

Artikel Abstract:

Klinische Bedeutung der NRBC Zählung bei Intensivpatienten

Zusammenfassung von Dr. med. Axel Stachon, Ruhr-Universität Bochum und Torsten Reinecke, SYSMEX EUROPE GMBH

Der Originalartikel dieser Zusammenfassung stammt von Axel Stachon, Tim Holland-Lentz und Michael Krieg, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum. Er ist unter dem Titel „High in-hospital mortality of intensive care patients with nucleated

red blood cells in blood“ in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Ausgabe 8, August 2004 erschienen.

Das Vorkommen kernhaltiger Erythrozytenvorstufen, der sog. NRBC (nucleated red blood cells), ist in hohem Maße assoziiert mit einer erhöhten Mortalität der betroffenen Patienten. Seit einiger Zeit gibt es Hämatologieanalytoren, die eine routinemäßige Bestimmung der NRBC aus dem

peripheren Blut erlauben, während früher die Zählung aus dem Blutausstrich unter dem Mikroskop relativ zeitaufwändig war.

Normalerweise enthält das Blut gesunder Erwachsener keine NRBC, aber in bestimmten Fällen verschiedener schwerer Erkrankungen konnten schon früher NRBC nachgewiesen werden. In diesen Fällen hatten die Patienten eine relativ schlechte Prognose.

Einleitung

Wie in früheren Studien durch Stachon et al. schon gezeigt, können aufgrund der hohen Anzahl von Blutzellen, die bei der automatisierten Bestimmung mit dem XE-2100 gezählt werden, NRBC-Konzentrationen bis unter $0,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ zuverlässig gemessen werden. Unter Einsatz dieser Technologie ist das Auftreten von NRBC im Blut bei stationären Patienten ein Früh-Indikator für ein hohes Mortalitätsrisikos. Über 20% der NRBC-positiven Patienten starben 2-3 Wochen nach dem erstmaligen Auftreten von NRBC im Blut. Im Gegensatz dazu hatten Krankenhauspatienten, die zu keinem Zeitpunkt NRBC im Blut aufwiesen, eine sehr gute Prognose (Mortalität unter 2%).

In der aktuellen Studie wurde nun die klinische Bedeutung der NRBC bei Intensivpatienten untersucht.

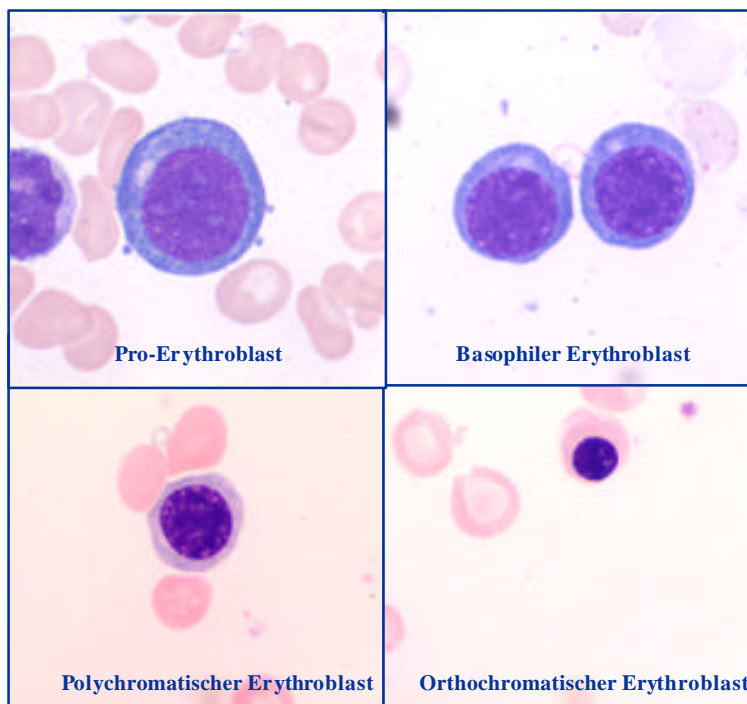


Abb. 1: Unterschiedliche Reifestufen der Erythroblasten

Material und Methoden

Es wurden 421 Patienten verschiedener Intensivstationen einer Universitätsklinik mit dem SYSMEX XE-2100 auf NRBC im Blut untersucht. Für diese Untersuchung wurden alle Proben aus folgenden Intensiv-Abteilungen auf NRBC berücksichtigt: Unfall- und Viszeralchirurgie, Innere Medizin -ohne spezielle hämatologische Abteilung-, Herz-Thorax-Chirurgie. Als NRBC-positiv wurden alle Patienten gewertet, bei denen mindestens einmal im Verlauf der Untersuchungen NRBC im Blut nachgewiesen werden konnten.

