

Laboratory parameters for the diagnosis and management of infections in an intensive care setting

C. Holtkamp¹ · T. Rahmel²



www.ai-online.info

► **Zitierweise:** Holtkamp C, Rahmel T: Laborchemische Parameter zur infektiologischen Diagnostik und Therapiesteuerung auf der Intensivstation. Anästh Intensivmed 2021;62:501–512.
DOI: 10.19224/ai2021.501

Laborchemische Parameter zur infektiologischen Diagnostik und Therapiesteuerung auf der Intensivstation

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anästhesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin & Schmerztherapie, Evangelische Kliniken Essen-Mitte (Direktor: Prof. Dr. H. Groeben)
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum (Direktor: Prof. Dr. M. Adamzik)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Infektion – Biomarker – Antibiotika – Sepsis

Keywords

Infection – Biomarkers – Antibiotics – Sepsis

Zusammenfassung

Die schnelle und sichere Diagnose einer Infektion bzw. einer Sepsis bleibt auch in der modernen Intensivmedizin eine der zentralen Herausforderungen. Laut der Surviving Sepsis Campaign und den aktuellen deutschen S3-Leitlinien sind die frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Sepsis von zentraler Bedeutung. Durch das Fehlen kausaler Therapieansätze ist, neben einer Fokussierung, vor allem die zeitgerechte Antibiotikatherapie wichtig, um die Prognose und die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu verbessern [1]. Die korrekte Diagnose einer Infektion und in der Folge die adäquate Steuerung (Beginn, Dosierung und Beendigung) der antiinfektiven Therapie sind daher weiterhin, insbesondere in der Intensivmedizin, wegweisende Herausforderungen. Herkömmliche Marker für Infektionen und Entzündungen wie das C-reaktive Protein, die Anzahl der weißen Blutkörperchen und das Procalcitonin im Serum wurden in den letzten Jahren auf ihre diagnostische Fähigkeit und Eignung zur Therapiesteuerung untersucht [2,3]. Hinzu kommen eine kaum noch zu überblickende Anzahl an neuen vielversprechenden „Infektions-Biomarkern“ wie zum Beispiel das Interleukin-6 [3]. So zeigt eine bereits im Jahr 2010 veröffentlichte umfassende Übersichtsarbeit zu Sepsis-Biomarkern mehr als 170 unterschiedliche Parameter mit einer potenziellen Eignung in der Infektionsdiagnostik oder der Therapiesteuerung [3]. Hinzu kommen komplexe

multimodale bzw. multiparametrische Ansätze [4], aber auch eine differenziertere Bewertung bekannter Parameter wie das Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis [5]. Der routinemäßige Einsatz einer Vielzahl dieser Parameter hat sich bisher in der täglichen Routine nicht durchgesetzt und wird hier daher nicht näher diskutiert. Der folgende Artikel soll eine praxisorientierte Übersicht über die aktuell routinemäßig zur Anwendung kommenden Infektions-Biomarker geben und dabei ihre Einsatzmöglichkeiten und Limitationen mit dem Focus auf das intensivmedizinische Setting darstellen.

Summary

Even today diagnosing infections and sepsis in a rapid and reliable fashion remains a crucial challenge in modern intensive care medicine. Both the Surviving Sepsis Campaign and the current German S3 guidelines assign a central role to early diagnosis and treatment of sepsis. The lack of any causal therapy makes timely antibiotic treatment, in addition to source control, a major factor in improving a patient's prognosis and probability of survival [1]. As such, correctly diagnosing infections and subsequently guiding (commencing, dosing, discontinuing) appropriate anti-infective treatment remain game-changing challenges, especially in an intensive care setting. Investigations have been undertaken in the last number of years to determine the diagnostic value of conventional markers of infection and inflammation such as C-reactive protein, leucocyte count and serum procalci-

tonin, and their suitability for guiding treatment [2,3]. That's in addition to an almost insurmountable number of promising new "infection biomarkers" such as interleukin-6 [3]. A comprehensive review of sepsis biomarkers published as far back as 2010 listed more than 170 different parameters which might show potential in diagnosing infections or guiding anti-infective treatment [3]. Furthermore, multimodal or multiparameter approaches [4], but also more sophisticated evaluations of conventional parameters such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio [5] may have their own potential. However, most of these parameters have not come to be a part of everyday clinical routine and will therefore not be discussed here in any detail. Focusing on an intensive care setting, this article aims to provide a practical overview of routinely utilised infection biomarkers, detailing their potential applications and limitations.

Einleitung

Der derzeitige Goldstandard für die Diagnose von Infektionen ist, neben der zumeist entscheidenden klinischen Symptomatik, nach wie vor der kulturelle Erregernachweis aus dem vermuteten infektiologischen Fokus und/oder der Blutkultur. Leider ist die erforderliche Zeit von 1 bis 5 Tagen für den mikrobiologischen Nachweis eine wichtige und immanente Limitation.

Im klinischen Alltag sollte die Wichtigkeit klinischer Infektions-Symptome (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Verwirrtheit, Tachykardie, Hypotonie und Tachypnoe) trotz der zumeist limitierten Spezifität nicht unterschätzt werden. Diese stellen zumeist die grundlegende Rationale für den Infektionsverdacht dar. Insbesondere eine veränderte Körpertemperatur (Hyper- oder Hypothermie) gehört zu den Kardinalsymptomen für das Vorliegen einer Infektion, deren besonderer Stellenwert auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur Sepsis nochmals hervorgehoben wird [6].

Es existieren zwar einfache und kostengünstige Verfahren in Form von **mikrobiologischen Direktfärbungen** (z. B. Gram-Färbung), die jedoch im klinischen Alltag leider nur wenig Berücksichtigung finden. Diese können jedoch vor allem bei der Punktion eines primär sterilen Mediums (z. B. Liquor) sehr hilfreich sein, um in kürzester Zeit (<1 Stunde) einen orientierenden ErregerNachweis zu ermöglichen.

Unabhängig hiervon wäre ein einfacher und schneller Infektionsnachweis basierend auf einem Biomarker sehr erstellenswert. Die ideale Situation wäre, das Blut des Patienten in kürzester Zeit (<1 Stunde) zu analysieren, um einen hoch-sensitiven und hoch-spezifischen Nachweis einer Infektion zu erhalten. Dieser sollte im Idealfall zusätzlich auch Rückschlüsse auf den auslösenden Erreger bieten.

Dieser **ideale infektiologische Biomarker** sollte folgenden Ansprüchen mit hoher Spezifität und Sensitivität (jeweils $\geq 90\%$) gerecht werden:

- Früherkennung einer Infektion
- Differentialdiagnose zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Ätiologie
- Differentialdiagnose zwischen bakterieller, viral, fungaler und parasitärer Genese
- Prognoseeinschätzung
- Lieferung von Informationen über das Ansprechen des Patienten auf die Therapie im klinischen Verlauf und gegebenenfalls Hilfe bei der Modulation der Therapiestrategie
- Anzeigen eines sicheren Zeitpunkts für das Beenden der antiinfektiven Therapie
- valide Aussagen zum Krankheitsverlauf durch eine klinisch nützliche Halbwertszeit
- leicht bestimmbar, reproduzierbar und schwer durch Störfaktoren beeinflussbar
- niedrige Kosten und trotzdem leicht zu quantifizieren.

Keiner der aktuell verfügbaren Biomarker kann unter den o. g. Gesichtspunkten als optimal oder ideal angesehen werden. Dies erklärt zumindest teilweise den

beeindruckenden Zuwachs an weiteren (jedoch ebenfalls sub-optimalen) neuen Biomarkern. Trotz ihrer unterschiedlichen Eigenschaften haben sich in den letzten Jahren vor allem die **Leukozytenzahl** (white blood cells, WBC), das **C-reaktive Protein** (CRP), das etwas neuere **Interleukin-6** (IL-6) und das **Procalcitonin** (PCT) als infektiologische Biomarker in der klinischen Routine etabliert, mit jeweils unterschiedlichen Stärken und Schwächen. So erlauben zum Beispiel das Akute-Phase-Protein CRP und die WBC zumeist die sensitive Detektion von entzündlichen Prozessen, wobei diese aber gleichzeitig eine sehr geringe Spezifität für eine infektiöse Genese besitzen, welches eine hohe Rate an falsch positiven Werten impliziert. Demgegenüber kann zum Beispiel das Procalcitonin eine bessere Spezifität für die Identifikation von bakteriellen Infektionen vorweisen. Trotz aller Limitationen, die im Folgenden ausführlich dargestellt werden, können diese Biomarker helfen, die Diagnose und Therapieentscheidung zu unterstützen (Tab. 1). Daher findet zum Beispiel das PCT in aktuellen Sepsis-Leitlinien oder den Leitlinien zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie des Erwachsenen entsprechende Berücksichtigung [6,7].

