sysmex | Together for a better healthcare journey

THEMENBLATT HÄMATOLOGIE | August 2025

Intensive Care Infection Score (ICIS RUO*): Bewertung der Immunantwort auf Infektionen

Inhaltsübersicht

Einleitung 2

Gängige Biomarker für den Nachweis von Infektionen 2

Das große Blutbild: ein oft übersehener Indikator der Immunantwort 2

Der Intensive Care Infection Score (ICIS RUO*) 3

Interpretation der ICIS RUO*-Werte 4

Studien zu ICIS RUO* 5

ICIS RUO* auf der *Extended* IPU 5

Fazit 6

Referenzen 6

* RUO steht für „Research Use Only" (nur für Forschungszwecke) und bedeutet, dass der Hersteller keine Validierung für den Einsatz als In-vitro-Diagnostikum durchgeführt hat. Gesundheitseinrichtungen, die RUO-Produkte für diagnostische Zwecke verwenden möchten, tun dies auf eigene Verantwortung und müssen die in ihrer Region geltenden Vorschriften und Bestimmungen einhalten. Beispielsweise gilt für die EU die Verordnung (EU) 2017/746 (IVD-R). Sysmex kann eine solche diagnostische Verwendung nicht unterstützen.

Einleitung

Auf Intensivstationen ist eine rechtzeitige und genaue Erkennung von Infektionen entscheidend für die angemessene Behandlung schwerkranker Patientinnen und Patienten. Symptome wie Fieber, Müdigkeit und eine erhöhte Herzfrequenz treten nicht nur bei Infektionen auf, sondern können auch in Verbindung mit anderen schwerwiegenden Erkrankungen wie Krebsleiden oder Lungenembolie vorkommen [1–4]. Darüber hinaus ist es schwierig, eine Sepsis von einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) zu unterscheiden, da ein SIRS sowohl durch infektiöse als auch durch nicht-infektiöse Faktoren, einschließlich Traumata oder Operationen, ausgelöst werden kann [5–8].

In diesem Zusammenhang sind die Anzahl der Leukozyten (WBC), das C-reaktive Protein (CRP) und das Procalcitonin (PCT) die am häufigsten verwendeten Biomarker für die Diagnose und Überwachung von Infektionen und/oder Sepsis sowie für die Steuerung der Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die diagnostische Leistung dieser Marker erhebliche Schwankungen aufweisen kann, da es sich um Biomarker für Entzündungen und nicht für Infektionen handelt [9, 10].

Das Fehlen spezifischer Biomarker für komplexe klinische Situationen kann zu einem unnötigen Einsatz von Antibiotika führen, da ärztliches Fachpersonal bei diagnostischer Unklarheit möglicherweise eine vorsichtige Vorgehensweise wählt, um das Risiko zu vermeiden, eine potenziell schwere bakterielle Infektion zu übersehen. Dies unterstreicht die dringende Notwendigkeit einer schnellen und genauen Erkennung von Infektionen auf der Intensivstation, um die Sterblichkeitsrate zu senken [4, 11]. Obwohl mehrere Biomarker für Sepsis vorgeschlagen wurden, hat sich keiner davon durchgesetzt [9, 11, 12]. Darüber hinaus bleibt die Identifizierung spezifischer Infektionsbiomarker trotz erheblicher Investitionen in fortschrittliche Technologien eine Herausforderung [13–15].

Gängige Biomarker für den Nachweis von Infektionen

CRP und PCT sind die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendeten Biomarker für die Bewertung von Infektionen. Beide haben jedoch ihre Grenzen. Ihre weit verbreitete Verwendung ist darauf zurückzuführen, dass es derzeit keine praktikablen Alternativen zum Nachweis von Infektionen auf der Intensivstation gibt.

