

# XN Fallbeispiel: COVID-19 Infektion – COVID-19 Prognostic Score sagt schweren Verlauf voraus

## 1 Klinische Informationen und Laborergebnisse

Ein 55-jähriger Mann ohne bekannte Vorerkrankungen litt bereits seit einigen Tage an den bislang milden Symptomen einer SARS-CoV-2-Infektion, bis sich seine Symptomatik ca. 10 Tage nach Infektion plötzlich verschlechterte und er ins Krankenhaus überwiesen werden musste. Er hatte hohes Fieber, starken Husten und Atemnot bekommen. Die Sauerstoffsättigung war mit 74 % erniedrigt.

Nach bereits 17-tägigem Krankenhausaufenthalt kam es zu einer deutlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes des o. g. Patienten und zur Verlegung auf die Intensivstation. Hier begann man zunächst die Atmung mittels einer High-Flow-Sauerstofftherapie (Optiflow™) zu unterstützen. Zwei Tage später wurde jedoch die Intubation notwendig. Nach einer Woche medizinischer Versorgungsmaßnahmen konnte der Patient die Intensivstation wieder verlassen.

Anhand dieses Fallbeispiels möchten wir aufzeigen, welche diagnostischen Möglichkeiten das ‚erweiterte Blutbild‘ bietet, um frühzeitig (bereits innerhalb weniger Tage nach Krankenhausaufnahme) den Schweregrad bzw. den weiteren klinischen Verlauf einer COVID-19-Erkrankung vorherzusagen.

### Initiale Blutbildbestimmung am ersten Tag der Krankenhausaufnahme:

| Parameter | Wert        | Einheit               |
|-----------|-------------|-----------------------|
| Leuko     | 10,3        | x 10 <sup>3</sup> /μL |
| RBC       | 4,9         | x 10 <sup>6</sup> /μL |
| HGB       | 15,0 (9,3)  | g/dL (mmol/l)         |
| HKT       | 42,5        | %                     |
| MCH       | 30,6 (1889) | pg (amol)             |
| MCHC      | 35,3 (21,9) | g/d (mmol/L)          |
| PLT       | 342         | x 10 <sup>3</sup> /μL |
| RET-He    | 33,9        | pg                    |

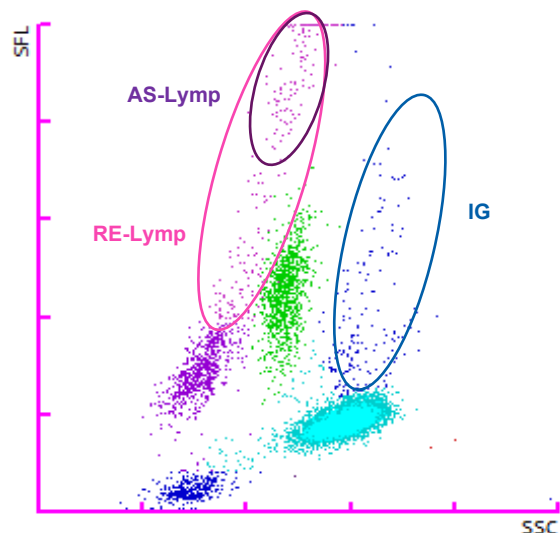


Abbildung 1: Das WDF-Scattergramm des Patienten ist aussagekräftiger für den aktuellen Immunstatus als das eher unauffällige CBC: Es fallen hochfluoreszierende aktivierte Lymphozyten (Antikörper-seziernde Lymphozyten) und unreife Granulozyten auf, die auf ein ernstes infektiöses Geschehen schließen lassen.

Das initiale abgenommene kleine Blutbild des o. g. Patienten war zunächst kaum auffällig und zeigte Werte innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche. Die Leukozytenverteilung wies eine Neutrophilie, Lymphopenie sowie eine geringfügig erhöhte Monozytenzahl auf. Betrachtet man jedoch das Blutbild und insbesondere die erweiterten Parameter genauer, ergibt sich ein tieferer Einblick in das infektiöse Geschehen.

### **Hintergrundinformation: Zellaktivität und COVID-19 Prognostic Score**

Blutzellen sind direkt an unterschiedlichen Reaktionen des Immunsystems beteiligt – sie bilden die erste Verteidigungslinie gegen eindringende Pathogene und reagieren durch die angeborene Immunabwehr unmittelbar, während die erworbene Immunabwehr (repräsentiert durch spezifische Antikörper oder T-Zellen) erst spezifisch ausgebildet werden muss und folglich zeitversetzt reagiert.

Die moderne automatisierte hämatologische Zelldifferenzierung mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie liefert neben den klassischen Zellzahlwerten auch weiterführende Informationen über den Reife- und Aktivierungsgrad leukozytärer Zellen.

