

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler**

# **Multimarker-Analyse zur Prognosevorhersage bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock**



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Christine Göschl

aus Simbach am Inn

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:** PD Dr. Ines Kaufmann

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. Johannes N. Hoffmann  
PD Dr. Johannes Tschöp

**Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter:** Prof. Dr. Gustav Schelling  
Prof. Dr. HDR Anne-Laure Boulesteix

**Dekan:** Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel

**Tag der mündlichen Prüfung:** 23.01.2020

**Meiner Familie  
gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Definition der Sepsis.....	5
1.2	Epidemiologie der Sepsis.....	6
1.3	Ätiopathogenese der Sepsis.....	7
1.4	Das akute Nierenversagen in der Sepsis.....	9
1.5	Biomarker in der Sepsis und im akuten Nierenversagen.....	10
1.6	Zielsetzung dieser Arbeit.....	15
2.	Material und Methoden.....	17
2.1	Patienten und Studiendesign.....	17
2.2	Bestimmung der inflammatorischen und Nierenfunktionsparameter.....	21
2.3	Statistische Analyse.....	22
2.4	Weiterführende retrospektive Analyse der Daten.....	23
3.	Ergebnisse.....	25
3.1	Studienpopulation.....	25
3.2	Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker.....	29
3.3	Vorhersagekraft der kombinierten Marker.....	33
3.4	Vorhersagekraft von Substanz P in der Sepsis.....	37
3.5	Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker im septischen Schock (Sepsis-3-Definition).....	39
4.	Diskussion.....	41
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	41
4.2	Limitationen.....	56
4.3	Methodische Aspekte dieser Arbeit.....	56
5.	Ausblick.....	58
6.	Zusammenfassung.....	59
7.	Danksagung.....	61
8.	Literaturverzeichnis.....	62
9.	Eidesstattliche Versicherung.....	69

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition der Sepsis

“Sepsis arises when the body’s response to any infection injures its own tissues and organs. If not recognized early and managed promptly, it can lead to septic shock, multiple organ failure and death. It is a serious complication of infection in all countries and particularly in low- and middle-income countries it represents a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality”<sup>1</sup>.

So informiert die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2018 in ihrem Internetauftritt über das Krankheitsbild der Sepsis.

Bereits 1914 definierte Hugo Schrottmüller die Sepsis. Im Körper komme es zu einer Herdbildung, wobei pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen, was zu subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen führe. Diese allgemein gehaltene Beschreibung wurde im Laufe der Jahrzehnte und mit zunehmender Kenntnis über die Erkrankung präzisiert. 1992 wurde durch das *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference Committee* die Sepsis als systemische Antwort des Körpers auf eine Infektion beschrieben, wobei es eine Einteilung in verschiedene Schweregrade gab und ein wichtiger Aspekt das Vorhandensein von Organdysfunktionen darstellte<sup>2</sup>. Im Jahr 2001 kamen klinische und laborchemische Kriterien hinzu, die die Diagnose der Sepsis erleichtern sollten<sup>3</sup>. Die Forschung an den komplexen Pathomechanismen der Sepsis führt 2016 zu einer neuen Definition. In diesem Zusammenhang wird die Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion beschrieben, wobei eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion vorliegt. Es handelt sich nicht nur um eine systemische Entzündungsantwort, sondern auch antiinflammatorische und maladaptive Reaktionen, welche den Verlauf mitbestimmen<sup>4</sup>. Die schwerste Verlaufsform der Sepsis stellt der septische Schock dar. In der aktuellen Sepsis-Definition kommt zum Ausdruck, dass es sich beim septischen Schock nicht ausschließlich um ein septisches Geschehen mit Hypotonie handelt, jedoch die kardiozirkulatorischen, zellulären und metabolischen Störungen sehr groß und dadurch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind<sup>4</sup>.

## 1.2 Epidemiologie der Sepsis

Trotz Verbesserung und Zunahme der Therapieoptionen ist die Sterblichkeitsrate des septischen Schocks immer noch sehr hoch. Er ist die schwerwiegendste Ausprägung einer akuten Infektion und kann im Multiorganversagen münden. Die Sepsis ist hierzulande eine der häufigsten Todesursachen<sup>5</sup>.

Deutschlandweit erhöhte sich die Anzahl an Sepsisfällen zwischen 2007 und 2013 um durchschnittlich 5,7 % pro Jahr auf eine Krankenhausinzidenz von 335 Fällen pro 100 000 Personen im Jahr 2013<sup>6</sup>. Dies liegt wahrscheinlich an der alternden Bevölkerung und den zunehmenden Komorbiditäten der Bevölkerung, aber vermutlich auch an der größeren Wahrnehmung und Dokumentation der Erkrankung im Gesundheitssystem<sup>7</sup>. Die Daten der INSEP (Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks) - Studie des *Kompetenznetzes Sepsis (SepNet)* aus 2016 zeigen, dass sich 2013 die Inzidenzrate der schweren Sepsis bzw. dem septischen Schock auf 11,6% pro 1000 Tage auf der Intensivstation beziffern ließ<sup>8</sup>.

In Deutschland verminderte sich die Krankenhaus-Mortalitätsrate von 2007 bis 2013 von 27 auf 24% für die Sepsis, von 50 auf 44% für die schwere Sepsis und von 61 auf 59% für den septischen Schock<sup>6</sup>. Die Auswertung der INSEP-Studie ergab zuletzt eine Mortalitätsrate von 34% auf der Intensivstation bzw. 40% im Krankenhaus für Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock<sup>8</sup>.

Eine im Jahr 2016 veröffentlichte systemische Review-Arbeit, die 92 Epidemiologie-Studien zu Sepsis mit 166 479 Patienten beinhaltet, fand eine Sterblichkeitsrate im septischen Schock von 46,5%<sup>4</sup>. Trotz möglicher Verbesserung des Behandlungserfolges („Outcome“) bei Sepsis, wird die zunehmende Inzidenz die Gesamtkosten für die Betroffenen und die Gesellschaft erhöhen. Als Gesamtausgaben für das Jahr 2013 können rund 7,7 Milliarden € angegeben werden<sup>6</sup>.

### 1.3 Ätiopathogenese der Sepsis

Durch anhaltende Erforschung der Komplexität der Sepsis ist inzwischen bekannt, dass es sich dabei um ein heterogenes Krankheitsbild handelt, dessen klinische Ausprägung und Verlauf von diversen Faktoren beeinflusst wird. Störungen im Immun- und Gerinnungssystem beeinflussen sich gegenseitig und führen letztlich im Rahmen einer Infektion zu verschiedenen Organversagen (siehe Abbildung 1<sup>9</sup>).

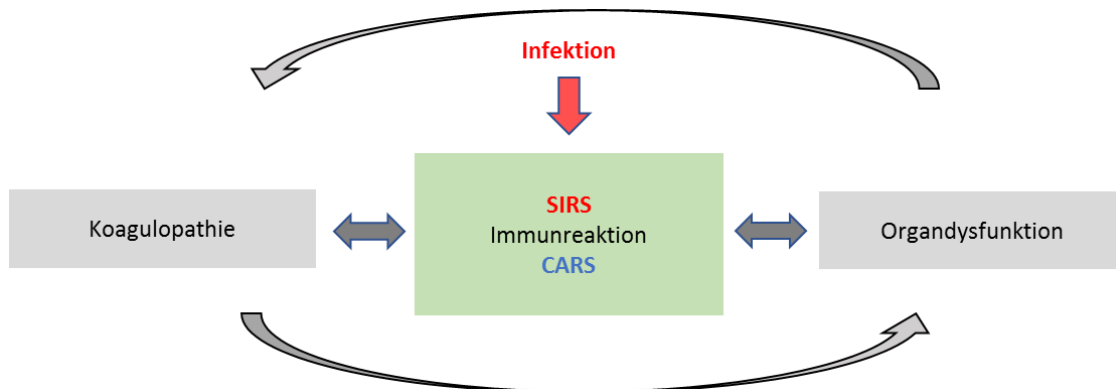


Abbildung 1: Beteiligte Systeme in der Pathophysiologie der Sepsis, adaptiert nach Uhle et al.<sup>9</sup>. SIRS = systemic inflammatory response syndrome, CARS = compensatory anti-inflammatory response syndrome.

Damit sich eine Infektion im gesamten Körper ausbreiten kann, müssen zuerst die körpereigenen Barrieren gegen körperfremde Strukturen, beispielsweise ein Bakterium, geschädigt worden sein. Solche Barrieren finden sich in den dermalen, pulmonalen oder gastrointestinalen Epithelien. Zudem gibt es Risikofaktoren, die das Immunsystem beeinflussen und das Entstehen einer schweren Infektion begünstigen. Dazu zählen Vorerkrankungen, Alter, männliches Geschlecht und genetische Varianten. Durch die gestörte Epithelbarriere kommt es zu einer Infektion, die der Körper nicht lokal eindämmen kann, sodass eine systemische Reaktion des Organismus resultiert. Nach dem „PIRO-Modell“ (PIRO = *predisposition, infection, response, organ dysfunction*) folgt zuletzt auf die Wirtsantwort die Organdysfunktion<sup>10</sup>.

In der Initialphase der Sepsis kommt es im Rahmen des SIRS (= *systemic inflammatory response syndrome*) zu einem sogenannten „Zytokinsturm“ im Blut, welcher weitere v.a. proinflammatorische Signalwege initiiert. Mehrere Mechanismen tragen hierzu bei, wie etwa Rezeptoren zur Molekülerkennung, Lipopolysaccharide oder *Heat-Shock-Proteine*<sup>9,11,12</sup>.

Eine weitere wichtige Rolle in der Pathogenese der Sepsis spielt das angeborene Immunsystem mit seiner zellulären Abwehrfunktion. Neutrophile Granulozyten haben hierbei eine Schlüsselfunktion. Sie können körperfremde Moleküle phagozytieren und wirken durch das Entleeren ihrer Granula antimikrobiell. Als antigenpräsentierende Zellen machen Monozyten, Makrophagen oder dendritische Zellen Antigenfragmente in MHC-II-Komplexen an ihrer Oberfläche für T-Zellen sichtbar, welche dann Schritte der spezifischen Immunabwehr einleiten<sup>13</sup>.

Im Verlauf der Sepsis haben auch antiinflammatorische Vorgänge eine große Bedeutung. Kommt es zu einem Überwiegen der anti- gegenüber der proinflammatorischen Abläufe im Immunsystem, kann eine Suppression der Immunantwort entstehen. So treten im Rahmen der Immunsuppression besonders viele Sekundärinfektionen (auch viralen Ursprungs) bei den septischen Patienten auf. Das CARS (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*) versucht als antiinflammatorischer Gegenspieler des proinflammatorischen SIRS-Geschehens ein Gleichgewicht der Immunlage zu halten (siehe Abbildung 2)<sup>9,14</sup>. Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung antiinflammatorisch wirksamer Mediatoren wie Interleukin-4, -10 und -13. Darüber hinaus trägt die Up- oder Downregulation verschiedener Zellpopulationen (Neutrophile Granulozyten, T- und B-Zellen) und der Funktionsverlust diverser Zellen zur Antiinflammation bei<sup>15</sup>.

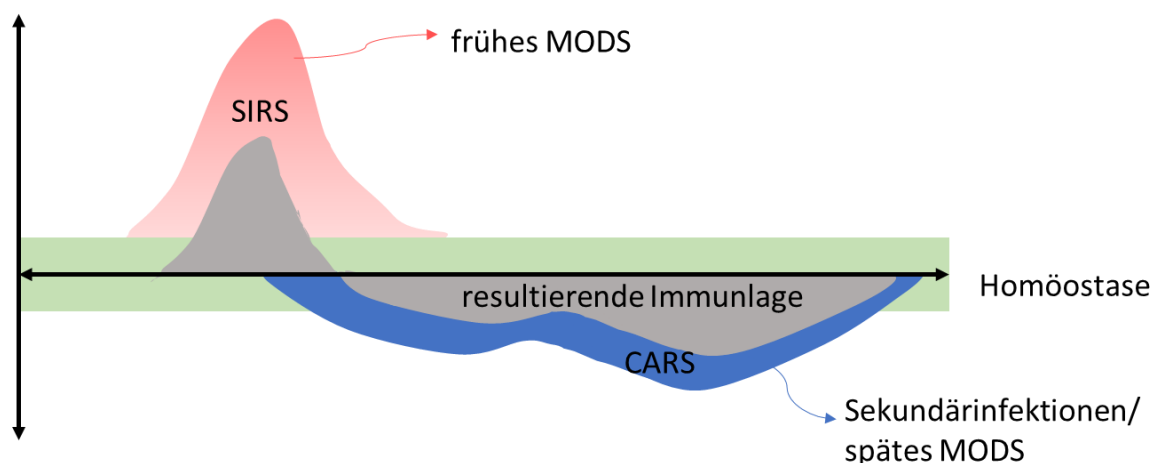


Abbildung 2: Pro- und antiinflammatorische Prozesse in der Sepsis, adaptiert nach Uhle et al<sup>9</sup>; MODS = multiple organ dysfunction syndrome.

Die Immunantwort in der Sepsis bedingt ferner eine gestörte Endothelfunktion. Endothelzellen werden aktiviert und setzen u.a. Stickstoffmonoxid (NO) frei, was eine



Vasodilatation bewirkt. Die Permeabilität des Endothels wird größer, sodass Immunzellen nach extravasal migrieren – es kommt zum „*capillary leak*“ mit großem Flüssigkeitsübertritt in das Gewebe, das klinisch in Form von Ödemen sichtbar wird<sup>16</sup>. Trotz der Vasodilatation durch NO tritt eine Mikrozirkulationsstörung mit Minderperfusion der Gewebe auf. Die Ursachen liegen etwa an der Gerinnungsaktivierung durch die Immunreaktion selbst. Ein anderer Mechanismus beruht auf dem Abbau der Glykokalix, also einem wichtigen Bestandteil der extrazellulären Seite einer Zellmembran. Wird diese abgebaut, können sich Leukozyten oder Thrombozyten anlagern und die Zirkulation stören<sup>17</sup>.

#### 1.4 Das akute Nierenversagen in der Sepsis

Das septische akute Nierenversagen (ANV) ist von großer Bedeutung für den Verlauf und den Behandlungserfolg in der Sepsis. Das akute Nierenversagen betrifft je nach Definition etwa 20 bis zu 70% aller kritisch kranker Intensivpatienten<sup>18</sup>. Zur Definition des septischen ANV müssen zum einen die Kriterien des *ACCP/SCCM Consensus Conference Committee* von 1992<sup>2</sup> (siehe Punkt 2.1) bzw. aktueller die Revision von 2016<sup>4</sup> für die Sepsis und zum anderen die RIFLE-Kriterien<sup>19</sup> (= „*risk, injury, failure, loss of function, end stage kidney disease*“-Kriterien der *Acute Kidney Injury Network Group*, siehe Tabelle 1) zur Diagnose eines ANV erfüllt werden. In einer 2007 durchgeführten Studie konnte mittels RIFLE-Kriterien die Diagnose eines ANV bei 36% bei einer Kohorte von über 40 000 Intensivpatienten gestellt werden<sup>20</sup>. Fast in der Hälfte der Fälle war das ANV auf eine Sepsis zurückzuführen<sup>21</sup>. Die Mortalität des septischen ANV schwankt je nach Schweregrad von etwa 20 bis über 50%<sup>20</sup>. Diese Daten verdeutlichen den Stellenwert der weiteren Erforschung des Krankheitsbildes aus sozialen und medizinischen Aspekten.

Die komplexe Pathophysiologie des septischen ANV ist bis heute noch nicht gänzlich bekannt. Die frühere Annahme, dass vor allem eine renale Ischämie zur Entstehung eines ANV in der Sepsis beiträgt, kann so nicht mehr bestätigt werden<sup>22</sup>. Neuere Untersuchungen zeigen, dass es sogar zu einer Hyperperfusion der Niere im initialen septischen AKI kommen kann<sup>23,24</sup>. Durch das erhöhte Herzzeitvolumen in der hyperdynamen und überwiegend

proinflammatorischen Phase der Sepsis werden auch die Nieren besser perfundiert. Die renale Hyperämie beeinflusst umgekehrt die glomeruläre Filtration<sup>22</sup>.

Ein zweiter wichtiger Mechanismus in der Entstehung des septischen ANV sind inflammatorische Prozesse. Besonders proinflammatorische Zytokine, aber auch andere molekulare Strukturen der Sepsis führen in den Nieren zu einer Störung der Mikrozirkulation bzw. Endothelfunktion, welche durch eine erhöhte renale Gefäßpermeabilität erneut zu Zell- und Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe führt<sup>25</sup>. Adaptive Veränderungen der Tubuluszellen führen primär zu einer zellulären Dysfunktion, als dass - wie lange Zeit angenommen - apoptotische oder nekrotische Prozesse überwiegen<sup>26</sup>. Die Anpassung der Tubuluszellen wird etwa durch oxidativen Stress, mitochondriale Dysfunktion oder direkt schädigende Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) begünstigt<sup>22,26</sup>. Diese Vorgänge resultieren letztlich in einer tubulären Funktionseinschränkung, welche zum Organversagen maßgeblich beiträgt.

### 1.5 Biomarker in der Sepsis und im akuten Nierenversagen

Die Vorhersage des Outcome und eine Risikostratifizierung sind nützlich, um Patienten, die für Organversagen und Mortalität exponiert sind, frühzeitig zu identifizieren. Somit können diese höchst gefährdeten Patienten zügig den notwendigen Ressourcen zugeführt werden.

Eine Vielzahl von Biomarkern wurde hierzu entdeckt, validiert und wird seither routinemäßig in der Intensivmedizin eingesetzt. Darunter gehören Inflammationsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und IL-6, die sich bezüglich Enzymkinetik und Charakteristika unterscheiden<sup>27</sup>.