Es muss jedoch nochmals betont werden, dass alle in der Infektionsdiagnostik und zur Therapiesteuerung verwendeten Biomarker **keine ausreichende Sensitivität und Spezifität** (im Unterschied z. B. zum Troponin-Wert beim Herzinfarkt) besitzen, sodass keine direkte Entscheidungsfindung bzw. Therapieentscheidung allein basierend auf dem Biomarker möglich ist. Die bisher verfügbaren infektiologischen Marker weisen für eine direkte Entscheidungsfindung allesamt eine **zu hohe Unsicherheit** auf (= **unvollkommene Biomarker**), was zur Folge hat, dass sie nur in **Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik** eingesetzt werden sollten.

Die Verwendung von unvollkommenen Biomarkern mit den jeweils immanenten Limitationen (suboptimale Sensitivität und Spezifität) erfordert, dass diese in den klinischen Kontext

implementiert werden müssen. Dies bedeutet, dass die Diagnose und Therapiesteuerung einer Infektion nicht allein auf veränderten Biomarkern basieren darf, sondern dass diese immer begleitend in eine sorgfältige medizinische Anamneseerhebung und

die vollständige klinisch-objektive Untersuchung integriert werden müssen.

Die unvollkommenen Biomarker mit einer Sensitivität und Spezifität von unter 90 % können uns im klinischen

Tabelle 1

In der klinischen Routine eingesetzte Biomarker zur Infektionsdiagnostik und Therapiesteuerung.

	Spezifität für Infektion	Sensitivität für Infektion	Klinische Anwendung	
			Vorteile	Nachteile
Leukozyten	-	+	kostengünstige Messung gute Sensitivität	unzureichende Spezifität (häufig infektions-unabhängige Veränderungen)
C-reaktives Protein	-	++	kostengünstige Messung hohe Sensitivität	insuffiziente Korrelation mit dem Schweregrad unzureichende Spezifität (infektions-unabhängige Erhöhung)
Procalcitonin	+++	+/-	hohe Spezifität für bakterielle Infektionen gute Korrelation mit Schweregrad schnelle Induktion (< 12 h) hohe Biostabilität	schlechte Aussagekraft bei bestimmten Infektionen (z. B. Neutropenie oder Endokarditis) keine Rückschlüsse auf Infektionsfocus kostenintensive Messung
Interleukin-6	+/-	+++	suffiziente Korrelation mit dem Schweregrad sehr gute Sensitivität sehr rasche Induktion	sehr kurze Halbwertszeit/geringe Biostabilität geringe Spezifität hohe Kosten

Abbildung 1



Darstellung der klinischen Entscheidungsfindung. Am rechten und linken Rand sind jeweils Situationen abgebildet, in denen allein basierend auf der klinischen Situation eine sichere Entscheidung ableitbar ist und das Hinzuziehen eines Biomarkers keinen Zusatznutzen besitzt (blau). Im Mittelteil sind Situationen repräsentiert, in denen allein basierend auf den klinischen Parametern keine sichere Entscheidungsfindung möglich ist (gelb). Hier können die verfügbaren Biomarker einen relevanten Zusatznutzen bieten.

Alltag jedoch trotzdem dabei helfen, die Menge an Bewertungs- bzw. Entscheidungsfehlern zu verringern. Hierbei sind vor allem Situationen gemeint, in denen keine sicheren Entscheidungen anhand der klinischen Untersuchung oder der Anamneseerhebung möglich sind. In dieser Grauzone der klinischen Entscheidungsfindung kann auch das Hinzuziehen eines unvollkommenen Biomarkers dabei helfen, diese in die richtige Richtung zu lenken, was in Abbildung 1 illustriert wird.

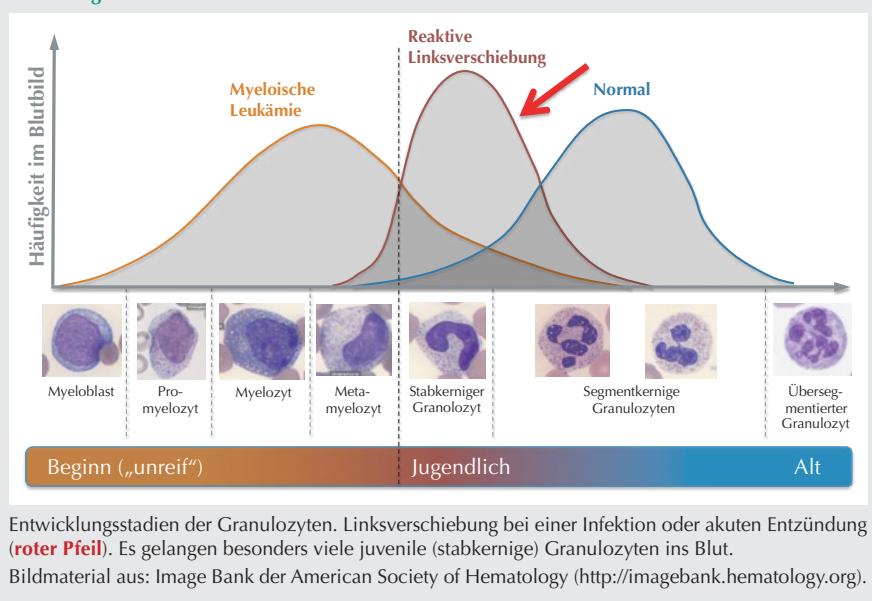
Die in Abbildung 1 skizzierten Entscheidungen fokussieren vor allem auf zwei klinisch relevante Fragestellungen:

1. Liegt eine Infektion vor – soll also eine Antibiotikatherapie begonnen werden?
2. Wurde die Infektion ausreichend lange mit Antibiotika behandelt – kann die Antibiotikatherapie also beendet werden?

Diese beiden Fragestellungen werden im Folgenden zu den vier vorgenannten Biomarkern (WBC, CRP, PCT, IL-6) differenziert dargestellt und anhand der aktuellen Literatur diskutiert.

Leukozyten

Die WBC sind Träger der unspezifischen (Granulozyten, Monozyten) und der spezifischen (Lymphozyten) Immunabwehr. Im Allgemeinen zeigen akute Infektionen häufig nacheinander eine neutrophile Startphase, gefolgt von einer monozytären Überwindungsphase und anschließend einer lymphozytären-eosinophilen Heilphase. Insbesondere bei einer bakteriellen Infektion kommt es vor allem initial zu einer Erhöhung der Gesamtzahl an neutrophilen Granulozyten (sog. **Neutrophilie**), wobei auch der Anteil an jungen neutrophilen Granulozyten gleichzeitig zunimmt. Im Normalfall macht die **juvenile Form** (stabkernige Granulozyten) rund 3–5 % der gesamten neutrophilen Granulozyten aus. Wenn der Anteil der **stabkernigen Granulozyten** deutlich höher liegt, kann dieses auf eine bakterielle Infektion, aber auch auf eine infektionsunabhängige Entzündung oder Stress hindeuten [8].

Abbildung 2

Diese Veränderungen werden auch als **reaktive Linksverschiebung** bezeichnet (Abb. 2). Diese muss von der pathologischen Linksverschiebung meist aufgrund einer myeloischen Leukämie unterscheiden werden, die durch das vermehrte Vorliegen unreifer Entwicklungsstadien (z. B. von Myeloblasten oder Myelozysten) gekennzeichnet ist (Abb. 2).

Vor allem bei bakteriellen Infektionen wird die Produktion von neutrophilen Granulozyten erheblich hochreguliert, sodass diese zumeist das Differentialblutbild recht deutlich dominieren. Im Gegensatz hierzu ist eine Virusinfektion häufig durch eine anteilige Vermehrung von Lymphozyten und weniger durch den Anstieg der neutrophilen Granulozyten charakterisiert.

