

1 Neue Möglichkeiten in der Diagnostik der Sepsis

Lukas Martin, Gernot Marx und Tobias Schürholz

In Deutschland erkranken jedes Jahr mehr als 150.000 Einwohner an einer Sepsis. Die unverändert hohe Letalität (ca. 40%) und das bisherige Scheitern neuer Therapieansätze ist eng mit den Defiziten einer differenzierten und schnellen Diagnosemöglichkeit verbunden (1). Mit jeder Stunde Verzögerung bis zum Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie sinkt die Überlebenschance um 7% (2). Eines der Hauptprobleme besteht in der Parallelität der Symptome bei Sepsis und systemischer Inflammation (SIRS) als Folge einer sterilen Inflammation, wie zum Beispiel nach Operation, Trauma, Pankreatitis, Verbrennung oder Intoxikation (3). Die Erforschung neuer Möglichkeiten der Sepsisdiagnostik hat das Ziel einer präzisen und schnellen Erregerspezifikation sowie einer Abschätzung des immunologischen Status, um frühzeitig eine adäquate Therapie einleiten zu können und um über eine Prognoseabschätzung zu verfügen. In diesem Kapitel wird eine Auswahl an aktuellen Möglichkeiten in der Diagnostik der Sepsis aufgezeigt.

1.1 Blutkulturen, Multiplex-PCR

Der Goldstandard zum Nachweis und zur Identifikation von Krankheitserregern in der Sepsis ist seit Jahrzehnten die mikrobiologische Blutkultur (BK) sowie Proben des mutmaßlichen Fokus. Dieses Verfahren erfordert viel Zeit (> 48 h) und ist damit nicht als

unmittelbares Entscheidungskriterium über Therapiebeginn und -regime geeignet. Nur etwa ein Drittel der Patienten mit klinischen Zeichen einer Sepsis haben positive BK. Insbesondere bei Patienten, die bereits eine antiinfektive Therapie erhielten, ergibt sich ein hoher Anteil falsch-negativer Befunde (bis zu 70%) (3). Eine Verbesserung, zeitnah und häufiger einen Erregernachweis aus Vollblut zu erhalten, verspricht die Entwicklung von Multiplex-PCR, die von verschiedenen Herstellern angeboten werden (4). Bei direkter Verarbeitung einer Blutprobe kann binnen 6 bis 8 h ein Erregernachweis erwartet werden (5). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von 34 Studien (n = 6.012 Patienten) ergab für den LightCycler SeptiFast (LC-SF) in der Detektion einer Bakteriämie oder Fungämie eine Sensitivität und Spezifität von 0,75 (95% CI 0,65–0,83) und 0,92 (95% CI 0,90–0,95) (6). Aus einer multizentrischen Observationsstudie mit über 2.000 Patienten resultierte in der Detektion einer Bakteriämie für den „Prove-it sepsis assay“ (Mobidiag, Helsinki, Finnland) eine Sensitivität von 0,94 (95% CI 0,94–0,96) und eine Spezifität von 0,99 (95% CI 0,98–0,99) (7). Eine weitere Metaanalyse ergab eine gute Sensitivität (0,95; CI 0,88–0,98) und Spezifität (0,92; 95% CI 0,88–0,95) für die PCR-basierte Diagnose einer invasiven Candida-Infektion (8). Die Ergebnisse einer bundesweiten Studie zum

VYOO®-System stehen derzeit noch aus (Deutsches Register Klinische Studien: DRKS0000612).

Die Limitierung der PCR-Diagnostik liegt bei der Anzahl detektierbarer Erreger, die bei allen Anbietern begrenzt ist. Des Weiteren ist die Sensitivität von der Menge an bakterieller/fungaler DNA in der Blutprobe abhängig, was bei einer Leukopenie oder Leukozytose von Relevanz ist (9). Ebenso sind nur bestimmte Antibiotikaresistenzen mittels PCR detektierbar, sodass die PCR-basierte Detektion von Pathogenen nur als Add-on zu den konventionellen kulturbasierten Methoden derzeit angesehen werden kann (5).