**CRP** ist ein Akute-Phase-Protein, welches erstmalig von Tillet und Francis im Jahr 1930 im Serum von Patienten mit einer Pneumokokken-Infektion beschrieben wurde<sup>28</sup>. Es wird in der Leber auf den Reiz einer Infektion oder Inflammation hin produziert<sup>27</sup> und kann bei einer akuten Inflammation bis zu 1000-fach erhöht gemessen werden<sup>27</sup>. Die Synthese wird durch Zytokine wie IL-6 oder TNF- $\alpha$  beeinflusst<sup>29,30</sup>. Die Sekretion von CRP beginnt 4 bis 6 Stunden nach dem Reiz und erreicht ihren Höhepunkt nach circa 35-50 Stunden<sup>29</sup>. Kontrovers zu betrachten ist die Studienlage in der Frage, in wie weit CRP ein geeigneter Marker ist, um eine

Infektion zu diagnostizieren<sup>27</sup> bzw. den Schweregrad einer Infektion zu beschreiben. Hierbei findet sich bei Liu et. al etwa ein AUC-Wert von 0,77 um eine Sepsis bei vorhandenen SIRS-Kriterien zu diagnostizieren<sup>31</sup>. Eine Graduierung der Schwere der Sepsis ist umstritten.<sup>29</sup> Besonders bei Intensivpatienten können CRP-Werte auch unter nicht-infektiösen Bedingungen wie nach Operationen, Traumata oder bei onkologischen Erkrankungen erhöht sein<sup>27,29</sup>. Lobo et al. zeigten, dass CRP geeignet ist, um die Krankheitschwere kritisch Kranker und deren Mortalität anzuzeigen<sup>32</sup>. Jedoch gibt es auch hierzu gegenteilige Untersuchungen die zeigen, dass CRP in der Sepsis kein geeigneter Marker für die Mortalität darstellt<sup>29</sup>.

**PCT** ist die Vorstufe des Hormons Calcitonin und wird insbesondere von Monozyten in verschiedenen Geweben gebildet, hauptsächlich im Rahmen einer schweren bakteriellen Infektion mit systemischer Reaktion. Die mittlere Halbwertszeit von PCT im Blutserum beträgt etwa 22-33 Stunden<sup>29</sup>. PCT kann zwischen infektiösem und nicht-infektiösem SIRS (=systemic inflammatory response syndrome) diskriminieren<sup>29</sup> und wird als sensitiver und spezifischer Marker in der Sepsis betrachtet<sup>31,33,34</sup>. Im Rahmen der Sepsis wird es v.a. von mononukleären Leukozyten gebildet<sup>29</sup>. PCT dient nicht nur der Identifikation der Genese, sondern gilt auch als früher Prädiktor für die Entstehung eines Multiorganversagens (MOV)<sup>29,35</sup> und zeigt tendenziell höhere Plasmawerte bei verstorbenen Patienten<sup>29</sup>. In den letzten Jahren gab es Untersuchungen zu Fragestellungen, ob PCT im Sinne einer gesteuerten antibiotischen Therapie septischer Patienten eingesetzt werden kann. Jedoch ist derzeit die Evidenz hierfür laut der *Cochrane Database of Systematic Reviews*<sup>36</sup> zu gering.

Das Zytokin **Interleukin-6** spielt eine zentrale Rolle in der Akutphase einer Inflammation bzw. Sepsis. Nach dem infektiösen Reiz und einer Stimulation durch TNF- $\alpha$  steigen seine Plasmawerte im Blut innerhalb einer Stunde an und erreichen ihren Höhepunkt bereits nach zwei Stunden. Bei septischen Patienten ist IL-6 im Plasma dauerhaft erhöht<sup>37</sup>. Der Anstieg der plasmatischen IL-6-Werte ist somit schneller als jener von CRP oder PCT<sup>37,38</sup>. Die Höhe der IL-6-Werte korreliert in vielen Untersuchungen mit dem Ausmaß der inflammatorischen Antwort, z.B. im Rahmen der Sepsis<sup>27</sup>. Hierbei finden sich Anstiege der IL-6-Konzentration im Serum bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome einer schweren Infektion, wie z.B. dem Fieber<sup>39</sup>. Zahlreiche Arbeiten bestätigen, dass IL-6 als Marker zur Diagnose der Sepsis herangezogen werden kann<sup>27,31</sup> und mit der Vorhersagekraft von PCT in der Sepsis

vergleichbar ist<sup>37-40</sup>. Zudem korreliert IL-6 mit der Krankheitsschwere und der Mortalität in der Sepsis<sup>27,37,39</sup>, sowie es auch Hinweise auf eine drohende Organdysfunktion geben kann<sup>39</sup>.

Im Vergleich der drei inflammatorischen Marker zeigt sich ein langsamerer Anstieg von CRP als jener von PCT oder IL-6 und CRP steigt mit zunehmender Schwere der Sepsis nicht weiter an. PCT<sup>29</sup> und IL6-Werte<sup>39</sup> sind tendenziell höher bei Verstorbenen als bei Überlebenden. Beide Marker korrelieren stärker mit der Krankheitsschwere in der Sepsis als CRP<sup>29</sup>. Eine einzelne Messung von PCT ist wahrscheinlich nicht aussagekräftig, um die Diagnose einer Sepsis zu stellen. Diese Einschränkung gilt allerdings nicht nur für PCT, sondern auch für andere Inflammationsmarker<sup>27</sup>.

Im Hinblick auf die Diagnose einer renalen Dysfunktion und die Entwicklung eines ANV werden in der klinischen Routine nach wie vor klassische Nierenfunktionsparameter wie das plasmatische Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Diese Parameter werden jedoch nicht ausschließlich durch die Nierenfunktion beeinflusst. Andere Organdysfunktionen oder Therapien nehmen ebenfalls Einfluss auf Kreatinin und Harnstoff. Eine Leberinsuffizienz, die Sepsis, eine kritische Krankheit per se, Muskelabbau, Rhabdomyolyse oder Medikamente können Kreatinin und Harnstoff verändern<sup>41</sup>.

Neuartige plasmatische Biomarker, wie *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) und Cystatin C (CysC) stellen wichtige Parameter der akuten Tubulusnekrose dar. Sie dienen dem Erkennen eines frühen oder drohendem AKI und können in die Entscheidung miteinbezogen werden, ob ein Nierenersatzverfahren (*renal replacement therapy* = RRT) begonnen werden soll<sup>42</sup>.

**NGAL** gehört der Familie der Lipocaline an und wirkt durch Hemmung der bakteriellen Eisenaufnahme bakteriostatisch<sup>43</sup>. Darüber hinaus weist NGAL antiapoptotische Effekte auf und verstärkt die Proliferation renaler Tubuluszellen. Vor allem im Rahmen eines ischämischen, septischen oder toxischen ANV wird es in der Niere verstärkt ausgeschüttet, was für die Annahme spricht, dass NGAL ein früher Marker des strukturellen Tubulusschaden darstellen könnte<sup>44</sup>. Bei Gesunden ist NGAL nicht über eine Schwelle von etwa 20 ng/ml im Plasma erhöht. Bei einer Nierenschädigung finden sich jedoch erhöhte Messwerte nach circa drei Stunden, mit einem Höhepunkt nach etwa 6-12 Stunden. Tritt ein schwerer Nierenschaden auf, können erhöhte NGAL-Werte noch bis zu 5 Tage danach auftreten. Je nach

Schweregrad des Schadens steigen auch die gemessenen Werte<sup>45</sup>. Jedoch finden sich erhöhte NGAL-Werte nicht nur im Rahmen einer Nierenschädigung, sondern auch bei kritisch Kranken und bei inflammatorischen Prozessen wie der Sepsis<sup>46</sup>. Untersuchungen zeigen, dass NGAL sowohl für ein akutes Nierenversagen<sup>45,47,48</sup> als auch für die Mortalität oder die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens hinweisgebend sein kann<sup>49,50</sup>. Darüber hinaus korreliert es mit anderen Organversagen bei kritisch Kranken<sup>51</sup>.

**Cystatin C** ist ein endogenes Protein, das Cystein-Proteinasen hemmt und von allen kernhaltigen Zellen produziert und konstant in das Blut sezerniert wird. Es dient als Marker der Nierenfunktion. Dabei soll es kaum durch äußere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht oder den Volumenstatus beeinflusst werden<sup>46</sup>. Eine renale Dysfunktion oder die Entstehung eines ANV werden schneller entdeckt als es bei Kreatinin der Fall ist. Durch seine molekularen Eigenschaften wird es komplett glomerulär filtriert, reabsorbiert und im proximalen Tubulus metabolisiert<sup>52</sup>. Eine renale Funktionseinschränkung wird durch Cystatin C etwa 24-48 Stunden früher aufgezeigt als mithilfe von Kreatinin<sup>46</sup>. Dabei korreliert es insbesondere bei beginnender Funktionseinschränkung besser mit der glomerulären Filtrationsrate (=GFR) als dies bei Kreatinin der Fall ist<sup>53</sup>. Jedoch stellt es keinen spezifischen Marker für ein ANV dar, da es eher die glomeruläre Filtration als einen Tubulusschaden abbildet und andere Prozesse, z.B. die Inflammation oder Sepsis, eventuell Einfluss auf Cystatin C haben<sup>46,53,54</sup>.

Im Hinblick auf die Komplexität der Pathophysiologie der Sepsis und das Entwickeln neuer Therapien werden stets Funktionen weiterer Mediatoren untersucht. Dazu zählt auch der Neurotransmitters **Substanz P**. Als Mitglied der Tachykinin-Familie ist er bedeutend für die neurogenetische Inflammation. Substanz P bindet an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1)<sup>55</sup>, der zusätzlich in nicht-neuronalen Geweben, etwa der glatten Muskulatur, vorhanden ist. Sensorische Nerven und Mastzellen aktivieren sich im Rahmen der Inflammation gegenseitig und bewirken eine vermehrte Ausschüttung von Substanz P. Der NK-1-Rezeptor an der Gefäßmembran vermittelt die Migration der Granulozyten aus dem Gefäß in entzündetes Gewebe und die weitere Ödembildung<sup>56</sup> (siehe Abbildung 3).

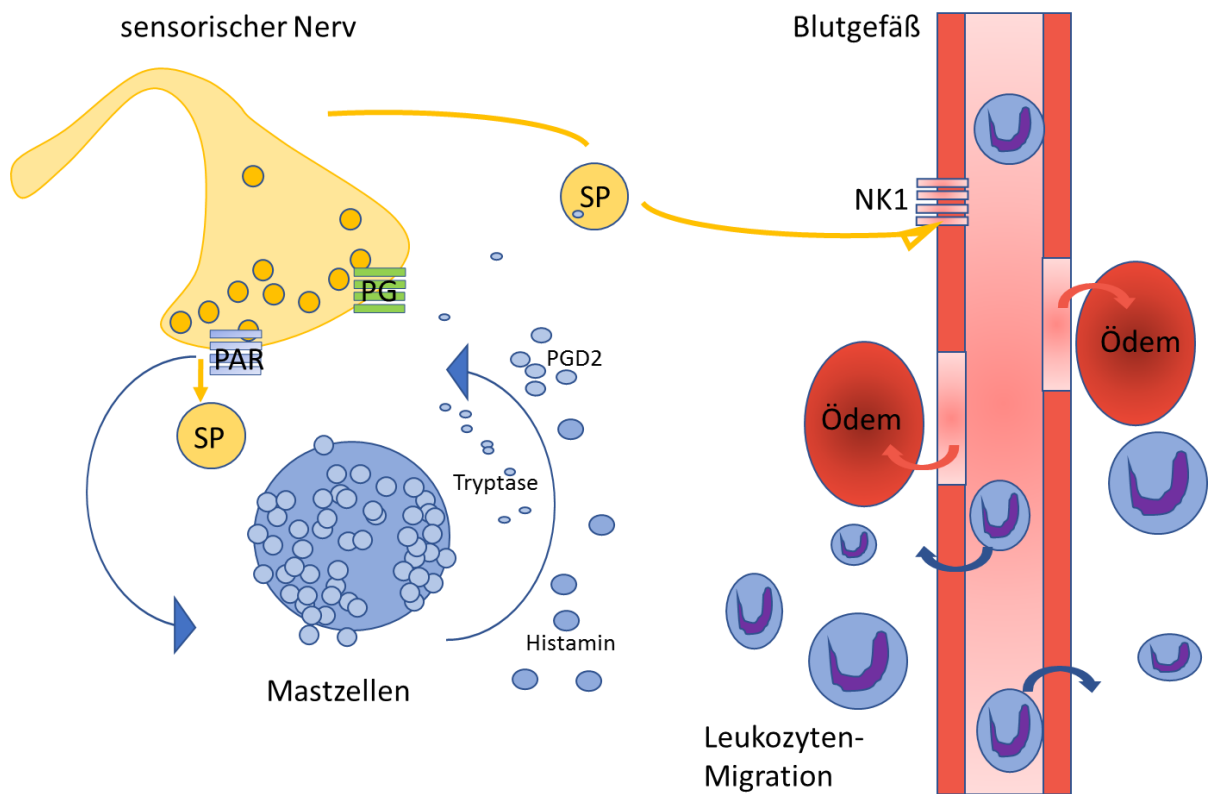


Abbildung 3: Substanz P in der Inflammation, adaptiert nach Saban et al<sup>57</sup>. SP = Substanz P, PG = Prostaglandin-Rezeptor, PAR = protease-aktivierter Rezeptor, NK1 = Neurokinin-1-Rezeptor.

Neutrophile Granulozyten können selbst Substanz P produzieren<sup>58</sup>. Substanz P könnte außerdem ein wertvoller prognostischer Marker für die Mortalität von septischen Patienten abbilden. Bislang gab es jedoch widersprüchliche Daten zur Klärung, ob die Substanz-P-Messwerte bei Verstorbenen erhöht oder erniedrigt sind<sup>59,60</sup>.

## 1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Mehrere Metaanalysen zeigten, dass es keinen bestimmten Biomarker gibt, mit dem die Prognose einer Sepsis sicher abgeschätzt werden kann. Einzelmarker sind häufig zu unspezifisch oder pharmakokinetisch ungeeignet. In den letzten Jahren wurde deshalb versucht, Multimarker-Analysen in der Sepsisforschung zu etablieren<sup>27</sup>. Es liegt nahe, dass eine Zusammensetzung von mehreren Biomarkern aussagekräftiger für den klinischen Verlauf und das Endergebnis in der Sepsis sein könnte. Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen dazu<sup>61,62</sup>. Der Schwerpunkt der bisherigen Untersuchungen liegt auf der Vorhersage des akuten Nierenversagens<sup>63,64</sup>.

Insbesondere bei der statistischen Analyse der genannten Arbeiten fanden sich verschiedene Ansätze, die prognostische Güte einzelner und kombinierter Biomarker zu beschreiben. Bislang gibt es kein standardisiertes Verfahren für die Evaluation von Biomarkern an diversen Studienpopulationen unter Einbeziehung möglicher Störfaktoren<sup>62</sup>. Ungeklärt bleibt, ob die angewandten Rechenmodelle zu angepasst an den jeweiligen Datensatz waren.

Keine Arbeit hat sich bisher mit der Kombination von inflammatorischen und renalen Biomarkern zur Prognose von Patienten in der Sepsis mit dem Schwerpunkt einer validen statistischen Analyse beschäftigt.

Deshalb wurde erstmalig in dieser Arbeit untersucht, ob das Einbeziehen von Markern des ANV in ein Modell mit bekannten Inflammationsparametern die Vorhersagekraft für das Outcome in der Sepsis verbessern kann. Als Endpunkte wurden die Mortalität, das Auftreten eines ANV und die Notwendigkeit eines RRT betrachtet.

Das Ziel der Studie war die prognostische Güte der Inflammations- und Nierenfunktionsparameter als einzelne Marker im Vergleich zu ihren Kombinationen im Hinblick auf das Outcome der septischen Patienten zu evaluieren.

Dabei wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Inwiefern sind einzelne Biomarker geeignet, um schwerwiegende Ereignisse wie Mortalität, ANV oder die Notwendigkeit eines RRT in der Sepsis vorherzusagen?
- 2) Ist es möglich, durch eine Kombination von zwei Markern die Vorhersagekraft zu verbessern?

- 3) Sind die gemessenen Biomarker in der Lage, schwerwiegende Ereignisse in der Höchststrisikogruppe der septischen Patienten zu prognostizieren?
- 4) Kann Substanz P die Mortalität in der Sepsis vorhersagen?
- 5) Gibt es Unterschiede in der Vorhersagekraft der einzelnen Marker, abhängig von der angewandten Sepsis-Definition?



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten und Studiendesign

In die vorliegende prospektive Studie wurden 113 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock eingeschlossen. Diese Patienten stellten die Subgruppe der multizentrischen SISPCT-Studie aus dem Studienzentrum des Klinikums der Universität München dar. In der SISPCT-Studie wurde der *„Einfluss einer adjuvanten intravenösen Therapie mit Natriumselenit (doppelblind) und einer mittels Procalcitonin (offen) gesteuerten kausalen Therapie auf das Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock im Rahmen des Kompetenznetzes Sepsis (SepNet)“*<sup>65</sup> untersucht.

Die Ethikkommissionen der Friedrich-Schiller-Universität Jena sowie der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigten weitere Probenentnahmen der SISPCT-Patienten des Zentrums zur Bestimmung neuer Biomarker hinsichtlich des Outcome der Patienten (Protocol# 2242-03/08, EudoraCT# 2006-006984-21, *trial registration number* NCT00832039; Zusatz 13.01.2010). Die schriftliche Einwilligung wurde von allen Patienten bzw. deren gesetzlichen Vertretern eingeholt.

Alle Patienten wurden nach der Sepsis-2-Definition des *ACCP/SCCM Consensus Conference Committee* in die Gruppen „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ eingeteilt. 3 Patienten des Zentrums mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, weil sie bereits vorher die Diagnose einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz aufwiesen. Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit, die ebenfalls den Kriterien der SISPCT-Studie entsprechen<sup>65</sup>, aufgeführt.

