

## Schwierige Gemengelage

Manche geflügelten Worte verwenden wir wie selbstverständlich, ohne ihren eigentlichen Sinn zu verstehen. Dazu gehört sicher auch die „Gemengelage“, ein alter Fachbegriff für verstreute Ackergrundstücke ein und desselben Besitzers. Solche Gemengelagen, die eine zusammenhängende Nutzung landwirtschaftlicher Flächen unmöglich machten, wurden durch die Flurbereinigung beseitigt.

Als „schwierige Gemengelage“ kann man auch die Sepsis – eine Infektion mit schlecht beherrschbaren Abwehrreaktionen – bezeichnen, und zwar in dreifacher Hinsicht: Der Körper des Patienten sorgt mit einer Fülle von Pathomechanismen für einen Flickenteppich aus Zerstörungs- und Reparaturvorgängen, die ihm am Ende eine „flächendeckende“ Abwehr der Eindringlinge unmöglich machen.

Der Arzt ist bei der Auswahl diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ebenfalls mit einer problematischen Gemengelage konfrontiert. Häufig werden trotz eines dringenden klinischen Verdachts keine Keime gefunden, die verfügbaren Biomarker sind zumeist recht unspezifisch, und die Gabe von Antibiotika kann in dieser unübersichtlichen Situation wahlweise lebensrettend oder nicht indiziert sein.

Einen ganz speziellen Beitrag zur „Gemengelage“ leisten aber Autoren von Reviews und Empfehlungen, die nur einen bestimmten Biomarker bevorzugen und „konkurrierende“ Marker verschweigen. Angesichts der Komplexität des septischen Geschehens kann es keinen idealen Einzelmarker geben. Eine „Flurbereinigung“, sprich Zusammenlegung von Einzelmarkern zu Scores, erscheint auch hier angezeigt.

gh



## Biomarker für die Sepsisdiagnostik

# Entgleiste Entzündung

## Sepsispatienten versterben in der Regel an einer überschießenden Immunreaktion und deren Folgen. Gesucht sind spezifische Biomarker für die Ursachen und Folgen der Entgleisung.

Sepsis – umgangssprachlich als Blutvergiftung bekannt – ist eine lebensbedrohliche und trotzdem weithin unterschätzte Krankheit. Weltweit sind bis zu 30 Millionen Menschen betroffen, darunter über sechs Millionen Neugeborene. Die Dunkelziffer ist allerdings hoch: Für Deutschland errechnete das *Kompetenznetz Sepsis* (SepNet) gut 160 Todesfälle pro Tag, rund zehnmals mehr als in den offiziellen Mortalitätsdaten des statistischen Bundesamts angegeben sind. Der Grund für diese Diskrepanz liegt in der Zählweise, denn die meisten Sepsispatienten kommen mit anderen schweren Grunderkrankungen ins Krankenhaus, die dann auch als Todesursachen kodiert werden.

Die Autoren der SepNet-Studie sind überzeugt, dass die Sepsis auf Intensivstationen inzwischen sogar die häufigste Todesursache überhaupt ist. Verantwortlich dafür dürfte unter anderem die steigende Anzahl von Hochrisiko-Eingriffen bei immer älteren Patienten sein. Und während deren Immunsystem im Alter schwächer wird, werden die Krankenhauskeime immer robuster. Damit sind auch bereits die beiden entscheidenden Komponenten der Pathogenese angesprochen: Infektion und Immunabwehr.

Wenn Bakterien oder andere Erreger aus einem lokalen Herd in den Blutkreis gelangen, reagiert der Organismus typischerweise mit einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS = *systemic inflammatory response syndrome*). Diese erkennt man relativ sicher anhand klinischer Parameter wie Puls- und Atemfrequenzbeschleunigung ( $> 90/\text{Min.}$  bzw.  $> 20/\text{Min.}$ ), abnormer Körpertemperatur ( $< 36\text{ °C}$  oder  $> 38\text{ °C}$ ) und pathologischer Leukozyten ( $< 4.000/\mu\text{L}$  oder  $> 12.000/\mu\text{L}$ ).