1.2 Leukozyten und Interleukin-6

Auch wenn die Anzahl der Leukozyten eines der vier SIRS-Kriterien darstellt, ist der diagnostische Nutzen der alleinigen Bestimmung der Leukozytenanzahl sehr gering (10, 11). Die Sensitivität und Spezifität ist im Vergleich zu den anderen zur Verfügung stehenden Biomarkern selbst bei der ambulant erworbenen Pneumonie gering (10). Das Zytokin Interleukin 6 (IL-6) wird frühzeitig bei inflammatorischen Reaktionen exprimiert und korreliert mit dem Schweregrad und der Prognose einer Sepsis (12). Zur Differenzierung zwischen Sepsis und SIRS ist IL-6 als alleiniger Marker jedoch ebenfalls ungeeignet (13). Der Vorteil von IL-6 liegt im schnellen Anstieg und der kurzen Halbwertszeit von unter 60 min (10), wodurch frühzeitige und kurzfristige Veränderungen der *Inflammation* detektiert werden können.

1.3 Procalcitonin

Procalcitonin ist das Prohormon des Calcitonin, das in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird und unter physiologischen Bedingungen nahezu vollständig zu Calcitonin gespalten wird. Im Rahmen einer Inflammation kommt es zur teilweise massiven Freisetzung von PCT, die mit der Schwere einer Sepsis korreliert und 4–12 h nach Beginn der Infektion ansteigt (11, 14). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse mit 30 Studien ($n = 3.244$ Patienten) ergab für PCT eine Sensitivität von 0,77 (95% CI 0,72–0,81) und eine Spezifität von 0,79 (95% CI 0,74–0,84) in der Differenzierung zwischen Sepsis und SIRS (15). Ein wesentlicher Stellenwert wird PCT in der Steuerung der Therapiedauer von Antiinfektiva zugesprochen, da bei suffizient behandelter Infektion die PCT-Spiegel mit einer Halbwertszeit von 22–26 h abnehmen, wohingegen ein Undulieren oder Anstei-

gen von PCT mit einer ungünstigen Prognose einhergeht (16, 17). Des Weiteren scheint eine PCT gesteuerte antimikrobielle Therapie sicher und kosteneffizient zu sein, auch wenn bisher nur eine Studie zu dieser Fragestellung bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock existiert (18). Eine weitere prospektiv randomisierte, multizentrische Studie zum PCT bei Sepsis, deren Ergebnisse in Kürze publiziert werden, ist bereits abgeschlossen (SISPCT; NCT00832039). Da der PCT-Spiegel auch bei Schilddrüsenkarzinom (19) und Autoimmunerkrankungen (20) erhöht sein kann, bedarf die Interpretation von PCT, wie auch bei den anderen Biomarkern, immer die Beachtung des klinischen Kontextes des Patienten (15).

1.4 Akut-Phase-Proteine (CRP, LBP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akut-Phase Protein und wird bei Infektion, Trauma, Autoimmunerkrankung wie auch bei malignen Erkrankungen freigesetzt. Deutliche Limitierungen von CRP als Diagnostikum in der Sepsis ist die niedrige Sensitivität und Spezifität in der Diskriminierung von Sepsis und SIRS sowie der verzögerte Anstieg nach Beginn der Infektion (4–6 h) und die lange Halbwertszeit (ca. 48 h) (11, 21). Das Akut-Phase-Protein „Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein“ (LBP) bildet mit LPS einen Komplex, um an CD14 und Toll-like Rezeptoren zu binden. Die gute Diskriminierung zwischen Sepsis und SIRS bei Neonaten (22) konnte für Erwachsene nicht belegt werden, da sich LBP hier nur als ein unspezifischer Inflammationsmarker darstellte (23).

1.5 suPAR

Die lösliche Form des „urokinase-type plasminogen activator receptor“ (suPAR) wird während der Inflammation von verschiedenen Immunzellen abgespalten und ist im Blut mittels ELISA oder multiplex-PCR nachweisbar (24). Mehrere Studien evaluierten suPAR als Biomarker in der Sepsisdiagnostik und fanden Spezifitäten zwischen 64 und 74% (25, 26). Obwohl suPAR eine Aussagekraft bezüglich Mortalität bei kritisch kranken Patienten aufweist, bewertet eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit suPAR weniger als einen Sepsismarker als eher einen generellen Inflammationsmarker (27).

1.6 sTREM-1

Der „triggering receptor expressed on myeloid cells-1“ (TREM-1) gehört der Familie der Immunglobuline an und wird auf Phagozyten exprimiert. Seine lösliche Form (sTREM-1) ist bei bakterieller und fungaler Infektion erhöht. Eine Metaanalyse von 11 Studien mit 1.795 Patienten ergab für sTREM-1 in der Diskriminierung zwischen Sepsis und SIRS eine Sensitivität von 0,79 (95% CI 0,65–0,89) und eine Spezifität von 0,80 (95% CI 0,69–0,88) (28). Obwohl sTREM-1 somit ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten wie PCT aufweist, sprechen die Autoren sTREM-1 nur eine moderate Aussagekraft in der Sepsis-Diagnostik zu. Weitere größere klinische Studien sind nötig, um die Rolle von sTREM-1 in der Sepsisdiagnostik zu definieren (29).