Diese allgemeinen Kriterien mussten zum Einschluss in die Studie erfüllt sein<sup>65</sup>:

- Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks
- Beginn der schweren Sepsis oder des septischen Schocks vor maximal 24 Std.
- Patientenalter  $\geq 18$  Jahre
- schriftliche Einwilligungserklärung durch Patienten oder den gesetzlichen Vertreter bzw. Bevollmächtigten

Hierbei wurde eine „schwere Sepsis“ definiert, wenn jedes der **drei** genannten Kriterien erfüllt war<sup>65</sup>:

**1) Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation**

Es musste mindestens **eines** der beiden Kriterien erfüllt sein:

- Mikrobiologisch gesicherte Infektion oder
- Klinisch gesicherte Infektionszeichen

**2) Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)**

Es mussten mindestens **zwei** der folgenden Kriterien innerhalb von 24 Stunden vor Einschluss erfüllt sein; die Kriterien mussten nicht zeitgleich aufgetreten sein:

- Hypo- ( $\leq 36$  °C) oder Hyperthermie ( $\geq 38$  °C)
- Tachykardie ( $\geq 90$ /min)
- Tachypnoe ( $\geq 20$ /min) und/oder arterieller  $pCO_2 \leq 33$  mmHg und/oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose  $\geq 12.000/\mu l$  oder Leukopenie  $\leq 4.000/\mu l$  und/oder Linksverschiebung  $\geq 10\%$

**3) Organdysfunktion innerhalb der letzten 24 Stunden**

Es musste mindestens **eines** der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Akute Enzephalopathie (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika)
- Thrombozytopenie (Thrombozyten  $\leq 100.000/\mu l$  oder Thrombozytenabfall  $> 30\%$  in 24 Std. ohne Blutverlust als Ursache)
- Arterielle Hypoxämie ( $PaO_2 < 75$  mmHg unter Raumluft,  $PaO_2/FiO_2 < 250$  mmHg ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache)
- Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck  $\leq 90$  mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 70$  mmHg über mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen)
- Renale Dysfunktion (Urinausscheidung  $\leq 0,5$  ml/kg/h über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins  $\geq 2$ -fache über den Referenzbereich des jeweiligen Labors)
- Metabolische Azidose (Basendefizit  $\geq 5,0$  mmol/l oder eine Plasma-Laktat-Konzentration  $\geq 1,5$ -fache oberhalb des Referenzbereichs des Labors)

Ein „septischer Schock“ wurde diagnostiziert, wenn diese **drei** Kriterien erfüllt wurden<sup>65</sup>:

- 1) **Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation** (s. schwere Sepsis)
- 2) **Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)**  
(s. schwere Sepsis)
- 3) **Nachweis einer arteriellen Hypotonie innerhalb der letzten 24 Stunden:**  
Trotz adäquater Volumentherapie – und nicht durch eine andere Schockform erklärbarer – für mindestens 2 Stunden anhaltender systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 70$  mmHg, welcher den Einsatz von Vasopressoren (Dopamin  $\geq 5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  bzw. Noradrenalin, Adrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin in jeder Dosierung) erforderlich macht, um den systolischen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg oder den arteriellen Mitteldruck  $\geq 70$  mmHg zu halten.

Die Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit der Patienten, eine Schwangerschaft, Patienten mit hämorrhagischem Schock, eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, chronische Steroidtherapie oder nach Transplantation. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit einer Therapiebeschränkung oder -einstellung (z.B. *do not resuscitate* - Order) oder einer infausten Prognose (wie etwa ein palliatives Tumorleiden)<sup>65</sup>.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde eine umfassende Patientencharakteristik vorgenommen. Hierzu wurden aus der Patientenakte folgende Informationen entnommen: das Alter und Geschlecht der Patienten, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, das Auftreten der Ereignisse Mortalität, ANV und Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Darüber hinaus konnten anhand der Akte der Ursprung der Infektion, die maximale Dosis von Noradrenalin und der minimale Horowitz-Quotient bei Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt werden. Der maximale Laktatwert bei Sepsisbeginn wurde in der Blutgasanalyse auf der Intensivstation bestimmt. Die mikrobiologischen Analysen zur Erregerdiagnostik fanden routinemäßig im Max von Pettenkofer–Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie statt. Das Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München bestimmte zu Sepsisbeginn folgende Laborwerte: die Leukozytenzahl im Blutplasma sowie die Retentionswerte Kreatinin und Harnstoff. Zur Abschätzung der Krankheitsschwere wurden der *New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)* und der *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II)* berechnet. Diese wurden zu Beginn der

Erkrankung nach den Vorgaben der SISPCT-Studie erhoben. Hierbei gehen für den SAPS II-Score die am weitesten von der Norm abweichenden Werte der ersten 24 Stunden für Kriterien wie beispielsweise das Alter des Patienten, Vitalparameter oder Laborparameter für Organfunktionen ein<sup>65,66</sup>. Der APACHE II-Score umfasst ebenfalls diese Merkmale, beinhaltet jedoch auch eine genauere Betrachtung der chronischen Erkrankungen des Patienten<sup>65,67</sup>.

Die AKIN- und RIFLE-Klassifikation der *Acute Kidney Injury Network Group*<sup>68,69</sup> wurde angewandt, um die Patienten hinsichtlich ihres Risikos bzw. des Schweregrades eines akuten Nierenversagens einzuschätzen. In beide Klassifikationssysteme gehen der Anstieg des Serum-Kreatinins bzw. die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als auch die Abnahme der Diurese im akuten Nierenversagen ein (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1: Übersicht der RIFLE- und AKIN-Klassifikation zur Definition des akuten Nierenversagens<sup>19</sup>.*

<b>RIFLE-Stadium</b>	<b>Serum-Kreatinin</b>	<b>GFR</b>	<b>Diurese</b>
<b>Risk (Risiko)</b>	1,5-facher Kreatininanstieg	oder GFR-Abfall > 25%	< 0,5 ml/kg/h für 6 h
<b>Injury (Schaden)</b>	2-facher Kreatininanstieg	oder GFR-Abfall > 50%	< 0,5 ml/kg/h für 12 h
<b>Failure (Versagen)</b>	3-facher Kreatininanstieg oder Kreatinin $\geq$ 4 mg/dl	oder GFR-Abfall > 75%	< 0,3 ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h
<b>Loss (Verlust)</b>	kompletter Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen		
<b>End Stage Kidney Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)</b>	Niereninsuffizienz im Endstadium (> 3 Monate)		
<b>AKIN-Stadium</b>	<b>Serum-Kreatinin</b>	<b>Diurese</b>	
<b>1</b>	2-facher Kreatininanstieg oder Kreatininanstieg > 0,3 mg/dl	< 0,5 ml/kg/h für 6 h	
<b>2</b>	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h für 12 h	
<b>3</b>	> 3-facher Kreatininanstieg oder Kreatininanstieg > 0,5 mg/dl oder Kreatinin $\geq$ 4 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h	

Ob ein Patient ein Nierenersatzverfahren benötigte, wurden von den behandelnden Intensivmedizinern individuell nach klinischen Aspekten entschieden. Hierbei wurden

mögliche Indikationen, ähnlich den Empfehlungen der KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) - Leitlinien aus dem Jahr 2012, angewandt (siehe Tabelle 2)<sup>70</sup>.

*Tabelle 2: Mögliche Indikationen des Nierenersatzverfahrens im akuten Nierenversagen nach den KDIGO-Leitlinien<sup>70</sup>.*

<b>lebensbedrohliche Indikationen</b>	<b>Unterstützung der Nierenfunktion</b>
Hyperkaliämie	Kontrolle des Volumenstatus
Lungenödem	Verbesserung der Ernährungsmöglichkeit
urämische Komplikationen	Verbesserung der Optionen zur Volumengabe
<b>nicht lebensbedrohliche Indikationen</b>	Regulation des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes
Urämie	Elimination von Metaboliten (z.B. Tumorlyse-Syndrom, Zytokine in der Sepsis)
Entzug von Flüssigkeit	
Störungen des Säure-Basen-Haushaltes	

## 2.2 Bestimmung der inflammatorischen und Nierenfunktionsparameter

Die Blutentnahme fand unmittelbar bei Studieneinschluss, also in den ersten 24 Stunden der Sepsis, und vor der ersten Medikamentengabe des SISPCT-Prüfplans statt. Die plasmatischen Kreatinin- und Harnstoffwerte wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München bestimmt. Für die Erhebung der Messwerte von CRP, PCT, IL-6, NGAL, Cystatin C und Substanz P wurden nach der Blutentnahme die antikoagulierten Vollblutproben zentrifugiert und das Plasma in 100µl fassenden Eppendorf-Gefäßen bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt. Die Bestimmung der Biomarker-Level wurde mithilfe der *Multiplex Hybcell Technology* (Cube Dx GmbH, Westbahnstraße 55, 4300 St. Valentin, Austria) durchgeführt. Mit dieser eigens von der Firma entwickelten *Point-of-care*-Messmethode ist es möglich, zeitgleich verschiedene Marker aus einer Probe mit wenig Material in kurzer Zeit (weniger als 30 Minuten) zu analysieren. Hierbei werden kompetitive Immuntests verwendet. Bei diesem Prinzip konkurrieren in der Probe Moleküle des zu messenden Markers mit fluoreszenz-markierten Antikörpern auf der Oberfläche des *hybcell*, eine speziell entwickelte Kartusche bestehend aus zwei Zylindern (innen und außen). Die

Moleküle befinden sich an der Oberfläche des inneren Zylinders im Microarray. Ist die Konzentration des zu messenden Biomarkers also hoch, erhält man ein schwaches Signal der Fluoreszenz und umgekehrt.

Im Messverfahren wird 100 µl Plasma der Probe von oben in die Kartusche eingebracht. Dann wird der *hybcell* dem Vollautomaten *hyborg* übergeben, welcher nun aus den gemessenen Signalen die Konzentration der Biomarker in der Probe berechnet und in einer Übersicht darstellt. Im *hyborg* ist es möglich, multiple *hybcells* simultan zu messen, sodass in einem Schritt viele Proben vermessen werden können. Durch die einfache Bedienung kommt diese Technologie für eine *Point-of-Care*-Testung durch klinisches Personal in der Patientenumgebung in Frage<sup>71</sup>.

### 2.3 Statistische Analyse

Stetige Variablen wurden als Median mit Interquartilabstand angegeben. Um die Verteilung kategorischer Variablen in verschiedenen Gruppen zu zeigen, wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Der Mann-Whitney-U-Test diente dem Vergleich metrischer Variablen in zwei Gruppen.

Für den Vergleich der Vorhersagewerte der Biomarker für die negativen Behandlungsereignisse Mortalität, akutes Nierenversagen und Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens berechneten wir kreuzvalidierte *Area-under-the-Curve* (AUC)-Werte und erstellten kreuzvalidierte *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC)-Kurven. Für dieses Prädiktionsmodell wurde eine Beratung von Prof. Boulesteix aus dem „Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)“ durchgeführt. Mithilfe ihrer Variante der Kreuzvalidierung<sup>72</sup> konnte folgendes Rechenmodell für die Daten etabliert werden:

Der Datensatz wurde in eine Trainingseinheit, die 80% der Patienten beinhaltet, und eine Evaluierungseinheit mit 20% der Patienten unterteilt. Die Daten der Trainingseinheit wurden für ein logistisches Regressionsmodell angepasst und anschließend untersucht. Der jeweilige Endpunkt der binären Outcome-Variablen (Tod, ANV oder RRT) galt als abhängige Variable und die Biomarker als unabhängige Variable. Für die Bewertung der Sensitivität und Spezifität des Prädiktionsmodells und die Kalkulation der AUC-Werte und ROC-Kurven wurde die

Evaluierungsgruppe herangezogen. Das gesamte Prozedere (Aufteilen der Daten, *fitting* und Evaluierung) wurde mit 1000 zufällig ausgewählte Datenbereichen wiederholt und die Ergebnisse der Bereiche gemittelt. Somit konnte sichergestellt werden, dass die Ergebnisse aus der Analyse von Kombinationen nicht durch den Effekt der Überanpassung (*overfitting*) als zu positiv bewertet wurden. In diesem Fall wäre das Rechenmodell zu sehr an den Datensatz angepasst worden, wodurch die Schätzeigenschaften des Modells verschlechtert worden wären. Dies ist eine häufige Fehlerquelle in prognostischen Studien.

Um die Rolle des weitgehend unbekanntes Biomarkers Substanz P in der Sepsis zu untersuchen, wurde die Korrelation nach Spearman mit den Inflammationsparametern CRP, PCT und IL-6 und den Scores für die Krankheitsschwere SOFA, APACHE-II, SAPS-II berechnet. Die kreuzvalidierten AUC-Werte und ROC-Kurven dienten der Analyse der Vorhersagekraft für die Mortalität der septischen Patienten.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, wobei ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant galt. Die Datenanalyse wurde mit den Statistikprogrammen R in der Version 3.4.3 (*R Foundation for Statistical Computing*, Österreich) and SPSS V. 24 (IBM, New York, USA) vorgenommen.

## 2.4 Weiterführende retrospektive Analyse der Daten

In einer retrospektiven Analyse folgte (nach primärer Zuordnung der Patienten entsprechend den Sepsis-2-Kriterien) eine zusätzliche Einteilung der Patienten nach den 2016 erschienenen Sepsis-3-Kriterien des *ACCP/SCCM Consensus Conference Committee* zur Definition des septischen Schocks<sup>73</sup>. Es wurde vorausgesetzt, dass die Patienten zwei der Kriterien der neuen Definition des septischen Schocks erfüllen, nämlich zum einen das Bestehen einer Sepsis und zum anderen die notwendige Katecholamingabe für einen adäquaten Perfusionsdruck ( $\geq 65$  mmHg). Anschließend wurde die Kohorte anhand des neuen Kriteriums, dem Grenzwert von 2mmol/l für das Laktat im Serum, in zwei Gruppen eingeteilt. Diejenigen Patienten mit einem Laktatwert über dem Grenzwert, erhielten die Diagnose „septischer Schock“, die restlichen Patienten wurden in die Gruppe „Sepsis“ eingegliedert<sup>73</sup> (siehe Abbildung 4). Um die Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker in der neuen Gruppe der Patienten mit septischem

Schock zu bestimmen, wurden analog zu der oben beschriebenen Kohorte die kreuzvalidierten AUC-Werte berechnet und denen der Sepsis-2-Gruppe gegenüber gestellt.

	Sepsis	Schwere Sepsis	Septischer Schock
Sepsis-2	≥ 2 SIRS-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber / Hypothermie</li> <li>• Tachykardie</li> <li>• Tachypnoe</li> <li>• Leukozytose/ Leukopenie</li> </ul>	Sepsis mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organversagen</li> <li>• oder Hypotension</li> <li>• oder Hypoperfusion</li> </ul>	Refraktäre Hypotension
		Sepsis	Septischer Schock
Sepsis-3		Infektion und Organversagen, mit evtl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension,</li> <li>• Hyperlaktatämie oder Katecholamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension</li> <li>• Hyperlaktatämie</li> <li>• Katecholamine</li> </ul>

Abbildung 4: Vergleich der Sepsis-2 und Sepsis-3-Kriterien, adaptiert nach Carneiro et al <sup>74</sup>.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation

113 Patienten der anästhesiologischen Intensivstationen der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden in die prospektive Studie eingeschlossen, wovon 8 die Kriterien der schweren Sepsis bzw. 104 die Kriterien des septischen Schocks nach der Sepsis-2-Definition der Mitglieder des *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee* erfüllten<sup>75</sup>.

Die Patientengruppe bestand aus 67 männlichen (59%) und 46 weiblichen Patienten, die im Median 61 (49-72) Jahre alt waren. Die medianen Werte der Risikoscores SAPS II mit 67 (54-78) Punkten und APACHE II mit 29 (22-32) Punkten lagen im oberen Bereich der Scores. Die Patienten waren durchschnittlich 13 (6-22) Tage intensivpflichtig und für 26 (16-41) Tage in stationärer Behandlung.

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Patienten in den Stadien des akuten Nierenversagens nach RIFLE- und AKIN-Klassifikation.

*Tabelle 3: RIFLE<sup>a</sup>- und AKIN<sup>b</sup>-Klassifikation der 113 Studienpatienten zu Beginn der Sepsis. Daten sind als Anzahl pro Gruppe angegeben.*

<sup>a</sup>Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-stage Kidney Disease score

<sup>b</sup>Acute Kidney Injury Network score

<b>RIFLE<sup>a</sup> (n)</b>	
Kein Kriterium	85
<i>Risk</i> (Risiko)	3
<i>Injury</i> (Schaden)	4
<i>Failure</i> (Versagen)	20
<b>AKIN<sup>b</sup> (n)</b>	
Kein Kriterium	82
Stadium 1	2
Stadium 2	1
Stadium 3	27

Die Auswertung der klinischen Daten zu Sepsisbeginn brachte folgende Ergebnisse (Tabelle 4):

*Tabelle 4: Klinische Daten der 113 Studienpatienten zu Beginn der Sepsis.*

<b>Noradrenalin maximal (mg/h)</b>	1.9 (1-3)
<b>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> minimal (mmHg)</b>	118 (76-214)
<b>Laktat im Serum maximal (mmol/l)</b>	2.7 (1.6-5.4)
<b>Leukozyten (G/l)</b>	12.6 (6.3-19.6)

Bei der mikrobiologischen Untersuchung konnte festgestellt werden, dass in 49 Fällen (43%) kein Erregernachweis gelungen ist. Ein gram-positives Pathogen war bei 25 Patienten (22%) und ein gram-negatives bei 32 Patienten (28%) zu detektieren. Virale Erreger traten in 7 Fällen (6%) auf. Der Fokus der Infektion war bei 51% der Patienten (n=58) eine Pneumonie, gefolgt von einer intraabdominellen Infektion mit 12% (n=13) und einer urogenitalen Quelle mit 9% (n=10). Andere Lokalisationen, u.a. Wund- oder Knocheninfektionen, machten 24% (n=26) der Fälle aus. Bei 6 Patienten (5%) konnte kein Fokus der Infektion gefunden werden.

Nach Einteilung der Patienten hinsichtlich der Mortalität zeigte sich, dass die Verstorbenen geringfügig älter waren als die Überlebenden und überwiegend männlich. Sie wiesen höhere Punkte in den Risikoscores auf und verweilten durchschnittlich kürzer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus verglichen mit den überlebenden Patienten. Nahezu die Hälfte der Verstorbenen hatte zu Beginn der Sepsis ein akutes Nierenversagen, während es bei den Überlebenden seltener auftrat (siehe Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Patientencharakteristik der verstorbenen und überlebenden Patienten. Daten werden als Median (Interquartilabstand) bzw. Anzahl pro Gruppe angegeben.