CRP ist ein empfindlicher Marker für Entzündungen und Gewebeschäden, kann aber nicht zur Unterscheidung zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen verwendet werden. Die CRP-Werte verändern sich in der Regel im Laufe der Zeit graduell als Reaktion auf Entzündungsprozesse, was zu verzögerten oder unangemessenen Antibiotikagaben führen kann und potenziell das Überleben der erkrankten Person beeinflusst [9, 10, 16–19].

Erhöhte PCT-Werte gelten als Frühindikator für Infektionen, da sie im Vergleich zu CRP schneller bei Reizen wie Infektionen ansteigen [19]. PCT-Konzentrationen korrelieren mit der Schwere der Infektion [20, 21] und helfen bei der Bestimmung der Dauer der Antibiotikatherapie [10]. Allerdings können PCT-Werte bei lokalen Infektionen (z. B. Zellulitis und Appendizitis) niedrig bleiben oder auch als Reaktion auf nicht-infektiöse, zelluläre Verletzungen (z. B. schwere Traumata, Verbrennungen und bestimmte Krebsarten) steigen, was die Interpretation erschwert. Darüber hinaus können erhöhte Bilirubin- und Triglyceridwerte die PCT-Messungen beeinträchtigen, und ihre Verwendung ist bei Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eingeschränkt [10, 22].

Sowohl CRP- als auch PCT-Werte können während der Infektions- und Erholungsphasen schwanken, doch diese Veränderungen sind nicht ausschließlich auf Infektionen zurückzuführen. Entzündungen durch Traumata oder operativen Stress können diese Biomarker ebenfalls beeinflussen, was ihre Fähigkeit einschränkt, zwischen infektiösen und nicht infektiösen Entzündungszuständen zu unterscheiden. Insgesamt weisen diese Biomarker in erster Linie auf eine Entzündung hin und sind nicht spezifisch für die Diagnose einer Infektion [8, 11, 22–24].

Das große Blutbild: ein oft übersehener Indikator der Immunantwort

Angesichts der Einschränkungen der gängigen Entzündungsmarker sollte die Fähigkeit des großen Blutbildes, die körpereigene Immunantwort abzubilden und potenziell prognostische Einblicke zu liefern, nicht unterschätzt werden.

Die Reaktion des Körpers auf Entzündungen beginnt mit der Aktivierung des angeborenen Immunsystems [25]. Im klinischen Kontext ist der genaue Zeitpunkt des Entzündungsbeginns oft unbekannt. Folglich ist bei der Verwendung traditioneller Biomarker in solchen Fällen eine aussagekräftige Interpretation nicht möglich. Es sei denn, es liegen serielle Messungen vor.

Durch die unterschiedlichen Rollen verschiedener Blutzellpopulationen in verschiedenen Stadien der Immunantwort ermöglicht die Messung der Aktivierungs-

parameter dieser Zellen und deren gemeinsame Auswertung eine umfassende Analyse der Immunantwort im Zeitverlauf (Abb. 1). Ein großes Blutbild inklusive WBC-Differenzierung kann Aufschluss darüber geben, ob die Entzündung infektiösen oder nicht-infektiösen Ursprungs ist, und zudem Informationen über den Schweregrad einer Infektion liefern.

Die Sysmex-Hämatologiesysteme können verschiedene Parameter der Zellaktivierung messen und liefern damit wertvolle Erkenntnisse über die Aktivierung der Immunantwort. Insbesondere die Extended Inflammation Parameter (EIP), mit RE-LYMP (reaktive Lymphozyten), AS-LYMP (Antikörper-synthetisierende Lymphozyten), NEUT-RI (Neutrophilenreaktivitätsintensität, die die metabolische Aktivität der Neutrophilen widerspiegelt) und NEUT-GI (Neutrophilengranularitätsintensität, die die Granulation der Neutrophilen widerspiegelt), ermöglichen eine schnelle und zuverlässige Beurteilung von Entzündungszuständen [26–28].