Desweiteren können auch Zellcharakteristika analysiert werden, wie z. B. die Neutrophilengranularität.

Diese neuartigen Informationen ermöglichen einen tiefen, bislang nicht gekannten Einblick in den aktuellen Immunstatus eines Patienten oder einer Patientin und geben einen Ausblick auf das weitere klinische Geschehen.

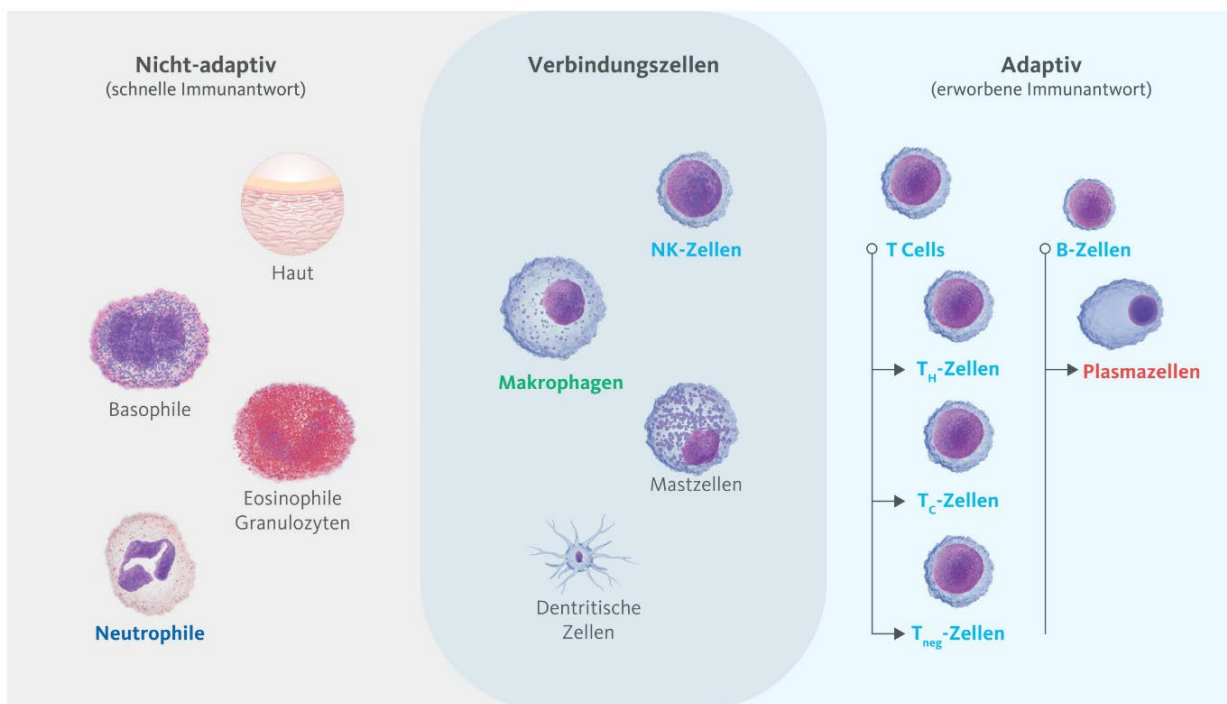
#### **Wie kann die XN-Fluoreszenz-Durchflusszytometrie den Reife- und Aktivitätsgrad von Zellen quantifizieren?**

Sysmex Analysensysteme nutzen die Fluoreszenz-Durchflusszytometrie. Spezielle Lysemittel perforieren die Zelle so, dass der spezifische Fluoreszenzfarbstoff in die Zelle eindringen und Nukleinsäuren markieren kann.

Im Vergleich zu „normalen“ Zellen zeigen aktivierte oder unreife Zellen besonders hohe Fluoreszenzsignale. Sie haben entweder einen erhöhten Anteil mRNA im Zytoplasma oder vermehrt „lipid rafts“ in der Zellmembran, die Fluoreszenzfarbstoffe verstärkt in die Zelle schleusen.

Durch diese besondere Technologie ergeben sich neue Möglichkeiten für die labormedizinische ärztliche Diagnostik.

## Zelluläre Immunantwort



### NEUT-Ri:

Neutrophilen-Aktivität  
Erhöhung spiegelt frühes Ansprechen  
auf extrazelluläre Bakterien

### Delta-He:

Delta-Hämoglobin Äquivalent  
Spiegelt Makrophagenaktivierung  
und erhöhte Hepcidinpiegel wider

### RE-LYMP

aktivierte  
Lymphozyten

### AS-LYMP

AS-Lymp ist Teil von RE-LYMP  
AK-produzierende Lymphozyten

Abbildung 2: Die zelluläre Immunantwort. Vereinfachte Darstellung der Blutzellen, die im aktivierten Zustand als erweiterte Blutbildparameter quantifiziert werden können. Delta-He ist die Differenz der Hämoglobinisierung von RET und RBC. Die Parameter reagieren sensitiv auf die Eisensequestrierung in der akuten Phase. Als indirekter Hepcidinmarker hilft Delta-He entzündliche Erkrankungen zu monitoren.

