die Teilnahme an Kongressen und wissenschaftlichen Beratungsgremien folgender Unternehmen erhalten: Draeger Medical GmbH & Co.KG, Symex Deutschland GmbH, Vifor Pharma Deutschland GmbH, Sedana Medical, DGAI e. V., WIVIM e. V., Hartmannbund e. V.

A. Zarbock hat Zuwendungen erhalten von Fresenius, Baxter, BioMerieux, Bayer, Novartis, AM Pharma, Guard Therapeutisch, Amomed, Paion, La Jolla Pharmaceuticals, BMBF, DFG und EKFS.

M. Zimmermann hat Honorare für Vorträge von der Symex Deutschland GmbH erhalten.

Erkennung eines temporären funktionellen Eisenmangels und gibt so einen indirekten Hinweis auf die Aktivierung der Monozyten. Der zeitliche Verlauf des Unterschieds der Hämoglobinisierung gibt weiteren Einblick in die Schwere der Infektion und deren Abklingen, sodass auch die von den Autoren gewünschte Hilfe beim Einstellen der Antibiose erfolgen kann [5,6].

Die Kombination dieser Parameter in einem Score ermöglicht die zeitlich nahezu lückenlose Unterscheidung infektiöser von nichtinfektiösen Prozessen und die frühzeitige Erkennung von Sepsis – ohne dabei eine Vielzahl von unterschiedlichen Messungen zu benötigen, sondern nur auf der Basis des automatisierten Differenzialblutbildes, das vermutlich ohnehin bei den Betroffenen täglich ggf. auch mehrfach am Tag gemessen würde. Da die hierfür benötigten Systeme im weit überwiegenden Teil der relevanten Häuser vorliegen, handelt es sich folglich um eine Technik, die schon heute breit zugänglich wäre.

Während CRP oder PCT jeweils zu unterschiedlichen Zeiten eine temporäre Trennung von Sepsis und nichtinfektiösen Prozessen wie SIRS erlauben, zu anderen Zeiten aber nicht, ermöglicht dieser Score über die komplette Dauer der Erkrankung eine hervorragende Trennung bei Patienten auf Intensivstation [7]

(Abb. 1/Abb. 4 in [7]). Aber insbesondere in den kritischen ersten Stunden hat der Score einen deutlich höheren PPV und NPV für die Vorhersage von Sepsis als die beiden klinisch-chemischen Parameter [8] und die AUC zu Beginn der Infektion ist ebenfalls signifikant größer [9]. Gleichzeitig hilft der Score, die Notwendigkeit einer Antibiose zu beurteilen [7].

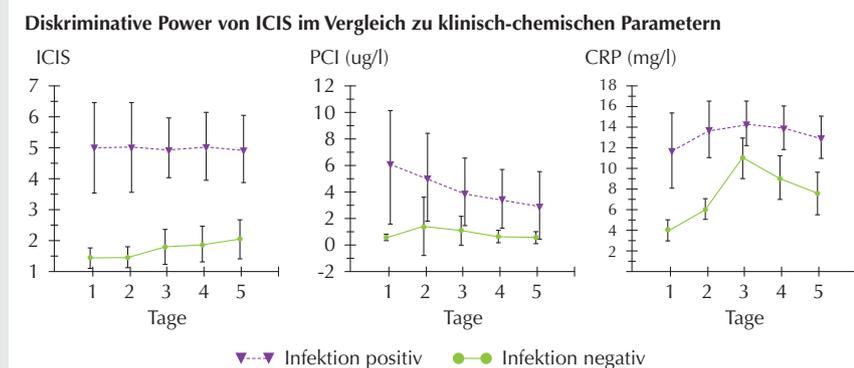
Wir verstehen, dass Holtkamp und Rahmel in ihrem Focus auf etablierte Parameter nicht auf die Möglichkeiten der hämatologischen Parameter eingegangen sind, da diese momentan noch keinen breiten Bekanntheitsgrad haben. Die Bedeutung einer schnellen und sicheren Sepsis-Diagnostik, die auch Holtkamp und Rahmel aufzeigen, legt aber nahe, dass gerade das sich ändern sollte [10]. Dies insbesondere angesichts der Tatsache, dass ein Differenzialblutbild mit Retikulozyten in unter 2 Minuten aus einem üblichen EDTA-Röhrchen deutlich kostengünstiger und schneller als CRP und PCT bestimmt werden kann.