Aus verschiedenen vorangegangenen und publizierten Studien war bekannt, dass die NRBC-Zählung eine gute Korrelation ($r = 0,97-0,99$) zur mikroskopischen Differenzierung und einen hervorragenden Variationskoeffizienten von 1,05 aufwies. Nach den Herstellerangaben liegt das NRBC-Detektionslimit bei $>0,02 \times 10^3/\mu\text{l}$. Im Schnitt wurde ca. eine Messung pro Patient und Tag durchgeführt.

Zusätzlich zu den Parametern des Blutbildes (NRBC, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) wurden die Alanin-Aminotransferase, Kreatinin und die Kreatininkinase sowie C-reaktives Protein gemessen.

Für die statistische Auswertung wurden Sensitivität, Spezifität, die Mortalität (Positiver prädiktiver Wert), Überlebenswahrscheinlichkeit (Negativer prädiktiver Wert) und die Odds Ratio bestimmt.

Ergebnisse

Die Gruppe von 421 Patienten bestand aus 102 (24,2%) Patienten der Unfall- und Viszeralchirurgie,

159 Patienten der Inneren Medizin (37,9%) sowie 160 aus der Herz-Thorax-Chirurgie (37,9%). Das mittlere Alter betrug 63 Jahre mit einem Anteil männlicher Patienten von 61,8%.

Die mittlere Verweildauer auf den Intensivstationen betrug 6,4 Tage. Die Gesamtmortalität lag bei 12,8%. Die niedrigste Mortalitätsrate wies die Herz-Thorax-Station mit 5% auf, während die der beiden anderen Stationen etwa gleichauf bei 17,6% lag.

NRBC traten bei 19,2% der Intensivpatienten auf. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden. Die Höchste Inzidenz für das Auftreten von NRBC wurde in der Gruppe der Unfall- und Viszeralchirurgie gefunden (22,5%). Gefolgt von der Inneren Medizin mit 20,7% und schließlich der Herz-Thorax-Chirurgie mit einer Häufigkeit von 15,6%. Die mittlere NRBC-Konzentration am Tag des erstmaligen Nachweises von NRBC im Blut lag bei $0,115 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Median: $0,04 \times 10^3/\mu\text{l}$, Bereich von $0,02 - 2,93 \times 10^3/\mu\text{l}$).

Prognostische Bedeutung der NRBC

Die Mortalität aller NRBC-positiven ($n=81$) Patienten lag bei 42% und war damit signifikant höher als die der NRBC-negativen Gruppe, die bei 5,9% lag.

Hierbei betrug die Mortalität der NRBC-positiven Patienten in der Unfall- und Viszeralchirurgie 34,8%, in der Inneren Medizin 57,6% und 28,0% in der Herz-Thorax-Chirurgie. In Bezug auf den Tod des Patienten hat der Nach-

weis von NRBC im Blut eine diagnostische Sensitivität von 63,0% bei einer Spezifität von 87,2%. Die Mortalität stieg mit der NRBC-Konzentration zum Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises von NRBC im Blut an. 8 von 12 Patienten (66,6%) mit einer Konzentration NRBC $>0,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ verstarben. Von den Patienten, die eine Initialkonzentration $>0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ aufwiesen, verstarben alle ($n=3$).

Darüber hinaus stieg die Mortalität mit der Frequenz des Auftretens von NRBC an. Patienten, bei denen an mehr als 5 Tagen NRBC nachgewiesen werden konnten, hatten eine Mortalitätsrate von 66,6%. Die Mortalität stieg auf 80% bei Patienten die NRBC an mehr als 10 Tagen aufwiesen und alle Patienten mit NRBC an mehr als 15 Tagen verstarben schließlich.