### Auffälligkeiten im erweiterten Blutbild des Patienten

**Leukozyten:** In diesem Fallbeispiel zeigt der Patient am Tag der Aufnahme ins Krankenhaus eine Lymphopenie ( $1,02 \times 10^3/\mu\text{L}$  Lymphozyten). Im DIFF-Scattergramm fällt eine Lymphozytensubpopulation mit sehr hohen Fluoreszenzsignalen auf: Das XN-System konnte 17,6 % der Lymphozyten in die Subgruppe der hochfluoreszierenden Lymphozyten einordnen (AS-Lymp). AS-Lymp gehören zur Gruppe der reaktiven Lymphozyten (RE-Lymp). Während RE-Lymp alle aktivierten B- und T-Lymphozyten umfasst, spiegelt AS-Lymp ausschließlich Antikörper-sezernierende Lymphozyten wider.

Das Vorkommen von RE-Lymp und AS-Lymp (Abb. 1) ist besonders häufig bei viralen Infektionen zu beobachten, da aktivierte Lymphozyten eine Schlüsselrolle bei der Bekämpfung und Eliminierung Virus-infizierter Zellen spielen.

Zusätzlich wurde initial mit 79 % eine Neutrophile bestimmt, davon entfielen 1,4 % auf unreife Granulozyten (IG%). Dies deutet zusätzlich auf ein infektiöses Geschehen.

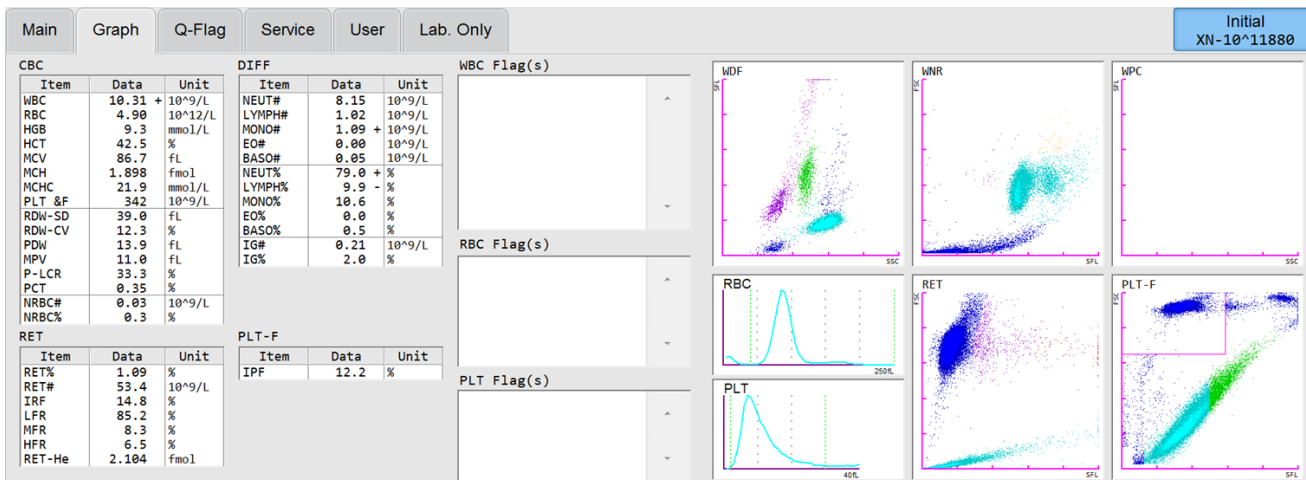


Abbildung 3: Initialer Befund bei Krankenhausaufnahme. Screenshot der Befunddarstellung von XN-1000.

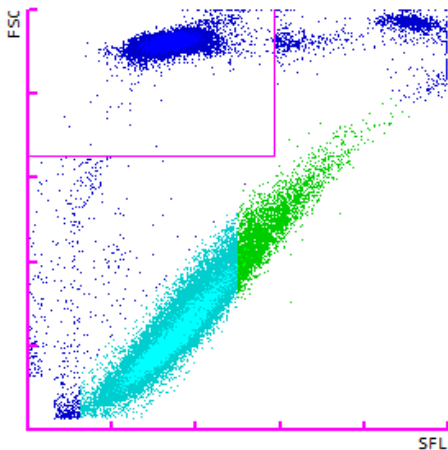


Abbildung 4: PLT-F Scattergramm mit Darstellung der IPF (hellgrün)

**NRBC:** Ebenso konnten vereinzelt NRBC (nucleated red blood cells) nachgewiesen werden (0,3 %;  $0,03 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Als Ursache hierfür kommt am ehesten die erniedrigte Sauerstoffsättigung des Patienten in Frage.

