

Anaesthesist 2022 · 71:3–11
<https://doi.org/10.1007/s00101-021-01067-7>
 Angenommen: 24. September 2021
 Online publiziert: 12. November 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021



Welche Biomarker zu Diagnosestellung und Steuerung der antiinfektiven Therapie bei Sepsis?

Johannes Ehler¹ · Christoph Busjahn¹ · Tobias Schürholz²

¹Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

²Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

In diesem Beitrag

- Einführung
- Leukozyten
- Prokalcitonin
- C-reaktives Protein
- Lactat und Lactat-Clearance
- MicroRNA
- Interleukin-6
- Adrenomedullin
- sCD14
- Weitere
- Biomarker für spezielle klinische Situationen
 - Postoperativ
 - Sepsisassoziierte Enzephalopathie
 - Verbrennungen
 - Transplantationen

Zusammenfassung

Die Identifikation eines Biomarkers, der idealerweise eine perfekte Sensitivität und Spezifität mitbringt, um eine Inflammation von einer Infektion zu unterscheiden, ist bis heute nicht gelungen. Seit mehr als 80 Jahren werden immer neue Marker der Gewebs- und Endothelschädigung identifiziert, die jedoch nicht in jeder klinischen Situation eine Infektion sicher identifizieren können und damit eine frühe Initiierung einer Antibiotikatherapie ermöglichen. In dieser Übersicht werden die wichtigsten, etablierten „klassischen“ Biomarker ebenso wie neue, molekularbiologische Ansätze angesprochen und im Hinblick auf spezielle klinische Situationen und die Steuerung einer Antibiotikatherapie beleuchtet. Das Problem der Differenzierung zwischen Infektion und Inflammation ist bis heute nicht gelöst. Anhand eines singulären Biomarkers ist die Entscheidung unsicher zu treffen, ob eine Infektion ursächlich für eine sich aggravierende Situation ist, aber unter bestimmten klinischen Bedingungen kann die Kombination von Biomarkern oder die Einbindung neuer Biomarker eine sinnvolle Ergänzung darstellen. Die Bestimmung verschiedener Biomarker einer Infektion oder Inflammation ist Teil der intensivmedizinischen Routine und wird auch in Zukunft unverzichtbar sein.

Schlüsselwörter

Infektion · Inflammation · Differenzierung · Kombination · Algorithmus

Einführung

Auch die neue Sepsisdefinition hat Biomarker nicht miteinbezogen, obwohl in den letzten Jahren fast 200 verschiedene potenzielle Biomarker identifiziert wurden. Nur die Diagnose des septischen Schocks wurde um die Messung des Lactats im Serum ergänzt [1]. Besonders in der frühen Phase der Sepsis oder des septischen Schocks ist die Abgrenzung zwischen Infektion und Inflammation bei anderen Erkrankungen auch unter Zuhilfenahme von Biomarkern schwierig [2], da es immer noch am idealen Biomarker mangelt, der mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zu niedrigen Kosten reproduzierbare Ergebnisse liefert. Sofern keine Anurie be-

steht, kann die Bestimmung von Markern aus dem Urin einen akuten Nierenschaden („acute kidney injury“) identifizieren und u.U. auch zur Sepsisdiagnose beitragen [3]. Trotzdem sind die Bestimmungen verschiedener Marker einer Infektion oder Inflammation Teil der intensivmedizinischen Routine und werden auch in Zukunft unverzichtbar sein, da sie nicht nur zur Diagnosesicherung einer Sepsis, sondern auch zur Differenzierung und zum Monitoring der Effektivität therapeutischer Interventionen dienen (■ Abb. 1). Eine Strategie, die auf regelmäßigem Screening ohne Verdacht auf eine Infektion fußt, kann durch schwierig interpretierbare Ergebnisse invasive Maßnahmen zur Folge haben [4]. Daher ist es für eine verlässliche Teststra-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Abb. 1 ▲ Biomarkergestützter Prozess bei Infektionsverdacht

tegie entscheidend, die Vor- und Nachteile der gängigen Biomarker zu kennen. Eine auffällige Messung von Inflammationsparametern sollte Anlass sein, nach einer Infektion zu suchen. Ohne klinische Zeichen einer Infektion soll sie aber nicht zu einer Antibiotikatherapie führen [5]. In dieser Übersicht werden die in den meisten Kliniken etablierten Biomarker im Hinblick auf die Diagnose einer Infektion und Sepsis auch in speziellen klinischen Situationen und die Steuerung einer Antibiotikatherapie angesprochen. Zusätzlich werden neu etablierte Biomarker sowie molekularbiologische Ansätze beleuchtet.

Leukozyten

Traditionell ist die Leukozytose im Blut als Maß für das Vorliegen einer Infektion etabliert. Als singulärer Parameter zur Diagnose ist sie allerdings von geringer Bedeutung und kann allenfalls als Begleitparameter mit einer geringen Spezifität und Sensitivität gewertet werden [6]. So betrug beispielsweise die falsch-negative Rate für eine Leukozytose bei einer Infektion nach einer Kranioplastik etwa 85% [7]. Differenzialdiagnostisch kommen neben der Infektion noch eine reaktive Neutrophilie nach physischem Stress (z. B. Operation) oder emotionaler Stress infrage. Darüber hinaus verursachen auch Medikamente (z. B. Steroide), eine krankheitsbedingte Stimulation des Knochenmarks, hämatologische Erkrankungen oder eine chronische Inflammation vermehrte Leukozytenzahlen im Blut.

Prokalzitonin

Das in vielen Kliniken etablierte Prokalzitonin (PCT) hat laut einer Metaanalyse mit mehr als 3200 Patienten eine Sensitivität von 0,77 und eine Spezifität von 0,79 im Hinblick auf die Differenzierung zwischen einer infektiös und nichtinfektiös beding-

ten Inflammation [8]. Eine signifikante Erhöhung auch bis auf mehr als das 100-fache des Normwerts ($0,1 \mu\text{g/l}$) tritt ab 2 h nach dem auslösenden Ereignis ein, während maximale Spiegel schon nach 14 h auftreten können. Die Halbwertszeit (HWZ) bis zur Immunantwort („Response-HWZ“) wird mit 4–6 h angegeben [9–11].