Daher hat sich neben der im Allgemeinen hilfreichen Linksverschiebung auch die Verwendung des **Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnisses** (NLCR) als Infektionsmarker etabliert. So steigt die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion bei einer hohen NLCR, wobei eine niedrige NLCR mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine virale Infektion assoziiert ist. In einer aktuellen

Studie konnte ein Cut-off von 6,2 für die NLCR mit einer Sensitivität von 91 % und einer Spezifität von 96 % eine bakterielle Infektion vorhersagen [9]. Für den klinischen Alltag lässt sich hieraus ableiten, dass bei einer $\text{NLCR} \leq 6$ auch die Rationale für eine virale Infektion mit evaluiert werden sollte, wobei bei einer $\text{NLCR} > 6$ eine virale Infektion eher keine Rationale darstellt. Die NLCR scheint sich darüber hinaus auch als Prädiktor für eine Bakterämie zu eignen. So konnte die Studie von Loonen [10] bei einer $\text{NLCR} \geq 10$ eine Bakterämie mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 51 % vorhersagen.

Unabhängig von der NLCR ist eine darüberhinausgehende differenzierte Beurteilung des Differentialblutbildes zumeist sehr aufschlussreich. So scheint zum Beispiel eine **sekundär auftretende Lymphopenie** ($\leq 0,9 \times 10^3$ Lymphozyten/ μl) v. a. im intensivmedizinischen Behandlungsumfeld nach einer initial hyperinflammatorischen Phase ein wichtiger Risikofaktor für **ICU-assoziierte opportunistische Infektionen** zu sein. So finden wir bei diesen Patienten eine deutlich höhere Auftretenswahrscheinlichkeit für virale Reaktivierungen (z. B. des CMV-Virus oder des Herpes-Virus) und fungale Infektionen [11]. Auch die

auffällige Verschiebung innerhalb der Granulozytenpopulation kann differentialdiagnostisch aufschlussreich sein. Bei einer auffälligen Vermehrung der eosinophilen Granulozyten (Eosinophilie) stellt zum Beispiel eine allergische Reaktion eine wichtige Rationale für die Ursache der Entzündungsreaktion dar und bei einer **Basophilie** sollte auch an eine **parasitäre Infektion** gedacht werden. Somit kann bei einer erneuten klinischen Verschlechterung des Patienten, trotz breiter antibiotischer Therapie, das Differentialblutbild helfen, auf die häufig verkannten Situationen aufmerksam zu machen.

Es bleibt festzuhalten, dass die Sensitivität und Spezifität der WBC im Allgemeinen unzureichend für die Infektionsdiagnose und die Therapiesteuerung sind. Daher hat der Stellenwert der Leukozyten, trotz der oben beschriebenen hilfreichen Informationen, insbesondere bei einer routinemäßigen Bestimmung des PCT, an Bedeutung verloren. Trotzdem sollte man die Leukozyten und das Differentialblutbild, zumal diese häufig routinemäßig bei schweren Infektionen mitbestimmt werden, in den Evaluationsprozess mit einbeziehen.

Im Rahmen der infektiologischen Diagnostik sollte ein Differentialblutbild angefertigt werden, um neben dem Hinweis auf eine reaktive Linksverschiebung auch ein erhöhtes Risiko für virale und/oder fungale Infektionen zu stratifizieren. Zusätzlich bieten sich weitere differentialdiagnostische Hinweise auf alternative Ursachen, wie eine allergische Reaktion oder eine parasitäre Infektion.

C-reaktives Protein (CRP)

CRP ist das erste **Akute-Phase-Protein**, das 1930 initial als Test zur Detektion einer Pneumokokken-Pneumonie beschrieben wurde und nach seiner Fähigkeit zur Präzipitation des C-Polysaccharids bei Pneumokokken benannt ist. Das CRP wird in Hepatozyten der Leber vor allem durch die Stimulation von Inter-

leukin-6 synthetisiert und freigesetzt. Hierdurch ist das CRP sehr sensitiv für eine **systemische Inflammation** sowie eine **Gewebeschädigung**. CRP wird ca. 4–6 Stunden nach dem auslösenden Stimulus (z. B. Beginn der Infektion) produziert. Es verdoppelt seine Konzentration im Blutkreislauf innerhalb von 8 Stunden und erreicht seinen Höhepunkt in 36–50 Stunden [12]. Der Normalwert für Plasma-CRP liegt bei <1 mg/dl, während er bei akuten schweren Infektionen auf bis zu 50 mg/dl und mehr ansteigen kann. Allerdings sind aufgrund von Polymorphismen (z. B. im CRP-Gen selbst) erhebliche interindividuelle Unterschiede in der CRP-Konzentration zu erwarten, sodass dieser nur unzureichend mit der Erkrankungsschwere korreliert [3].

Das CRP gehört zur Gruppe der **Pentraxine**, einer hochkonservierten Familie von Pentamerproteinen [13]. Die biologische Rolle des CRP besteht vor allem in der **Aktivierung des Komplementsystems** und anderer inflammatorischer Prozesse [14]. Eine wesentliche Funktion

von CRP ist seine Funktion als löslicher **Pathogen-Recognition-Receptor** (PRR), der insbesondere an Phosphocholine der bakteriellen Zellwand, aber auch an Phosphocholine in der Zellmembran von geschädigten Zellen bindet. Das wirtseigene Phosphocholin wird nach einem Zellschaden für das Immunsystem detektierbar. Daher sind nicht-infektiös geschädigte Zellen oder virusinfizierte Zellen Angriffspunkte für das CRP. Diese Bindung (sog. Opsonierung) von CRP an Phosphocholin vermittelt wiederum eine Komplementaktivierung, die eine über den Fc-Rezeptor getriggerte Phagozytose induziert (Abb. 3). Daher fungiert das CRP nicht nur als Entzündungsmediator, sondern ist auch aktiv an der Keimelemination beteiligt [13,14]. Ein Mangel an CRP manifestiert sich unter anderem in einer deutlich erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Pneumokokken-Infektionen, wie es am Beispiel von CRP-Knockout-Mäusen gezeigt werden konnte [15]. Das CRP besitzt somit eine Schlüsselrolle in der akuten Inflammationsreaktion und ist weitreichend in den Kaskaden der

Immunabwehr involviert. Es bleibt aber festzuhalten, dass der CRP-Anstieg unspezifisch ist, also auch bei nicht-infektiösen Erkrankungen durch die Interaktion mit geschädigten Zellen wie Autoimmunerkrankungen, einem akuten Koronarsyndrom, Ischämie-Reperfusion, rheumatischen Erkrankungen, bösartigen Tumoren und nach Traumata oder chirurgischen Eingriffen zu beobachten ist [16].

Im klinischen Alltag ist das CRP aktuell der wohl am häufigsten verwendete Biomarker, um die Anwesenheit und Ausprägung einer Infektion zu bestimmen. Grundlage für die weite Verbreitung des CRP im klinischen Setting war die Einführung hochsensitiver automatisierter Testmethoden, bei nur moderaten Kosten im Vergleich zu den anderen verfügbaren Markern. Jedoch sind erhöhte CRP-Konzentrationen, wie bereits zuvor erwähnt, bei einer Vielzahl von nicht-infektiösen Erkrankungen nachweisbar, sodass die Spezifität dieses Biomarkers für eine Infektion gering ist. Daher scheint eine sinnvolle Therapieentscheidung bezüglich des Beginns einer Antibiotikatherapie basierend auf einer Erhöhung des CRP problematisch. Darüber hinaus steigt die CRP-Konzentration zwar schnell an, erreicht aber im Vergleich zu Zytokinen (z. B. IL-6) und zum PCT erst relativ spät (nach über 24 Stunden) ein Maximum (Abb. 4) [17]. Daher ist das CRP meist über einen Zeitraum von mehreren Tagen erhöht, auch wenn der Fokus der Infektion schon längst aufgelöst wurde und formal keine Therapieindikation mehr besteht [17].