C. Hönemann, Vechta, A. Zarbock, Münster, und M. Zimmermann, Berlin

Literatur

- Holtkamp C, Rahmel T: Laborchemische Parameter zur infektiologischen Diagnostik und Therapiesteuerung auf der Intensivstation. *Anästh Intensivmed* 2021;62:501–512
- Cornet E, Boubaya M, Troussard X: Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int J Lab Hematol* 2015;37:e123–126
- Urrechaga E: Reviewing the value of leukocytes cell population data (CPD) in the management of sepsis. *Ann Transl Med* 2020;8:953
- Prodjosoejo S, Riswari SF, Djauhari H, et al: A novel diagnostic algorithm equipped on an automated hematology analyzer to differentiate between common causes of febrile illness in Southeast Asia. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2019;13:e0007183
- Zimmermann M, Yürek S, Konzack R, et al: Delta-Hemoglobin Equivalent and Granularity Index as Cell-Derived Biomarkers for the Detection of Bacterial Infections. *Clin Lab* 2021;67
- Hoenemann C, Ostendorf N, Zarbock A, et al: Reticulocyte and Erythrocyte Hemoglobin Parameters for Iron Deficiency and Anemia Diagnostics in Patient Blood Management. A Narrative Review. *J Clin Med* 2021;10:4250
- Weimann K, Zimmermann M, Spies CD, et al: Intensive Care Infection Score – A new approach to distinguish between infectious and noninfectious processes in intensive care and medicosurgical patients. *J Int Med Res* 2015; 43:435–451
- van der Geest PJ, Mohseni M, Linszen J, Duran S, de Jonge R, Groeneveld ABJ: The intensive care infection score – a novel marker for the prediction of infection and its severity. *Crit Care* 2016;20:180
- Nierhaus A, Linszen J, Wichmann D, Braune S, Kluge S: Use of a weighted, automated analysis of the differential blood count to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammation: the intensive care infection score (ICIS). *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:109–115
- Hönemann C, Hagemann O, Doll D, Meybohm P, Luedi M, Zimmermann M: Das Blutbild auf der Intensivstation – neue, erweiterte Parameter liefern schnelle und wertvolle Hinweise zur Infektions- und Anämiediagnostik. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* (im Druck); 2022.

Abbildung 1



Der Intensive Care Infection Score (ICIS) zeigte in den ersten 5 Tagen eine im Vergleich zu PCT und CRP bessere diagnostische Power zur Diskriminierung von infektiösen und nicht-infektiösen Zuständen bei 175 Patienten der Intensivstation mit Verdacht auf Infektion oder Post-OP. Daten als mittlere \pm 95 %-Konfidenzintervall dargestellt (modifiziert aus [7], Abb. 4, CC-by-NC).

Antwort auf den Leserbrief

Wir danken Herrn Dr. Hönemann für die exzellenten Ausführungen zur Thematik der zellbasierten Biomarker in seinem Leserbrief. Diese sind sicherlich in Zusammenschau mit unserem Artikel eine mehr als sinnvolle und lesenswerte Erweiterung. Auch wenn wir uns in unserem Artikel vor allem auf die „etablierten“ Biomarker fokussiert haben, zeichnet

sich unser Fachgebiet immer auch durch eine dynamische Entwicklung und dem Streben nach stetiger Verbesserung aus. Aus diesem Grund können wir uns den Inhalten in diesem Leserbrief nur uneingeschränkt anschließen und würden uns sehr freuen, wenn die ergänzenden Ausführungen einen noch tieferen Einblick auch in zukünftige Entwicklungen

zu dieser spannenden Thematik fördert. Auch wenn sich die zellbasierten Biomarker noch weiter etablieren müssen, ist das aufgezeigte Potenzial, vor allem auch durch die breite Verfügbarkeit, augenscheinlich sehr vielversprechend.

T. Rahmel, Bochum