Noch entscheidender als der einzelne absolute Wert ist die Kinetik des PCT, das bei einem Abfall innerhalb von 3 Tagen einen negativen prädiktiven Wert von 90% erreichen kann [12]. Ein fehlender Rückgang oder sogar Anstieg ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, auch wenn der positive prädiktive Wert nur bei 50% liegt [12, 13]. Das PCT kann aber auch bei malignen und immunologischen Erkrankungen sowie nach Transplantationen erhöht sein.

Einen großen Stellenwert wird dem PCT in Bezug auf die Wirksamkeit und für die Limitierung der Therapiedauer der Antibiotika eingeräumt. Bei Patienten aus konservativer und operativer Medizin konnten PCT-gesteuerte Algorithmen sicher und effektiv durchgeführt werden [14]. Mehrheitlich liegen jedoch Daten für diese Algorithmen bei Patienten mit Pneumonie vor, die betont durch wiederholte klinische Untersuchungen ergänzt wurden [15]. Für die Therapiesteuerung bei Sepsis im Rahmen einer nosokomialer Pneumonie wird PCT in der aktuellen Fassung der betreffenden S3-Leitlinie empfohlen (starke Empfehlung, Evidenzgrad B). Entscheidend für die Nutzung des Parameters PCT bei der Diagnose einer Infektion und Steuerung einer Antibiotikatherapie ist die Einbindung in klinische Algorithmen, wie sie bereits publiziert sind [11, 15]. Diese Einbindung in Algorithmen wird, obgleich mit einer schwachen Empfehlung, auch durch die vorgenannte S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie unterstützt [16].

Einen Algorithmus für den Beginn und die Beendigung einer Antibiotikatherapie,

der sich gut in klinische Behandlungspfade einbinden lässt, zeigt **Abb. 2**.

Weitere Studien konnten belegen, dass eine PCT-geführte Antibiotikatherapie auch bei Sepsis oder septischem Schock kürzer ist, aber keine negativen Folgen für den Patienten hat [17], sondern sogar mit geringerer Letalität, reduziertem Antibiotikaverbrauch und weniger Nebeneffekten verbunden ist [18, 19].

C-reaktives Protein

Das Akute-Phase-Protein C-reaktives Protein (CRP) wird nach einer Stimulation durch Interleukine (IL-6 und IL-1 β) in akuter und chronischer Inflammation freigesetzt. Die Generation des CRP wird durch infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen wie Operationen, Trauma, Autoimmunerkrankung oder Malignome stimuliert. Es zeigt eine mittlere Dauer bis zum Anstieg von etwa 6–10 h nach dem Beginn der Infektion („Response-HWZ“). Durch den im Vergleich zum PCT verzögerten Anstieg und die HWZ bis zu 48 h zeigt das CRP eine niedrigere Sensitivität und Spezifität [14]. In einer Untersuchung zur Diagnose einer Leckage von Darmanastomosen ist CRP nur mit eingeschränkter Sensitivität und Spezifität verwertbar [20]. Über die Anwendung des CRP zur Schwere der Infektion gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Auf der anderen Seite kann jedoch ein Therapieerfolg einer Antibiotikatherapie durchaus abgebildet werden [9, 21, 22]. Zudem hat sich CRP in einer Untersuchung bei 102 Patienten mit Sepsis zum PCT als vergleichbar erwiesen [23]. Persistierend hohe CRP-Werte oder die Bewertung einer möglichen Komplikation nach viszeralkirurgischen Eingriffen können mit bestimmten „Cut-off“-Werten assoziiert werden. In einer Übersichtsarbeit lag der „Cut-off“-Wert für postoperative Komplikationen in 13 untersuchten Studien nach $3,6 \pm 1,3$ Tagen (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei $133 \pm 34 \text{ mg/l}$. Nach Anastomosenleckage (9 Studien) war der „Cut-off“-Wert bei $145 \pm 28 \text{ mg/l}$ nach $3,1 \pm 0,5$ Tagen [24]. Die in 2018 publizierte CAPTAIN-Studie untersuchte 29 verschiedene Biomarker aus dem Plasma, 10 RNA und 14 leukozytäre Zelloberflächenmarker. Im Gegensatz zu vielen anderen publizierten Studien