Die Patienten der letzten Gruppe hatten eine mittlere Verweildauer auf der Intensivstation von 35 (+/- 5) Tagen. Hierbei stand die erhöhte Sterblichkeit aber nicht im Zusammenhang mit der längeren Verweildauer auf der Intensivstation, da die Gruppe der NRBC-negativen Intensivpatienten mit vergleichbarer Verweildauer nur eine Sterblichkeit von 45% aufwies.

Der prognostische Wert der NRBC unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren wurde errechnet. Für jede Zunahme der NRBC-Konzentration um $0,001 \times 10^3/\mu\text{l}$ betrug die Odds Ratio 1,010, was bei einer Konzentration der NRBC von $0,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ einem 20-fach erhöhten Sterberisiko entspricht.

NRBC im Blut und die Knochenmarkfunktion

Um die Funktion des Knochenmarks nach dem erstmaligen Auftreten von NRBC im Blut zu überwachen, wurde die Konzentration der Retikulozyten analysiert. Sie betrug am ersten Tag des Auftretens von NRBC im Blut $0,06 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($n=81$) und stieg im weiteren Verlauf der stationären Behandlung auf einen mittleren Wert von $0,105 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($n=75$) an. Ein solcher Anstieg wurde sowohl bei verstorbenen, als auch überlebenden NRBC-positiven Patienten beobachtet.

Diskussion

Dies ist die erste Studie, die den Nachweis von NRBC im peripheren Blut unter dem Aspekt der prognostischen Signifikanz für die Mortalität bei Intensivpatienten betrachtet. Darüber hinaus wurde das erste Mal die prognostische Bedeutung der NRBC-Konzentration am ersten Tag ihres Auftretens untersucht. Gegenüber früheren Studien, bei denen die Zählung der NRBC aus der zeitaufwändigen, mikroskopischen Analyse gefärbter Blutaussstriche erfolgte, konnten hier die NRBC täglich mit hoher Sensitivität mittels eines vollautomatischen Systems bestimmt werden.

Aus der Studie ergab sich, dass bei 20% aller Intensivpatienten mindestens einmal NRBC im Blut auftraten. Hierauf hatte das Geschlecht der Patienten keinen Einfluss.

Die Daten bestätigen eindrucksvoll, dass die mechanisierte Zählung von NRBC im peripheren Blut einen hohen prognostischen Wert in Be-

zug auf die Krankenhausmortalität bei Intensivpatienten hat. NRBC-positiv Patienten hatten eine Sterblichkeitsrate von 42,0%. In vorherigen Studien lag die Rate dagegen bei 21,1%. Allerdings waren in dieser früheren Studie die meisten Patienten keine Intensivpatienten. Diese Beobachtung mag den generell kritischeren Gesundheitszustand bei Intensivpatienten widerspiegeln.

Die vorliegende Studie zeigt darüber hinaus, dass das Sterberisiko mit der NRBC-Konzentration ansteigt. Für die hier betrachteten Fälle ergab sich, dass eine initiale Konzentration von $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ womöglich ein Indikator für einen lethalen Verlauf darstellen könnte. In Bezug auf die Mortalität zeigt das Auftreten von NRBC eine diagnostische Sensitivität von 63,0% und eine Spezifität von 87,2%. Da die hier untersuchten Proben sich nur aus routinemäßig angeforderten Blutbildern rekrutierten, wird momentan eine Studie durchgeführt, die klären soll, ob bei einem gezielten Screening auf NRBC in definierten Patientenkollektiven die Vorhersage über das Mortalitätsrisiko dieser Patientengruppen noch verbessert werden kann. Bezüglich des Todes betrogen in dieser Studie die positiven beziehungsweise negativen prädiktiven Werte 42,0% bzw. 94,1%.