**Thrombozyten:** Die Thrombozyten lagen mit  $342 \times 10^3/\mu\text{L}$  durchaus im Referenzbereich. Jedoch ist der Anteil der immature platelet fraction (=IPF%,#) erhöht (Abb. 4). Dies spricht für einen erhöhten Verbrauch von Thrombozyten im peripheren Blut und passt in das klinische Bild bei Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind.

## 2 Weisen die Ergebnisse der initialen Messung bereits auf den weiteren schweren Krankheitsverlauf des Patienten?

Eine Auswertung der o. a. Patientenergebnisse mit dem neuen COVID-19 Prognostic Score\*, der 2020 von Linssen J et al. publiziert wurde, kann diese Frage eindeutig mit einem „Ja“ beantworten.

Das initial bestimmte Blutbild des Patienten ist zwar auf den ersten Augenschein – zumindest im CBC – unauffällig. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse der zellulären Differenzierung zusammen mit den erweiterten Blutbildparametern und wertet diese nach den Kriterien des neuen COVID-19 Prognostic Scores aus, so zeigt dieser Patient mit einem Score-Wert von 11 einen deutlich erhöhten Messwert, der einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung vorhersagt. Der Cut-off-Wert für einen schweren Verlauf wurde in der von Linssen et al. 2020 publizierten Studie mit  $\geq 4$  angegeben. Das Immunsystem des Patienten scheint auf die Infektion mit SARS-CoV-2 inadäquat zu antworten und die Wahrscheinlichkeit einer intensivmedizinischen Betreuung des Patienten konnte schon zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus als „hoch“ eingestuft werden.

**Tabelle 1: Berechnung des COVID-19 Prognostic Score für den Patienten. Der Score bezieht alle gelisteten Kriterien mit ein und bewertet sie nach Punkten:**

| Variable  | Mögliche Punkte | Patient            |
|---|-----------------|--------------------|
| Unreife Granulozyten zu Lymphozyten-Ratio: IG/L*100                       | 0-4             | 2                  |
| Neutrophile zu Lymphozytenratio: N/L                                      | 0-4             | 2                  |
| Anteil reaktiver Monozyten an Monozyten gesamt: RE-Mono/M                 | 0,1,2,4         | 0                  |
| Anteil antikörpersezernierende Lymphozyten an Lymphozyten AS-Lymp/L       | 0,1,2,4         | 4                  |
| Unterschied der Hämoglobinisierung von RBC und RET: Delta-He              | 0,1,2,4         | 0                  |
| Kernhaltige rote Blutzellen: NRBC   | 0,1,2,4         | 2                  |
| Hämoglobin  | 0-1             | 0                  |
| Anteil hypochromer RBC: Hypo-He   | 0-1             | 0                  |
| Thrombozyten: PLT   | 0-1             | 0                  |
| Immature platelet fraction: IPF %   | 0-1             | 1                  |
| <b>Cut-off für einen schweren Verlauf innerhalb der nächsten 14 Tage:</b> | <b>➤ 4</b>      | <b>Patient: 11</b> |

### 3 Fazit

Selbst wenn das klassische Blutbild auf den ersten Blick kaum Hinweise auf den aktuellen klinischen Zustand des Patienten erlaubt, geben neue, erweiterte und zellbasierte Blutbildparameter und -Quotienten bereits ab dem ersten Tag nach Krankenhausaufnahme zusätzliche wichtige klinische Informationen und ermöglichen einen Ausblick auf den weiteren Krankheitsverlauf und den zu erwartenden Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung. Dies kann den behandelnden Ärztinnen und Ärzten von großem Nutzen sein, um rechtzeitig Vorkehrungen für eine intensivmedizinische Betreuung der Erkrankten zu treffen.

Der hier vorgestellte Patient zeigte bereits am ersten Tag der Krankenhauseinweisung ein deutlich erhöhtes Score-Ergebnis (= 11) und die hiermit verbundene hohe Wahrscheinlichkeit eines schweren Krankheitsverlaufs, auf den sich das medizinische Personal frühzeitig hätte einstellen können.