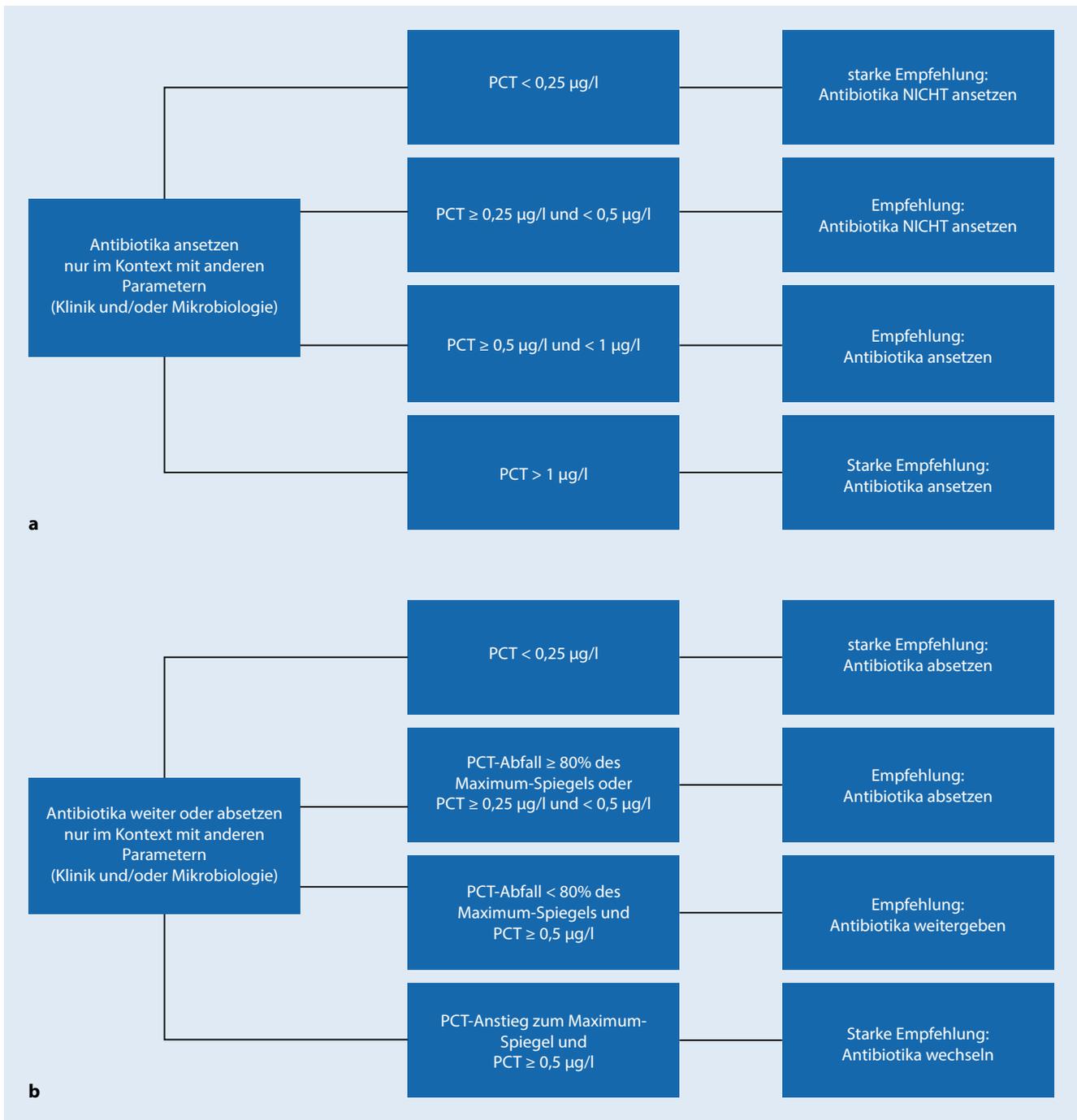


Abb. 2 ▲ Prokalzitoningesteuerter Algorithmus zur Antibiotikatherapie. **a** Algorithmus für Patienten ohne bestehende Antibiotikatherapie. Auf Basis der PCT-Messung wird die entsprechende Empfehlung zum Ansetzen eines Antibiotikums gegeben. **b** Algorithmus für Patienten mit bereits bestehender Antibiotikatherapie. Auf Basis der PCT-Messung (absolut oder als Differenz zur Vorbestimmung) wird die entsprechende Empfehlung zur Weiterführung, zum Wechsel oder zum Absetzen eines Antibiotikums gegeben. (Aus Schürholz [14])

konnte CRP am besten zwischen nichtinfektiöser Inflammation und früher Sepsis diskriminieren. Die Patientenauswahl war jedoch primär durch die Laborbestimmungen nur während normaler Tageszeiten eingeschränkt [2].

Lactat und Lactat-Clearance

Zur Abschätzung, ob die Wiederherstellung oder Verbesserung der Mikrozirkulation und damit auch die Normalisierung des Sauerstoffangebots im Gewebe septi-

scher Patienten erfolgreich waren, wird das Serumlactat bestimmt. Die Lactatmessung kann unmittelbar auf der Intensivstation erfolgen und gehört zum Standard der initialen Sepsismaßnahmen. Eine erneute Bestimmung nach 6 h erlaubt die Berech-

nung der Lactat-Clearance, d. h. den Abfall des Lactats nach 6 h in Bezug zur Bestimmung bei Aufnahme. Patienten mit einer Lactat-Clearance unterhalb 10% weisen eine Letalität von 60% auf, im Gegensatz zu einer Letalität von 19% bei den Patienten, bei denen das Serumlactat innerhalb 6 h um 10% und mehr zurückging [25]. Die Lactat-Clearance innerhalb der ersten 6 h nach der Diagnosestellung scheint mit der Mikrozirkulation und Gewebsoxygenierung im septischen Schock und der Prognose des Patienten zu korrelieren. Zudem ist auch die maximale Konzentrationen des Lactats (> 4 mmol/l) in Verbindung mit einer Hypotonie mit einer höheren Letalität assoziiert [26].

MicroRNA

Kleine Ribonukleinsäuren (microRNA = miRNA) sind nichtkodierende RNA, die auf der Posttranskriptionsebene eine wichtige Funktion ausüben. Sie modulieren bei Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Diabetes und bei Infektionen die Immunantwort durch Regulation verschiedener Gene, die in immunkompetenten Zellen exprimiert werden. Im Gegensatz zu Gesunden zeigen Intensivpatienten signifikant erhöhte miR-133a-Werte. Außerdem wurde bei Patienten mit einer Sepsis im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis vermehrt miR-133a nachgewiesen [27]. Im Vergleich zu den bereits beschriebenen Markern wie PCT und CRP konnte für die miR-25 eine verbesserte diagnostische Verlässlichkeit gezeigt werden [28]. Neuere Untersuchungen konnten bereits anhand von miRNA-Signaturen zwischen bakteriellen und viralen Ursachen einer akuten respiratorischen Insuffizienz differenzieren. Die Diagnosesicherung gegenüber Gesunden war in einer kürzlich publizierten Studie mit einer AUC von 1,0 möglich [29].

Während die vorgenannten miRNA humanen Ursprungs sind, kann diagnostisch auch bakterielle DNA aus dem Patientenblut isoliert werden. Um dabei das Pathogen zukünftig unabhängig von (Blut-)Kulturen bei Patienten mit Infektionen zu identifizieren, wird in einer multizentrischen Studie zurzeit der Nachweis aus dem Plasma von zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) durch „next generation se-

quencing“ (NGS) untersucht. Als sekundäres Ziel soll auch der diagnostische Wert von Expressionsprofilen, die auch RNA-basierte Biomarker einschließen, evaluiert werden [30]. Die Ergebnisse der bereits abgeschlossenen Untersuchung stehen zur Publikation an.

Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) ist aufgrund einer schnellen Freisetzung und einer HWZ unterhalb einer Stunde geeignet, um frühzeitig und kurzfristig Veränderungen der Inflammation zu detektieren. Dieser Anstieg ist jedoch auch nach einem Trauma, Operationen oder bei Autoimmunerkrankungen deutlich nachweisbar. Der Anstieg des IL-6 korreliert mit dem Schweregrad und der Prognose einer Sepsis und konnte bei Messungen an den Tagen 1 und 3 nach der Diagnose zusammen mit der Sepsis-3-Definition als prognostisch wertvoll im Hinblick auf die Letalität nach 30 Tagen und 6 Monaten gezeigt werden [31]. Die Unterscheidung zwischen Infektion und Inflammation ist ohne Kombination mit anderen Parametern mit IL-6 jedoch kaum möglich. Die Diagnose der frühen Sepsis durch IL-6 wird in ihrer prognostischen Wertigkeit eingeschränkt, da IL-6 im Serum in Anhängigkeit von IL-6-Promoter-Polymorphismen schwanken kann [32]. Im Vergleich zum PCT ist die Diagnose einer Infektion oder Sepsis durch IL-6 unterlegen; die Steuerung einer Antibiotikatherapie wird aufgrund der günstigen Kinetik für besser möglich gehalten [11, 33]. Dieser Ansatz ist aber noch nicht ausreichend durch Daten belegt. Im vergangenen Jahr wurde ein Punktesystem entwickelt, das bei einer COVID-19-Infektion den klinischen Verlauf besser abbilden sollte. Dieses Punktesystem basierte auf dem Verhältnis zwischen IL-6 und IL-10 an den Tagen 2 und Tag 4 im Vergleich zum Tag 0 der Diagnose einer COVID-19-Infektion. Der prädiktive Wert im Hinblick auf ein Überleben war besser als für IL-6 allein (Tag 2: IL6-IL10-Ratio: AUC 0,827; IL6: AUC 0,731) [34].

Adrenomedullin

Adrenomedullin (ADM) wird durch Hypoxie, oxidativen Stress, Inflammation und

Infektion mittels Triggerung durch Zytokine sowie durch bakterielle Pathogenitätsfaktoren wie Lipopolysaccharid (LPS) oder Lipopeptide (LP) stimuliert. Es ist ein maßgeblicher Faktor für die inflammationsvermittelte Vasodilatation [35]. Bei Patienten, die nach großen Operationen eine Infektion und Sepsis hatten, waren initiale hohe ADM-Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation mit der Schwere der Erkrankung und der Letalität assoziiert. Repetitive Werte über 70 pg/ml ADM sprechen für eine schlechte Prognose, während eine Erholung auf Werte unter 70 pg/ml innerhalb von 4 Tagen eine günstige Prognose verspricht [36]. Die Diagnose einer Sepsis konnte durch die Kombination von PCT mit dem Prohormon des ADM (midregionales Proadrenomedullin, MR-proADM) zu nahezu 100% zwischen Inflammation (SIRS) und Infektion (Sepsis) unterscheiden. Ein Grenzwert für die Diagnose einer Infektion in dieser Studie an 320 Patienten (200 septische Patienten) wurde für PCT bei 0,30 ng/ml und für ADM bei 1 nmol/l beschrieben [37]. Eine weitere Untersuchung an 159 Patienten (109 mit Sepsis) konnte mit einem diagnostischen Algorithmus mit Grenzwerten für PCT von 0,5 ng/ml und für MR-proADM von 1,5 nmol/l die Sepsisdiagnose bei 99,5% der Patienten verifizieren [38]. In einer aktuellen Kohortenstudie an 53 intensivpflichtigen COVID-19-Patienten korrelierten erhöhte bio-ADM-Werte mit einer höheren Erkrankungsschwere ($p < 0,01$) und dem Bedarf an Organersatzverfahren wie extrakorporaler Membranoxygenierung ($p = 0,040$) oder Nierenersatzverfahren ($p < 0,001$) [39].

sCD14

Das lösliche CD14-Fragment (sCD14) findet sich als leukozytärer Oberflächenrezeptor, der, als Subtyp vorliegend, als Presepsin bezeichnet wird. Bei bakteriellen Infektionen kommt es innerhalb von 6 h zum Anstieg des Presepsins. Die Sepsis kann zwar mit einer akzeptablen Sensitivität, aber nur mit einer geringeren Sensitivität im Vergleich zum PCT und CRP diagnostiziert werden [40]. Eine weitere Untersuchung an 100 Patienten fand für Presepsin einen Cut-off-Wert von 110 ng/ml für die Diagnose eines septischen Schocks ($p = 0,003$). Die AUC hier lag nur bei 0,703 [41].

Presepsin hat das Potenzial als nützlicher Biomarker, obwohl auch hier größere Studien fehlen, sodass eine endgültige Beurteilung noch nicht möglich ist. Als singularer Marker scheint Presepsin weniger geeignet. Eine Verwendung in Kombination mit anderen Markern erscheint sinnvoll [40].

Weitere

Zahlreichere kleinere Studien lenken die Aufmerksamkeit auf noch andere Biomarker. Dazu gehören der „soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1“ (sTREM-1) und das neutrophile CD64, die in Sensitivität und Spezifität an das PCT heranreichen, aber v.a. in Kombination mit den etablierten Biomarkern eine verbesserte Diagnosestellung erhoffen lassen. sTREM-1 und nCD64 können die Schwere der Sepsis reflektieren und lassen zumindest in Metaanalysen eine potenzielle Rolle hinsichtlich Diagnose und Prognose erkennen [42, 43]. Das auf Monozyten exprimierte HLA-DR wurde jüngst an 241 Patienten im septischen Schock untersucht, um die sepsisinduzierte Immunsuppression zu erfassen. Die HLA-DR-Expression wurde an 3 Zeitpunkten innerhalb der ersten 8 Tage nach der Diagnose bestimmt. Die Patienten mit einem Rückgang an HLA-DR hatten ein ca. 3-fach höheres Risiko für ein unerwünschtes Ereignis (sekundäre Infektion oder Tod) im Vergleich mit Patienten, die sich früh erholten („hazard ratio“ [95 %-KI]: 2,8 [1,1–7,1]; $p=0,03$). Bei den Patienten, die sich verzögert erholten, war das unerwünschte Ereignis immerhin noch doppelt so hoch (2,0 [1,0–4,0]; $p=0,057$) [44].