Der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens von NRBC und der Mortalität wurde ebenfalls das erste Mal untersucht. Generell nahm die Mortalität mit der Häufigkeit des Auftretens zu. Alle Patienten, die an mehr als 15 Tagen NRBC-positiv waren, verstarben. Es ist wohlbe-

kannt, dass mit einer längeren Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation die Verschlechterung der Prognose einhergeht. Hier war jedoch die erhöhte Mortalität nicht durch eine längeren Verweildauer verursacht. Daher stellt die Häufigkeit des Auftretens von NRBC im Blut ebenfalls einen aussagekräftigen Indikator für eine schlechte Prognose dar.

Im Vergleich mit anderen Risiko-Indikatoren bei Intensivpatienten (Alter, C-reaktives Protein, Hämoglobin, Leukozyten) wird die unabhängige prognostische Bedeutung der NRBC durch das Odds Ratio von 1,01 unterstrichen: Patienten mit einer NRBC-Konzentration von $0,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ haben ein 20-fach erhöhtes Sterberisiko als NRBC-negative Patienten. Laufende Studien untersuchen aktuell, ob etablierte Risikoscores wie APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) oder SAPS (Simplified Acute Physiology Score) durch Berücksichtigung von NRBC verbessert werden können.

Das Auftreten von NRBC ist nicht nur als unmittelbar prämortales Phänomen zu werten. Bei der Auswertung des Krankheitsverlaufs der NRBC-positiven Patienten, die später verstarben, traten die NRBC nicht erst kurz vor dem Tod auf. Vielmehr starben die Patienten im Mittel erst 13 Tage nach dem erstmaligen Auftreten von NRBC. Somit könnte durch den Nachweis von NRBC ein relativ frühes Erkennen von Patienten mit erhöhtem Risiko möglich sein. In prospektiven Studien sollte untersucht werden, ob eine Intensivierung oder längere Behandlung NRBC-positiver Patienten zu einer Verminderung der

Sterblichkeit führen kann. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann man jedenfalls die Empfehlung geben, Patienten nicht aus der Intensiv-Überwachung zu entlassen, bei denen NRBC im Blut gefunden werden.

Im Moment ist die zugrundeliegende Pathophysiologie für das Auftreten von NRBC im Blut noch weitgehend unklar. Kürzlich wurde von den gleichen Autoren eine Studie publiziert, die die Zytokinprofile sowie die Erythropoitin-Konzentration (EPO) bei NRBC-positiven Patienten untersuchte. Nach diesen Daten spielen IL-6 und EPO offensichtlich eine wichtige Rolle für das Auftreten von NRBC, während gleichzeitig bei den NRBC-positiven Patienten die Hämoglobin-Konzentration nicht signifikant niedriger war als bei NRBC-negativen Patienten. Daher geht man davon aus, dass die erhöhte EPO-Produktion durch eine verminderte Gewebeoxygenierung verursacht ist, die auf lokale oder systemische Probleme der Zirkulation zurückzuführen ist. Daraus ergibt sich, dass NRBC ein Marker für hypoxische und inflammatorische Schädigungen sein könnten. Aus dieser und anderen Studien weiß man, dass NRBC bei Patienten mit verschiedenen schweren Erkrankungen auftreten können. Kürzlich wurde über die Freisetzung von NRBC nach schweren Traumata berichtet. Die Autoren berichteten außerdem von einer gleichzeitig aufgetretenen Knochenmarkunterfunktion. In der vorliegenden Studie wurde die Retikulozytenkonzentration als Indikator für die Erythropoese des

Knochenmarks gemessen. Nach erstmaligem Auftreten von NRBC stieg die Konzentration der Retikulozyten im weiteren Verlauf der klinischen Beobachtung signifikant an. Zwischen den überlebenden und verstorbenen NRBC-positiven Patienten gab es hingegen keine Unterschiede. Diese Beobachtungen lassen es unwahrscheinlich erscheinen, dass die Reproduktion roter Blutzellen einen kritischen Faktor für die Prognose von NRBC-positiven Patienten darstellt. Auf der anderen Seite kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die erhöhte EPO-Konzentration in NRBC-positiven Patienten zunächst eine (Über-) Stimulation des Knochenmarks bewirkt, die vorübergehend mit einer erhöhten Retikulozytenproduktion einhergeht, präfinal sich jedoch erschöpft.