Parameter	verstorben (n=21)	überlebt (n=92)	p-Wert
Alter	64 (56-74)	61 (48-71)	0.10
männlich/weiblich (n)	16/5	51/41	0.09
SAPS II	80 (60-86)	65 (54-73)	0.008
APACHE II	31 (28-37)	27 (21-32)	0.005
Dauer Intensivaufenthalt (Tage)	10 (3-24)	14 (7-22)	0.41
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)	10 (4-26)	28 (17-44)	<0.001
RIFLE (n)			
Kein Kriterium	11	74	0.005
Risk (Risiko)	0	3	
Injury (Schaden)	3	1	
Failure (Versagen)	7	13	
AKIN (n)			
Kein Kriterium	10	72	0.005
Stadium 1	0	2	
Stadium 2	1	0	
Stadium 3	10	17	

Wurden die Kohorte bezüglich des Auftretens eines akuten Nierenversagens kategorisiert, ist erkennbar, dass Patienten mit einem akuten Nierenversagen eine höhere Punktzahl bei den Risikoscores sowie eine längere Behandlungszeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus hatten. Bereits bei Beginn der Sepsis erfüllte die Mehrheit der Patienten mit akutem Nierenversagen das RIFLE-Kriterium „failure“. (siehe Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2: Charakteristik der Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen. Daten werden als Median (Interquartilabstand) bzw. Anzahl pro Gruppe angegeben.

Parameter	AKI (n=47)	Kein AKI (n=66)	p-Wert
Alter	59 (50-73)	62 (48-72)	0.79
männlich/weiblich (n)	30/17	37/29	0.44
SAPS II	75 (61-86)	62 (50-71)	<0.001
APACHE II	32 (28-37)	25 (19-29)	<0.001
Dauer Intensivaufenthalt (Tage)	15 (7-26)	12 (6-20)	0.24
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)	28 (13-47)	25 (17-37)	0.84
RIFLE (n)			
Kein Kriterium	20	65	<0.001
Risk (Risiko)	3		
Injury (Schaden)	4		
Failure (Versagen)	20		
AKIN (n)			
Kein Kriterium	19	63	<0.001
Stadium 1	2	0	
Stadium 2	1	0	
Stadium 3	25	2	

Betrachtete man die Gruppe derer Patienten, die ein Nierenersatzverfahren benötigten, zeigen sich vergleichbare Ergebnisse wie beim Auftreten eines akuten Nierenversagens (siehe Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Charakteristik der Patienten mit und ohne Nierenersatzverfahren. Daten werden als Median (Interquartilabstand) bzw. Anzahl pro Gruppe angegeben.

Parameter	RRT (n=41)	Kein RRT (n=72)	p-Wert
Alter	62 (51-73)	61 (48-71)	0.50
männlich/weiblich (n)	26/15	41/31	0.55
SAPS II <sup>a</sup>	80 (71-87)	60 (50-68)	<0.001
APACHE II <sup>b</sup>	33 (30-39)	24 (19-29)	<0.001
Dauer Intensivaufenthalt (Tage)	16 (8-35)	12 (6-19)	0.045
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)	24 (10-46)	26 (17-39)	0.55
RIFLE (n) <sup>c</sup>			
Kein Kriterium	21	64	<0.001
Risk (Risiko)	1	2	
Injury (Schaden)	3	1	
Failure (Versagen)	15	5	
AKIN (n) <sup>d</sup>			
Kein Kriterium	15	67	<0.001
Stadium 1	0	2	
Stadium 2	1	0	
Stadium 3	24	3	

### 3.2 Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker

#### Überleben

Die mittleren Messwerte von CRP, PCT und IL-6 unterschieden sich nicht signifikant zwischen Verstorbenen und Überlebenden. Jedoch zeigten die verstorbenen Patienten signifikant erhöhte Werte jedes gemessenen Nierenfunktionsparameters (siehe Tabelle 6.1).

Im Hinblick auf die Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker für das Überleben ergaben sich für NGAL, Kreatinin und Cystatin C die höchsten AUC-Werte, während jene der Inflammationsmarker niedriger waren. In den ROC-Kurven der einzelnen Marker für das Ereignis Mortalität stellen sich die höheren AUC-Werte der Nierenfunktionsparameter ebenfalls dar (siehe Abbildung 5.1).

Tabelle 6.1: Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Biomarker von verstorbenen und überlebenden Patienten. Daten werden als Median (Interquartilabstand) angegeben, die Gruppenvergleiche wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt.

Parameter	verstorben	überlebt	p-Wert
CRP (µg/dl)	176 (113-340)	239 (184-314)	0.180
PCT (ng/ml)	1.8 (0.7-23.7)	2.7 (0.0-12.0)	0.410
IL-6 (pg/ml)	745 (297-14760)	798 (359 -2065)	0.520
Kreatinin (mg/dl)	2.5 (1.5-2.8)	1.3 (1.0-2.1)	0.008
Harnstoff (mg/dl)	81 (47-108)	48 (32-74)	0.010
NGAL (ng/ml)	278 (181-475)	142 (76-239)	<0.001
Cystatin C (ng/ml)	3.8 (2.2-6.5)	1.8 (1.3-3.1)	0.004

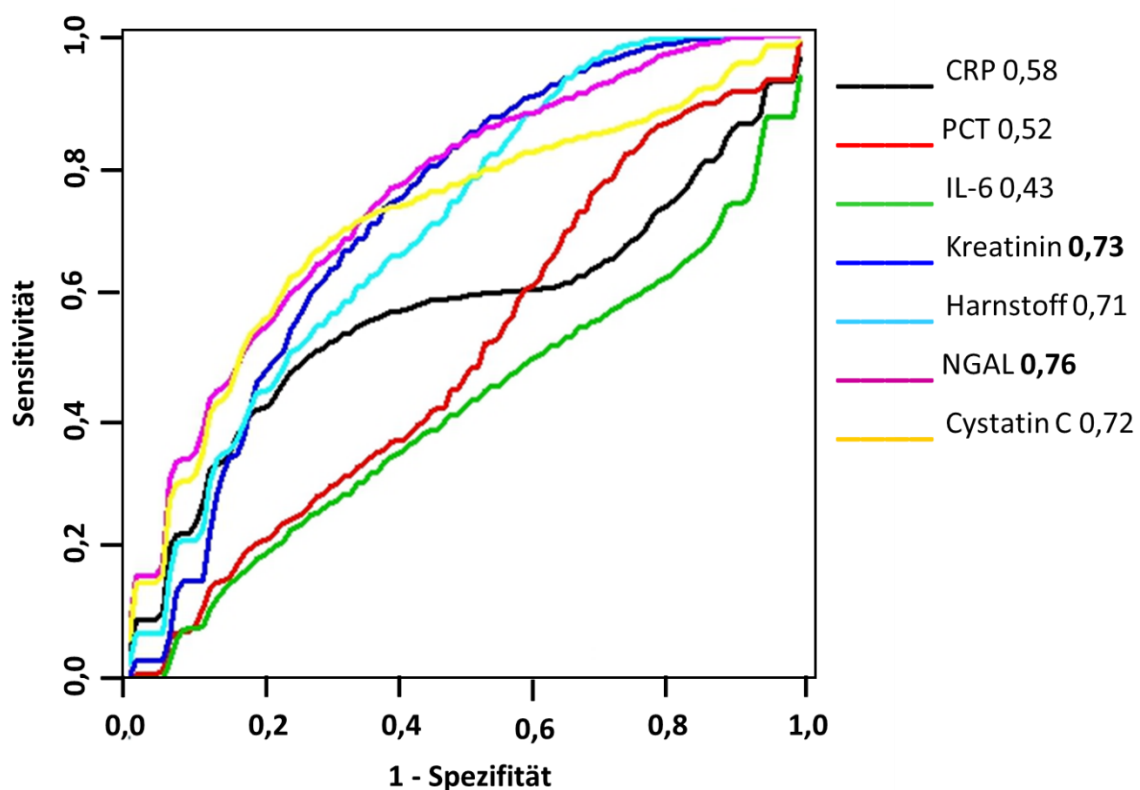


Abbildung 5.1: Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der einzelnen Biomarker für das Ereignis Mortalität.

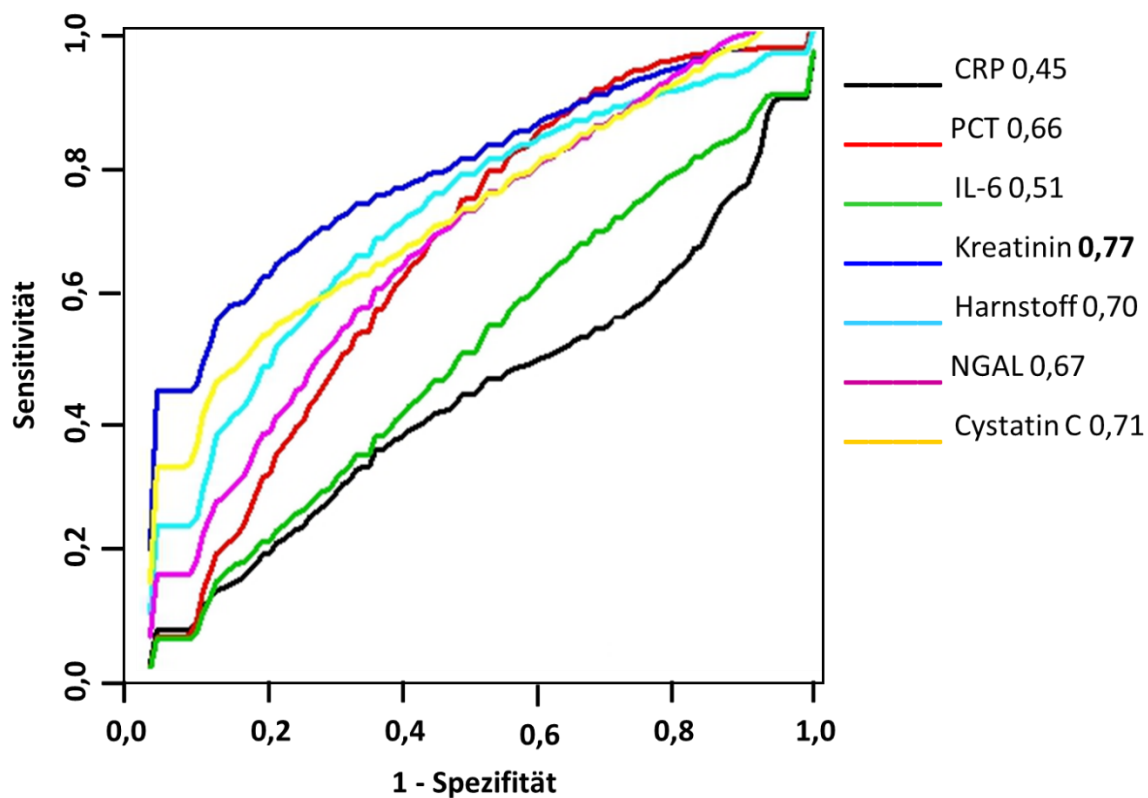
### Akutes Nierenversagen

Es gab keine Unterschiede in den mittleren CRP- und IL-6-Messwerten bei Patienten mit oder ohne ANV, wohingegen PCT und alle gemessenen renalen Biomarker bei akutem Nierenversagen signifikant erhöht waren (siehe Tabelle 6.2). In der Vorhersagekraft des ANV

zeigten die Nierenfunktionsparameter Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff die maximalen AUC-Werte und entsprechende ROC-Kurven. Demgegenüber waren diejenigen der Inflammationsmarker CRP, PCT und IL-6 erniedrigt (siehe Abbildung 5.2).

*Tabelle 6.2: Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Biomarker von Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen. Daten werden als Median (Interquartilabstand) angegeben, die Gruppenvergleiche wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt.*

Parameter	AKI	kein AKI	p-Wert
CRP (µg/dl)	240 (154-332)	236 (188-305)	0.980
PCT (ng/ml)	5.6 (1.0-26.6)	0.9 (0.0-6.8)	0.005
IL-6 (pg/ml)	872 (394-7169)	779 (320-1737)	0.230
Kreatinin (mg/dl)	2.4 (1.3-3.4)	1.2 (0.9-1.4)	<0.001
Harnstoff (mg/dl)	67 (47-107)	43 (30-61)	<0.001
NGAL (ng/ml)	205 (116-353)	133 (72-226)	0.002
Cystatin C (ng/ml)	3.4 (1.6-6.9)	1.7 (1.2-2.7)	<0.001



*Abbildung 5.2: Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der einzelnen Biomarker für das Ereignis akutes Nierenversagen.*

### Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens

War bei den Patienten der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens nötig, zeigte sich dies in erhöhten Messwerten aller gemessenen Marker außer CRP (siehe Tabelle 6.3). Die beste Vorhersagekraft für die Dialysepflichtigkeit konnte durch die AUC-Werte von Cystatin C, Kreatinin und NGAL erreicht werden. Bezüglich der inflammatorischen Parameter waren die Werte erniedrigt. Die ROC-Kurven verdeutlichen diese Ergebnisse (Abbildung 5.3).

Table 6.3: Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Biomarker von Patienten mit und ohne Nierenersatzverfahren. Daten werden als Median (Interquartilabstand) angegeben, die Gruppenvergleiche wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt.

Parameter	RRT	kein RRT	p-Wert
CRP (µg/dl)	253 (170-330)	221 (178-307)	0.510
PCT (ng/ml)	9.3 (1.2-37.3)	1.0 (0.0-6.0)	<0.001
IL-6 (pg/ml)	1415 (554-18790)	652 (258-1677)	0.002
Kreatinin (mg/dl)	2.4 (1.5-3.3)	1.1 (0.9-1.5)	<0.001
Harnstoff (mg/dl)	66 (45- 108)	43 (29-68)	0.001
NGAL (ng/ml)	278 (175-413)	115 (67-201)	<0.001
Cystatin C (ng/ml)	3.5 (2.3-6.7)	1.6 (1.1-2.5)	<0.001

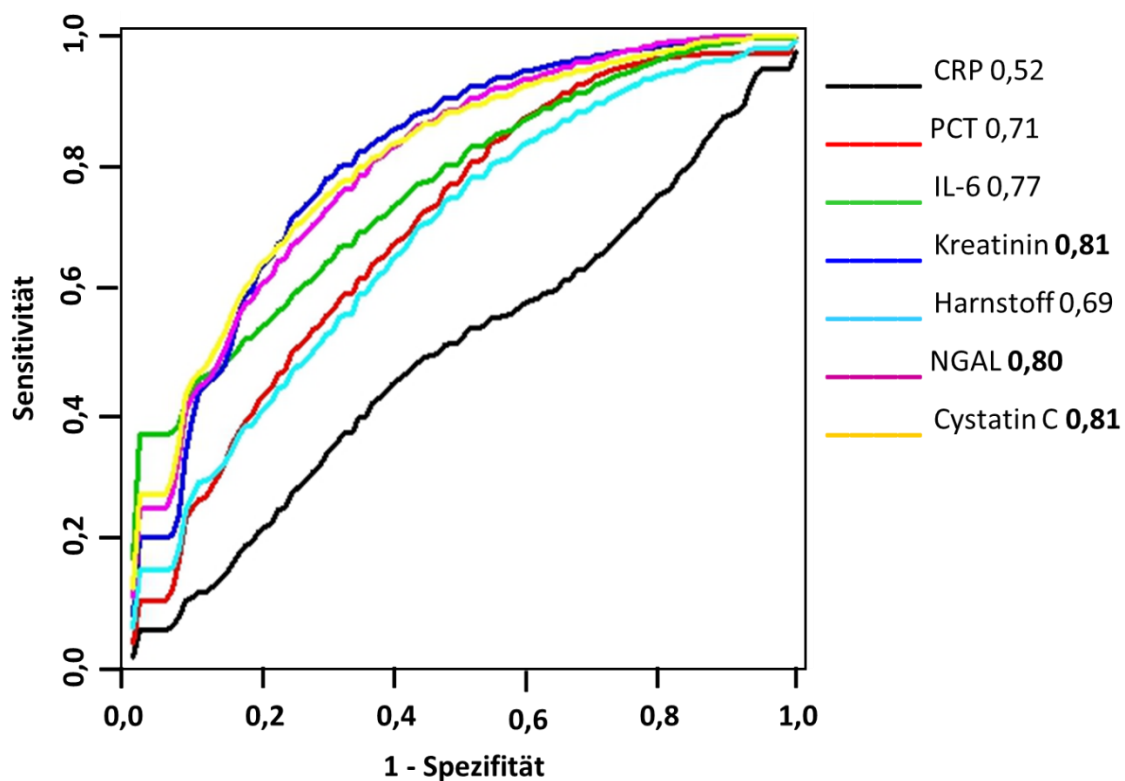


Abbildung 5.3: Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der einzelnen Biomarker für das Ereignis Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.



### 3.3 Vorhersagekraft der kombinierten Marker

#### Überleben

Im Kombinationsmodell zweier inflammatorischer Biomarker ergaben sich niedrige AUC-Werte für die Vorhersage der Mortalität. Wurde jedoch ein Nierenfunktionsparameter als Kombinationspartner gewählt, konnten höhere AUC-Werte erzielt werden. Die maximalen AUC-Werte lieferten die Kombination aus einem inflammatorischen und einem renalen Biomarker, angeführt von CRP mit Cystatin C oder NGAL bzw. den beiden Nierenmarkern Kreatinin mit Cystatin C (siehe Tabelle 7.1 und Abbildung 6.1).

Tabelle 7.1: Kreuzvalidierte AUC-Werte der kombinierten Marker für das Ereignis Mortalität.