#### **COVID-19 Prognostic Score\***

**Der Score kann bereits in den ersten drei Tagen nach der Krankenhauseinweisung eine Prognose abgeben, welcher Patient oder welche Patientin sich verschlechtern wird und innerhalb 14 Tage intensivmedizinische Versorgung (ICU) benötigt.**

**Ein Wert  $\geq 4$  deutet darauf hin, dass das Immunsystem der Infektion nicht gewachsen sein wird und eine intensivmedizinische Betreuung notwendig werden könnte.**

## 4 Hintergrundinformation COVID-19 Prognostic Score (RUO)

Linssen J et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in a multicentre European hospital-based study. eLife 2020 Nov 26;9:e63195  
Free online: <https://elifesciences.org/articles/63195>

Mit dem COVID-19 Prognostic Score kann das Management von COVID-19-Erkrankten unterstützt werden. Score-Werte, die innerhalb der ersten drei Tage nach der Hospitalisierung bestimmt wurden, können die Entwicklung des Schweregrades der Krankheit von COVID-19-Erkrankten für die kommenden 14 Tage vorhersagen. Die Ergebnisqualität des COVID-19 Prognostic Scores war sowohl den einzelnen bestimmten Parametern wie auch deren Quotienten überlegen.

Die Datenerhebung für diese Studie erfolgte von Februar bis April 2020 in insgesamt neun europäischen Krankenhäusern in den Niederlanden, Belgien und Italien. Beurteilt wurden ca. 1000 Erwachsene mit einer mittels RT-PCR bestätigten SARS-CoV-2-Infektion. Der Score prognostiziert ab Tag 1 nach Krankenhausaufnahme, ob der Patient oder die Patientin einen schweren oder milden Krankheitsverlauf bekommen wird. Die analytische Qualität der Prognosebestimmung nimmt von Tag 1 bis Tag 3 zu.

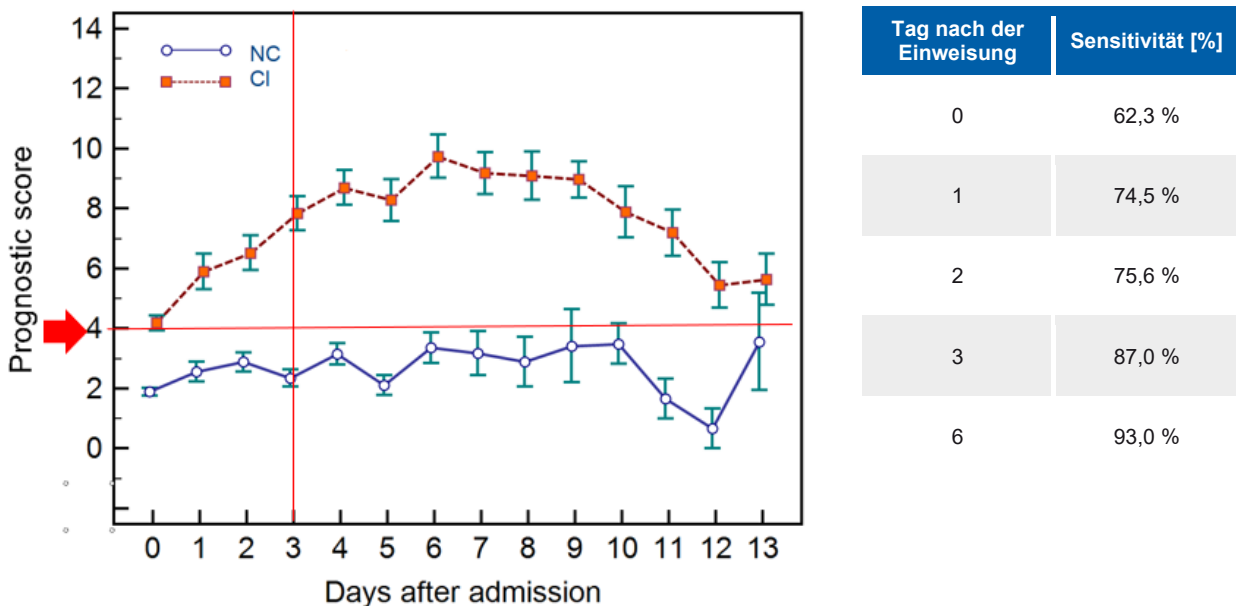


Abbildung 5, Tabelle 2: COVID-19 Prognostic Score Verlauf nach Krankenseinweisung von kritischen (CI) und nicht kritischen Verläufen

### Der Score wird ausschließlich aus Parametern des Blutbildes berechnet:

Die neuen und zellbasierten Blutbildparameter zur Zellaktivierung (z. B. AS-LYMP, RE-LYMP, RE-MONO/M, NEUT-RI/GI) zeigen dabei wesentlich deutlichere Unterschiede zwischen schweren und nicht-schweren klinischen COVID-19-Krankheitsverläufen als die klassischen Zellzahl-Parameter des kleinen Blutbildes.