In der Akute-Phase-Reaktion bei Inflammation durch Trauma oder Infektion gibt es einen raschen Rückgang des Zinks im Serum, durch Umverteilung in intrazelluläre Kompartimente. Zink im Serum septischer Patienten spiegelt die Krankheitsschwere und die Prognose bei Aufnahme auf die Intensivstation wider [14]. Der Abfall des Gesamtzinks im Serum ist bereits 1 h nach dem Auftreten einer Sepsis messbar. Multizentrische, klinische Studien stehen diesbezüglich weiter aus. Die systemische Inflammationsreaktion wird neben pathogenbasierten Faktoren durch Schäden am Endothel induziert. Dort werden Bestand-

teile der Glykokalyx freigesetzt, die die Inflammation triggern. Die von zelloberflächenassoziierten Heparansulfatproteoglykanen (HSPG) durch das IL-6-induzierte Enzym Heparanase abgespaltenen Heparansulfate (HS) korrelieren mit dem Grad der Inflammation und spiegeln die Störung der Mikrozirkulation wider. Freie HS sind bei schwerer Infektion erhöht und verstärken die Inflammation durch Signaltransduktion über den LPS-Rezeptor. Hohe HS-Spiegel sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [45, 46].

Biomarker für spezielle klinische Situationen

Postoperativ

Physiologisch steigt das PCT durch den inflammatorischen Stress nach verschiedenen operativen Eingriffen, z.B. in der Viszeralchirurgie oder in der Herzchirurgie postoperativ an, um nach einem Maximumwert nach etwa 48 h wieder abzusinken. Extrem hohe PCT-Werte oder ein fehlender Rückgang nach 72 h sollten auf eine mögliche postoperative Infektion aufmerksam machen. So ist beispielsweise für die Erkennung von Anastomosenleckagen nach Kolorektalchirurgie die „area under the curve“ (AUC) am 5. postoperativen Tag für PCT höher als für CRP oder Leukozyten (AUC: PCT 0,862, CRP 0,806, Leukozyten 0,611). Die parallele Bestimmung von PCT und CRP verbessert die Diagnose auf eine AUC von 0,901 [47]. Bei Patienten nach elektiven kardiochirurgischen Operationen war PCT am ersten postoperativen Tag etwa 9-mal so hoch (8,9 ng/ml vs. 0,9 ng/ml, $p < 0,001$), wenn im weiteren Verlauf Komplikationen auftraten. PCT-Werte von mehr als 2,95 ng/ml am ersten Tag waren mit einem signifikant erhöhten Risiko für Komplikationen assoziiert [48].

Da die patientenindividuelle Freisetzung der Biomarker erheblich variieren kann, ist auch in der Kombination durch Biomarker die Diskrimination zwischen Inflammation, Infektion und Sepsis kaum zu treffen.

Sepsisassoziierte Enzephalopathie

Aufgrund der Häufigkeit des Auftretens einer sepsisassoziierten Enzephalopathie

(SAE) im Rahmen der Sepsis sowie der Relevanz für das langfristige neurokognitive Outcome der Patienten rückt diese Organkomplikation zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses [49]. Per definitionem handelt es sich bei der SAE um eine diffuse Störung der Hirnfunktion, die sekundär im Rahmen der Sepsis auftritt, nicht jedoch durch eine primäre zerebrale Infektion oder andere sekundäre Ursachen bedingt ist [49, 71, 72]. Insbesondere bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit septischem Schock sind die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der SAE häufig durch Sedierung und invasive Beatmung erschwert, weshalb rein klinische Testverfahren versagen können und Biomarker eine sinnvolle Ergänzung der Diagnostik darstellen [50].

Es werden neuronale, astrozytäre und mikrogliale Biomarker unterschieden. Die neuronenspezifische Enolase (NSE), als neuronaler Biomarker, sowie das S100B-Protein, als mikroglialer Biomarker, sind die am häufigsten untersuchten Biomarker bei SAE [51]. Die Datenlage zu diesen Biomarkern bei SAE ist jedoch aufgrund konträrer Studienergebnisse und der unzureichenden neuroaxonalen Spezifität unbefriedigend. Spezifischer sind die Neurofilamente, die einen wichtigen Teil des axonalen Zytoskeletts (Intermediärfilamente Typ IV) darstellen und entscheidend zur axonalen Integrität beitragen (▣ Abb. 3; [52]). Studiendaten dieses neuronalen Biomarkers zur Verwendung der leichten Ketten („neurofilament light chains“ [NfL]) und schweren Ketten („neurofilament heavy chains“ [NfH]) der Neurofilamente liegen zu diversen neurologischen Erkrankungen vor [53]. Erste experimentelle Daten zum immunhistochemischen Nachweis im Sepsismodell der Ratte sowie in der humanen Neuropathologie wurden publiziert [50]. Die Eignung der Neurofilamente in Blut und Liquor zu Detektion und Verlaufskontrolle der SAE sowie zur Prognoseeinschätzung bei Sepsis wurde in einer ersten klinischen Pilotstudie bereits untersucht [54]. Einen diagnostischen Stellenwert scheint insbesondere die wiederholte Messung im Sepsisverlauf zu haben, die Hinweise auf eine zunehmende zerebrale Schädigung geben kann [54]. Auch die natriuretischen Peptide werden als potenzielle neue Bio-