Die Bedeutung von CRP zur Diagnose akuter Infektionen bei kritisch kranken Patienten ist, wie bereits erwähnt, umstritten [18]. So variiert die Sensitivität und Spezifität des CRP bei der Infektionsdiagnostik erheblich zwischen einzelnen Studien [18].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CRP-Werte keine sichere Unterscheidung zwischen Sepsis bzw. schweren Infektionen und einer systemischen Inflammation nicht-infektiöser Natur bzw. einer akuten Or-

Abbildung 3

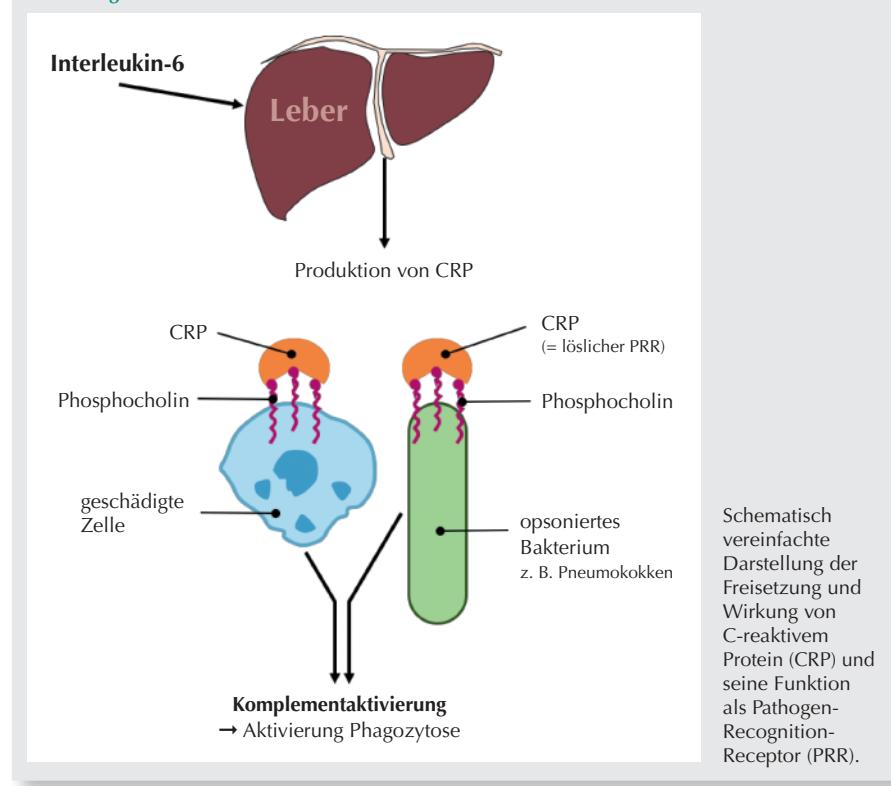
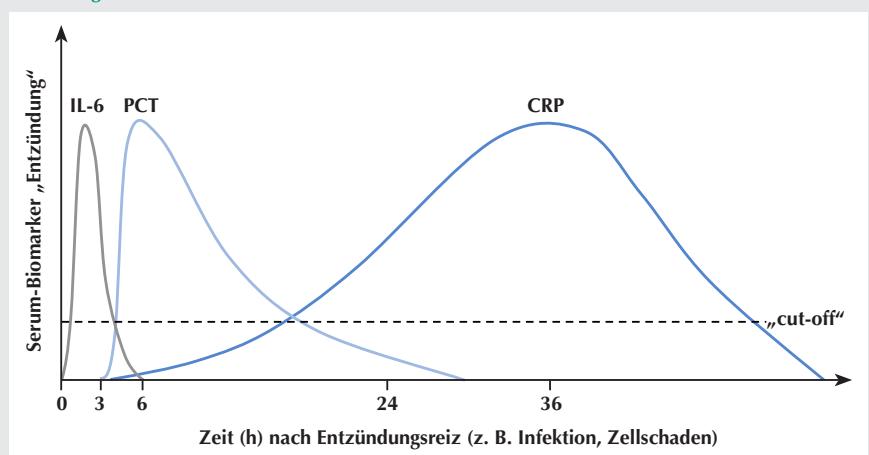


Abbildung 4

Schematisierte Darstellung der Kinetik verschiedener Biomarker: C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT).

ganschädigung zulassen, welches seine Eignung als Biomarker zum Infektionsnachweis potenziell limitiert.

Trotz der oben erwähnten Limitationen zeigten jedoch mehrere Studien, dass auch das CRP im klinischen Setting die Einschätzung des Schweregrads der Infektion und des Ausmaßes der Entzündung unterstützt [19] und eine Prognoseeinschätzung ermöglicht [20]. Auch ein Cochrane Review zeigte für die nicht-intensivmedizinische Anwendung eine verringerte Verschreibung von Antibiotika durch Verwendung von CRP-Algorithmen [21]. Aber auch im intensivmedizinischen Setting zeigen einzelne Arbeiten, dass das CRP sinnvoll zur Unterstützung der Diagnostik und Therapiesteuerung eingesetzt werden kann [22,23]. In der Gesamtschau muss man festhalten, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine sichere Evidenz existiert, dass das CRP den anderen Biomarkern unterlegen ist. In diesem Kontext zeigt sich das CRP in der aktuellen prospektiven CAPTAIN-Studie zur Diskriminierung zwischen (nicht-infektiösem) SIRS und Sepsis allen anderen Biomarkern nicht unterlegen [24]. Insbesondere **Trendveränderungen in der CRP-Kinetik** scheinen eine hohe diagnostische Treffsicherheit zu haben [25]. So kann ein

Wiederanstieg des CRP ab dem 3. postoperativen Tag oder nach (mutmaßlicher) Sanierung des Infektionsfokus auf eine akute (häufig infektiologische) Problematik hinweisen, die aber gegen wichtige nicht-infektiologische Differentialdiagnosen abgeklärt werden muss [26]. Als infektiologische Rationale kann ein Wiederanstieg oder eine Stagnation erhöhter CRP-Konzentrationen mit einer **chirurgischen Komplikation** (z. B. Abszessbildung, Anastomoseninsuffizienz etc.) oder einer **inadäquaten antibiotischen Behandlung** assoziiert sein. Somit kann das CRP eine große Hilfe zum Beispiel bei der Detektion von relevanten (infektiologischen und nicht-infektiologischen) postoperativen Komplikationen und möglicherweise auch zur Therapiesteuerung darstellen. Darüber hinaus scheint die Kombination des CRP vor allem mit klinischen Infektionszeichen wie Fieber, Tachykardie oder Tachypnoe die Spezifität der Infektionsdiagnostik relevant zu steigern [18]. Die hier aufgelisteten theoretischen Grundlagen der CRP-Diagnostik werden von dem folgenden Fallbeispiel untermauert.

Fallbeispiel: Postoperativ isolierter CRP-Anstieg

Bei einer 50-jährigen Patientin kommt es, nach einem initial unauffälligen Verlauf nach laparoskopischer Sig-

maresektion, am 4. postoperativen Tag neben Fieber, vermehrter Dyspnoe und einer zunehmenden hämodynamischen Instabilität zu einem isolierten CRP-Anstieg von 6 mg/dl am Vortag auf 48 mg/dl (PCT und Leukozyten sind weiter unverändert). Im oben geschilderten Szenario stellt sich natürlich zunächst die Frage nach den möglichen Differentialdiagnosen des CRP-Anstiegs. Zuerst muss festgehalten werden, dass wir den Befund als klinisch relevant betrachten, da dieser von einer objektivierbaren Zustandsverschlechterung des Patienten begleitet ist. Bei einem CRP-Anstieg kommen diverse infektiologische Auslöser (z. B. katheterassoziierte Infektion, Abszess, Wundinfektion, Anastomoseninsuffizienz, Pilzinfektion) in Frage. Allerdings ergibt die differentialdiagnostische Abklärung keinen Anhalt für eine akute infektiologische Problematik. Da ein CRP-Anstieg keine besonders hohe Spezifität für eine Infektion besitzt, müssen jedoch auch nicht-infektiöse Ursachen, wie z. B. eine Lungenembolie, in Betracht gezogen werden. Eine entsprechend durchgeführte CT-Pulmonalisangiographie zeigt darauf einen größeren Verschluss im Stromgebiet der A. pulmonalis dextra, welche die Ursache für die CRP-Erhöhung und die klinische Symptomatik darstellt.