CRP/PCT	0.54	PCT/Kreatinin	<b>0.68</b>	IL-6/NGAL	0.71
CRP/IL-6	0.56	PCT/Harnstoff	0.65	NGAL/Kreatinin	0.70
PCT/IL-6	0.50	PCT/Cystatin C	<b>0.68</b>	NGAL/Harnstoff	<b>0.72</b>
CRP/Kreatinin	<b>0.62</b>	PCT/NGAL	0.72	NGAL/Cystatin C	<b>0.73</b>
CRP/Harnstoff	0.55	IL 6/Kreatinin	<b>0.69</b>	Kreatinin/Harnstoff	<b>0.72</b>
CRP/Cystatin C	<b>0.77</b>	IL 6/Harnstoff	0.69	Kreatinin/Cystatin C	<b>0.75</b>
CRP/NGAL	<b>0.77</b>	IL 6/Cystatin C	<b>0.72</b>	Harnstoff/Cystatin C	0.70

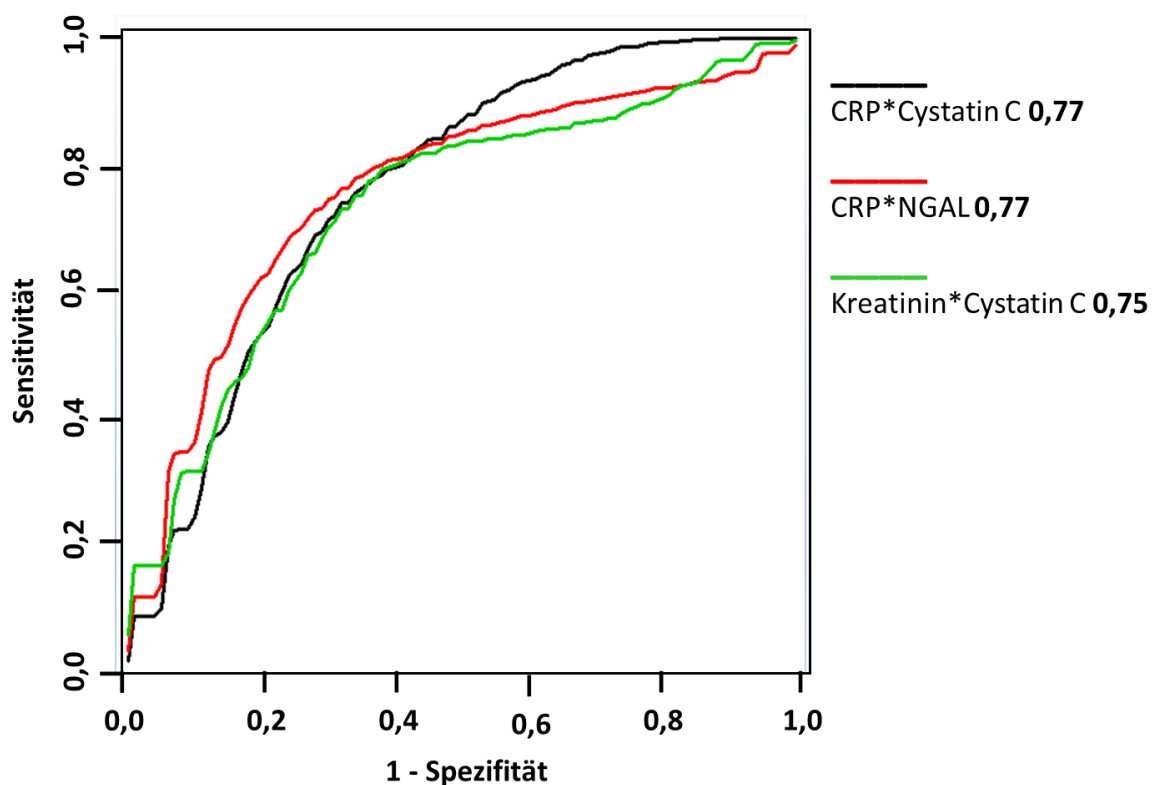


Abbildung 6.1: Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der drei besten Biomarker-Kombinationen für das Ereignis Mortalität.

### Akutes Nierenversagen

Eine Kombination von Nierenfunktionsparametern ergab die höchsten kreuzvalidierten AUC-Werte, um ein akutes Nierenversagen vorauszusagen, besonders in der Konstellation von Cystatin C mit Kreatinin oder Harnstoff. Etwas geringere Werte ergaben kombinierte renale und inflammatorische Biomarker, mit einem maximalen AUC-Wert für Kreatinin und PCT bzw. IL-6. Die Vorhersagekraft zweier inflammatorischer Parameter hingegen war geringer (siehe Tabelle 7.2 und Abbildung 6.2).

Tabelle 7.2: Kreuzvalidierte AUC-Werte der kombinierten Marker für das Ereignis akutes Nierenversagen.

<b>CRP/PCT</b>	0.60	<b>PCT/Kreatinin</b>	<b>0.76</b>	<b>IL-6/NGAL</b>	0.66
<b>CRP/IL-6</b>	0.55	<b>PCT/Harnstoff</b>	0.69	<b>NGAL/Kreatinin</b>	<b>0.75</b>
<b>PCT/IL-6</b>	0.65	<b>PCT/Cystatin C</b>	0.71	<b>NGAL/Harnstoff</b>	0.73
<b>CRP/Kreatinin</b>	<b>0.75</b>	<b>PCT/NGAL</b>	0.65	<b>NGAL/Cystatin C</b>	0.72
<b>CRP/Harnstoff</b>	<b>0.69</b>	<b>IL 6/Kreatinin</b>	<b>0.76</b>	<b>Kreatinin/Harnstoff</b>	<b>0.75</b>
<b>CRP/Cystatin C</b>	<b>0.68</b>	<b>IL 6/Harnstoff</b>	<b>0.72</b>	<b>Kreatinin/Cystatin C</b>	<b>0.80</b>
<b>CRP/NGAL</b>	0.62	<b>IL 6/Cystatin C</b>	0.71	<b>Harnstoff/Cystatin C</b>	<b>0.79</b>

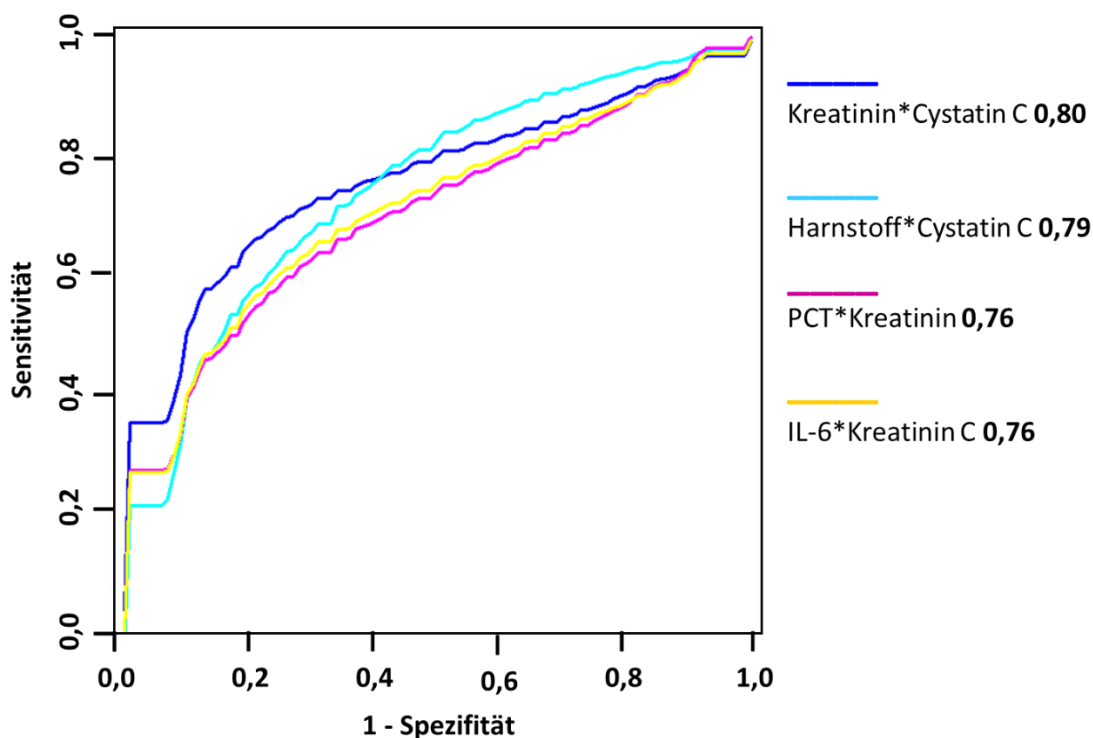


Abbildung 6.2 Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der vier besten Biomarker-Kombinationen für das Ereignis Mortalität (vier Kurven bei gleichem AUC-Wert zweier Kombinationen).

### Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens

Patienten mit Nierenersatzverfahren zeichneten sich durch erhöhte AUC-Werte aus, wenn im Modell inflammatorische und Nierenfunktionsparameter kombiniert wurden, wie etwa IL-6 mit Cystatin C bzw. NGAL. Ähnlich hohe Werte resultierten bei gepaarten renalen Markern (Cystatin C mit Kreatinin bzw. NGAL), wohingegen zwei Inflammationsparameter geringere AUC-Werte lieferten (siehe Tabelle 7.3 und Abbildung 6.3).

Tabelle 7.3: Kreuzvalidierte AUC-Werte der kombinierten Marker für das Ereignis Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.

CRP/PCT	0.60	PCT/Kreatinin	0.79	IL-6/NGAL	<b>0.84</b>
CRP/IL-6	0.69	PCT/Harnstoff	0.78	NGAL/Kreatinin	0.83
PCT/IL-6	0.72	PCT/Cystatin C	<b>0.82</b>	NGAL/Harnstoff	0.79
CRP/Kreatinin	<b>0.80</b>	PCT/NGAL	0.80	NGAL/Cystatin C	<b>0.84</b>
CRP/Harnstoff	0.68	IL 6/Kreatinin	<b>0.83</b>	Kreatinin/Harnstoff	0.78
CRP/Cystatin C	<b>0.78</b>	IL 6/Harnstoff	0.79	Kreatinin/Cystatin C	<b>0.85</b>
CRP/NGAL	<b>0.79</b>	IL 6/Cystatin C	<b>0.85</b>	Harnstoff/Cystatin C	0.82

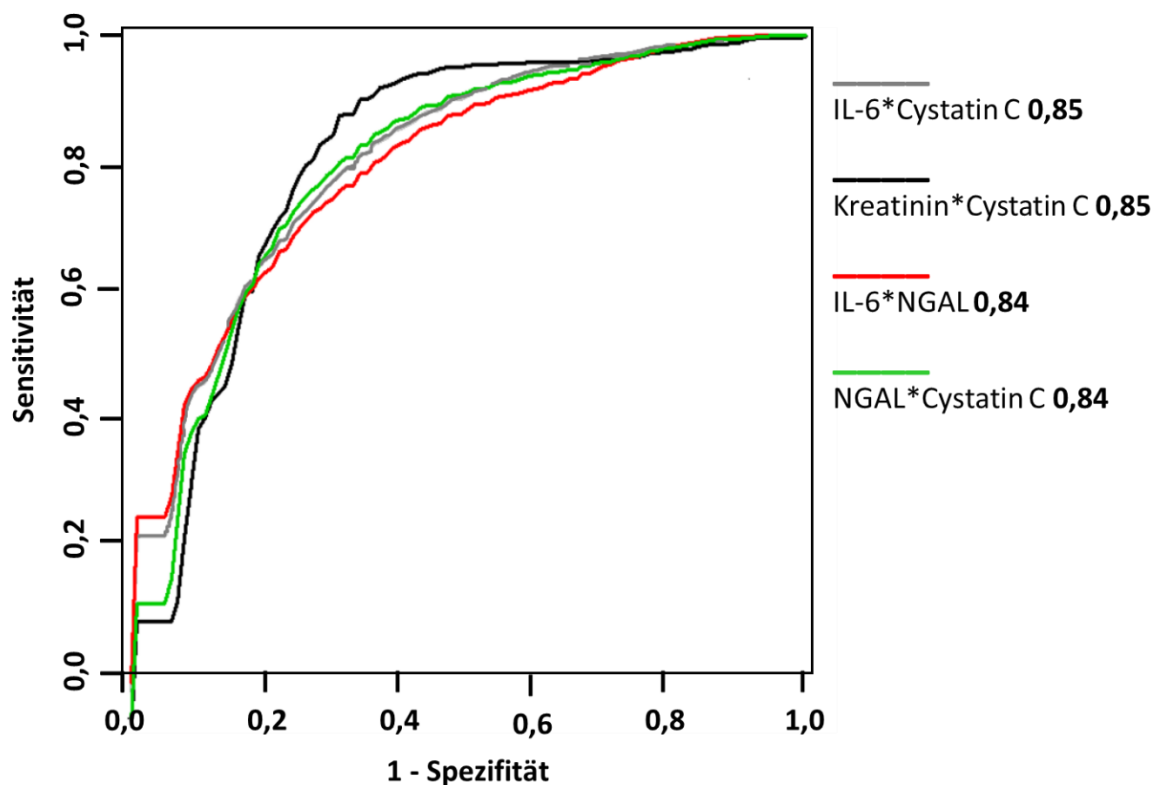


Abbildung 6.3: Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der vier besten Biomarker-Kombinationen für das Ereignis Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (vier Kurven bei gleichem AUC-Wert zweier Kombinationen).

**Kombiniertes Ereignis *Outcome***

Der beste Indikator für das Auftreten des Ereignisses *Outcome* (Tod und/oder ANV und/oder RRT), das Patienten mit dem höchsten Risiko identifizierte, war die Verknüpfung aus Kreatinin und Cystatin C, gefolgt von der Kombination von IL-6 und Kreatinin. Wurden im Modell inflammatorische und renale Marker kombiniert, konnte eine höhere Vorhersagekraft für das Ereignis *Outcome* erzielt werden als bei Verwendung von ausschließlich inflammatorischen Parametern (siehe Tabelle 7.4).

*Tabelle 7.4: Kreuzvalidierte AUC-Werte der kombinierten Marker für das kombinierte Ereignis "Outcome".*

<b>CRP/PCT</b>	0.64	<b>PCT/Kreatinin</b>	<b>0.79</b>	<b>IL-6/NGAL</b>	0.72
<b>CRP/IL-6</b>	0.65	<b>PCT/Harnstoff</b>	0.76	<b>NGAL/Kreatinin</b>	<b>0.79</b>
<b>PCT/IL-6</b>	<b>0.71</b>	<b>PCT/Cystatin C</b>	<b>0.78</b>	<b>NGAL/Harnstoff</b>	0.75
<b>CRP/Kreatinin</b>	<b>0.78</b>	<b>PCT/NGAL</b>	0.74	<b>NGAL/Cystatin C</b>	0.76
<b>CRP/Harnstoff</b>	0.70	<b>IL 6/Kreatinin</b>	<b>0.81</b>	<b>Kreatinin/Harnstoff</b>	<b>0.78</b>
<b>CRP/Cystatin C</b>	<b>0.72</b>	<b>IL 6/Harnstoff</b>	0.77	<b>Kreatinin/Cystatin C</b>	<b>0.82</b>
<b>CRP/NGAL</b>	0.70	<b>IL 6/Cystatin C</b>	0.77	<b>Harnstoff/Cystatin C</b>	<b>0.79</b>

### 3.4 Vorhersagekraft von Substanz P in der Sepsis

Die im Plasma gemessenen Werte waren signifikant höher bei den Verstorbenen (3.8; [3.0 – 5.1] ng/ml) verglichen mit den Überlebenden (2.7 [2.1 – 3.3] ng/ml, siehe Abbildung 6).

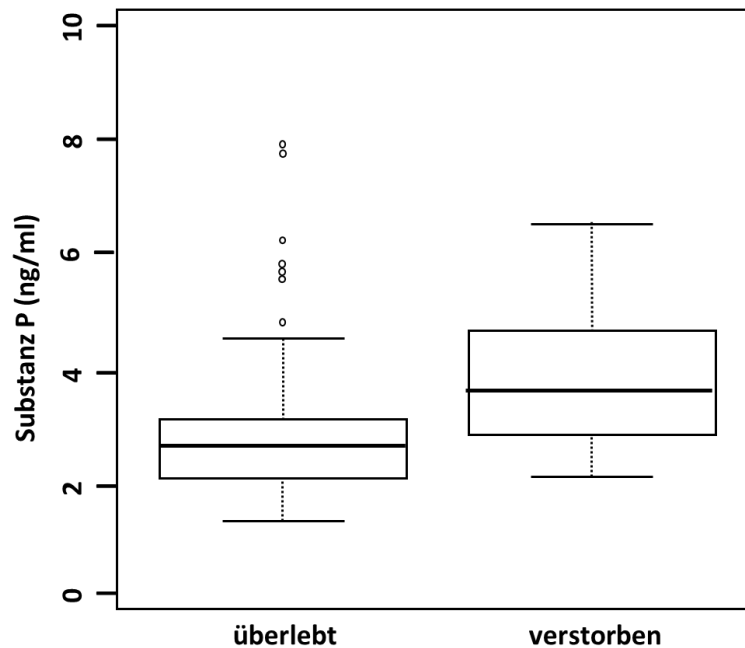


Abbildung 6: Plasmawerte von Substanz P bei Sepsisbeginn der überlebenden und verstorbenen Patienten.

Zudem korrelierte Substanz P signifikant mit dem SOFA-, APACHEII- und dem SAPSII-Score, welche die Krankheitsschwere der Patienten abbildeten. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation mit den anderen Inflammationsparametern (CRP, PCT und IL-6) gezeigt werden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelation nach Spearman von Substanz P und den Scores für die Krankheitsschwere bzw. Inflammationsparameter.

	<b>rho</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOFA</b>	0.29	0.002
<b>APACHE II</b>	0.25	0.009
<b>SAPS II</b>	0.30	0.002
<b>CRP</b>	0.17	0.09
<b>PCT</b>	0.18	0.06
<b>IL6</b>	0.02	0.82

Die Vorhersagekraft von Substanz P für die Mortalität war mit einem kreuzvalidierten AUC-Wert von 0.75 deutlich höher als die der klassischen Entzündungsmarker (siehe Abbildung 7).