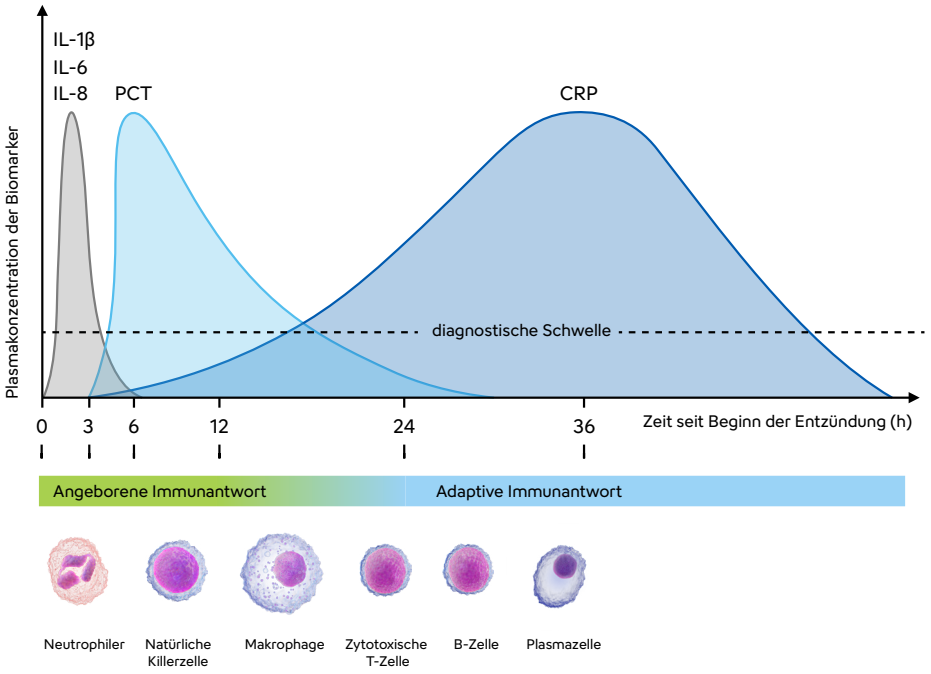

Abb. 1 Die Kinetik verschiedener Biomarker und die Immunantwort der erkrankten Person. Die Abbildung ist adaptiert aus Niehues T und Yamauchi *et al.* [19, 29]. Die y-Achse stellt einen idealisierten diagnostischen Schwellenwert dar, wobei die Kurven schematisch gezeichnet sind. CRP steigt innerhalb von 4–6 Stunden an und erreicht nach 36 Stunden seinen Höchstwert; PCT erreicht seinen Höchstwert nach 3–6 Stunden, fällt jedoch innerhalb von 24 Stunden unter den diagnostischen Schwellenwert. Interleukine fallen innerhalb von 6 Stunden unter den diagnostischen Schwellenwert. Die angeborene Immunität bietet eine schnelle Abwehr gegen Infektionen, während sich die adaptive Immunität später durch die Aktivierung von Lymphozyten entwickelt. Die Zeit für diesen Übergang variiert je nach Art der Infektion und vorheriger Erregerexposition [29, 30].

Der Intensive Care Infection Score (ICIS RUO*)

Die Aktivierungsmuster der Leukozyten können zusammen mit dem Hämoglobinisierungsstatus der Erythrozyten dazu beitragen, die Immunantwort auf Infektionen zu charakterisieren (Abb. 1). Unter Berücksichtigung dieser Informationen haben Nierhaus et al. das Konzept des Intensive Care Infection Score (ICIS RUO*) entwickelt. Dabei werden hämatologische Parameter – einschließlich solcher, die die Zellaktivierung widerspiegeln – genutzt, um die Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten zu beurteilen [31].

Laut Literatur kann ICIS RUO* medizinisches Fachpersonal bei der Beurteilung des Infektionsrisikos und der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Behandlung unterstützen, indem es die frühe angeborene Immunantwort in Echtzeit anhand verschiedener WBC- und RBC-bezogener Parameter analysiert [31–36].