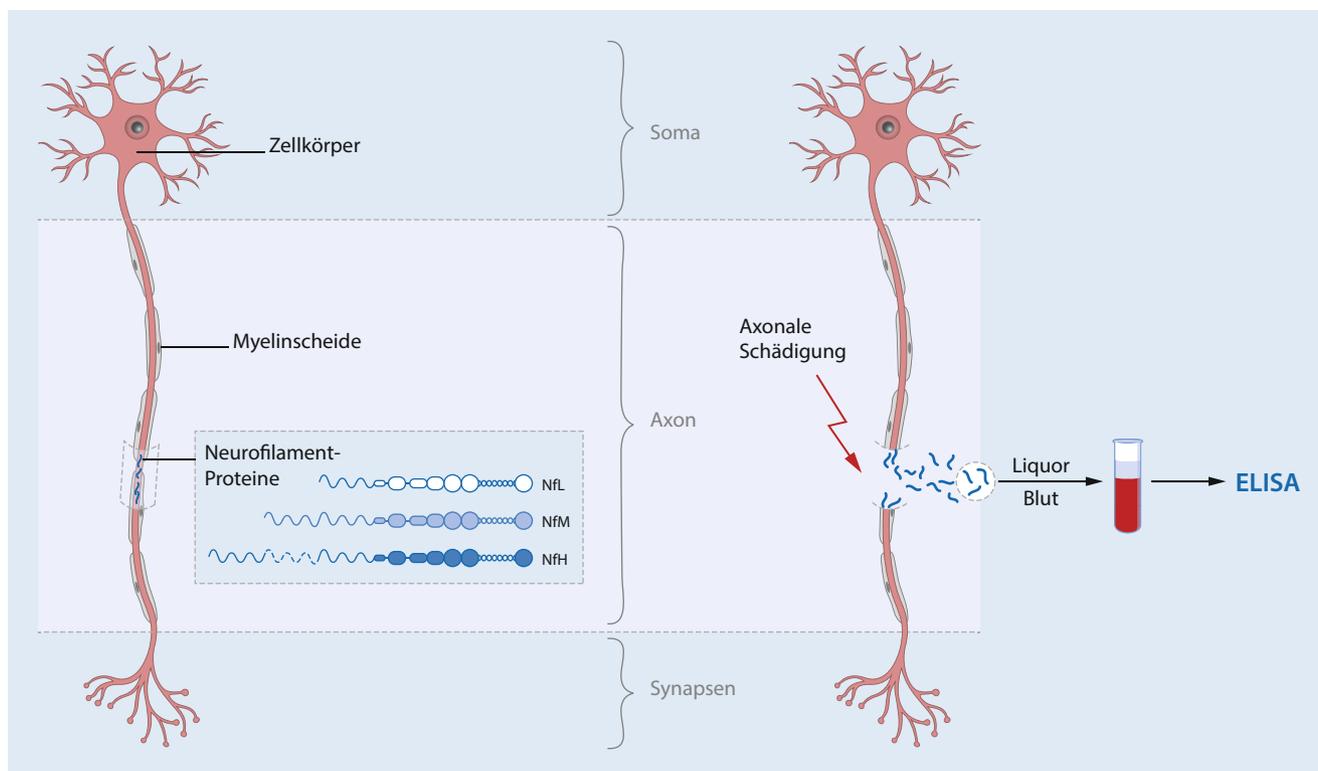


Abb. 3 ▲ Neurofilamente zur Darstellung der axonalen Schädigung der Nerven. Aus der axonalen Schädigung resultiert eine Freisetzung der in das Zytoskelett des Axons integrierten Neurofilamente, die in Blut und Liquor cerebrospinalis freigesetzt werden und mittels spezifischer ELISA-Tests nachgewiesen werden können. *NFL* „neurofilament light chains“, *NFM* „neurofilament medium chains“, *NFH* „neurofilament heavy chains“. (Modifiziert nach Petzold [52], Copyright Elsevier 2014)

marker bei SAE, hier insbesondere das „N-terminal pro C-type natriuretic peptide“ (NT-proCNP) untersucht [55].

Verbrennungen

Die verbrennungsbedingte Inflammation kann zu vermehrten Infektionen und deren deletären Folgen beitragen. In dieser klinisch schwierigen Situation existiert kein Biomarker, der zuverlässig die Anfälligkeit oder Kontrolle von Infektionen vorhersagen kann, obwohl auch hier das PCT nach einer Metaanalyse mit einer sehr guten AUC (0,92) für die Diagnose einer Sepsis genannt wird [56]. Einschränkend für die Aussage sind die in der Analyse verwendeten Studien mit nur 40 bis 50 Patienten und deren Heterogenität. Ebenfalls speziell bei diesen Patienten bedingt geeignet sind auch CRP und IL-6 [57–59].

In der Akute-Phase-Reaktion wird u.a. das Pankreassteinprotein („pancreatic stone protein“ [PSP]) vermehrt gebildet. PSP aktiviert neutrophile Granulozyten in der Frühphase der Infektion, jedoch sind

die genauen, auslösenden Mechanismen auf molekularer Ebene noch unbekannt [60]. Serum-PSP wurde als prädiktiv für Infektionen und Sepsis bei einer breiten Population von intensivstationären Patienten gesehen und zeigte dabei eine dem PCT vergleichbare AUC [60–63]. Mit einem Cut-off-Wert von ca. 46 ng/ml war es in einer Untersuchung an 90 schwer brandverletzten Patienten mit einer betroffenen Körperoberfläche (KOF) $\geq 15\%$ möglich, eine klinisch inapparente Sepsis prädiktiv festzustellen [60]. Eine weitere Studie an 468 pädiatrischen Patienten mit Verbrennungen $> 30\%$ KOF konnte zeigen, dass IL-8 ab einem Wert von 234 pg/ml nahezu linear mit dem Auftreten einer Sepsis korreliert und signifikant häufiger Infektionen vorkommen ($p < 0,001$) [64]. Eine Kombination aus neuen Biomarkern (neutrophile Funktion, Anzahl unreifer Granulozyten und zellfreie DNA im Plasma) zeigte Potenzial für die frühe Diagnose einer Sepsis [65].