Zusätzliche Analyte aus der Blutbildbestimmung, wie z. B. NRBC, IPF, Delta-He, IG, NEUT#, Lymph# und verschiedene Ratios unterstützen dabei noch einmal zusätzlich die Beurteilung des Krankheitsverlaufs. (Score-Variablen siehe Tabelle 1)

## RE-MONO Parameter

RE-MONO ist ein weiterer neuer und zellbasierter Blutbildparameter, der die Anzahl reaktiver Monozyten quantitativ bewertet (aktuell: RUO). Hierzu gehören die drei folgenden Parameter: RE-MONO#, RE-MONO% und RE-MONO%M. In den COVID-19 Prognostic Score fließt der Parameter RE-MONO%M ein, der den Anteil der aktivierten Monozyten an der Gesamtzahl der Monozyten angibt. RE-MONO Parameter sind an XN-Systemen mit aktueller XN-Software an die *Extended* IPU übertragbar (aktuell: RUO).

Der COVID-19 Prognostic Score ist derzeit ausschließlich zur wissenschaftlichen Nutzung an XN-Hämatologie-Systemen mit der Software Version 22.16 oder höher möglich, die mit den Applikationen XN-CBC, XN-DIFF, RET, PLT-F sowie *Extended* IPU Version 5.1 ausgestattet sind.

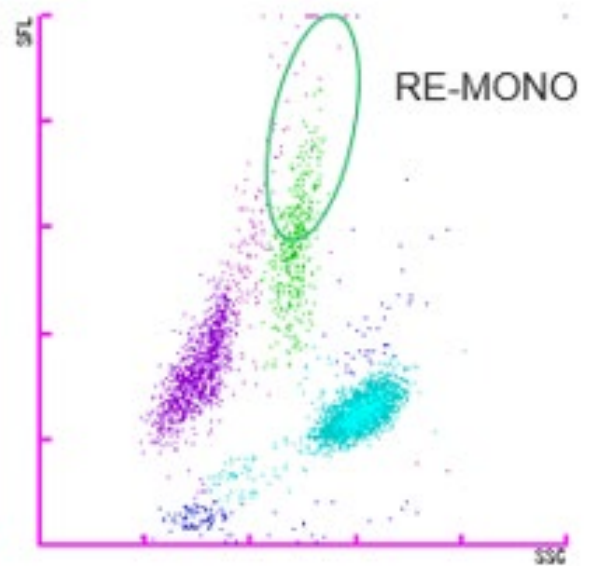


Abbildung 6: Die Berechnung des RE-MONO erfolgt aus dem WDF-Kanal. Der Parameter wird an *Extended* IPU übertragen

## COVID-19 Prognostic Score und Influenza

Der COVID-19 Prognostic Score wurde bisher ausschließlich im Zusammenhang mit COVID-19-Infektionen analysiert. Dass der Score auch die Vorhersage für einen schweren Verlauf für Erkrankte ermöglicht, die aufgrund anderer viraler Infektionen (z. B. einer Influenza) hospitalisiert werden, erscheint durchaus wahrscheinlich, da das Immunsystem grundsätzlich ähnlich auf virale Infektionen reagiert. Aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse zu diesem Thema stehen noch aus.

## 5 Hintergrundinformationen Zellaktivierungsparameter

Wird das Immunsystem mit eingedrungenen Pathogenen (z. B. Bakterien oder Viren) konfrontiert, werden bestimmte Zellen der angeborenen Immunabwehr aktiviert. Je nach Erreger (bakteriell vs. viral vs. fungal) kann diese Aktivierung unterschiedlich deutlich ausfallen. Sysmex Hämatologieanalyse-systeme der XN-Serie detektieren eine Reihe von Zellaktivierungsparametern, die sich unter anderem aus der seitlichen Fluoreszenzlicht-Intensität (SFL) der Leukozyten im WDF-Kanal ableiten.

### Neutrophilen-Aktivierung

Das Verständnis der Rolle neutrophiler Granulozyten bei Entzündungen oder Infektionen hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Die Ansicht, dass Neutrophile nur eine passive Rolle spielen und einfach auf äußere Signale reagieren, wurde inzwischen durch die Erkenntnis ersetzt, dass aktivierte Neutrophile die meisten Funktionen von Makrophagen erfüllen können und eine Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen und Oberflächenmolekülen (MHCII) sezernieren bzw. exprimieren. Auf diese Weise können auch Neutrophile auf ihrer Zelloberfläche Antigene präsentieren und ebenso spezifische T-Zellen aktivieren.