### Von SIRS zum septischen Schock

Systemische Entzündungsreaktionen treten allerdings auch infolge nicht-infektiöser Auslöser wie Trauma, Blutverlust oder Pankreatitis auf. Deshalb diagnostiziert man eine Sepsis erst, wenn zusätzlich zu den SIRS-Symptomen Erreger im Blut nachgewiesen oder sehr wahrscheinlich gemacht werden konnten. Von einer „schweren Sepsis“ spricht man, wenn ein oder mehrere lebenswichtige Organe wie Herz, Nieren oder Lunge versagen, und vom „septischen Schock“ beim Zusammenbruch der Makro- und Mikrozirkulation. Trotz aller Fortschritte der Intensivmedizin verstirbt etwa jeder zweite Sepsispatient im Multiorganversagen und Schock.

Die dahinter stehenden Mechanismen sind inzwischen weitgehend aufgeklärt. Erreger oder deren Toxine aktivieren die Immunabwehr und führen zu einer raschen Ausschüttung von Zytokinen wie zum Beispiel Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oder Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Verschiedene sekundäre Mediatoren wie IL-6 verstärken diese primäre Immunantwort, während antiinflammatorische Substanzen, etwa aktiviertes Protein C, die Reaktion dämpfen.

Mit einigen Stunden Verzögerung folgt dann die Synthese von rund 30 verschiedenen Akute-Phase-Proteinen, darunter Fibrinogen, CRP und PCT. Bis zu diesem Punkt handelt es sich um normale Abwehrvorgänge, die das Ziel haben, die Infektion unter Kontrolle zu bringen und die Erreger aus dem Körper zu eliminieren.

Hämostase auf verschiedensten Ebenen in Gang setzen. Da diese aber ihrerseits Entzündungsvorgänge fördert, besteht das Risiko einer positiven Rückkopplung zwischen Entzündung und Gerinnung, also eines Teufelskreises, der sich kaskadenartig aufschauelt.

Das dabei entstehende Thrombin katalysiert nämlich nicht nur die Fibringerinnung, sondern aktiviert auch Komplement C3, Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen, und löst so multiple Reaktionen der innatenn Immunantwort aus. Thrombin induziert ferner die IL-6-Ausschüttung und verstärkt damit die von den Erregern angestoßene Bildung von Akute-Phase-Proteinen noch weiter. Der terminale Komplement-Komplex (MAC, C5b6789) bohrt regelrechte Löcher ins Endothel der

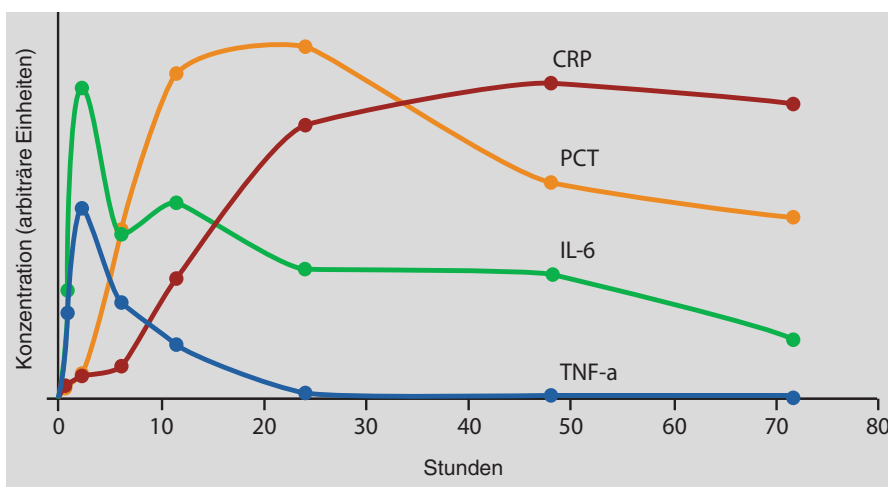
Inhibitoren. Blutungen und intravaskuläre Thrombosen sind die Folge; sie bringen die Mikrozirkulation in der Gefäßendstrecke zum Erliegen, es kommt zur Schädigung und Insuffizienz zunächst einzelner, dann mehrerer Organe und schließlich zum Tod im Multiorganversagen (MODS = *multiple organ dysfunction syndrome*).

## Diagnostik

Aus dieser Beschreibung wird klar, wie wichtig eine frühzeitige Diagnosestellung ist, um gezielt therapeutisch einzugreifen und den beschriebenen Teufelskreis zu verhindern. Sobald erste klinische Zeichen einer systemischen Entzündung (s. o.) auftreten, ist definitionsgemäß ein Erregernachweis im Blut zur Diagnosestellung „Sepsis“ erforderlich.