Transplantationen

Zu den häufigsten Todesursachen bei neutropenen Patienten nach Transplantationen zählen Sepsis oder septischer Schock. Die Evidenz für die Rolle von Biomarkern in dieser klinischen Situation ist uneinheitlich. CRP wurde in einer Metaanalyse als dem PCT überlegen in der Detektion infektiöser Komplikationen gesehen (AUC 0,82 vs. 0,69) [66]. In einer prospektiven Studie (52 Patienten mit Stammzell-Tx) wurde hingegen PCT mit einem Grenzwert von 1,5 ng/ml als geeignet gesehen und das CRP als ungeeignet eingestuft. Gleichzeitig wurde Presepsin als zusätzlicher Test mit einer Grenze bei 218 pg/ml empfohlen [67]. Bei Transplantation von soliden Organen wird ein unspezifischer Anstieg des PCT in der ersten Woche nach einer Transplantation gesehen, sodass in diesem Zeitraum die diagnostische Wertigkeit eingeschränkt ist. Trotzdem wird dem PCT eine ausreichende Sensitivität und Spezifität zugestanden. In einer Studie an 65 lebertransplantierten Patienten

war das PCT > 5 ng/ml mit einem komplizierten Verlauf assoziiert. Ein zweiter postoperativer Peak des PCT trat sowohl bei Transplantatdysfunktion als auch bei Infektionen auf [68]. Eine ergänzende Bestimmung des IL-6 durch die schnellere Kinetik wird als sinnvolle zusätzliche Bestimmung in den ersten Tagen gesehen, um eine postoperative Sepsis zu diagnostizieren [69, 70].

Fazit für die Praxis

- Die Bestimmung verschiedener Biomarker, um eine Infektion oder Inflammation zu diagnostizieren, kann nur im Kontext des klinischen Zustands sinnvoll interpretierbar sein.
- Die Komplexität der involvierten biologischen Systeme lässt ohne klinische Beurteilung und ergänzende Befunde anhand eines singulären Biomarkers nicht die Entscheidung zu, dass eine Infektion ursächlich ist.
- Trotz Identifikation immer neuer Biomarker bleibt das Problem der Differenzierung zwischen Infektion und Inflammation.
- Die Kombination von Biomarkern oder die Einbindung neuer Biomarker wie proADM statt nur der Bestimmung etablierter Biomarker kann eine sinnvolle Ergänzung darstellen.
- Entscheidend für die Nutzung des Biomarkers Procalcitonin bei der Diagnose einer Infektion und Steuerung einer Antibiotikatherapie ist die Einbindung in klinische Algorithmen.
- Molekularbiologische Methoden zur Identifikation zellfreier bakterieller DNA aus dem Patientenblut werden den Nachweis einer Infektion zukünftig sicherer erlauben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Tobias Schürholz

Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik der RWTH Aachen Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
toschuerholz@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Ehler und C. Busjahn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. T. Schürholz gibt an, Beratungstätigkeiten für Adrenomed AG und Studienunterstützung von Adrenomed AG erhalten zu haben.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
2. Parlato M, Philippart F, Rouquette A et al (2018) Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 44:1061–1070
3. Kellum JA, Artigas A, Gunnerson KJ et al (2021) Use of biomarkers to identify acute kidney injury to help detect sepsis in patients with infection. *Crit Care Med* 49:e360–e368
4. Reiter S, Möckel M (2021) Biomarker auf der Intensivstation. *Intensivmed up2date* 17:63–77
5. Jung N, Berner R, Bogner J et al (2016) Klug entscheiden ... in der Infektiologie. *Dtsch Arztebl* 113:A-608–A-611
6. Martin L, Marx G, Schürholz T (2015) Neue Möglichkeiten in der Diagnostik der Sepsis. In: Sybrecht GW, Quintel M, Putensen C et al (Hrsg) *DIVI Jahrbuch 2014/2015: Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin*. MWV, Berlin, S5–10
7. Girgis F, Walcott BP, Kwon CS et al (2015) The absence of fever or leukocytosis does not exclude infection following cranioplasty. *Can J Neurol Sci* 42:255–259
8. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13:426–435
9. Su L, Han B, Liu C et al (2012) 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 Infect Dis* 12:157
10. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP et al (2011) Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care* 15:R88
11. Richter DC, Heining A, Schmidt K et al (2019) Diagnostic approaches in sepsis—part 1: general diagnostic principles, focus identification and source control. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 54:22–36
12. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V et al (2013) Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care* 17:R115
13. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V et al (2010) Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 14:R205
14. Schürholz T (2018) Diagnostik der Sepsis. *Intensivmed up2date* 14:23–33
15. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:463–474
16. Dahlhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al (2017) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. *AWMF-Register* 020-013
17. Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al (2016) Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 176:1266–1276
18. Schuetz P, Wirz Y, Sager R et al (2017) Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD7498
19. Schuetz P, Wirz Y, Sager R et al (2018) Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 18:95–107
20. Almeida AB, Faria G, Moreira H et al (2012) Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg* 10:87–91
21. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39:206–217
22. Schmit X, Vincent JL (2008) The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 36:213–219
23. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR et al (2013) Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 41:2336–2343
24. Straatman J, Harmsen AM, Cuesta MA et al (2015) Predictive value of C-reactive protein for major complications after major abdominal surgery: a systematic review and pooled-analysis. *PLoS One* 10:e132995
25. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE et al (2009) Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 32:35–39
26. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al (2014) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000742>
27. Tacke F, Roderburg C, Benz F et al (2014) Levels of circulating miR-133a are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 42:1096–1104
28. Ho J, Chan H, Wong SH et al (2016) The involvement of regulatory non-coding RNAs in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 20:383
29. Poore GD, Ko ER, Valente A et al (2018) A miRNA host response signature accurately discriminates acute respiratory infection etiologies. *Front Microbiol* 9:2957
30. Brenner T, Decker SO, Grumaz S et al (2018) Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): Study protocol of a prospective, observational, noninterventive, multicenter, clinical trial. *Medicine* 97:e9868
31. Barre M, Behnes M, Hamed S et al (2017) Revisiting the prognostic value of monocyte chemotactic protein 1 and interleukin-6 in the sepsis-3 era. *J Crit Care* 43:21–28
32. Lorente L, Martin MM, Perez-Cejas A et al (2016) Association between interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C), serum interleukin-6 levels and mortality in severe septic patients. *Int J Mol Sci* 17(11):1861
33. Jekarl DW, Lee SY, Lee J et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75:342–347
34. McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D et al (2020) A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6