1.7 MR-pro-ADM

Adrenomedullin (ADM) ist ein 52 aminosäurelanges Peptid, das durch das Komplementsystem moduliert wird und eine potente vasodilatatorische und bakterizide Eigenschaft aufweist. Das midregionale Fragment des Prohormons von ADM Proadrenomedullin (MR-pro-ADM) ist wesentlich stabiler als ADM und im septischen Schock erhöht (30, 31). Eine ADM-Konzentration > 70 pg/ml bei Aufnahme von Patienten mit vermuteter Sepsis ist mit einer erhöhten 28-Tage-Letalität assoziiert (32). Eine kürzlich durchgeführte Observationsstudie zeigt für Pro-ADM eine signifikante Überlegenheit in der Vorhersage der Letalität im Vergleich zu PCT und CRP (33). Die Kombination von PCT und MR-pro-ADM ergab bei 200 Patienten mit Sepsis eine Nachtest-Wahrscheinlichkeit von 0,998 (34), sodass Pro-ADM ebenso wie PCT zur Diagnose und Prognose dienen könnte.

1.8 sCD14-ST (Presepsin)

CD14 ist bei der Erkennung von Mikroorganismen im Rahmen des angeborenen Immunsystems beteiligt. Presepsin (sCD14-ST) ist ein Subtyp löslicher CD14-Fragmente (sCD14) und während bakterieller Infektion im Plasma erhöht (35). In einer prospektiven Multicenter-Studie mit 106 Patienten mit vermuteter Sepsis konnte Presepsin mit einem Cutoff von 600 pg/ml die Sepsis mit einer Sensitivität von 0,79 (95% CI 0,69–0,86) und einer Spezifität von 0,62 (95% CI 0,50–0,73) vorhersagen (36). Zwei weitere Studien beschreiben, dass Presepsin ein nützlicher Biomar-

ker in der Diagnose und Prognosevorhersage sein könnte, auch wenn klinische Studien mit größeren Patientenzahlen bisher fehlen (37, 38).



Take home messages:

- *Derzeit steht kein Diagnostikum (s. Tab. 1) zur Verfügung, das allein eine schnelle und verlässliche Diskriminierung zwischen SIRS und Sepsis ermöglicht.*
- *Die Kombination von Biomarkern erscheint vielversprechend, auch wenn derzeit noch kein optimales „Panel“ an Biomarkern identifiziert ist.*
- *Werte müssen mit Vorsicht interpretiert werden (stets im Kontext mit Anamnese, klinischen Befunden und Mikrobiologie).*
- *Procalcitonin kann als Marker dienen, um eine bakterielle Sepsis auszuschließen oder um Antibiotika rational ein-/abzusetzen.*
- *Pro-ADM könnte in Abhängigkeit zukünftiger Untersuchungen ebenso wie PCT zur Diagnose und Prognose dienen.*

Tab. 1 Neue Diagnostika der Sepsis

Diagnostikum	Sensitivität	Spezifität	AUC	Referenz
Multiplex-PCR	0,75	0,92	0,96	(6)
suPAR	–	–	0,62	(25, 26)
sTREM-1, PCT	0,84	0,95	0,95	(39)
sTREM	0,79	0,80	0,87	(8)
Pro-ADM	0,53	0,84	0,72	(33)
Presepsin	0,79	0,62	0,70	(35)

Angegeben sind die Sensitivität, Spezifität und AUC verschiedener Diagnostika im Hinblick auf Diskriminierung zwischen Sepsis und steriler Inflammation.