Das CRP ist der am häufigsten verwandte Biomarker zum Nachweis einer Entzündungsreaktion. Als spezifischer Infektions- bzw. Sepsismarker auf der Intensivstation spielen einzelne isolierte CRP-Werte eine untergeordnete Rolle. Trendveränderungen der CRP-Werte und die Nutzung in Kombination mit klinischen Infektionszeichen scheinen jedoch eine deutlich höhere diagnostische Treffsicherheit zu besitzen. In der Gesamtschau der aktuellen Literatur ist das CRP trotz seiner unzureichenden Spezifität gegenüber den anderen Biomarkern nicht a priori unterlegen. Allerdings sollten insbesondere bei einem isolierten CRP-

Anstieg auch nicht-infektiologische Ursachen in der differentialdiagnostischen Abklärung berücksichtigt werden.

Procalcitonin (PCT)

Das PCT ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das den Vorfänger für das Hormon **Calcitonin** darstellt. Auch wenn Calcitonin relevanten Einfluss auf die Regulation des Calciumstoffwechsels ausübt, hat das PCT selbst **keine Calcium-regulierende Funktion**. PCT wird unter Normalbedingungen nur in den neuroendokrinen C-Zellen der Schilddrüse in relevanten Mengen produziert und die Expression in den anderen Zellen regulatorisch unterdrückt. PCT wird folgend enzymatisch in den neuroendokrinen C-Zellen der Schilddrüse zu Calcitonin gespalten und in sekretorischen Granula gespeichert. Bei Infektionen wird die allgemeine Repression des Calcitonin-Gens aufgehoben und PCT nun auch in **parenchymatösen Organen** wie Leber, Niere, Fettgewebe und Muskel und anderen differenzierten Zellen des Körpers vermehrt gebildet. Das in parenchymatösen Organen gebildete PCT wird folgend ins Blut ausgeschüttet, welches zu einem raschen Anstieg der PCT-Konzentration im Blut führt. Dabei steigt die PCT-Konzentration um ein Vielfaches gegenüber seinem Normalwert an. Eine Spaltung des extrathyreoidal gebildeten Procalcitonin (zu Calcitonin) findet nicht statt, sodass auch keine relevanten Effekte auf den Calcium-Stoffwechsel hervorgerufen werden.

Zur Procalcitonin-Bestimmung werden nur wenige Milliliter Serum, Heparin- oder EDTA-Plasma benötigt. Die Proben sind bei Raumtemperatur über einige Stunden stabil (die meisten Labors empfehlen jedoch Transportwege von unter 4 Stunden). Aus gekühlten Proben (4 °C) lässt sich der Wert auch nach einigen Tagen noch problemlos nachbestimmen. Somit erfüllt dieser Biomarker viele wichtige Voraussetzungen für den breiten Einsatz in der Klinik. Dennoch sind die technischen Voraussetzungen für den Test noch relativ aufwendig und auch die Testkosten nicht günstig. Aus diesen

Gründen werden PCT-Bestimmungen nicht bei allen Krankenhäusern routinemäßig vorgehalten.

Der PCT-Spiegel im Blut steigt vor allem bei einer **bakteriellen Infektion** und korreliert gleichzeitig mit dem **Schweregrad und der Letalität**. Spannenderweise wird die PCT-Bildung bei viralen Infekten durch Interferon-Gamma supprimiert. Somit kann PCT als relativ spezifischer diagnostischer und prognostischer Marker für bakterielle Infektionen verwendet werden. Ein weiterer Vorteil von Procalcitonin gegenüber dem CRP ist auch, dass Procalcitonin durch eine **Steroidtherapie** nicht beeinflusst wird. Diese Faktoren erklären die bessere Spezifität von Procalcitonin für eine bakterielle Infektion gegenüber den anderen verfügbaren Biomarkern. Die Wertigkeit des PCT zur Infektionsdiagnostik ist jedoch nicht für jede Infektion gleich. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der aktuellen Evidenz des Procalcitonin zu verschiedenen klinischen Situationen bzw. bei verschiedenen Infektionen.

Der potenziell größte klinische Nutzen besteht beim PCT darin, dass dieser Biomarker eine frühzeitigere und objektivierbare Entscheidung bezüglich des Beginns und Endes einer Antibiotikatherapie unterstützen kann. Bei klinischem Ansprechen des Patienten auf die aktuelle Antibiotikatherapie fallen die PCT-Werte rasch ab. Daher ist das PCT ein interessanter Marker zur **Steuerung der Antibiotikatherapie**. Während Richtlinien häufig eine fixe Therapiedauer vorschlagen, erlaubt die Steuerung anhand der Procalcitonin-Werte eine **individuelle Anpassung der Therapiedauer** an den Verlauf des Patienten. Dieses stellt insbesondere im Rahmen der antiinfektiven Therapie in der Intensivmedizin eine sinnvolle Unterstützungsmöglichkeit dar. Gesucht ist seit langem eine zuverlässige Methode, die unnötige Antibiotikatherapien und die daraus resultierenden Nebenwirkungen und Resistenzen vermindert und die Therapiedauer verkürzen kann. In einer randomisierten Studie bei Patienten mit

Tabelle 2

Zusammenfassung der aktuellen Evidenzlage bezüglich PCT-Algorithmen zur Diagnose bei Infektionen (modifiziert nach [27]).

Inifikationsart	Einsatzbereich	PCT-Cut-off (pg/l)	Evidenz
Pneumonie	Schweregrad und Indikation zur Antibiotikatherapie	0,25–0,5	+++
Sepsis/septischer Schock	Sepsis vs. SIRS	0,5–1,0	+++
Meningitis	Abklärung infektiöse Genese	0,5	+++
Obere Atemwegsinfektion	viral vs. bakteriell	0,1	+++
Akute Bronchitis	Rationale für Antibiotikatherapie	0,1–0,25	++
Exazerbierte COPD	Infektions-getriggert	0,1–0,25	++
Abdominelle Infektionen	Ausschuss Nekrosen/Ischämie	0,25	++
Harnwegsinfektionen	Schweregrad und Indikation zur Antibiotikatherapie	0,25	++
Blutstrominfektionen	Differenzierung Bakteriämie vs. Kontamination	0,1–0,25	++
Postoperative Infektionen	V. a. bei fehlendem Abfall oder Wiederanstieg postoperativ	Kinetik	+/++
Endokarditis	V. a. akute infektiöse Endokarditis	> 2,0	+
Appendizitis	%	0,25	+
Arthritis	Differenzierung septische vs. nicht-infektiöse Arthritis	0,1–0,25	+
Neutropenie	Abschätzung eines bakteriellen Infektionsrisiko	unklar	-

ambulant erworbener Pneumonie konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Antibiotikatherapie unter Verwendung eines PCT-gesteuerten Algorithmus von 13 auf 6 Tage gesenkt werden konnte, ohne das Behandlungsergebnis zu gefährden [28]. Die ProHOSP-Studie konnte 2009 diese Ergebnisse bestätigen [29]: Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege wiesen bei gleichem Heilungsergebnis eine signifikante Reduktion des Antibiotika-verbrauchs sowie der antibiotikaassoziierten Nebenwirkungen in der PCT-geleiteten Therapiegruppe auf [29]. Besonders interessant sind die Ergebnisse aus der folgenden ProREAL-Studie [30], die sich der ProHOSP-Studie anschloss. Aus den Daten der ProREAL-Studie lässt sich ableiten, dass auch der Schulungsstatus bzw. die Erfahrung der Ärzte entscheidend ist, um PCT-Algorithmen sinnvoll und erfolgreich in der Klinik anwenden zu können. Erfreulicherweise konnte dieser positive Schulungseffekt auch mit einer Latenz von mehr als einem Jahr in den beteiligten Zentren beobachtet werden.