Die ICIS RUO*-Parameter integrieren zentrale Informationen aus Blutzellen, die an der angeborenen Immunantwort beteiligt sind: die Anzahl reifer und unreifer Granulozyten, den Aktivierungsgrad segmentierter (reifer) Neutrophiler, die Anzahl Antikörper-synthetisierender

Lymphozyten und den Einfluss auf die Hämoglobinisierung, der sich in der Differenz des zellulären Hämoglobinäquivalents zwischen neu gebildeten (Retikulozyten) und reifen roten Blutkörperchen widerspiegelt [31].

Interpretation der ICIS RUO*-Werte

Laut Nierhaus *et al.* [31] gibt der ICIS RUO* (von 0 bis 20) die Wahrscheinlichkeit einer Infektion an, basierend auf den unterschiedlichen Werten der Parameter in der unmittelbaren und frühen Phase der angeborenen Immunantwort (Abb. 1, Abb. 2). Höhere ICIS RUO*-Werte sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Infektion verbunden [32].

Laut Literatur weisen ICIS RUO*-Werte, die größer oder gleich den Cut-off-Werten sind, auf eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Infektion hin. Umgekehrt deuten Werte unterhalb des ICIS RUO*-Cut-off-Wertes auf eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Infektion hin. Frühere ICIS RUO*-Messungen sollten berücksichtigt werden, um die Dynamik der Immunantwort während der medizinischen Behandlung im Zeitverlauf zu überwachen [31–36].

Bislang wurden in Studien mit verschiedenen Patientenkohorten unterschiedliche ICIS RUO*-Cut-off-Werte festgelegt, insbesondere zwischen 3 und 5 (Abb. 2) [31–35]. Diese Beobachtung legt nahe, dass die Cut-off-Werte spezifisch für die jeweiligen Krankenhäuser bzw. Intensivstationen sind.