AUC = area under the curve

PCR = polymerase chain reaction

suPAR = soluble urokinase plasminogen activator receptor

sTREM-1 = soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1

Pro-ADM = Proadrenomedullin

Literatur

- Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine* 2007; 33: 606–18
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Chest* 2006; 34: 1589–96
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–55
- Schreiber J, Nierhaus A, Braune SA, Heer G, Kluge S. Comparison of three different commercial PCR assays for the detection of pathogens in critically ill sepsis patients. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; 108: 311–8
- Pletz MW, Wellinghausen N, Welte T. Will polymerase chain reaction (PCR)-based diagnostics improve outcome in septic patients? A clinical view. *Intensive Care Medicine* 2011; 37: 1069–76
- Chang S-S, Hsieh W-H, Liu T-S, Lee S-H, Wang C-H, Chou H-C, YEO YH, Tseng C-P, Lee C-C. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis – a systemic review and meta-analysis. Androulakis IP, editor. *PLoS one. Public Library of Science* 2013; 8: e62323
- Tissari P, Zumla A, Tarkka E, Mero S, Savolainen L, Vaara M, Aitakorpi A, Laakso S, Lindfors M, Piiparinen H, Mäki M, Carder C, Huggett J, Gant V. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet* 2010; 375: 224–30
- Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Microbiol. American Society for Microbiology* 2011; 49: 665–70
- Lilienfeld-Toal von M, Lehmann LE, Raadts AD, Hahn-Ast C, Orlopp KS, Marklein G, Purr I, Cook G, Hoeft A, Glasmacher A, Stüber F. Utility of a commercially available multiplex real-time PCR assay to detect bacterial and fungal pathogens in febrile neutropenia. *J. Clin. Microbiol. American Society for Microbiology* 2009; 47: 2405–10
- Gaïni S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Critical Care. BioMed Central Ltd* 2006; 10: R53
- Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, Yan P, Jia Y, Feng D, Xie L. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases. BioMed Central Ltd* 2012; 12: 157
- Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care. Elsevier* 2011; 26: 54–64
- Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandía F, Resino S, Tamayo E, de Lejarazu RO, Bermejo-Martin JF. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine* 2012; 57: 332–6
- Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent J-L, Gutierrez G, Rivers E, Balk RA, Laterre PF, Angus DC, Reinhart K, Brunkhorst FM. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Critical Care. BioMed Central Ltd* 2011; 15: R88
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases. Elsevier* 2013; 13: 426–35
- Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Ailä S, Väisänen S, Pulkki K, Kolho E, Ruokonen E; Finnsepsis Study Group. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care* 2010; 14: R205
- Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Critical Care* 2013; 17: R115
- Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498–505
- Giovanella L, Verburg FA, Imperiali M, Valabrega S, Trimboli P, Ceriani L. Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013; 51: 1477–81
- Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011; 27: 253–63
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004; 39: 206–17
- Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar AN, Gmeiner-Stopar T, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Medicine* 2009; 35: 1950–8
- Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: A marker of sepsis? *Chest* 2008; 36: 2014–22
- Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: The molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009; 27: 157–72
- Loonen AJM, de Jager CPC, Tossierams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van der Brule AJC. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS one* 2014; 9: e87315
- Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dücker H, Horn A, Yagmur E, Zimmermann H, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical Care* 2011; 15: R63

27. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2012; 38: 1418–28
28. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, Xiaoming D. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care. BioMed Central Ltd* 2012; 16: R229
29. Li Z, Wang H, Liu J, Chen B, Li G. Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and Procalcitonin Can Reflect Sepsis Severity and Predict Prognosis: A Prospective Cohort Study. *Mediators of Inflammation. Hindawi Publishing Corporation* 2014; 2014: 1–7
30. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004; 25: 1369–72
31. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005; 51: 1823–9
32. Marino R, Struck J, Maisel AS, Magrini L, Bergmann A, Di Somma S. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Critical Care. Critical Care* 2014; 18: 1–7
33. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg* 2013; 39: 1945–52
34. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013; 51: 1059–67
35. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H, Fukui Y, Tanaka K, Nojima T, Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18: 891–7
36. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, Morello F, Lupia E, Moiraghi C, Mengozzi G, Battista S. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Critical Care* 2013; 17: R168
37. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, Fumagalli R, Mauri T, Isgrò S, Fanizza C, Romero M, Tognoni G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Critical Care* 2014; 18: R6
38. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Critical Care* 2013; 17: R244
39. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, De Carvalho Bittencourt M, Quenot JP, Bollaert PE, Faure G, Charles PE. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 65–71



Dr. med. Lukas Martin

Studium der Medizin in Aachen, Wien und Zürich. Promotion an der RWTH Aachen. Derzeit in Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesiologie an der Klinik für operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik Aachen. Wissenschaftlicher Fokus in der Pathophysiologie und Therapie des septischen Schocks sowie in der Entwicklung neuer Sepsistherapeutika.



Univ.-Prof. Dr. med. Gernot Marx, FRCA

Professor Marx ist Direktor der Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care am Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen. Er ist Koordinator der AWMF S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“.