Natürlich sind solchen **Deeskalationsalgorithmen** theoretische Grenzen gesetzt. Dies wurde durch die kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie aufgezeigt [31]. In dieser Studie wurde erneut der Einfluss von PCT-Algorithmen auf die Dauer der Antibiotikabehandlung bei unteren Atemwegsinfektionen untersucht. Im Gegensatz zu den vielen anderen positiven Studien konnte in dieser Untersuchung die Dauer der Antibiotikatherapie durch PCT-Algorithmen nicht verkürzt werden. Auf den ersten Blick verwundert dies doch sehr und stellt die Ergebnisse der anderen Arbeiten in Frage. Wie so oft findet man auch hier die Erklärung im Detail. Bei der korrekten Interpretation der zitierten Arbeit [31] muss berücksichtigt werden, dass die durchschnittliche Antibiotikabehandlungsdauer der zugrundeliegenden Pneumonie auch in der Kontrollgruppe (also ohne PCT) im Mittel nur beeindruckende 4 Tage betrug [31]. Als Resümee kann man also festhalten, dass eine PCT-Bestimmung nicht zwingend notwendig ist, wenn man ein exzellentes Antibiotic Stewardship (ABS) in der Klinik etabliert hat, welches auch

ohne Biomarker-Unterstützung ein sehr frühzeitiges Ende der Antibiotikatherapie erlaubt.

Auch bei septischen Patienten auf der Intensivstation fand man in randomisierten Studien valide Evidenz zur PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie. Besonders in der Studie von De Jong et al. aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, dass eine PCT-gesteuerte antibiotische Therapie eine kürzere Therapiedauer nach sich zieht. Folglich wurden weniger Antibiotika verbraucht, welches sogar mit einem Überlebensvorteil für die Patienten assoziiert war [32]. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden 4.507 Patienten auf verschiedenen Intensivstationen in den Niederlanden eingeschlossen. Die Interventionsgruppe wurde anhand einer PCT-gesteuerten antibiotischen Therapie und die Kontrollgruppe nach den lokalen Antibiotika-Leitlinien behandelt. Bei der PCT-Steuerung wurde die Therapie gestoppt, wenn ein PCT-Wert von $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$ erreicht oder sobald der Wert um $\geq 80\%$ vom Maximalwert gesunken war. Durch diese PCT-gesteuerte Therapie konnte der Antibiotikaverbrauch vermindert und gleichzeitig auch die Letalitätsrate um ca. 25 % gesenkt werden. Verschiedene Metaanalysen haben seither diese Effekte übergreifend für mehrere Studien für den Intensivpatienten analysiert. Diese finden ebenfalls eine **signifikante Reduktion der Dauer der Antibiotikatherapie** und zum Teil auch eine positive Beeinflussung der Letalität durch Messung und Anwendung des PCT in der Klinik [33,34]. Es bleibt jedoch kritisch anzumerken, dass diese Vorteile nicht vorbehaltlos von allen Arbeiten (insbesondere bezüglich Letalität) nachgewiesen werden können [35], welches vor allem auf die zum Teil sehr unterschiedlichen PCT-Entscheidungsalgorithmen zurückzuführen ist. Eine kürzlich in der Zeitschrift Chest veröffentlichte Metaanalyse kann zumindest vorläufig für etwas mehr Klarheit sorgen [33]. Besonderheit dieser Metaanalyse ist, dass zuvor vernachlässigte Störfaktoren (z. B. Verwendung von Antibiotic-Stewardship-Programmen, gleichzeitige Verwendung anderer Biomarker wie CRP, Einhaltung des Studienprotokolls) in der statistischen

Auswertung berücksichtigt wurden. Auch diese Metaanalyse zeigt eindrücklich, dass eine PCT-gesteuerte Deeskalation das Absetzen von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten unterstützt. Auch wenn in der letztgenannten Metaanalyse nunmehr ein Überlebensvorteil durch die Nutzung von PCT-Algorithmen bestätigt wird, bleibt festzuhalten, dass diese nur mit einem schwachen Evidenzgrad versehen sind. Nichtsdestotrotz, angesichts der weltweit unaufhaltsam wachsenden Rate von multiresistenten Erregern und Clostridiooides-difficile-Infektionen sowie der derzeit knappen Antibiotika-Neuentwicklungs-Pipeline muss der unnötige und übermäßige Einsatz von Antibiotika zwingend vermieden werden. Hierbei darf angenommen werden, dass die Anwendung von PCT-Algorithmen eine Überbeanspruchung von Antibiotika reduziert. In diversen Arbeiten kann zusätzlich eine Reduktion der Nebenwirkungen einer Antibiotikatherapie festgestellt und hierdurch zum Teil eine Verbesserung des Outcomes der Patienten erzielt werden. Dieses zeigt sich vor allem, wenn PCT-Messungen im Verlauf wiederholt eingesetzt werden. Voraussetzung ist natürlich das tiefgreifende Verständnis der Stärken und Schwächen dieses Biomarkers und die sinnvolle Implementierung in die klinischen Handlungsabläufe bzw. ABS-Programme.

Bei der Anwendung von PCT-Algorithmen auf der Intensivstation scheinen der richtige Umgang mit den PCT-Werten und deren korrekte Interpretation entscheidend. Ein positiver Effekt auf die Letalität und eine Verminderung der Dauer der Antibiotikatherapie war vor allem dann vorhanden, wenn PCT als Verlaufswert eingesetzt und insbesondere zum Absetzen der Antibiotikatherapie genutzt wurde. Vor allem hier, also dem frühzeitigen Stoppen der Antibiotikatherapie, liegt auch vor dem Hintergrund der umfangreichen Literatur zum Einsatz des PCT die zentrale Stärke im Einsatzbereich der Intensivstation.

Dennoch hat auch PCT-orientiertes Handeln spezifische Limitationen im klinischen Alltag. Erhöhte Procalcitonin-Werte ohne Infektion können bei Tumoren (z. B. ektopische Produktion beim Bronchialkarzinom), nach schweren Operationen oder nach Verbrennungen vorkommen. Geringe Procalcitonin-Werte trotz Infektion sieht man vor allem bei milden respiratorischen Infektionen mit **atypischen Erregern** (z. B. Mykoplasmiden oder Chlamydien) und bei streng lokalisierten bzw. subakuten Infektionen (Abszess oder Pleuraempyem bzw. Endokarditis). Auch eine **Nierenfunktionseinschränkung** mit einer verminderten renalen Clearance ist ein relevanter Störfaktor für erhöhte PCT-Werte, die sich über einen verzögerten Abbau des PCT erklärt [36]. So kommt es bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min zu einer Zunahme der Halbwertzeit von 24 Stunden auf 40 Stunden. Im Gegensatz hierzu kommt es bei **extrakorporalen Nierenersatzverfahren** durch Filtration und Absorption an die Filter-/Dialysemembran zu einer artifiziellen Minderung der Serum-PCT-Spiegel. Dieses kann dazu führen, dass bei einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz das Procalcitonin für die Diagnose einer bakteriellen Infektion nicht mehr sinnvoll verwendet werden kann [37]. In der Gesamtschau lässt sich festhalten, dass auch das Procalcitonin zusammen mit einer präzisen Anamnese und klinischen Untersuchung interpretiert werden muss.

Fallbeispiel: Absetzen der Antibiotikatherapie bei Pneumonie

Ein 75-jähriger Patient mit vorbekannter COPD wird vom Rettungsdienst mit Fieber, Dyspnoe, produktivem Husten und einem reduzierten Allgemeinzustand in der Notaufnahme vorgestellt. Bei einem positiven quickSOFA-Score wird die Verdachtsdiagnose einer Sepsis gestellt und der Patient sofort auf die Intensivstation verlegt. Eine Pneumonie als infektiologischer Focus wird nach einer Röntgenuntersuchung des Thorax und Sputumdiagnostik bestätigt. Bei fehlendem spezifischen Erregernach-

weis wird eine Antibiotikatherapie unmittelbar nach der Abnahme der Blutkulturen mit Piperacillin/Tazobactam (+ Makrolid für 3 Tage) initiiert. Im Aufnahmeharbor zeigt sich ein PCT-Wert von 6 µg/l im Serum. Darunter kommt es bis zum Tag 6 zu einer vollständigen klinischen Remission und einem PCT-Wert von 0,56 µg/l im Serum. Nun stellt sich die Frage, ob die Antibiose bereits abgesetzt werden kann. Entscheidungshilfe kann hier das PCT sein (Abb. 5). Bei einem Abfall des PCT um ≥ 90 % vom Spitzenwert (6 µg/l auf 0,56 µg/l) kann man sich in diesem Fall für ein Absetzen der Antibiotikatherapie entscheiden.