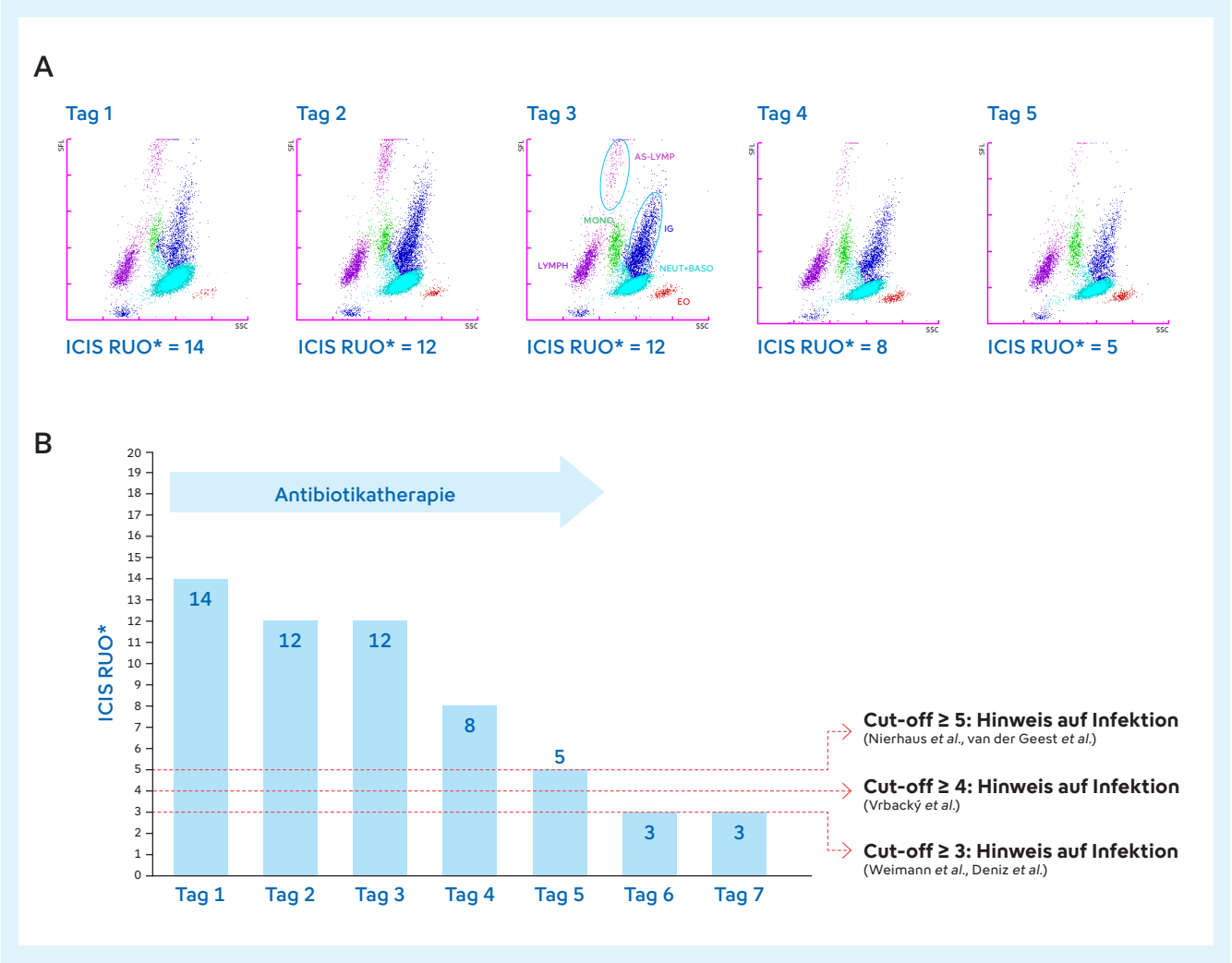

Abb. 2 Interpretation der ICIS RUO*-Werte und Veränderungen der Immunantwort auf eine Antibiotikatherapie. **A.** Die Scattergramme der WBC-Differenzierung (WDF) zeigen die intrazelluläre Struktur (SSC) der Leukozyten auf der x-Achse und den RNA-Gehalt (SFL) auf der y-Achse. Die Scattergramme stellen die WBC-Differentialparameter dar: Lymphozyten (LYMPH), Monozyten (MONO), unreife Granulozyten (IG), Neutrophile (NEUT), Basophile (BASO), Eosinophile (EO) und Antikörper-synthetisierende Lymphozyten (AS-LYMP). Tag 1 bis Tag 3: Beginn der Antibiotikabehandlung, gekennzeichnet durch einen Anstieg von NEUT und IG sowie das Vorhandensein von AS-LYMP. Tag 4 bis Tag 5: Ein Rückgang der NEUT-, IG- und AS-LYMP-Populationen zeigt die Wirksamkeit der Antibiotikatherapie an. **B.** ICIS RUO* spiegelt die dynamische Veränderung der Immunantwort nach einer Antibiotikatherapie wider. Die ICIS RUO*-Cut-off-Werte von 3 und 5 wurden in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Patientenkohorten evaluiert [31–35]. Es zeigte sich, dass ICIS RUO* ≥ Cut-off-Wert mit einer Infektion korreliert, während ICIS RUO* < Cut-off-Wert mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine Infektion korreliert.

Studien zu ICIS RUO*

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ICIS RUO* eine vergleichbare oder höhere Genauigkeit aufweist als gängige Biomarker wie CRP, PCT, WBC, Interleukin-6 (IL-6), Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) bei der Unterscheidung zwischen infizierten und nicht-infizierten erwachsenen Intensivpatientinnen und -patienten. Diese Studien betonten die Wirksamkeit von ICIS RUO* bei der Überwachung der Immunantwort [31–35] sowie dessen Potenzial zur Unterstützung des Antimicrobial Stewardships (AMS) [36].