Interessanterweise lässt sich aber selbst bei eindeutigem klinischem Verdacht in etwa 30 Prozent der Fälle kein Keim nachweisen. Das kann an einer antibiotischen Vorbehandlung, Mängeln bei der Blutabnahme, langsam wachsenden oder nicht kultivierbaren Keimen liegen. Deshalb gehört den kulturunabhängigen, multiplexen Nachweisverfahren für Nukleinsäuren (zum Beispiel PCR) und Proteine (zum Beispiel Massenspektrometrie) vermutlich die Zukunft.

Indirekte (und damit leider unspezifische) Hinweise auf das Vorliegen einer systemischen Infektion liefern die in der Abbildung gezeigten Entzündungsmediatoren. PCT kann aber immerhin für sich in Anspruch nehmen, vergleichsweise gut validierte Entscheidungswerte und Algorithmen für die antibiotische Therapie zu bieten: Nach der Leitlinie der Deutschen Sepsisgesellschaft von 2010 gilt eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock bei Serumwerten unter 0,5  $\mu\text{g/L}$  als unwahrscheinlich, bei über 2,0  $\mu\text{g/L}$  als „hochwahrscheinlich“. Der Evidenzgrad wird mit „C“ angegeben, ist also eher gering.



Das hochdynamische Entzündungsgeschehen bei einer Sepsis spiegelt sich unter anderem in den unterschiedlichen Kinetiken von Zytokinen (zum Beispiel TNF- $\alpha$ , IL-6) und deren Folgeprodukten (zum Beispiel PCT, CRP) wider. © Trillium GmbH 2013.

## Ein Teufelskreis

Das explosionsartige Geschehen, das von der Sepsis innerhalb weniger Stunden zum septischen Schock und Tod führen kann, nimmt seinen Ausgang häufig an der Schnittstelle zwischen Immunabwehr und Gerinnung (Hämostase). Sowohl die Erreger selbst, als auch Komponenten des innatenn (angeborenen) Abwehrsystems können die zelluläre und plasmatische

Blutgefäße; aus den geschädigten Zellen tritt Flüssigkeit aus, es kommt zum Blutdruckabfall, den weitere Entzündungsmediatoren durch Gefäßerweiterung verstärken. Das Resultat kann ein Kreislaufschock sein.

Am Ende der hier vereinfacht dargestellten Vorgänge steht eine Dysregulation und Erschöpfung beider Systeme – der Immunabwehr und der Hämostase – mit Verbrauch von Mediatoren, Faktoren und

In einer Metaanalyse von 30 sorgfältig ausgewählten Studien zeigte sich, dass PCT zwischen einer Sepsis und einer nicht bakteriell bedingten systemischen Entzündung nur mit 77 Prozent Sensitivität und 79 Prozent Spezifität differenziert. Als preisgünstige Alternativen mit ähnlicher statistischer Aussagekraft bieten sich in der Frühphase Zytokine wie IL-6 an. Für die Ausschlussdiagnostik bei niedrigen PCT- oder IL-6-Werten sind diese Kennzahlen

Spezifischer als allgemeine Entzündungsmarker ist das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP), das bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien und Pilzen im Serum auftritt. Der Spiegel korreliert mit der Schwere und Letalität der Infektion. Als neuer, recht spezifischer Marker ist Presepsin zu nennen, ein Fragment des Makrophagen-Membranproteins CD14. Dieses bindet bakterielle Toxine, was zur Aktivierung von Leukozyten-

die Aggregometrie oder Thrombelastometrie sowie die Bestimmung der Inhibitoren AT III und Protein C. Letzteres fällt üblicherweise zu Beginn der Infektion ab; bei Überlebenden kommt es zu einer Erholung, während gleichbleibend erniedrigte Spiegel prognostisch ungünstig sind.

Organschäden, insbesondere an Nieren und Herz, erfasst man mit den bekannten Markern wie Cystatin C und NGAL bzw. Troponin und (pro-)BNP. Für die Lunge stehen bislang nur Blutgase und Laktat als routinergängige Notfalltests zur Verfügung; ein noch experimenteller ELISA für den Lungenmarker Surfactant Protein D (SP-D) wurde 2013 beschrieben.