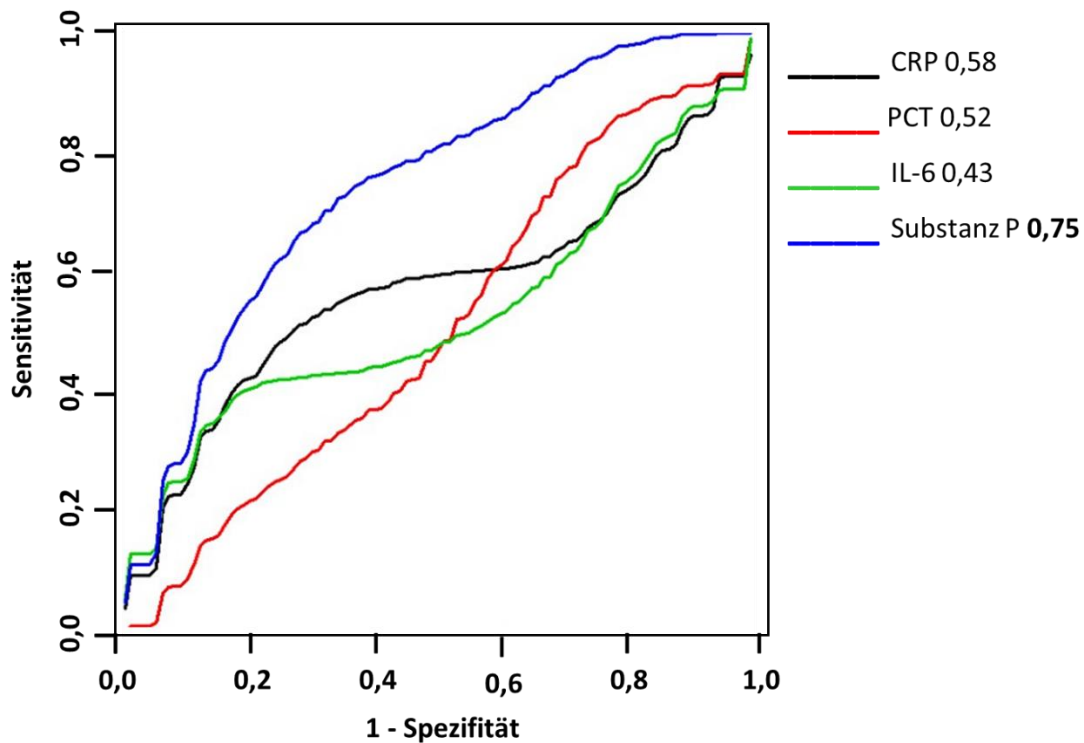


Abbildung 7: Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der einzelnen inflammatorischen Biomarker mit Substanz P für das Ereignis Mortalität.

Die Kombination mit Substanz P erlangte ähnliche AUC-Werte wie jener von Substanz P allein und war deutlich höher als Kombinationen der anderen inflammatorischen Biomarker. Die bessere Vorhersagekraft ist auch in den ROC-Kurven ersichtlich (siehe Abbildung 8).

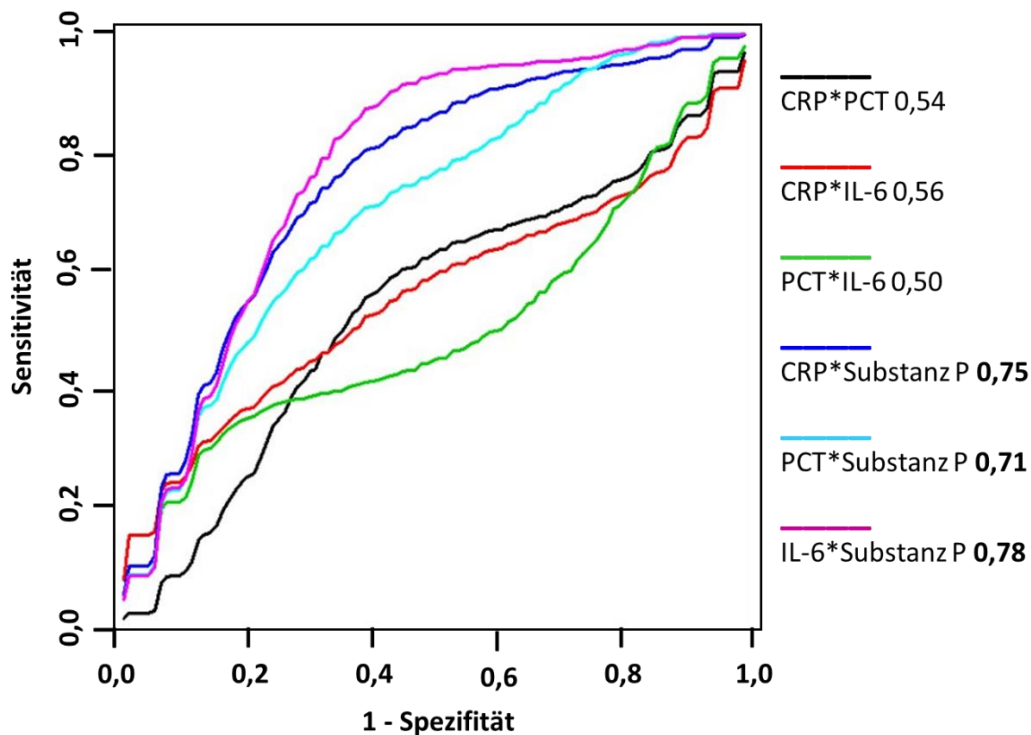


Abbildung 8: Kreuzvalidierte AUC-Werte (rechts) und ROC-Kurven der kombinierten inflammatorischen Biomarker mit Substanz P für das Ereignis Mortalität.

### 3.5 Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker im septischen Schock (Sepsis-3-Definition)

Die Reklassifizierung der Patienten nach den neuen Sepsis-3-Kriterien ergab, dass nur noch 73 der 113 Patienten, die kategorisiert werden konnten (65%), die Diagnose „septischer Schock“ erhielten. 39 Patienten wurden hierbei nur noch unter der Diagnose „Sepsis“ geführt. Die Mortalitätsrate in der Sepsis-3-Kohorte lag mit 25% höher als in der ursprünglichen Sepsis-2-Kohorte (19%).

Die Analyse der kreuzvalidierten AUC-Werte der einzelnen Biomarker ergab für die Sepsis-2-Gruppe, dass die Vorhersagekraft der inflammatorischen Biomarker bezüglich der Ereignisse Mortalität, AKI und RRT, tendenziell geringer war als in der Sepsis-3-Gruppe. Bei allen gemessenen Nierenfunktionsparametern konnten annähernd gleich hohe kreuzvalidierte AUC-Werte beobachtet werden (siehe Tabelle 9).

*Tabelle 9: Kreuzvalidierte AUC-Werte der einzelnen Biomarker zu Sepsisbeginn für die Ereignisse Mortalität, AKI und RRT definiert nach links Sepsis-2<sup>a</sup> (n=104) / rechts Sepsis-3<sup>b</sup> (n=73).*

<sup>a</sup>ACCP/SCCM consensus conference committee criteria, 1992

<sup>b</sup>Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, 2016

<b>Parameter</b>	<b>Tod</b>	<b>AKI</b>	<b>RRT</b>
<b>CRP</b>	0.58 / 0.60	0.45 / 0.40	0.52 / 0.47
<b>PCT</b>	0.52 / 0.38	0.66 / 0.50	0.71 / 0.63
<b>IL-6</b>	0.43 / 0.36	0.51 / 0.42	0.77 / 0.76
<b>Kreatinin</b>	0.73 / 0.73	0.77 / 0.84	0.81 / 0.78
<b>Harnstoff</b>	0.71 / 0.66	0.70 / 0.71	0.69 / 0.68
<b>NGAL</b>	0.76 / 0.73	0.67 / 0.67	0.80 / 0.77
<b>Cystatin C</b>	0.72 / 0.67	0.71 / 0.76	0.81 / 0.81



## 4. Diskussion

Die vorgelegte Arbeit ist eine der ersten, welche die Kombination von inflammatorischen und Nierenfunktionsparametern bei Beginn der Sepsis untersucht. Dabei galt als Endpunkt die Vorhersagekraft der einzelnen und kombinierten Biomarker für die negativen Behandlungsergebnisse Tod, Auftreten eines ANV oder Notwendigkeit eines RRT während des Intensivaufenthaltes. Viele vorangegangene Studien zielten entweder auf die Analyse des Mortalitätsrisikos von Patienten mit ANV oder Dialysepflichtigkeit, oder untersuchten wiederholte Messungen inflammatorischer Parameter zur Überlebensvorhersage im septischen Schock.

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

#### **Studienpopulation**

Der Vergleich von Patientenkollektiven diverser Studien im Bereich der Intensivmedizin ist durch die heterogenen Kohorten in den Untersuchungen erschwert. So finden sich zum einen mono- oder multizentrische Analysen, zum anderen Kollektive von „kritisch kranken“ Intensivpatienten oder solche in den verschiedenen Stadien der Sepsis, jeweils mit unterschiedlicher Größe der Stichprobe. Die Patienten der hier vorgestellten Arbeit sind im Vergleich jünger und der Anteil weiblicher Patienten ist etwas größer als jener vergleichbarer Studienpopulationen<sup>50,65,76</sup>. In Gegenüberstellung mit allen 1089 Probanden der SISPECT-Studie zeigten sich in der hier vorgestellten Stichprobe ähnliche Verweildauern auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus<sup>65</sup>. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam Chang et al. bei Patienten im septischen Schock mit einer Verweildauer von 15 Tagen auf der Intensivstation<sup>76</sup>. Jedoch war die Krankheitsschwere in unserer Kohorte größer als in den oben genannten Arbeiten (APACHE=29 Punkte vs. 24 Punkte<sup>65</sup> bzw. 16 Punkte<sup>50</sup>).

Wie bereits vorgehend erwähnt, finden sich für die Mortalität in der Sepsis bzw. dem septischen Schock Angaben in einem großen Prozentbereich. Bei der 2016 veröffentlichten multizentrischen INSEP-Studie (*Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units*) wurde die Mortalität mit 34,3% auf der Intensivstation und 40,4% im Krankenhaus

festgehalten<sup>8</sup>, während sie in dieser Arbeit bei 19% lag. Weitere prospektive Studien gaben ebenfalls eine Mortalitätsrate über 30% für die schwere Sepsis bzw. den septischen Schock an<sup>50,65,76,77</sup>. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Mortalitätsrate der präsentierten Kohorte könnte sein, dass das Studienzentrum Teil einer Universitätsklinik mit einem hohen Versorgungsstandard ist und besondere Patientengruppen umfasst, wie etwa solche mit einem ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). In der vorgestellten Untersuchung erfüllten 42% der septischen Patienten die RIFLE-Kriterien für das akute Nierenversagen, wobei bereits zu Beginn des Intensivaufenthaltes 74% der ANV-Patienten das Kriterium „Failure“ aufwiesen. Bei Chen et al. kam das ANV in der vergleichbaren Kohorte in 56% der Fälle vor, wohingegen die schwerwiegendere Ausprägung („Failure“) des ANV lediglich bei 25% der Patienten festzustellen war<sup>76</sup>. Dies ist erneut ein Ausdruck für die besondere Schwere der Erkrankung in der hier untersuchten Gruppe.

Bezüglich der Art des Erregers ist festzuhalten, dass sich in der Sepsis diverse Keime als Ursache für die Infektion identifizieren lassen. Hierzu zählen gram-positive als auch gram-negative Bakterien, Pilze oder Viren<sup>78</sup>. In der vorgestellten Arbeit wurden bei einem Drittel der Fälle gram-negative Bakterien detektiert, in 43% gelang kein Erregernachweis. In der weltweiten prospektiven EPIC-II-Studie von 2009 (*The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*) wurde die Punktprävalenz von Infektionen auf Intensivstationen erhoben. Hierbei gelang in 70% der Fälle ein Erregernachweis, wobei 62% davon aus dem gram-negativen Spektrum stammten<sup>79</sup>. Zu ähnlichen Ergebnissen gelang Tabah et al. bei Intensivpatienten<sup>80</sup>. Darüber hinaus geht sowohl Dellinger et al. 2013 für *die Surviving Sepsis Campaign* als auch Chun et al. 2015 von diesem Erregerspektrum in der Sepsis aus<sup>81,82</sup>.

Ebenfalls von Bedeutung für die Behandlung der Sepsis ist deren Ursprung der Infektion zu erkennen. Die häufigsten Fokusse in der vorgelegten Arbeit stellten zur Hälfte die Lunge dar, gefolgt von abdominellen und urogenitalen Infektionen. Verglichen mit der vollständigen SISPCT-Kohorte traten mehr pulmonale und weniger abdominelle Infektionen auf<sup>65</sup>. Grund hierfür könnte erneut das Patientenkollektiv des Studienzentrums sein, mit einem Schwerpunkt für pulmonale Erkrankungen und weniger postoperativen Patienten. Letztere neigen bekanntermaßen zu abdominellen Infektionen<sup>78</sup>. Vincent et al. konnte für die EPIC-II-Studie bei kritisch kranken Intensivpatienten sogar einen Anteil pulmonaler Infektionen von

64% gefolgt von abdominellen Infektionen mit 20% beschreiben<sup>79</sup>. Diese höheren Tendenzen sind auch in der Arbeit von Chang et al. aus dem Jahr 2018 bei septischem Schock gefunden worden<sup>50</sup>.

### **Ergebnisse der Sepsis-2-Kohorte**

Einzelne Inflammationsmarker wie CRP, PCT oder IL-6 sind mitunter die am häufigsten verwendeten Biomarker, welche bei septischen Patienten bestimmt werden.

**CRP** ist ein Akute-Phase-Protein, das im Rahmen einer Infektion oder Inflammation synthetisiert wird und unter inflammatorischen Bedingungen eine breite Reaktionsantwort zeigt<sup>27</sup>. Povoia et al. gingen bereits 1998 davon aus, dass CRP in der Lage sei, eine Sepsis im Rahmen einer SIRS-Reaktion bei kritisch kranken Patienten anzuzeigen<sup>83</sup>. Jedoch kam es bei weiteren Analysen zu einigen Einschränkungen: Pradhan et al. bestätigten 2016 zwar eine gute Sensitivität für CRP in der Diagnose der Sepsis, jedoch war die Spezifität limitiert<sup>84</sup>. Bei Meynaar et al. diente CRP ebenfalls als Sepsis-Marker. Allerdings war PCT in der Diagnose der Sepsis bei kritisch Kranken überlegen<sup>85</sup>. In einer prospektiven Untersuchung von Lobo et al. aus dem Jahr 2003 konnte gezeigt werden, dass hohe CRP-Werte (> 10 mg/dl) bei Aufnahme auf die Intensivstation mit einem häufigeren Auftreten von Organdysfunktionen (pulmonal, renal und koagulatorisch) sowie höheren Sterblichkeitsraten (36% vs. 21%) assoziiert waren im Vergleich zu niedrigen CRP-Werten (< 1 mg/dl)<sup>32</sup>. Andere Arbeiten konnten gleichermaßen darstellen, dass CRP bei verschiedenen Patientengruppen zur Vorhersage der Mortalität dienen kann: dazu zählen Patienten mit schwerer Sepsis<sup>86</sup>, Notaufnahmepatienten<sup>87</sup> oder solche nach herzchirurgischem Eingriff<sup>88</sup>.

Han et al. beschrieb außerdem, dass CRP ein Prädiktor für ein akutes Nierenversagen bei herzchirurgischen Patienten darstellt<sup>88</sup>. Generell gilt, dass CRP bei schweren Infektionen ein routinemäßig bestimmter Parameter für die Schwere und den Verlauf der Erkrankung repräsentiert.

In unserer Arbeit konnte kein Unterschied hinsichtlich Mortalität, dem Auftreten eines ANV oder der Notwendigkeit eines RRT durch CRP festgestellt werden. Der einzelne CRP-Messwert zu Beginn der Sepsis war also nicht als Prädiktor für schwerwiegende Behandlungsereignisse geeignet. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die verzögerte Kinetik von CRP im Rahmen

einer Infektion liefern, sodass zum Messzeitpunkt die inflammatorischen Prozesse durch CRP noch nicht abgebildet werden konnten. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass das Patientenkollektiv von Lobo et al. kritisch kranke Intensivpatienten umfasste, während in der eigenen Arbeit selektiv Patienten in der schweren Sepsis bzw. im septischen Schock untersucht wurden. Andere Ansätze gingen davon aus, dass CRP nicht nur ein Organversagen in der Sepsis detektieren kann, sondern eine Infektion im Rahmen eines Organversagens erkennen lässt. Dies konnte Harrison et al. bereits 1989 für das akute Nierenversagen<sup>89</sup> bzw. Park et al. 2014 für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion<sup>90</sup> darlegen. Nierhaus et al. beschrieb 2018 in einer Subgruppen-Analyse der gesamten SISPCT-Kohorte vergleichbare AUC-Werte (0,55) mit der hier dargestellten Patientengruppe für die Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens<sup>91</sup>.

**PCT** ist einer der am häufigsten verwendeten Marker, um eine Sepsis zu diagnostizieren. Brunkhorst et al. untersuchten im Jahr 2000, ob PCT die Schweregrade der Sepsis von einer SIRS unterscheiden kann. Dabei lag die Stärke in der Differenzierung einer schweren Sepsis und des septischen Schocks<sup>33</sup>. In der Arbeit von Giamarellos-Bourboulis et al. aus 2002 konnten keine klaren Unterschiede von PCT bei SIRS und Sepsis gezeigt werden, wobei PCT als nützlich für das Erkennen eines MODS beschrieben wurde<sup>35</sup>. In weiteren Analysen wurden die Vorzüge von PCT in speziellen Sepsis-Gruppen präsentiert: so kamen Jekarl et al. zu dem Schluss, dass PCT für die Diagnose von bakteriellen Infektionen bei schwerer Sepsis und septischem Schock geeignet sei<sup>40</sup>, wohingegen Ljungstrom et al. eine gute Vorhersagekraft des PCT für niedrigere Sepsis-Grade beschrieben<sup>61</sup>. Die Metaanalyse von Liu et al. aus dem Jahr 2016 an über 10 000 Patienten zeigte, dass PCT zwischen Sepsis und einem SIRS unterscheiden kann. Die Sensitivität betrug hierbei 79% und die Spezifität 78% (AUC=0,85). Jedoch fiel in dieser Arbeit auf, dass es einen *publication bias* zugunsten von PCT gibt: je größer die untersuchte Datenmenge ist, desto schlechter ist der diagnostische Wert von PCT<sup>31</sup>. In einer kürzlich erschienenen Arbeit der *Cochrane Database of Systematic Reviews*, wurde PCT nicht als Marker für die frühe Diagnose der Sepsis empfohlen. Die PCT-gesteuerte antimikrobielle Therapie habe keinen Einfluss, die Mortalität in der Sepsis zu senken<sup>36</sup>. Ursächlich hierfür könnte die Kinetik von PCT sein: während Interleukine sehr schnell sezerniert werden, bedarf es bei PCT einer Proteinbiosynthese bevor es ausgeschüttet und bestimmt werden kann.