Nierhaus *et al.* entwickelten das Konzept von ICIS RUO* als innovativen Ansatz in einer prospektiven Studienkohorte, um Sepsis von nicht-infektiösen, systemischen Entzündungen auf einer Intensivstation zu unterscheiden [31]. Diese Studie hob hervor, dass ICIS RUO* schnelle Ergebnisse aus einer einzigen Blutprobe liefern und so die Entscheidungsfindung verbessern kann. Darüber hinaus übertraf ICIS RUO* mit einem positiven prädiktiven Wert von 80 % und einem negativen prädiktiven Wert von 75 % in dieser Studie CRP und IL-6 bei der Unterscheidung von Erkrankten mit Sepsis und Erkrankten mit nicht-infektiösem SIRS [31].

Neben der schnellen frühen Reaktionsfähigkeit auf Infektionen hoben Weimann *et al.* in einer retrospektiven Studie die verbesserte diagnostische Genauigkeit im Zusammenhang mit ICIS RUO* hervor [32]. Diese Studie zeigte, dass ICIS RUO* bei der Erkennung von lokalen Infektionen und Sepsis bei postoperativen Intensivpatientinnen und -patienten zuverlässiger ist als herkömmliche Marker wie PCT, CRP und WBC. ICIS RUO* erreichte eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 75 % und war besonders effektiv innerhalb der ersten fünf Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Darüber hinaus schlugen die Autoren vor, dass die Überwachung von Schwankungen der ICIS RUO*-Werte – ob steigend oder fallend – während eines Aufenthalts auf der Intensivstation Aufschluss über das Ansprechen auf die Behandlung geben könnte.

Eine solche Nachverfolgung hat das Potenzial, ein optimiertes Antibiotic Stewardship zu erleichtern und die Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen zu verringern [32]. Van der Geest *et al.* verglichen ICIS RUO* mit CRP und PCT bei der prospektiven Vorhersage von Infektionen und deren Schweregrad bei Intensivpatienten und zeigten, dass ICIS RUO* den traditionellen Biomarkern nicht unterlegen war [34]. Vrbacký *et al.* evaluierten ICIS RUO* in einer Kohorte erwachsener Intensivpatienten, wo es eine überlegene Leistung bei der Früherkennung von Infektionen bei der Aufnahme auf die Intensivstation zeigte [33]. ICIS RUO* übertraf CRP, PCT und IL-6 und erreichte einen AUC-Wert von 0,958 mit hoher Sensitivität und Spezifität (93,3 % bzw. 84,2 %).

Dies war der erste direkte Vergleich von ICIS mit CRP, PCT, IL-6 und deren einzelnen Komponenten, der die Überlegenheit von ICIS bei der Erkennung von Infektionen bei der Aufnahme auf die Intensivstation bestätigte. Die Autorinnen und Autoren kamen zu dem Schluss, dass ICIS RUO* ein kostengünstiger, schneller und leicht zu interpretierender Score ist [34]. Im Gegensatz zu anderen Studien konzentrierten sich Deniz *et al.* auf die Verwendung von ICIS RUO* in der routinemäßigen klinischen Praxis [35]. Ihre Studie zeigte eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit für die Früherkennung von Infektionen am ersten Tag auf der Intensivstation, wobei ICIS RUO* einen AUC-Wert von 0,984 erreichte und sowohl CRP als auch PCT übertraf. Die Autorinnen und Autoren betonten die Bedeutung der Festlegung lokaler Schwellenwerte, um eine genaue Infektionsdiagnose und eine angemessene Antibiotikatherapie zu gewährleisten. Sie schlugen ferner vor, dass ICIS RUO* mit seinem hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) ein wertvolles Instrument sein könnte, um Infektionen auszuschließen und den unnötigen Einsatz von Antibiotika zu reduzieren [35].