Darüber hinaus kann der initiale PCT-Wert eine gewisse **Prognoseabschätzung** ermöglichen. Zeigt der Patient 1–2 Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie keinen Abfall des PCT, muss vor allem bei einer begleitenden klinischen Verschlechterung ein Therapieversagen in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen sollte die Diagnose reevaluiert und die Wahl der Antibiotika gegeben-

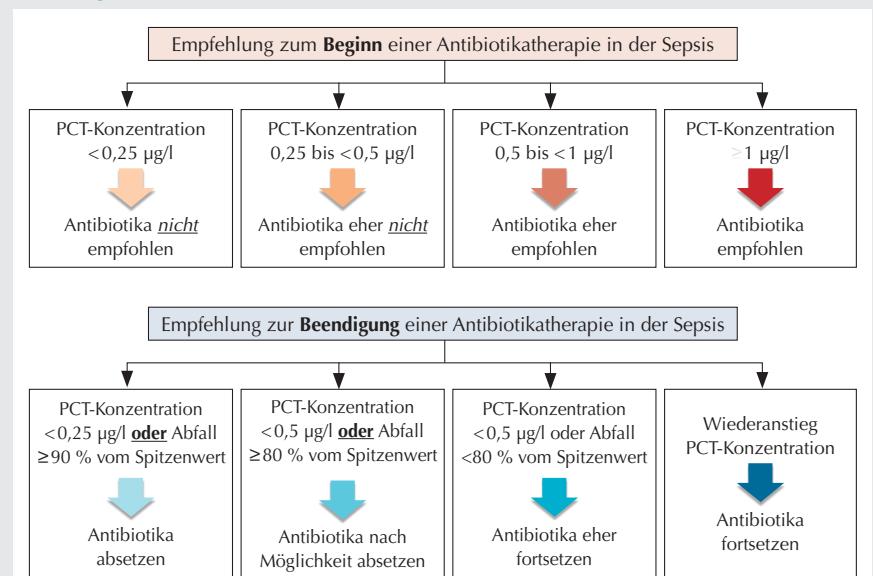
nenfalls angepasst werden. Kurzum lassen sich viele für den klinischen Alltag hilfreiche Informationen aus dem PCT-Wert ableiten, die unsere klinische Entscheidungsfindung sinnvoll unterstützen können.

Für eine erfolgreiche Implementierung des PCT in der Klinik müssen neben einer fundierten Mitarbeiterausbildung zum Thema (z. B. über Fortbildungen von erfahrenen Kollegen) auch die Entscheidungsstrukturen der Klinik (incl. der etablierten ABS-Programme) an die PCT-Algorithmen angepasst werden. Wenn dieses gelingt, kann die PCT-gesteuerte Therapie helfen, antibiotikaassoziierte Komplikationen zu reduzieren, die Letalität zu senken und den Verbrauch von Antibiotika zu verringern.

Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 gehört zur Gruppe der **proinflammatorischen Zytokine**, die von Immunzellen (z. B. Makrophagen) aber auch von endothelialen und mesenchymalen

Abbildung 5



Procalcitonin (PCT)-Algorithmus zum Beginn und zum Ende der Antibiotikatherapie in der Sepsis auf der Intensivstation (nach [32]). Tägliche PCT-Messungen werden empfohlen; die klinische Symptomatik des Patienten bleibt unabhängig vom PCT-Verlauf immer der letztendlich entscheidende Parameter zum Beginn oder Absetzen einer Antibiotikatherapie.

Zellen bereits zu Beginn der Inflammationsreaktion freigesetzt werden. IL-6 induziert zusammen mit anderen Zytokinen die Akute-Phase-Reaktion und führt damit auch zur Produktion von CRP. Der Anstoß zur Produktion von IL-6 erfolgt durch Viren, bakterielle Bestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS), durch Gewebetraumata oder einen zellulären Sauerstoff-Mangel, wobei im Rahmen einer bakteriellen Sepsis in der Regel stark erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen gemessen werden können [38].

IL-6 wird zum aktuellen Zeitpunkt als der schnellste routinemäßig verfügbare Biomarker angesehen, der den frühestmöglichen Nachweis eines inflammatorischen Prozesses erlaubt. IL-6 ist daher zu frühen Zeitpunkten bezüglich Sensitivität und Spezifität den anderen Markern gegenüber überlegen.

Der Anstieg von IL-6 auf einen inflammatorischen Reiz erfolgt bereits bis zu 24 Stunden vor dem Auftreten klinischer Symptome wie zum Beispiel Fieber [39]. Im Vergleich zu IL-6-Spiegeln zeigt sich beim CRP der Anstieg und das Erreichen des Maximalwerts deutlich später (Abb. 2). So erwiesen sich erhöhte IL-6-Spiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Intensivpatienten als gute Prädiktoren einer später nachgewiesenen Bakterämie [40]. Des Weiteren lassen sich bei Patienten mit postoperativen Infektionen bereits sehr früh erhöhte IL-6-Werte nachweisen [41]. Während postoperativ erhöhte Werte bei komplikationslosem Verlauf rasch wieder abfallen, sind postoperativ deutlich erhöhte IL-6-Konzentrationen sowie ein verzögerter Abfall in den nachfolgenden Tagen mit infektiösen Komplikationen assoziiert [41]. Aus diesem Grund kommt dem IL-6-Plasmaspiegel als **Frühmarker** insbesondere für beginnende Komplikationen bei Intensivpatienten eine mögliche Bedeutung zu.

Neben der frühen Diagnostik von Infektionen können IL-6-Spiegel aufgrund der guten Korrelation zwischen der Höhe der IL-6-Konzentrationen und der

Schwere der Erkrankung auch dazu dienen, Hochrisikopatienten zu identifizieren und die Therapie entsprechend anzupassen. So konnten IL-6-Konzentrationen über 1.000 pg/ml zum Zeitpunkt des Fieberanstiegs beginnende Komplikationen bei Intensivpatienten früher anzeigen als andere Parameter [38]. Auch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse bestätigt eine gewisse Nützlichkeit von Plasma-IL-6-Konzentrationen z. B. für die Diagnose einer bakteriellen Sepsis bei kritisch kranken Patienten [42].

IL-6 scheint des Weiteren auch als **Prognosemarker** geeignet [43,44]. Dies wurde unter anderem an Patienten mit Sepsis und septischem Schock, bei Patienten mit Fieber sowie bei Patienten mit Peritonitis bestätigt [43]. Bei septischen Patienten korrelierte die Höhe des IL-6-Spiegels sowohl mit der Letalität als auch mit dem Schweregrad der Sepsis, dem Ausmaß der Organdysfunktion sowie mit dem Auftreten eines septischen Schocks [44]. Eine prospektive Studie von 253 septischen Patienten ergab, dass erhöhte IL-6-Konzentrationen mit dem Letalitätsrisiko der Patienten korrelierten. Hohe CRP-Spiegel waren im Gegensatz dazu nicht mit dem Letalitätsrisiko assoziiert [45]. Eine prospektive Kohorten-Studie, welche die Letalität von ambulant erworbenen Pneumonien ein Jahr nach der Entlassung beurteilte, konnte nachweisen, dass erhöhte IL-6-Spiegel bei der Entlassung mit einem höheren Letalitätsrisiko assoziiert waren. Hohe IL-6-Konzentrationen waren insbesondere mit Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen, malignen Tumoren, Infektionen und Nierenversagen assoziiert [46]. Bei chirurgischen Patienten können IL-6-Konzentrationen darüber hinaus auf die Schwere und das Ausmaß des Gewebetraumas hinweisen [47]. Obwohl zahlreiche Studien die prognostische Wertigkeit von IL-6, insbesondere in der Frühphase, bestätigen, scheint jedoch eine Verlaufskontrolle des PCT-Spiegels im Zuge der Krankheitsentwicklung besser geeignet zu sein als wiederholte IL-6-Messungen, um die Prognose der Patienten abzuschätzen [48].

Einschränkend ist zu beachten, dass erhöhte IL-6-Konzentrationen auch durch **nicht-infektiöse Ursachen** bedingt sein können. Darunter fallen zum Beispiel

- postoperative Komplikationen wie Nahtinsuffizienzen nach großen abdominellen Operationen,
- schwere Traumata,
- Verbrennungen,
- Transfusionsreaktionen oder
- Fieber unbekannter Ursache bei neutropenen Patienten [43].