PD Dr. med. Tobias Schürholz

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover, Facharztausbildung zum Anästhesisten und Intensivmediziner. Bis 2008 Oberarzt an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Seit 2008 leitender Oberarzt der Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care der Uniklinik der RWTH Aachen. Wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Untersuchung klinischer und prä-klinischer Aspekte der Sepsis mit dem Schwerpunkt molekularer Mechanismen und der Evaluation therapeutischer Interventionen.

2 Prolongierte Antibiotikagabe und Therapeutisches Drug Monitoring bei schwerer Sepsis und septischem Schock

Alexander Brinkmann, Andreas Köberer, Thomas Fuchs, Anka Röhr, Judit Preisenberger, Sophia Helbig und Otto Frey

2.1 Einleitung

Intensivpatienten mit schweren Infektionserkrankungen, z.B. schwere Sepsis und septischer Schock, sind eine interdisziplinäre Herausforderung für Chirurgen, Internisten, Intensivmediziner, Mikrobiologen und klinische Pharmakologen/Pharmazeuten (1).

Das zentrale Motto einer erfolgreichen antiinfektiven Therapie „*Frapper fort et frapper vite*“ (*hit hard and fast*) wurde bereits 1913 von Paul Ehrlich auf dem 17th International Congress of Medicine adressiert (2). Dass zeitnahe (3, 4) und adäquate Antibiotikatherapie (5, 6) die Mortalität senkt, ist in der Literatur für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock gut belegt. Neben der Fokuskontrolle kommt der Antibiotikatherapie eine entscheidende Bedeutung für die erfolgreiche Behandlung zu. In der kalkulierten Strategie benötigen wir Substanzen mit einem breiten Wirkspektrum, die nach Möglichkeit innerhalb der 1. Stunde nach Auftreten der schweren Sepsis und/oder des septischen Schocks appliziert werden sollten (3, 7).

Was bedeutet eigentlich adäquate Antibiotikatherapie für uns Intensivmediziner? In der klinischen Versorgungsrealität wird darunter der korrekte Einsatz einer antiinfektiven Substanz vor dem Hintergrund klinisch-infektiologischer und mikro-

biologischer Evidenz verstanden (5). Pharmakologische Aspekte wie z.B. Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und die daraus resultierende Abtötungskinetik finden bei der Therapieentscheidung im Alltag weniger Berücksichtigung.

Um in der kalkulierten Antibiotikatherapie bei unbekanntem Erreger ein möglichst weites Spektrum potenzieller Keime sicher zu erfassen, werden Breitpektrumantibiotika in möglichst hohen Konzentrationen am Wirkort benötigt. Besonders bei β -Laktam-Antibiotika, die eine zeitabhängige Abtötungskinetik aufweisen, kommt es im Rahmen der Sepsis zu erheblichen Veränderungen der Pharmakokinetik. Ein Anstieg des Verteilungsvolumens durch kapilläres Leck, hohe Flüssigkeitszufuhr und Veränderungen der Plasmaproteinbindung sowie eine gesteigerte Arzneistoff-Clearance sind in der frühen, hyperdynamen Phase der Sepsis regelhaft anzutreffen (1). Die Folge sind niedrige Wirkstoffkonzentrationen im primären Kompartiment und am eigentlichen Wirkort. Bei den hydrophilen β -Laktam-Antibiotika kommt es bei intermittierender Gabe häufig bereits innerhalb der ersten Stunden nach Gabe zu einem Abfall der Wirkstoffkonzentration unter die minimale Hemmstoffkonzentration (MHK) für verschiedenste Keime (8). In späteren Krankheitsphasen führt zunehmendes Organversagen häufig zu einer kompromittierten Metabolisierung

Tab. 1 Pharmakokinetische Parameter der Antibiotika

	hydrophile AB	lipophile AB
Substanzen	Penicilline, Cephalosporine Carbapeneme Aminoglykoside Colistin Glycopeptide Linezolid Daptomycin	Fluoroquinolone Makrolide Rifampicin Tigecyclin Clindamycin
Pharmakokinetik	niedriges Verteilungsvolumen hohe renale Clearance geringe intrazelluläre Penetration	hohes Verteilungsvolumen hohe hepatische Clearance gute intrazelluläre Penetration
SIRS/Sepsis	Vd ↑ ↑ (frühe Phase), ↓ (spät) renale Cl ↑ ↑ (früh), ↓ (spät)	geringer Effekt auf das Vd hepatische CL variabel ↑ ↓

und Ausscheidung mit potenziell toxischen Wirkstoffkonzentrationen, die mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden sein können (1). Vor dem Hintergrund der oben aufgezeigten pathophysiologischen Veränderungen erscheinen Standarddosierungen von Antibiotika beim septischen Patienten nicht zielführend. In Tabelle 1 sind pharmakokinetische Daten und potenzielle Veränderungen im Rahmen der Sepsis für unterschiedliche Antibiotika aufgezeigt.