Bei Schuetz et al. wurde 2017 berichtet, dass der Verlauf von PCT bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock Hinweise auf die Mortalität geben kann: kommt es zu keinem Abfall der PCT-Konzentration, sind die Patienten gefährdet, innerhalb eines Monats zu versterben<sup>92</sup>. Die systematische Übersichtsarbeit von Dolin et al. bei septischen Patienten kam zu dem Schluss, dass PCT alleine kein Prädiktor für die Mortalität in der Sepsis sei, jedoch in Kombination mit anderen Markern, wie etwa IL-6, eine bessere Vorhersagekraft entwickle<sup>93</sup>. Hierbei wird auf die Metaanalyse von Arora et al. verwiesen, in der es keine signifikanten Unterschiede zu Beginn einer schweren Sepsis oder dem septischen Schock zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten gab<sup>94</sup>. Übereinstimmend mit den beschriebenen Publikationen konnte in der vorgestellten Analyse ebenfalls kein Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu Beginn der Sepsis gezeigt werden und PCT allein war mit einem AUC-Wert von 0,52 nicht in der Lage, die Mortalität vorherzusagen.

Wenig Daten lassen sich zu PCT und dem akuten Nierenversagen bzw. der Notwendigkeit für ein Nierenersatzverfahren finden. Die Kollegen Jeeha et al. zeigten vor kurzem, dass PCT bei kritisch Kranken zu Beginn des Intensivaufenthaltes ein ANV vorhersagen kann, wenn es nicht unter septischen Bedingungen auftritt<sup>95</sup>. Ziel der Arbeit war jedoch, ein noch nicht aufgetretenes ANV mit PCT vorherzusagen. In der vorgelegten Arbeit hatten bereits 27 von insgesamt 47 der Patienten mit ANV zu Beginn der Sepsis die Diagnose ANV. Die PCT-Werte aller Patienten mit ANV waren signifikant höher als jener ohne ANV und die Prognosegüte für die Vorhersage eines ANV lag mit einer AUC von 0,66 im moderaten Bereich. Für die Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens ergab sich bei Nierhaus et al. bei allen SIS-PCT-Patienten eine AUC von 0,67 für PCT und lag damit im Bereich unserer Ergebnisse mit einem AUC-Wert von 0,71.

**IL-6** ist der Prototyp eines inflammatorischen Zytokins und wird im Allgemeinen verwendet, um die inflammatorische Antwort während einer kritischen Erkrankung zu überwachen<sup>37</sup>. Es wird herangezogen, um die Erkrankung der Sepsis von einem SIRS zu unterscheiden<sup>38</sup>. Auch bei kritisch Kranken wurde gezeigt, dass es für die Diagnose der Sepsis nützlich sein kann<sup>96</sup>. In einer Metaanalyse von Liu et al. aus dem Jahr 2016 war der AUC-Wert von IL-6 für die Diagnose der Sepsis bei 0,79 bei septischen im Vergleich zu SIRS-Patienten<sup>31</sup>. Bei der tierexperimentellen Arbeit von Remick et al. kam dem IL-6-Wert 6 Stunden nach Beginn der Sepsis ein besonderer Stellenwert zu – er vermochte die 3-Tages-Mortalität der Mäuse

vorauszusagen<sup>97</sup>. Als Prädiktor für die Sterblichkeit wurde das IL-6 auch in weiteren Kohorten angegeben, wie z.B. bei der ambulant erworbenen Pneumonie<sup>98</sup>, bei herzchirurgischen Patienten<sup>99</sup> und der Sepsis<sup>100</sup>. Kellum et al. entdeckte im Jahr 2007, dass Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, die sehr hohe Interleukin-Werte hatten, gefährdet waren, eine besonders bedrohlich verlaufende Form der Infektion, wie die Sepsis, zu entwickeln. In dieser Arbeit wird betont, dass IL-6 allein als proinflammatorischer Vertreter nicht das Ausmaß der Zytokin-Ausschüttung in der Sepsis abbilden kann. Vielmehr ist es in seiner Analyse eine Kombination aus proinflammatorischem IL-6 und antiinflammatorischem IL-10, welches die beste Prognostizität für Mortalität im untersuchten Kollektiv aufweist<sup>39</sup>. In unserer Studie hatte IL-6 als Single-Marker eine niedrigere Vorhersagekraft für die Mortalität der Patienten. Jedoch muss erneut beachtet werden, dass die Kollektive und Methoden der eigenen und hier aufgeführten Analysen heterogen waren: während Kellum et al. Pneumonie-Patienten mit dem Risiko eine Sepsis zu entwickeln bei Klinikaufnahme untersuchte, wurden in der hier präsentierten Analyse septische Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation eingeschlossen. Demzufolge ist davon auszugehen, dass der Status der inflammatorischen Antwort der beiden Arbeiten zum Messzeitpunkt unterschiedlich war.

Wenige Daten gibt es zur Rolle von IL-6 als Prädiktor für ein ANV. Chawla et al. beschrieb 2007 IL-6 mit einer guten Vorhersagekraft für das Auftreten eines ANV in der schweren Sepsis<sup>101</sup>, was sich nicht in den AUC-Werten unserer Untersuchung widerspiegelt. Allerdings sind auch hier die Kohorten verschieden: während Chawla et al. Patienten mit schwerer Sepsis und keinem ANV zu Sepsisbeginn einschloss, untersuchten wir v.a. Patienten im septischen Schock, von denen bereits ein erheblicher Anteil ein ANV zu Beginn der Sepsis aufwies. Hiermit kann ebenfalls postuliert werden, dass die inflammatorischen Prozesse beider Gruppen zum Messzeitpunkt differieren.

Hinsichtlich der Prognose eines RRT konnten keine vergleichbaren Daten gefunden werden. In der vorgestellten Kohorte zeigten Patienten mit einem Nierenersatzverfahren signifikant höhere IL-6-Messwerte als jene ohne RRT. Unter den inflammatorischen Biomarkern erreichte IL-6 die beste Prognostizität für ein Nierenersatzverfahren. Diese Daten spiegeln womöglich die gesteigerten proinflammatorischen Prozesse von kritisch kranken Patienten mit schwerer Organdysfunktion wider<sup>99</sup>.

**Kreatinin** entsteht als Stoffwechselprodukt in der Muskulatur aus Kreatin und wird glomerulär filtriert, teilweise tubulär sezerniert und situativ auch wieder reabsorbiert. Die Serumkonzentration ist relativ konstant und einfach zu bestimmen<sup>102</sup>. Jedoch gibt es den sogenannten „kreatinin-blinden“ Bereich in der renalen Dysfunktion: erst wenn die GFR um mehr als die Hälfte reduziert ist, steigt die Kreatininkonzentration im Serum an<sup>103</sup>. Zudem ergibt sich eine Limitation für den Marker im Rahmen der Sepsis: Doi et al. konnte in einer experimentellen Studie an Mäusen demonstrieren, dass die reduzierte Produktion von Kreatinin in der Sepsis seinen Nutzen als ANV-Marker unter septischen Bedingungen einschränkt. Ein kleiner Kreatinin-Anstieg, wie er etwa zu Beginn eines septischen ANV auftreten könne, unterschätze somit die Ausprägung des Nierenschadens<sup>104</sup>. Bei den Kollegen Leelahavanichkul et al. wurde das Auftreten eines ANV unter septischen Bedingungen zwar etwas schlechter prognostiziert als durch Cystatin C, jedoch waren die beiden Marker gleichermaßen in der Lage, die frühe Mortalität der Mäuse anzuzeigen<sup>105</sup>.

In der eigenen Arbeit zählte Kreatinin als einzelner Marker zu den besten Biomarkern für die Prognose der Mortalität und eines ANV. Außerdem waren die Kreatinin-Werte im Serum zu Beginn der Sepsis in der Gruppe der verstorbenen Patienten und jener mit ANV signifikant erhöht. Möglicherweise war die Organdysfunktion und insbesondere die Nierenschädigung bei diesen Risikogruppen initial bereits so weit fortgeschritten, dass Kreatinin die Krankheitsschwere und renale Dysfunktion trotz des „kreatinin-blinden“ Bereiches wieder abbilden konnte. Zweitens sollte bedacht werden, dass das Kreatinin ein Kriterium für die Definition eines ANV darstellt<sup>19</sup>.

Darüber hinaus gab es Untersuchungen zu Kreatinin als Prädiktor für ein Nierenersatzverfahren. Bei Intensivpatienten<sup>106</sup>, kritisch Kranken<sup>107</sup> und schwerer Sepsis<sup>50</sup> wurde es als möglicher Biomarker für das RRT betrachtet. Erdfelder et al. generierte hierbei ein Modell, um ein RRT bei Intensivpatienten bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation vorhersagen zu können. Dazu zählten die Laborwerte Kreatinin, Harnstoff, Laktat und die Urinmenge. Die AUC des Modells erreichte Werte von über 0,8, unabhängig davon, ob das Kreatinin initial erhöht war oder nicht<sup>106</sup>. In der Metaanalyse von Klein et al. fand sich ein gepoolter AUC-Wert von 0,76 bei kritisch kranken Patienten<sup>108</sup>, während die AUC in der vorgestellten Analyse diesen mit einem Wert von 0,81 bei septischen Patienten noch übertraf. Keine der genannten Arbeiten war allerdings bezüglich der Krankheitsschwere mit unseren

Daten vergleichbar, sodass das Kreatinin bei den schwersten Ausprägungen der Sepsis womöglich ein hilfreicher prognostischer Marker sein könnte.

Der **Harnstoff**-Messwert im Blut ist abhängig von der Gesamtkonzentration des Harnstoffs im Körper. Die Produktionsrate ist hierbei nicht im gleichen Maße konstant wie bei Kreatinin. Unter normalen Bedingungen wird ein Teil des gefilterten Harnstoffs passiv im Tubulussystem reabsorbiert um einen notwendigen osmotischen Gradienten im Nierenmark aufrechtzuerhalten. Beeinflusst wird die Harnstoff-Konzentration von Faktoren wie eiweißreicher Ernährung, der Stoffwechsellage (anabol oder katabol) und der Leberfunktion<sup>41</sup>. Diese Abhängigkeit von nicht-renalen Faktoren lässt postulieren, dass es sich bei Harnstoff nicht um einen optimalen Biomarker für die Diagnose eines ANV handelt<sup>109</sup>. In einer Untersuchung an Notaufnahmepatienten zeigten Manoeuvrier et al., dass das Verhältnis von Harnstoff zu Kreatinin im Blut nicht geeignet sei, zwischen prärenalem und intrinsischem ANV zu unterscheiden<sup>110</sup>. In der präsentierten Studie waren Harnstoffwerte im septischen ANV signifikant erhöht und die AUC-Werte für die Prognose eines ANV waren unter den besten drei einzelnen Markern. Jedoch fanden sich keine vergleichbaren Studien zur prognostischen Güte von Harnstoff für die Diagnose eines (septischen) ANV. Bei de Corte et al. ergab sich 2011 in einer retrospektiven Auswertung von Intensivpatienten mit ANV, dass der Harnstoffwert zu Beginn des Nierenersatzverfahrens kein geeigneter Prädiktor für die Mortalität dieser Patienten sei<sup>111</sup>. Arihan et al. und Wernly et al. hingegen sprachen vor Kurzem erhöhten Harnstoff-Werten bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Assoziation mit der Mortalität der Patienten zu<sup>112,113</sup>.

Verstorbene Patienten wiesen in der vorgelegten Arbeit ebenfalls signifikant höhere Harnstoff-Werte bei Beginn der Sepsis auf, verbunden mit einer kreuzvalidierten AUC von 0,71.

Die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wird in der klinischen Routine u.a. durch eine schwere Urämie bestimmt<sup>70</sup>. Hierzu gab es viele Untersuchungen, welches der richtige Schwellenwert von Harnstoff für den Beginn eines RRT sei<sup>41</sup>, jedoch gibt es kaum Daten zur prognostischen Güte des Harnstoffs für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Obwohl die Harnstoff-Werte in dieser Risikogruppe in unserer Arbeit signifikant erhöht waren, war die Vorhersagekraft für das RRT mäßig.



Das Lipocain **NGAL** dient zum einen als renaler Biomarker und spielt zum anderen eine Rolle bei inflammatorischen Prozessen<sup>46</sup>. Beide Funktionen führen dazu, dass der Stellenwert bei Erkrankungen wie der Sepsis näher betrachtet werden. NGAL könnte zur Diagnose der Sepsis nützlich sein, da es nicht nur in der Niere vorzufinden ist, sondern in diversen Körpergeweben exprimiert wird<sup>46</sup>. Bagshaw et al. konnten in einer prospektiven Beobachtungsstudie NGAL als guten Prädiktor für das septische ANV identifizieren. Darüber hinaus beschreibt er unter inflammatorischen Bedingungen, wie zum Beispiel der Sepsis, eine vermehrte Sekretion durch diverse Organe. Es liegt laut den Autoren der Studie die Vermutung nahe, dass NGAL einen umfassenden Biomarker im Rahmen der Sepsis repräsentiert, da es Prozesse der Inflammation, des Organschadens und der kritischen Krankheit abbildet<sup>48</sup>. Verwiesen wurde an dieser Stelle auf die multizentrische Beobachtungsstudie von Shapiro et al. an Notaufnahmepatienten mit Verdacht auf Sepsis. Ein hier entwickeltes Multimarker-Panel, inklusive NGAL, zeigte gute AUC-Werte zur Vorhersage des septischen Schocks und des Multiorganversagens<sup>48,114</sup>.

Interessanterweise war der beste einzelne Marker in der präsentierten Arbeit bezüglich der Vorhersage der Mortalität NGAL. Grund hierfür könnte der oben beschriebene Zusammenhang sein: falls NGAL tatsächlich verschiedene Vorgänge wie Inflammation und Organschaden abbildet, liegt es nahe, dass es die Verstorbenen und damit am schwersten betroffenen Patienten identifizieren kann. Die AUC für die Prognose der Mortalität bei schwerer Sepsis lag bei Chang et al. für NGAL am 2. Tag auf der Intensivstation bei 0,68<sup>50</sup> und damit deutlich niedriger als in der vorgestellten Arbeit mit einem AUC-Wert von 0,76 zu Beginn der Sepsis. Weitere Kollegen wie etwa Hang et al. bei kritisch Kranken<sup>49</sup> und Hjortrup et al. bei schwerer Sepsis gaben an, dass NGAL hinweisend für die Mortalität sei<sup>115</sup>.

Im Jahr 2016 erschien eine Metaanalyse von Zhang et al, aus der hervorging, dass NGAL nicht nur als Prädiktor für die Mortalität septischer Patienten diene, sondern auch zur Vorhersage negativer Behandlungsereignisse wie dem Auftreten eines ANV oder der Notwendigkeit eines RRT herangezogen werden könne<sup>116</sup>. Martensson et al. fanden bei septischen Patienten ohne ANV erhöhte plasmatische NGAL-Werte und empfahlen NGAL als Prädiktor des septischen ANV kritisch zu betrachten<sup>117</sup>. Dabei gibt es zu diesem Thema eine Vielzahl von Untersuchungen: bei Intensivpatienten<sup>118</sup> und solchen mit kritischer Krankheit<sup>49,119</sup> konnte gezeigt werden, dass NGAL sich als Prädiktor eines ANV eignet. Dies gilt zum einen für das ANV mit septischer Ursache<sup>48,50</sup> aber auch für andere Ursachen, wie etwa nach

Nephrotoxingabe<sup>120</sup>. In der Stichprobe an ANV-Patienten von Bagshaw et al. wurde für NGAL eine AUC von 0,77 für die Diagnose eines septischen ANV genannt und lag somit im Bereich der dargestellten Arbeit<sup>48</sup>.

Im Hinblick auf die Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens gibt es bereits Studien, die NGAL als guten Prädiktor für ein RRT bei schwerer Sepsis bezeichnen<sup>50</sup>. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse zur Prädiktion eines RRT bei kritisch kranken Patienten kamen Klein et al. jedoch zu dem Schluss, dass es bislang noch keine ausreichende Evidenz gibt, um renale Marker wie NGAL, Kreatinin und Cystatin C routinemäßig zu verwenden. Mit einer gepoolten AUC von 0,76 ergab sich in Kleins Arbeit für NGAL bei Intensivpatienten ein etwas niedrigerer Wert als in der vorgelegten Studie (AUC von 0,80)<sup>108</sup>. In Anbetracht der Tatsache, dass NGAL wohl wie oben beschrieben als multimodaler Biomarker zu betrachten ist, fällt hier die Vergleichbarkeit der Arbeiten schwer. Die verschiedenen Patientengruppen lassen sich hinsichtlich der Pathogenese des Organschadens bzw. der vielfältigen inflammatorischen Prozesse nicht gänzlich gegenüberstellen.

**Cystatin C** ist bereits im klinischen Alltag als Nierenfunktionsparameter implementiert. Durch seine konstante Sekretion, die laut bisherigem Erkenntnisstand auch unabhängig von inflammatorischen Prozessen scheint, wird es als guter Marker für die glomeruläre Filtration betrachtet<sup>46</sup>. Martensson et al. beschrieb in seiner Arbeit 2012, dass die septische Inflammationsantwort des Organismus keinen Einfluss auf Cystatin C in der ersten Woche des Intensivaufenthaltes von septischen Patienten hatte<sup>54</sup>. Nejat et al. zeigte hingegen bei Intensivpatienten, dass die im Urin gemessenen Cystatin C-Konzentrationen, mit der Sepsis, dem Auftreten eines ANV und der Mortalität der Probanden assoziiert waren<sup>121</sup>. Zudem korrelierte in der Arbeit von Bell et al. Cystatin C mit der Mortalität von Intensivpatienten, unabhängig davon ob sie ein ANV hatten oder nicht<sup>122</sup>. In der vorgelegten Analyse waren die Cystatin-C-Werte bei Verstorbenen signifikant erhöht. Die renalen Biomarker, so auch Cystatin C, zählten zu den stärksten Prädiktoren der Mortalität. Vergleichbare Untersuchungen zur Prognosegüte von Cystatin C für die Mortalität bei septischen Patienten fanden sich nicht, wobei aus den Ergebnissen der Kollegen Nejat et al. und Bell et al. die gute Prädiktionsgüte von Cystatin C in unserer Kohorte nachvollziehbar ist.