Der Parameter **NEUT-RI** (Neutrophilen-Reaktivitätsindex) spiegelt die Stoffwechselaktivität neutrophiler Granulozyten wider, indem die intrazytoplasmatischen und intranukleären Mengen an Nukleinsäuren (RNA und DNA) mit Hilfe der Intensität des Seitwärtsfluoreszenzlichtes quantifiziert werden. Aktivierte Zellen haben nicht nur eine andere Membranlipidzusammensetzung, sondern auch eine größere Menge an Nukleinsäuren im Zytoplasma, da sie u. a. aktiv Zytokine synthetisieren. Folglich weisen diese Zellen deutlich höhere

Fluoreszenzsignale auf als ruhende/immunologisch inaktive Zellen. Der Parameter NEUT-RI spiegelt die Intensität der Stoffwechselaktivität neutrophiler Granulozyten präzise wider. Ein erhöhter NEUT-RI ist häufig bei bakteriellen Infektionen zu beobachten, konnte jedoch auch im Blut von COVID-19-Erkrankten festgestellt werden. Nimmt die Menge an intrazytoplasmatischen Nukleinsäuren zu, so steigt die Neutrophilenwolke auf der y-Achse (Drift nach oben auf der SFL-Y-Achse) nach „oben“. Im Falle einer abklingenden Infektion, bzw. bei adäquater Therapie, verändert die Neutrophilenwolke ihre Position auf der y-Achse und steigt wieder nach unten (Drift nach unten auf der SFL-Y-Achse), bedingt durch abfallende Mengen an intrazytoplasmatischen Nukleinsäuren bei insgesamt rückläufiger Infektionslast.

Der Parameter **NEUT-GI** steht für die Granulationsintensität von Neutrophilen. Bereits im frühen 19. Jahrhundert beschrieben Kugel & Rosenthal erstmalig die heute als „toxische Granulation“ bekannten dunkelvioletten und mikroskopisch kleinen Granulationen im Zytoplasma der Neutrophilen aus dem Blut von Schwerkranken (die von Kugel & Rosenthal ursprünglich beschriebenen toxischen Granulationen fanden sich fast ausschließlich im Blut von Patienten und Patientinnen, die an schweren bakteriellen Infektionen litten). Das 90-Grad-seitlich gestreute Licht des XN-DIFF-Kanals liefert Informationen über die zytoplasmatische Granularität der Neutrophilen. Nimmt die Komplexität und damit die Menge an zytoplasmatischen Granulationen in den Neutrophilen zu, so spricht man von einer toxischen Granulation. Dieser Zustand beeinflusst die Position der ‚Neutrophilenwolke‘ im DIFF-Scattergramm (Drift nach rechts auf der SSC-X-Achse). Der Parameter NEUT-GI, ausgedrückt in der Einheit SI (Streuintensität), ändert sich bei entsprechender Therapie: Die Menge an intrazytoplasmatischen toxischen Granulationen verringert sich und die ‚Neutrophilenwolke‘ verändert wieder ihre Position im DIFF-Scattergramm (Drift nach links auf der SSC-X-Achse SSC).

### **Lymphozyten-Aktivierung**

Dargestellt durch die Parameter **RE-LYMP** und **AS-LYMP**.

RE-LYMP steht für reaktive Lymphozyten und spiegelt alle ‚reaktiven Lymphozyten‘ wider, die ein erhöhtes Fluoreszenzsignal im Seitwärtsfluoreszenzlicht aufweisen als die übrige Lymphozytenpopulation. AS-LYMP quantifizieren die Subgruppe der aktivierten Antikörper-synthetisierenden Lymphozyten (T-Zell-unabhängig aktivierte B-Zellen aus der Marginalzone: Plasmazellen). Diese sind eine Subpopulation der RE-LYMP-Population.

### **Monozyten-Aktivierung**

Reaktive Monozyten (RE-MONO): Der Parameter **RE-MONO\*** liefert zusätzliche Informationen über den Aktivierungsstatus des Immunsystems. Wenn Monozyten ‚reaktiv‘ sind, quantifiziert durch eine erhöhte Seitwärtsfluoreszenzlichtintensität im DIFF-Kanal, spricht dies dafür, dass Monozyten bestimmte Pathogene durch Phagozytose eliminieren. Hierbei werden u. a. reaktive Sauerstoffspezies (ROS) freigesetzt, proinflammatorische Zytokine produziert sowie die T-Zellantwort des adaptiven Immunsystems moduliert.

Die Parameter NEUT-RI, NEUT-GI sowie RE-LYMP und AS-LYMP sind mit der EIP-Lizenz an Sysmex XN-Systemen verfügbar. Für ihre Bewertung ist es essentiell, hämatologische Systemerkrankungen auszuschließen! Der Parameter RE-MONO ist ab XN-Software 22.0 an *Extended* IPU übertragbar.