Zusätzlich zu den Studien, die die Leistungsfähigkeit von ICIS RUO* validieren, wurde dessen Potenzial zur Unterstützung des AMS auch in einer Fallserienstudie untersucht [36]. In dieser Studie wurde die Antibiotika-Entscheidungsfindung bei drei Intensivpatientinnen und -patienten unter Verwendung von ICIS RUO* retrospektiv bewertet. Im ersten Fall wies ICIS RUO* auf eine anhaltende Infektion hin, was zu einer Änderung der Therapie führte. Im zweiten Fall zeigte es eine anhaltende Infektion trotz sinkender CRP- und PCT-Werte, was zu einer Änderung der Behandlung führte. Im dritten Fall wurde eine Infektion trotz erhöhter CRP- und PCT-Werte ausgeschlossen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ICIS RUO* das Antibiotic Stewardship und das Infektionsmanagement bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten über traditionelle Marker hinaus verbessern könnte [36].

ICIS RUO* auf der *Extended* IPU

Sysmex bietet ICIS RUO* als Add-on für Forschungszwecke (RUO) an, das im Work Area Manager *Extended* IPU als Tool zur Unterstützung der Dateninterpretation einschließlich zusätzlicher Validierungsschritte implementiert ist.

Weitere Informationen aus dem großen Blutbild werden für Validierungsschritte verwendet, um eine präzise Interpretation der Immunantwort sicherzustellen. Darüber hinaus wird für jede Messung unter der ICIS RUO*-Lizenz eine technische Plausibilitätsprüfung durchgeführt. Dieser Prozess stellt sicher, dass alle in die ICIS RUO*-Ergebnisberechnung einfließenden Messwerte sowohl gültig als auch zuverlässig sind.

Fazit

Die Diagnostik der Immunantwort der Patientin oder des Patienten durch hämatologische Parameter bietet eine fortschrittliche Methode zur Unterscheidung zwischen Infektion und Entzündung, was zu diagnostischen Ergebnissen führt, die letztlich fundierte Behandlungsentscheidungen unterstützen. In diesem Zusammenhang haben Nierhaus *et al.* das Konzept von ICIS RUO* entwickelt, das die Sensitivität der Blutzellreaktionen auf Krankheitserreger mit deren spezifischen Infektionssignaturen kombiniert. ICIS RUO* wurde in Studien evaluiert, die das Potenzial zur Erkennung von Infektionen durch schnelle Reflexion von Veränderungen in der Immunantwort untermauern und gleichzeitig AMS unterstützen [31–36].

Referenzen

[1] **Hassan J *et al.* (2022):** Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Predictors of Sepsis and in Managing Sepsis in Postoperative Patients: A Systematic Review. Cureus 14(11): e31067.

[2] **Denny KJ *et al.* (2020):** When not to start antibiotics: avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect 26(1): 35–40.

[3] **Niven DJ *et al.* (2016):** Pyrexia: aetiology in the ICU. Crit Care 20(1): 247.

[4] **O'Grady NP *et al.* (2008):** Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 36(4): 1330–49.

[5] **Pugin J (2012):** How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. Ann Intensive Care 2(1): 27.

[6] **Engel C *et al.* (2007):** Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 33(4): 606–18.

[7] **Singer M *et al.* (2016):** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315(8): 801–10.

[8] **Furman D *et al.* (2019):** Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med 25(12): 1822–32.

[9] **Sproston NR *et al.* (2018):** Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol 9: 754.

[10] **Paudel R *et al.* (2020): Procalcitonin:** A promising tool or just another overhyped test? Int J Med Sci 17(3): 332–7.

[11] **Sankar V *et al.* (2013):** Clinical application of sepsis biomarkers. J Anesth 27(2): 269–83.

[12] **Reinhart K *et al.* (2012):** New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. Clin Microbiol Rev 25(4): 609–34.

[13] **Sobczak J *et al.* (2023):** Post-Traumatic Stress Response and Appendicitis in Children-Clinical Usefulness of Selected Biomarkers. Biomedicines 11(7).