**Therapie- und Kostenaspekte**

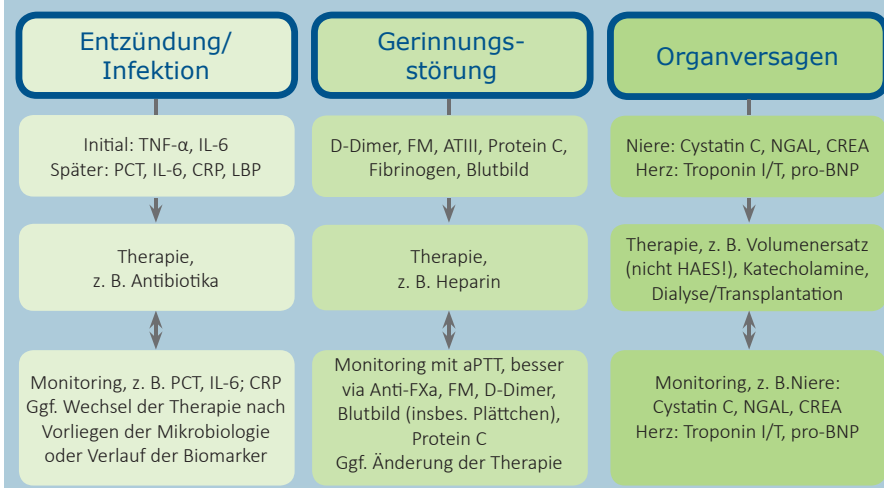
Die Sepsisbehandlung verursacht mit durchschnittlich 55.000 € pro Fall extrem hohe Kosten. Deshalb rechnen sich regelmäßige IL-6- oder PCT-Bestimmungen durchaus auch ökonomisch, da sie die Antibiotikatherapie und die Verweildauer zu senken helfen und den Outcome für die Patienten verbessern.

Herausfordernd bleibt aber weiterhin die Behandlung der schweren Sepsis. Nach der Einstellung von aktiviertem Protein C (Xigris®) zeichnet sich mit löslichem rekombinantem Thrombomodulin (TM) ein verbesserter Ansatz ab. 2013 publizierten zwei japanische Arbeitsgruppen positive Ergebnisse mit diesem Cofaktor der Protein-C-Aktivierung. In Japan ist das Präparat inzwischen zugelassen. 🌸



Dr. Hans-Jürgen Kolde  
Consulting Diagnostics, Biomedicine,  
Lifesciences, h.-j.kolde@t-online.de

**Was tun bei Verdacht auf Sepsis?**



Ein Verdacht auf Sepsis besteht vor allem auf Intensivstationen häufig. Zum Beweis sowie für die Verlaufskontrolle werden sehr verschiedenartige Tests benötigt, um das komplexe Krankheitsgeschehen abzubilden. Dieses lässt sich in drei essenzielle Bereiche gliedern: Infektion und Entzündung, Gerinnungsstörung und Organversagen. Die Grafik enthält unverbindliche Vorschläge ohne intensivmedizinische Basistests oder Keimnachweise. © H.-J. Kolde, 2013.

völlig ausreichend, aber erhöhte Werte sind mit Vorsicht zu interpretieren. Nimmt man laut Leitlinie eine Sepsishäufigkeit von etwa zehn Prozent im intensivmedizinischen Krankengut an, so muss man mit deutlich mehr Fehlalarmen als richtig positiven Ergebnissen rechnen. Viele Arbeiten empfehlen zur Steigerung der Aussagekraft die Kombination verschiedener Marker (zum Beispiel bei Neugeborenen IL-6, IL-8 und CRP) oder die flowcytometrische Bestimmung von mehreren Makrophagenmarkern wie CD 64 und HLA-DR.

proteasen und Abspaltung von Presepsin führt. Auch hier korreliert die Höhe des Spiegels mit der Schwere der Sepsis.

**Verlaufskontrolle und Prognose**

Ist die Sepsis durch den Erregernachweis gesichert bzw. durch Biomarker wahrscheinlich gemacht, dann gilt es im weiteren Verlauf, Störungen der Hämostase und Organschäden zu erkennen. Für die Gerinnungsdiagnostik sind vor allem Thrombozyten, Fibrinmonomere (FM) und D-Dimer zu empfehlen, ergänzend