Trotz dieser Einschränkungen bieten IL-6-Spiegel im Vergleich zu CRP- und PCT-Spiegeln aufgrund des frühen Anstiegs einen potenziellen Zeitgewinn in Diagnose, Risikoabschätzung und Therapie-Einleitung.

Die Bestimmung von IL-6 hat aufgrund seines schnellen Anstiegs insbesondere in der Frühphase einer Infektion eine zusätzliche diagnostische Wertigkeit. Erhöhte IL-6-Werte können sogar vor Auftreten klinischer Symptomatik messbar sein, welches eine schnellere Aussage zur Gefahr einer Infektion oder einer Sepsis und eine frühe Risikostratifizierung ermöglichen könnte. Daher kann die Bestimmung des IL-6-Spiegels das bestehende Routine-Panel an infektiologischen Biomarkern sinnvoll ergänzen.

Fazit

Die sichere Diagnose einer Infektion ist nach wie vor häufig mit einem **direkten mikrobiologischen ErregerNachweis** verbunden, der jedoch nur mit relevanter zeitlicher Verzögerung möglich ist. Auffällige Merkmale der meisten klinischen Studien sind die Unklarheit und Inkonsistenz der klinischen und mikrobiologischen Definitionen. Die frühe Diagnose der Infektion, insbesondere auch bei einer Sepsis, erfolgt im Allgemeinen immer noch unspezifisch, weil es gegenwärtig keine valide Möglichkeit gibt, eine zugrundeliegende Infektion unmittelbar zu detektieren oder auch den Übergang einer lokal begrenzten

Infektion zu einer Sepsis vorherzusagen. Daher basiert die initiale (Verdachts-) Diagnose einer Infektion immer noch auf **klinischen Symptomen und klassischen Inflammationszeichen**, die jedoch eine geringe Spezifität besitzen. Auch die Diagnose der Sepsis erfolgt erst, wenn sich neben dem Verdacht auf eine Infektion auch eine infektions-assoziierte Organdysfunktion bereits manifest hat. Allerdings wäre eine spezifische Detektion der sepsis-verursachenden Infektion im Vorfeld wünschenswert, bevor sich ein Sepsis-assoziiertes Organversagen manifestiert. Aus diesem Grund spielen **Inflammations-assoziierte Marker** für die Diagnostik, Beurteilung und Verlaufskontrolle einer Infektion eine zunehmend wichtige Rolle. Die in diesem Artikel diskutierten Biomarker der Inflammation können die klinische Entscheidungsfindung ergänzen bzw. unterstützen. So können diese auf eine bakterielle Ursache der systemischen Inflammation hinweisen und helfen, den Schweregrad zu stratifizieren. Letztendlich bleiben die klinischen Zeichen entscheidend, jedoch können die hier vorgestellten Biomarker von Nutzen sein, um die Verlaufsbeurteilung und auch Therapieentscheidungen zum Beispiel über das Ende der Antibiotikatherapie zu objektivieren.

Infektionsmarker können die diagnostische Präzision (vor allem bei nicht eindeutiger klinischer Symptomatik) erhöhen. Trotzdem ersetzen sie nicht das weiterhin entscheidende infektiologische und intensivmedizinische Verständnis, da diese im komplexen klinischen Kontext interpretiert werden müssen. Hierbei scheint vor allem der differenzierte Einsatz mehrerer Marker von Vorteil, um die unterschiedlichen Stärken und Schwächen zu berücksichtigen. Die hier vorgestellten Biomarker sollen somit als nützliche Werkzeuge gesehen werden, die vor allem im komplexen Setting der Intensivmedizin helfen können, die Entscheidungen im Kontext mit der Antibiotikatherapie zu optimieren.

Literatur

- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al: Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235–2244
- Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, Povoa P: Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. *Ann Transl Med* 2017;5:208
- Pierrakos C, Vincent JL: Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15
- Kim H, Hur M, Moon HW, Yun YM, Di Somma S, Network G: Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care* 2017;7:27
- de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC: Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:R192
- Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al: [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;115:37–109
- Ewig S, Hoffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al: Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016. *Pneumologie* 2016;70:151–200
- Kapasi AJ, Dittrich S, Gonzalez IJ, Rodwell TC: Host Biomarkers for Distinguishing Bacterial from Non-Bacterial Causes of Acute Febrile Illness: A Comprehensive Review. *PLoS One* 2016;11:e0160278
- Holub M, Beran O, Kasprikova N, Chalupa P: Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Cent Eur J Med* 2012;7: 258–261
- Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al: Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 2014;9:e87315
- Adrie C, Lugosi M, Sonneville R, Souweine B, Ruckly S, Cartier JC, et al: Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Ann Intensive Care* 2017;7:30
- Meisner M, Adina H, Schmidt J: Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 2006;10:R1
- Du Clos TW: Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN Inflamm* 2013;2013:379040
- Mold C, Gewurz H, Du Clos TW: Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42:23–30
- Simons JP, Loeffler JM, Al-Shawi R, Ellmerich S, Hutchinson WL, Tennent GA, et al: C-reactive protein is essential for innate resistance to pneumococcal infection. *Immunology* 2014;142:414–420
- Pepys MB: C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653–657
- Black S, Kushner I, Samols D: C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487–48490
- Vincent JL, Donadello K, Schmit X: Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011;27:241–251
- Huddy JR, Ni MZ, Barlow J, Majeed A, Hanna GB: Point-of-care C reactive protein for the diagnosis of lower respiratory tract infection in NHS primary care: a qualitative study of barriers and facilitators to adoption. *BMJ Open* 2016;6:e009959
- Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ: Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374
- Aabenhus R, Jensen JU, Jorgensen KJ, Hrobjartsson A, Bjerrum L: Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD010130
- Schmit X, Vincent JL: The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008;36:213–219
- Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101–108

24. Parlato M, Philippart F, Rouquette A, Moucadel V, Puchois V, Blein S, et al: 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* 2018;44:1061–1070
25. Sankar V, Webster NR: Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth* 2013;27:269–283
26. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA: Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:328–336
27. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P: Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017;15:15
28. Christ-Crain M, Stoltz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93
29. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al: Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059–1066
30. Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kuhn F, Bassetti S, et al: Influence of procalcitonin on decision to start antibiotic treatment in patients with a lower respiratory tract infection: insight from the observational multicentric ProREAL surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:51–60
31. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al: Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2018;379:236–249
32. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819–827
33. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, 3rd, Danner RL, et al: Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2019;155:1109–1118
34. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CPC: The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0212861
35. Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Rice B, Hey J, Krause A, et al: Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018;46:691–698
36. Grace E, Turner RM: Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2014;59:1761–1767
37. Schneider R, Cohen MJ, Benenson S, Duchin O, Haviv YS, Elhalel-Darnitski M, et al: Procalcitonin in hemodialysis patients presenting with fever or chills to the emergency department. *Intern Emerg Med* 2020;15:257–262
38. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, et al: Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 2006;26:10–12
39. Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V: Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 1995;171:225–228
40. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L: Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994;22:1102–1107
41. Tang GJ, Kuo CD, Yen TC, Kuo HS, Chan KH, Yien HW, et al: Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients. *Crit Care Med* 1996;24:423–428
42. Molano Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Roque IFM, Montero Oleas NG, Nuvials X, Zamora J: Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD011811
43. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallas-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martin-Osorio LF, Tormo-Calandin C, et al: Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva* 2012;36:556–562
44. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T: Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 1995;274:58–65
45. Suarez-Santamaria M, Santolaria F, Perez-Ramirez A, Aleman-Valls MR, Martinez-Riera A, Gonzalez-Reimers E, et al: Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw* 2010;21:19–26
46. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al: Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1242–1247
47. Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH: Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg* 2000;166:540–544
48. Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, Meller R, Muller C, Krettek C, et al: Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care* 2010;18:89–100

Korrespondenz- adresse



**Priv.-Doz. Dr. med.
Tim Rahmel**

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum
In der Schornau 23–25
44892 Bochum, Deutschland

Tel.: 0234 299-80025
Fax: 0234 299-3009

E-Mail:
Tim.Rahmel@ruhr-uni-bochum.de
ORCID-ID: 0000-0002-7039-6288