\*Research use only (RUO)



## 6 Tabelle 3: Referenzbereiche erweiterte Blutbildparameter

| Parameter | Einheit            | Männer & Frauen |        |      |       |
|-----------|--------------------|-----------------|--------|------|-------|
|           |                    | LL              | Median | UL   | N     |
| NRBC      | 10 <sup>9</sup> /L | 0,00            | 0,00   | 0,01 | 14612 |
| NRBC      | %                  | 0,0             | 0,0    | 0,2  | 14612 |
| RET-He    | pg                 | 29,3            | 32,8   | 35,4 | 14484 |
| RET-He    | amol               | 1817            | 1986   | 2195 | 14484 |
| RBC-He    | pg                 | 27,2            | 30,2   | 32,5 | 14484 |
| RBC-He    | amol               | 1688            | 1875   | 2017 | 14484 |
| Delta-He  | pg                 | 1,2             | 2,6    | 3,6  | 14484 |
| Delta-He  | amol               | 77              | 161    | 223  | 14484 |
| MicroR    | %                  | 0,3             | 1,1    | 3,3  | 14407 |
| MacroR    | %                  | 3,1             | 3,6    | 4,5  | 14438 |
| HYPO-He   | %                  | 0,0             | 0,1    | 0,4  | 14484 |
| HYPER-He  | %                  | 0,4             | 0,6    | 0,8  | 14484 |
| IG        | 10 <sup>9</sup> /L | 0,01            | 0,03   | 0,07 | 14536 |
| IG        | %                  | 0,2             | 0,6    | 1,0  | 14540 |
| NEUT-RI   | FI                 | 42,0            | 46,1   | 50,6 | 14590 |
| NEUT-GI   | SI                 | 143             | 149    | 157  | 14597 |
| RE-LYMP   | 10 <sup>9</sup> /L | 0,03            | 0,06   | 0,17 | 14513 |
| RE-LYMP   | %WBC               | 0,4             | 1,1    | 2,5  | 14505 |
| RE-LYMP   | %LY                | 1,3             | 3,3    | 7,8  | 14509 |
| AS-LYMP   | 10 <sup>9</sup> /L | 0,00            | 0,00   | 0,00 | 14643 |
| AS-LYMP   | %WBC               | 0,0             | 0,0    | 0,0  | 14643 |
| AS-LYMP   | %LY                | 0,0             | 0,0    | 0,0  | 14630 |
| RE-MONO   | 10 <sup>9</sup> /L | 0,00            | 0,01   | 0,02 | 12450 |
| RE-MONO   | %WBC               | 0,0             | 0,2    | 0,4  | 12450 |
| RE-MONO   | %MO                | 0,0             | 2,0    | 4,4  | 12450 |
| HFLC      | 10 <sup>9</sup> /L | 0,00            | 0,00   | 0,02 | 14612 |
| HFLC      | %                  | 0,0             | 0,0    | 0,3  | 14612 |
| IPF       | 10 <sup>9</sup> /L | 3,1             | 7,9    | 18,7 | 14395 |
| IPF       | %                  | 1,2             | 3,1    | 8,9  | 14444 |

Tabelle 3: Referenzbereiche der XN-Serie van Pelt *et al.* [8] Ausschlussmethode: LAVE(+) Abn 1 [8]

## 7 Literatur

- [1] Linssen J et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in a multicentre European hospital-based study. eLife 2020 Nov 26;9:e63195 Free online: <https://elifesciences.org/articles/63195>
- [2] 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): e123–126.
- [3] Lippi et al. (2020): Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 506: 145–148.
- [4] Martens R et al. (2021): Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without Cytokine Storm Syndrome on the Sysmex XN-10 hematology analyzer. Clin Chem Lab Med. 59(4): 783–793.
- [5] Mitra A et al. (2020): Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. Am J Hematol. 95(8): 999–1000.
- [6] Milanesio M et al. (2021): Leukoerythroblastic reaction associated with COVID-19 infection. Case report. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 78(1): 64–67. Article in Spanish.
- [7] Florin L et al. (2020): Establishment of common reference intervals for hematology parameters in adults, measured in a multicenter study on the Sysmex XN-series analyzer. Int J Lab Hematol. 2020;42:e110–e115.
- [8] van Pelt et al. Reference intervals for Sysmex XN hematological parameters as assessed in the Dutch Lifelines cohort Clin Chem Lab Med 2022 <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0094>

Wir bedanken uns für die fachliche Unterstützung bei Dr. Mathias Zimmermann, Facharzt für Laboratoriumsmedizin und Chefarzt der Abteilung für Labormedizin der DRK Kliniken Berlin.

## 8 Kontakt

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