Zur Sicherstellung der bestmöglichen antiinfektiven Therapie bei Intensivpatienten werden heute in zahlreichen Publikationen die individuelle Dosierung, die Optimierung der Art der Applikation sowie das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) als wichtige Optionen empfohlen (1, 9–11). Die gegenwärtigen PEG-Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen (12) fassen zu diesem Thema zusammen:

„Viele Antibiotika sind durch erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Eigenschaften, vor allem im Eliminationsverhalten und Verteilungsvolumen, gekennzeichnet. Dies trifft im besonderen Maße auf Intensivpatienten mit Multiorganversagen und starken Veränderungen in den Verteilungsräumen (z.B. kapilläres Leck) und durch Infusionsbehandlungen zu. Dadurch können die resultierenden Plasmakonzentrationen nach Standard Dosen in weiten Bereichen streuen, wodurch einerseits die Gefahr der Unterdosierung mit unzureichender therapeutischer Wirkung, andererseits überhöhte Plasmaspiegel mit dem Risiko unerwünschter toxischer Wirkungen drohen. Ziel des TDM ist es, unter Nutzung pharmakokinetischer Prinzipien und Messungen der Arzneimittelkonzentration im Patientenblut die individuell optimale Dosierung für den Patienten zu finden.“

2.2 Prolongierte, kontinuierliche Antibiotika-Applikation

Die bestechende Idee, dass die Art und Dauer der Anwendung von Antibiotika eine wichtige Rolle für die Effektivität der β -Laktam-Antibiotika spielt, ist nicht etwa neu. Bereits im Jahr 1950 schreiben Eagle und Mitarbeiter (13) folgenden einleitenden Satz in ihrem Beitrag im New England Journal of Medicine:

“There is considerable evidence that the therapeutic action of penicillin is determined primarily by the total length of time for which it remains at concentrations effective against the particular organism. It is, however, equally clear that the exposure to penicillin need not be continuous.”

Auch wenn diese Überlegungen nicht für alle Antibiotika zutreffen, legten sie doch den Grundstein für den pharmakodynamischen Index (Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers) der Penicilline und eigentlich aller β -Laktam-Antibiotika.

Infektionserkrankungen bei Intensivpatienten werden häufiger durch Keime mit einer erhöhten minimalen Hemmkonzentration (MHK) hervorgerufen im Vergleich zu Patienten auf der Normalpflegestation (14, 15). Kenntnisse über die MHK des Antibiotikums für ein bestimmtes Bakterium sind somit unverzichtbar für rationale PK/PD-Ziele sowie für die Kalkulation der notwendigen, individuellen Antibiotikadosis. In der kalkulierten Behandlung z.B. einer nosokomialen Infektion sollte man sich bei der initialen Festlegung von PK/PD-Zielen für β -Laktam-Antibiotika zunächst an potenziell resistenteren Bakterien orientieren, z.B. *Pseudomonas aeruginosa* [PSA] (EUCAST-Daten, <http://www.eucast.org/>)

clinical_breakpoints/). Lokale Infektions-Surveillance und Resistenzstatistiken sind in diesem Zusammenhang von unverzichtbarer Bedeutung (16).

Die effektive Zeit, die der freie (nicht proteingebundene) und damit pharmakologisch wirksame Anteil des Arzneistoffs oberhalb der MHK ($fT > MHK$) liegt, ist entscheidend für die bakterizide Wirkung eines β -Laktam-Antibiotikums (17). Dieser Zeitraum beschreibt für diese Antibiotikaklasse am besten die Beziehung zwischen Arzneistoffaufnahme, Exposition am Ort der Infektion und dem antiinfektiven Effekt. Während für eine Bakteriose deutlich kürzere Zeiträume oberhalb der MHK ausreichend sind, benötigen wir für eine maximale Bakterizidie bei Penicillinen und Cephalosporinen eine freie Arzneistoffkonzentration von mindestens 50–70% der Zeit eines Dosierungsintervalls $fT > MHK$ und bei Carbapenemen ca. 40% (17). Hier ist der Zeitraum ($fT > MHK$) geringer, da bei dieser Substanzklasse ein gewisser postantibiotischer Effekt unterstellt wird (17). Diese Empfehlungen sind ausschließlich aus tierexperimentellen Daten abgeleitet. Klinische Untersuchungen unterstreichen jedoch, dass bei einer $fT > MHK$ von 100% eine effektivere, antiinfektive Wirksamkeit sichergestellt werden kann (1, 8, 18). Gerade vor dem Hintergrund des Erreichens adäquater Gewebekonzentrationen auch in tiefen Kompartimenten (z.B. Pneumonie) (19–21) und der Vermeidung von Resistenzentwicklung (22, 23) empfehlen zahlreiche Experten, 60–100% der Zeit eines Dosierungsintervalls im Serum/Plasma oberhalb des 4–6-Fachen der MHK bei β -Laktam-Antibiotika anzustreben (1).