[14] **Oved K *et al.* (2019):** Unlocking the power of the host response to improve the management of infectious diseases. Future Microbiol 14: 1257–9.

[15] **Chawla DG et al. (2022):** Benchmarking transcriptional host response signatures for infection diagnosis. Cell Syst 13(12): 974–88 e7.

[16] **Ryoo SM *et al.* (2019):** The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. Sci Rep 9(1): 6579.

[17] **Gabay C *et al.* (1999):** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 340(6): 448–54.

[18] **Bruns AHW *et al.* (2008):** Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J 32(3): 726–32.

[19] **Niehues T (2018):** C-reactive protein and other biomarkers—the sense and non-sense of using inflammation biomarkers for the diagnosis of severe bacterial infection. LymphoSign Journal 5(2): 35–47.

[20] **Hamade B *et al.* (2020):** Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin 36(1): 23–40.

[21] **Chen Y *et al.* (2021):** Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic markers for distinguishing bacterial infections from lupus flares in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol 101(Pt B): 108304.

[22] **Aloisio E *et al.* (2019):** Procalcitonin: Between evidence and critical issues. Clin Chim Acta 496: 7–12.

[23] **Pierrakos C *et al.* (2010):** Sepsis biomarkers: a review. Crit Care 14(1): R15.

[24] **Barichello T *et al.*. (2022):** Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. Crit Care 26(1): 14.

[25] **Attia AS *et al.* (2012):** Monitoring the inflammatory response to infection through the integration of MALDI IMS and MRI. Cell Host Microbe 11(6): 664–73.

[26] **Cetin N *et al.* (2023):** Immature granulocytes as biomarkers of inflammation in children with predialysis chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 38(1): 219–25.

[27] **Lemkus L *et al.* (2022):** The utility of extended differential parameters as a biomarker of bacteremia at a tertiary academic hospital in persons with and without HIV infection in South Africa. PLoS One 17(2): e0262938.

[28] **Rutkowska E *et al.* (2021):** Usefulness of the New Hematological Parameter: Reactive Lymphocytes RE-LYMP with Flow Cytometry Markers of Inflammation in COVID-19. Cells 10(1).

[29] **Yamauchi T *et al.* (2019):** Hippo Pathway in Mammalian Adaptive Immune System. Cells 8(5).

[30] **Tosi MF (2005):** Innate immune responses to infection. J Allergy Clin Immunol 116(2): 241–9; quiz 50.

[31] **Nierhaus A *et al.* (2012):** 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 11(2): 109–15.

[32] **Weimann K *et al.* (2015):** Intensive Care Infection Score--A new approach to distinguish between infectious and non-infectious processes in intensive care and medicosurgical patients. J Int Med Res 43(3): 435–51.

[33] **Vrbacký F *et al.* (2025):** Intensive Care Infection Score (ICIS) is an Early Marker for Infection in Time of Admission to Intensive Care Units. Int J Lab Hematol 47(4):707–712.

[34] **van der Geest PJ *et al.* (2016):** The intensive care infection score - a novel marker for the prediction of infection and its severity. Crit Care 20(1): 180.

[35] **Deniz E *et al.* (2025):** Intensive care infection score: ICIS discriminates between infected and uninfected critically ill patients in routine intensive care unit practice. Intensive Care Med Exp 13(1): 58.

[36] **Nacke N *et al.* (2025):** Exploring The Potential of The Intensive Care Infection Score in Antimicrobial Stewardship: A Case Report. A A Pract 19(7): e02004.

Weitere Literatur finden Sie auf unserer Webseite unter:
www.sysmex.de/whitepaper
www.sysmex.at/whitepaper
www.sysmex.ch/whitepaper

Sysmex Deutschland GmbH · www.sysmex.de
Sysmex Austria GmbH · www.sysmex.at
Sysmex Suisse AG · www.sysmex.ch

DE0299.DE.N.10/25