to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *EBioMedicine* 61:103026

35. Geven C, Bergmann A, Kox M et al (2018) Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody adrecizumab in sepsis. *Shock* 50:132–140
36. Mebazaa A, Geven C, Hollinger A et al (2018) Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study. *Crit Care* 22:354
37. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M et al (2013) Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 51:1059–1067
38. Spoto S, Cella E, de Cesaris M et al (2017) Procalcitonin and Mr-proadrenomedullin combination with Sofa and Qsofa scores for sepsis diagnosis and prognosis: a diagnostic algorithm. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001023>
39. Simon TP, Stoppe C, Breuer T et al (2021) Prognostic value of bioactive adrenomedullin in critically ill patients with COVID-19 in Germany: an observational cohort study. *J Clin Med* 10(8):1667
40. Wu CC, Lan HM, Han ST et al (2017) Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 7:91
41. Aliu-Bejta A, Atelj A, Kurshumliu M et al (2020) Presepsin values as markers of severity of sepsis. *Int J Infect Dis* 95:1–7
42. Li Z, Wang H, Liu J et al (2014) Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study. *Mediators Inflamm* 2014:641039
43. Yeh CF, Wu CC, Liu SH et al (2019) Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 9:5
44. Leijte GP, Rimmelé T, Kox M et al (2020) Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit Care* 24:110
45. Martin L, Schmitz S, De Santis R et al (2015) Peptide 19-2.5 inhibits heparan sulfate-triggered inflammation in murine cardiomyocytes stimulated with human sepsis serum. *PLoS One* 10:e127584
46. Nelson A, Berkested I, Bodelsson M (2014) Circulating glycosaminoglycan species in septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 58:36–43
47. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS et al (2016) Procalcitonin reveals early dehiscence in colorectal surgery: the PREDICS study. *Ann Surg* 263:967–972
48. Klingele M, Bomberg H, Schuster S et al (2016) Prognostic value of procalcitonin in patients after elective cardiac surgery: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care* 6:116
49. Chaudhry N, Duggal AK (2014) Sepsis associated encephalopathy. *Adv Med* 2014:762320
50. Ehler J, Barrett LK, Taylor V et al (2017) Translational evidence for two distinct patterns of neuroaxonal injury in sepsis: a longitudinal, prospective translational study. *Crit Care* 21:262
51. Nguyen DN, Spapen H, Su F et al (2006) Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 34:1967–1974
52. Petzold A (2005) Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci* 233:183–198
53. Evered L, Silbert B, Scott DA et al (2018) Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies. *JAMA Neurol* 75:542–547
54. Ehler J, Petzold A, Wittstock M et al (2019) The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy—a prospective, pilot observational study. *PLoS One* 14:e211184
55. Ehler J, Saller T, Wittstock M et al (2019) Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy. *Neurosci Lett* 692:167–173
56. Ren H, Li Y, Han C et al (2015) Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: a meta-analysis. *Burns* 41:502–509
57. Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA et al (2013) Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *Int J Burns Trauma* 3:137–143
58. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I et al (2010) Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 38:2229–2241
59. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG et al (1998) Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 351:950–953
60. Klein HJ, Niggemann P, Buehler PK et al (2020) Pancreatic stone protein predicts sepsis in severely burned patients irrespective of trauma severity: a monocentric observational study. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003784>
61. Keel M, Harter L, Reding T et al (2009) Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med* 37:1642–1648
62. Klein HJ, Csordas A, Falk V et al (2015) Pancreatic stone protein predicts postoperative infection in cardiac surgery patients irrespective of cardiopulmonary bypass or surgical technique. *PLoS One* 10:e120276
63. Que YA, Delodder F, Guessous I et al (2012) Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. *Crit Care* 16:R114
64. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC et al (2015) Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study. *Shock* 43:222–227
65. Hampson P, Dinsdale RJ, Wearn CM et al (2017) Neutrophil dysfunction, immature granulocytes, and cell-free DNA are early biomarkers of sepsis in burn-injured patients: a prospective observational cohort study. *Ann Surg* 265:1241–1249
66. Lyu YX, Yu XC, Zhu MY (2013) Comparison of the diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 15:290–299
67. Stoma I, Karpov I, Uss A et al (2017) Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 10:15–21
68. Perrakis A, Stirkat F, Croner RS et al (2016) Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Arch Med Sci* 12:372–379
69. Zant R, Melter M, Knoppke B et al (2014) Kinetics of interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 46:3507–3510
70. Yu XY, Wang Y, Zhong H et al (2014) Diagnostic value of serum procalcitonin in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc* 46:26–32
71. Polito A, Brouland JP, Porcher R et al (2011) Hyperglycaemia and apoptosis of microglial cells in human septic shock. *Crit Care* 15(3):R131
72. Sonnevile R, de Montmollin E, Poujade J et al (2017) Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive Care Med* 43(8):1075–1084

Which biomarkers for diagnosis and guidance of anti-infection treatment in sepsis?

To date no biomarker has been identified bringing together perfect sensitivity and specificity to discriminate between inflammation and infections. Since the 1930s new markers of tissue damage and endothelial damage have been identified but which are incapable of identifying infections in every clinical setting to enable initiation of early antibiotic treatment. In this review the most important classical biomarkers and upcoming new PCR-based approaches are addressed. These markers are highlighted with respect to special clinical settings and to control the success of antibiotic treatment. The issue of discrimination between inflammation and infection is not yet solved. Based on one single biomarker it is impossible to decide whether infection is the reason for the patient's worsening condition but the combination of biomarkers or the integration of new biomarkers may be a meaningful supplement. The measurement of different biomarkers of infection or inflammation is part of the routine in critical care and will be essential in the future.

Keywords

Infection · Inflammation · Differentiation · Combination · Algorithm

Hier steht eine Anzeige.