Die aktuelle S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (40) fasst zum Thema Dosierung und Applikation zusammen:

„Adäquate Anpassung und Optimierung der Dosierung und des Dosierungsintervalls sind bei der Therapie mit Antiinfektiva wesentliche Voraussetzungen für eine wirksame, sichere und verträgliche Anwendung und damit ein wichtiger Bestandteil von Antibiotic Stewardship (ABS)-Programmen. Optimale Dosierung von Antiinfektiva soll neben den individuellen Charakteristika des Patienten, die Art und Schwere der Erkrankung, die verursachenden Erreger, die Begleitmedikation sowie die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verordneten Substanzen berücksichtigen. Dosierungsoptimierungsstrategien in ABS-Programmen sollen Dosisanpassungen an Organfunktionen zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und das Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen einschließen (A).

Daneben wird die Optimierung der Dosierungsintervalle und Infusionsdauer insbesondere bei kritisch kranken Patienten empfohlen, am besten unter Nutzung eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM); entsprechende lokal konsentrierte Leitlinien sollten verfügbar und aktuell sein (B).“

Zum besseren Verständnis der Unterschiede in den Applikationsformen (Bolus, prolongiert 3–4 Stunden, kontinuierlich) haben wir am Beispiel von Piperacillin (12 g innerhalb von 24 Stunden) drei unterschiedliche Regime für einen gesunden Menschen simuliert (s. Abb. 1):

1. Bolus-Applikation von 4.000 mg über 30 Min. alle 8 Std. (weit gestrichelte Linie),
2. prolongierte Applikation über 4 Std. (eng gestrichelte Linie) und
3. kontinuierliche Applikation von 12 g über 24 Std. nach einem Bolus von 2 g (gepunktete Linie).

Während wir beim nierengesunden Menschen bereits in der ersten Hälfte des Dosierungsintervalls sowohl das 4-Fache der MHK sowie die MHK unterschreiten, wird dieses offensichtliche Problem durch Verzögerung der Applikation auf 4 Std. deutlich verbessert. Ein sicheres Überschreiten des 4-Fachen der MHK über das gesamte Dosisintervall ist allerdings nur durch die kontinuierliche Applikation mit TDM sicherzustellen. Eine kontinuierliche Applikation ohne Kontrolle der Blutspiegel wird von uns ausdrücklich nicht empfohlen, da hier insbesondere beim Intensivpatienten eine Gefahr der dauerhaften Unterschreitung der PK/PD-Ziele besteht. Zahlreiche klinische Studien bei Intensivpatienten (1) unterstreichen, dass das oben beschriebene Prolongieren auf mindestens 40–50% des Dosierungsintervalls (3–4 Std.) oder die kontinuierliche Applikation das Erreichen von PK/PD-Zielen erleichtert. Sowohl in den USA (24) als auch in Europa (25) hat die prolongierte oder kontinuierliche Applikation von Antibiotika Einzug in den klinischen Alltag gehalten.

Ältere (26) und aktuelle Metaanalysen (27) haben keine Reduktion der Mortalität für eine prolongierte bzw. kontinuierliche Antibiotika-Applikation zeigen können. Die aktuellsten Arbeiten zu diesem Thema unterstreichen jedoch überzeugend, dass insbesondere der schwerkranke Intensivpatient (28) von einer individualisierten Dosis und von einer prolongierten Applikation von β -Laktam-Antibiotika profitiert (1, 29, 30). Hier zeigt sich insbesondere ein sicheres Erreichen von PK/PD-Zielen (30), eine höhere Heilungsrate (30–33), ein verkürzter Intensivaufenthalt (31) und in ausgewählten, aktuellen Arbeiten (32, 33) ein positiver Effekt auf die Mortalität von Intensivpatienten

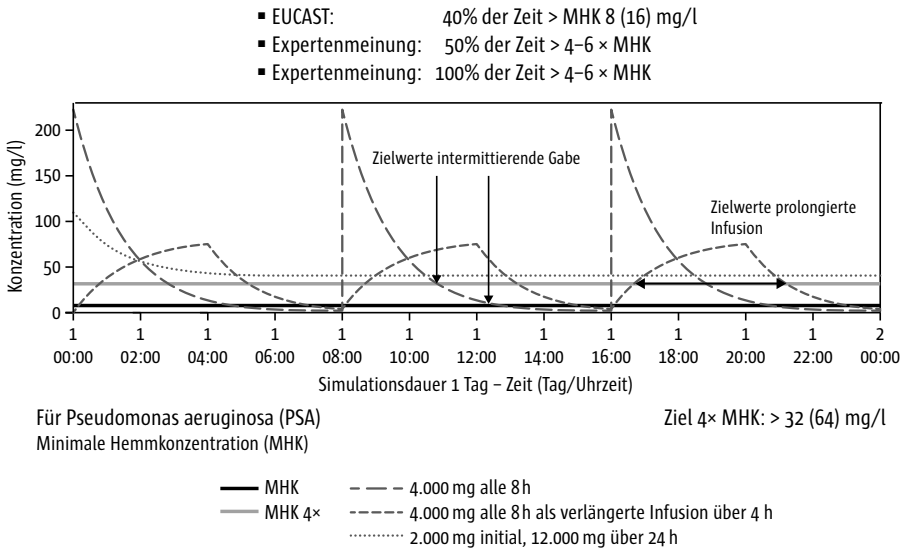


Abb. 1 PK/PD-Ziele Piperacillin (PSA). EUCAST, Expertenmeinungen

ten mit schweren Infektionserkrankungen. Dieser Effekt wird vor allem dann nachweisbar, wenn neben prospektiv-randomisierten Studien auch Beobachtungsstudien in die Analyse aufgenommen werden (32). Dieses uneinheitliche Bild ist nicht zuletzt auf klare methodische Limitationen der aktuellen Studienlage zurückzuführen. Wesentliche Faktoren in diesem Zusammenhang sind:

1. heterogenes Patientenkollektiv
2. unterschiedlichste Antibiotika- und Dosierungsregime
3. unterschiedliche Schweregrade der Infektionserkrankung
4. uneinheitliches Studiendesign
5. inkonsistente PK/PD-Analysen z.T. ohne Bestimmung der Serumkonzentrationen

2.3 TDM und Dosisindividualisierung

Die Dosierungsempfehlungen und der mikrobiologische Nachweis der Empfindlichkeit von einem Bakterienstamm gegen bestimmte Antibiotika beruhen leider auf der Annahme, dass die Pharmakokinetik des Arzneistoffs der eines „Normpatienten“ entspricht. Da es beim septischen Intensivpatienten zum Teil zu schwerwiegenden Veränderungen der substanzspezifischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kommen kann, stellt ein TDM für β -

Lactam-Antibiotika eine ergänzende Möglichkeit zur Therapieoptimierung dar (1, 8–10, 34–36).

Bei der zeitabhängigen Abtötungskinetik von β -Lactam-Antibiotika hängt die Wirksamkeit entscheidend davon ab, dass die Konzentration des Antibiotikums über weite Strecken des Dosisintervalls oberhalb der MHK des verantwortlichen Erregers liegt. Das TDM von β -Lactam-Antibiotika hat sich für Intensivpatienten am Klinikum Heidenheim bewährt, wenngleich ein solches Vorgehen bisher in Deutschland nicht breitflächig etabliert ist. Für ein TDM der Antiinfektiva im Intensivbereich sprechen unter anderem folgende Gründe (1, 8, 10, 36–38):

- hohe Variabilität der Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von antiinfektiven Arzneistoffen bei kritisch kranken Patienten
- Organfunktionsstörungen (Leber, Niere)
- klinisch relevante Interaktionen, die zu massiven Über- oder Unterdosierungen führen können
- Einsatz extrakorporaler Verfahren (z.B. Nierenersatzverfahren)
- etablierte PK/PD-Modelle für Antibiotika, die klare Zusammenhänge zwischen erreichten Serumspiegeln und erfolgreicher Therapie belegen
- das Fehlen von zuverlässigen Parametern zur Beurteilung des Therapieerfolgs in den entscheidenden ersten 24–48 h der Therapie
- zunehmendes Auftreten multiresistenter Erreger ohne neue Therapieoptionen