Zur Vorhersage eines ANV wurde Cystatin C in multiplen Arbeiten genannt, darunter erneut an den Kohorten der Intensivpatienten<sup>121,123</sup> und in der Sepsis<sup>119,124</sup>. Aydogdu et al. fand bei

kritisch Kranken eine AUC von 0,82, um ein septisches und nicht-septisches ANV unterscheiden zu können<sup>119</sup>. Die hier ermittelte kreuzvalidierte AUC zur Diagnose des ANV bei septischen Patienten lag mit 0,71 im oberen Bereich. Als Biomarker für die Nierenfunktion ist es nicht verwunderlich, dass es das Risiko eines ANV mit am besten vorhersagen kann, verglichen mit den anderen untersuchten einzelnen Parametern.

Neben der Mortalität und dem Auftreten eines ANV könnte Cystatin C auch als Prädiktor eines Nierenersatzverfahrens genutzt werden. So deuten Studien von Royackers et al. bei Intensivpatienten<sup>123</sup> als auch jene von Cruz et al. bei Auftreten eines ANV<sup>125</sup> auf die mögliche Vorhersagekraft von Cystatin C für das RRT hin. In der Metaanalyse der Kollegen Klein et al. wurde für die Prädiktion eines Nierenersatzverfahrens bei einem ANV eine gepoolte AUC von 0,77 bei kritisch Kranken errechnet<sup>108</sup>. Diese unterliegt um wenige Punkte der AUC der präsentierten Kohorte. Cystatin C war in unserer Untersuchung der beste Prädiktor für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Bislang gab es keine Untersuchungen an vergleichbaren septischen Kohorten. Womöglich ist für die Notwendigkeit des RRT letztlich doch die renale Funktion ausschlaggebend. Durch wenig äußere Einflüsse auf die Sekretion von Cystatin, auch im Rahmen inflammatorischer Prozesse, müsste die Nierenfunktion am besten abgebildet werden.

Die **Kombination von Biomarkern** erlangt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der medizinischen Forschung. Alleine die Tatsache, dass es bislang keinen optimalen einzelnen Biomarker zur Prognosevorhersage kritisch kranker Patienten gab, legt die Vermutung nahe, dass ein Panel an Markern vielleicht besser geeignet wäre<sup>114</sup>. Guo et al. konnten 2018 in einer Beobachtungsstudie bei septischen Patienten ein Prädiktionsmodell für die Mortalität mit CRP, Laktat und NT-proBNP identifizieren, welches eine bessere Vorhersagekraft als die einzelnen Biomarker aufwies<sup>126</sup>. Ein sogenannter „*sepsis mortality score*“ (Sepsis-Mortalitäts-Score) von den Kollegen Shukeri et al. an 159 septischen Intensivpatienten stellte sich als besserer Mortalitätsprädiktor als der SOFA-Score heraus. Mitinbegriffen waren u.a. die initiale Leukozytenzahl, PCT und IL-6. Bei Kombination der beiden Scores fanden sich allerdings die höchsten AUC-Werte<sup>62</sup>.

In der eigenen Arbeit zeigten Kombinationen zweier inflammatorischer Marker die niedrigste Prädiktionsgüte für die Mortalität. Grund hierfür könnte sein, dass Inflammationsmarker alleine Prozesse der Organdysfunktion nicht ausreichend projizieren können. Diese ist jedoch

bekannterweise maßgeblich für letale Verläufe in der Sepsis. Die Verknüpfung eines inflammatorischen und renalen Biomarkers lieferten die höchsten kreuzvalidierten AUC-Werte. Bislang gab es noch keine Untersuchung, die sowohl Parameter der Inflammation als auch der Nierenfunktion in einem Modell verbunden hat. Unsere Daten bestätigen allerdings, dass die Paarung von Markern der Inflammation mit solchen der Organdysfunktion vielleicht zu einer Verbesserung der Prädiktion schwerwiegender Ereignisse, wie hier der Mortalität, führen könnte.

Mc Ilroy et al. konnte in einer explorativen Datenanalyse an herzchirurgischen Patienten demonstrieren, dass sowohl Kreatinin als auch Cystatin C in einem Kombinationsmodell aus aus 6 Biomarkern (u.a. mit NGAL) die Prognosegüte für die Vorhersage der Mortalität und die Notwendigkeit eines RRT verbessern können. Die Autoren befürworten den Standardmarker Kreatinin in die Risikostratifizierung miteinzuschließen, um etwa die multifaktoriellen Ursachen eines ANV besser abbilden zu können<sup>64</sup>. Zusätzlich finden sich bereits Analysen zur Vorhersage des ANV in der Literatur. Bei Siew et al. gelang es allerdings noch nicht, mit einer Kombination aus renalen Biomarkern ein gutes Prädiktionsmodell für das akute Nierenversagen bei kritisch Kranken zu etablieren<sup>63</sup>. In einer Übersichtsarbeit von Beker et al. aus 2018 wurden 5 Studien mit Multimarker-Analyse zur Prädiktion eines ANV zitiert. Die untersuchten Kohorten waren jedoch sehr unterschiedlich und somit untereinander kaum vergleichbar<sup>53</sup>.

In der präsentierten Arbeit erreichte ein Modell aus zwei Nierenparametern die besten Vorhersagewerte für das Auftreten eines ANV, gefolgt von Kombinationen eines inflammatorischen mit dem Nierenfunktionsparameter Kreatinin. Eine mögliche Erklärung wäre, dass durch Kombination renaler Marker der Organschaden am besten beschrieben werden kann. Führt man sich die pathophysiologischen Aspekte des septischen ANV vor Augen, könnte die Kombination eines funktionellen Parameters mit dem eines Nierenschadens die Prozesse gut darstellen. Der Kreatininwert ist ein Kriterium für die Diagnose eines ANV, womit gute Prädiktionswerte mit ihm als Kombinationspartner nachvollziehbar sind.

Die Rolle von kombinierten Biomarkern zur Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens wurde bislang nur in der oben genannten Arbeit von Mc Ilroy et al. bei herzchirurgischen Patienten beschrieben – hierfür wurden den Kombinationen aus u.a. Kreatinin, NGAL und Cystatin C ebenfalls eine gute Vorhersagekraft zugeschrieben<sup>64</sup>. In der vorgestellten Arbeit waren diese

Biomarker gleichermaßen in Kombination untereinander als auch mit IL-6 adäquate Prädiktoren für ein RRT mit einer kreuzvalidierten AUC bis zu 0,85. Die Kombination zweier Parameter der Nierenfunktion verbesserte die Vorhersagekraft nochmals deutlich. Insbesondere zwei renale Biomarker, die für sich verschiedene (patho)physiologische Prozesse eines Nierenschadens abbilden<sup>18</sup>, bilden die Komplexität des Organschadens eventuell am besten ab. Denkt man an die proinflammatorischen Prozesse, die durch ein Nierenersatzverfahren selbst initiiert werden können, liegt IL-6 als Teil eines Kombinationsmodells nahe.

In der vorgelegten Studie stellten erhöhte Kreatinin- und Cystatin C-Messwerte zu Beginn der Sepsis ein Risiko für Mortalität, ANV oder RRT dar. In den kreuzvalidierten AUC-Werten zeigt sich die Vorhersagekraft dieser Marker vor allem gegenüber den inflammatorischen Markern. Lediglich die Kombination von CRP oder IL-6 mit NGAL oder Cystatin C konnten die Vorhersagekraft steigern. Klinische Variablen, die ein ANV anzeigen können, wie etwa NGAL, Cystatin C, Kreatinin oder eine Oligurie spiegeln den Grad einer frühen Organschädigung wider<sup>127</sup> und sind deshalb bessere Prädiktoren des Behandlungserfolges in der Sepsis als Inflammationsmarker alleine.

Mit dem **kombinierten Ereignis Tod und/oder ANV und/oder RRT** sollte in der vorgestellten Arbeit versucht werden, eine Subgruppe von Patienten bereits bei Erkrankungsbeginn zu identifizieren, die ein höchstes Risiko für ein negatives Ereignis aufweisen könnte. Die Organdysfunktion und besonders das ANV sind seit langem als Risikofaktoren des Behandlungserfolges in der Sepsis bekannt<sup>114,128</sup>. In unserer Studie wurde das kombinierte Ereignis am besten durch die Kombination von Kreatinin und Cystatin C vorhergesagt, gefolgt von Verknüpfungen eines inflammatorischen mit einem renalen Biomarker. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Kreatinin als Kombinationspartner generell eine gute Vorhersagekraft hervorrief. Lediglich die bereits oben erwähnte Analyse von Mc Illroy nahm in sein 6-Punkte-Prädiktionsmodell für das ANV ebenfalls Kreatinin mit auf<sup>64</sup>. Obwohl diesem etablierten und einfach zu bestimmenden Parameter des Öfteren eine schlechte Prognosegüte zugeschrieben wird, zeigt er in der präsentierten Arbeit eine gute Vorhersagekraft für negative Ereignisse von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Durch eine adäquate Abbildung des Organschadens ist es nicht verwunderlich, dass ein Modell aus inflammatorischen und renalen

Biomarkern schwerwiegende Komplikationen dieser Risikogruppe am besten identifizieren kann.

### **Substanz P**

Durch Messung von Substanz P konnte zusätzlich ein Biomarker analysiert werden, dessen Bedeutung für die Sepsis noch nicht vollständig klar ist. Bisherige Studien legen nahe, dass Substanz P in einer Vielzahl von Zellen und Geweben, besonders unter inflammatorischen Bedingungen, exprimiert wird und eine Rolle im Übergang von einer lokalen auf eine systemische Infektion spielt<sup>56</sup>. In der vorgelegten Arbeit korrelierte Substanz P signifikant mit den Intensiv-Scores für die Krankheitsschwere, wohingegen keine Korrelation mit den Inflamationsparametern CRP, PCT und IL-6 auftrat. Grund hierfür könnte in der unterschiedlichen Kinetik der Biomarker liegen und der noch teilweise unbekannt Rolle von Substanz P in der Sepsis. Die Kollegen Beer et al. konnten bei postoperativen septischen Patienten höhere Plasmakonzentrationen von Substanz P messen. Außerdem waren diese bei Verstorbenen in der Endphase der Sepsis höher als bei Überlebenden. Die Autoren erklärten sich diesen späten Anstieg mit einer überschießenden proinflammatorischen Immunantwort, die letztlich zum Tod der Patienten führte<sup>60</sup>. In unserer Arbeit wurden ebenfalls höhere Substanz-P-Werte festgestellt, allerdings bereits zu Beginn der Erkrankung. Untersuchungen zeigten, dass Substanz P das Immunsystem aktivieren kann und besonders proinflammatorische Prozesse (wie etwa die Sekretion von TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6) begünstigt<sup>129,130</sup>. Somit scheint Substanz P durch erhöhte Plasmakonzentrationen in der septischen Endphase eine massive Proinflammation zu bewirken, die letztlich auch letal verlaufen kann<sup>60</sup>. Womöglich deuten in unserer Patientenkohorte die erhöhten Substanz-P-Konzentrationen zu Beginn der Sepsis auf frühe proinflammatorische Abläufe hin.

Zu teilweise konträren Ergebnissen führte die prospektive Untersuchung von Lorente et al. bei 238 septischen Patienten. In diesem Fall zeigten Überlebende signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Substanz P zu Beginn der Sepsis<sup>59</sup>. Lorente et. al beschreibt in diversen tierexperimentellen Arbeiten, dass die Inaktivierung von Substanz P am Neurokinin-1-Rezeptor einen negativen Einfluss auf die Abwehr von Bakterien hätte und sich die Infektion verschlimmern könnte<sup>131,132</sup>. Für die Autoren resultiert daraus ein Einfluss von Substanz P auf die initiale Wirtsreaktion auf ein Pathogen und die Kontrolle über eine Infektion im Körper. Bei den innerhalb von 30 Tagen verstorbenen septischen Patienten vermuten sie eine

inadäquate antiinflammatorische Antwort oder einer überschießende Proinflammation, die zum Tod geführt haben könnten<sup>59</sup>.

Bislang gibt es keine Studien mit einer deutlich größeren Studienpopulation in der Sepsis, die die Rolle von Substanz P bei dieser Erkrankung abschließend klären können. Die widersprüchlichen Ergebnisse in den kleinen Kohorten der zitierten und hier präsentierten Arbeiten verdeutlichen dies. Eine mögliche Erklärung für die erhöhten Substanz-P-Werte bei unserer Verstorbenen mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock liegt vielleicht darin, dass eine Mehrheit bereits in der initialen Phase der Erkrankung verstarb, in der bekanntermaßen die proinflammatorischen Einflüsse (auch von Substanz P) überwiegen. Diese können zu Multiorganversagen und konsekutiv rapiden tödlichen Krankheitsverläufen führen<sup>9</sup>.

### **Ergebnisse der Sepsis-3-Kohorte**

Die neue Sepsis-3-Definition führte nun auch einen Laktatwert von  $> 2$  mmol/l im Serum als diagnostisches Kriterium des septischen Schocks ein<sup>4</sup>. Es ist seit langem bekannt, dass erhöhte Laktatwerte mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko für septische Patienten einhergehen können. In einer Arbeit von Shapiro et al. wurden Laktatwerte  $> 4$  mmol/l bei Patienten mit einer Infektion mit einem Risiko von durchschnittlich 28% assoziiert, zu versterben<sup>133</sup>. Allerdings werden höhere Laktatwerte nicht bei allen Patienten im septischen Schock gesehen. In einer Studie von Dugas et al. haben 45% der Patienten im katecholaminpflichtigen septischen Schock und hoher Sterblichkeitsrate keine Laktatwerte  $> 2,4$  mmol/l<sup>134</sup>. Trotz dieser Einschränkungen wurden die Laktatwerte nun in die neue Sepsis-Definition miteingeschlossen, was letztlich auch die Aussagekraft diagnostischer und prognostischer Biomarker beeinflussen wird. Nachdem unsere Patienten nach den neuen Kriterien reklassifiziert wurden, erfüllten nur noch zwei Drittel die Kriterien des „septischen Schocks“, die restlichen Patienten hatten definitionsgemäß lediglich eine „Sepsis“. Die Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker für die Ereignisse Mortalität, ANV und RRT veränderten sich nicht wesentlich. Allein Kreatinin und Cystatin waren als Prädiktor für das Auftreten eines ANV in dieser Kohorte etwas überlegen, die Vorhersagekraft der restlichen Marker war tendenziell jener in der Sepsis-2-Gruppe unterlegen. Womöglich stand zu Beginn des septischen Schocks nach den Sepsis-3-Kriterien die Organdysfunktion bereits im Vordergrund, sodass inflammatorische Biomarker eine tendenziell schlechtere Vorhersagekraft erreichen konnten im Vergleich zu Nierenfunktionsparametern als Stellvertreter des Organschadens. Ähnliche

Arbeiten hinsichtlich der Prädiktion negativer Behandlungsergebnisse in der Sepsis durch einzelne Biomarker finden sich noch nicht in der Literatur. Ljungström et al. beschrieb in seiner Analyse bei über 1500 Patienten mit Verdacht auf Sepsis eine etwas bessere Vorhersagekraft von einzelnen Biomarkern wie etwa CRP und PCT für die Diagnose einer bakteriellen Sepsis nach den Sepsis-3-Kriterien im Vergleich zur Kohorte der Sepsis-2-Patienten<sup>61</sup>.

## 4.2 Limitationen

Unsere Studie ist limitiert durch eine relativ kleine Fallzahl, was bekanntermaßen zu geringerer Reliabilität der Ergebnisse führt. Allerdings war die diagnostische Vorhersagekraft ähnlich jener aus größeren Studien<sup>34,48,116</sup>. Methodisch gibt es keinen Goldstandard, um die Prognosegüte von Biomarkern gegenüber zu stellen, sodass die Vergleichbarkeit von Studien diesbezüglich eingeschränkt bleibt. Die Tatsache, dass die untersuchten Patientenkollektive zur Biomarker-Evaluierung vielfältig sind, erschwert diese Aufgabe zusätzlich. Nach dem hier angewandten Studiendesign konnte keine Vergleichsgruppe herangezogen werden, um die Aussagekraft der Parameter in weiteren Analysen zu bewerten.

## 4.3 Methodische Aspekte dieser Arbeit

Das Patientenkollektiv, das eine Subgruppe der SISPCT-Studie darstellt, ist ein Kollektiv mit besonderer Krankheitsschwere des septischen Schocks und einem hohen Risiko für ein negatives Behandlungsereignis, wie auch die Patientencharakteristik aufzeigt. Mehrere Klassifikationssysteme für die Diagnose eines ANV stehen mittlerweile zur Verfügung. Für die vorliegende Arbeit fiel die Wahl auf die RIFLE-Klassifikation und nicht auf die neuere AKIN-Klassifikation für die endgültige Diagnose eines ANV. Bei letzterer würde auch die Notwendigkeit eines RRT ein Kriterium für ein ANV darstellen. Jedoch gab es in unserem Kollektiv durchaus Patienten, die ein RRT im Rahmen des Intensivaufenthaltes erhielten, ohne ein ANV zu haben. Dies traf zum Beispiel auf ARDS-Patienten zu, bei denen das RRT als eine Maßnahme zum Volumenmanagement diente.

Ein wesentlicher Bestandteil dieser Untersuchung stellte die statistische Auswertung dar. Vor dem Hintergrund eines relativ kleinen Datensatzes und einer geringen Häufung der negativen



Behandlungsergebnisse, besonders hinsichtlich der Mortalität, war es von großer Bedeutung, die Aussagekraft der Biomarker hinsichtlich Prognosen statistisch nicht zu überschätzen. Zudem erschwerte die Tatsache die Analyse, dass multiple Faktoren Einfluss auf das Geschehen und das Ergebnis im septischen Schock haben, sei es durch den Patienten, die pathophysiologischen Vorgänge oder Therapien der Erkrankung. Bei multivariaten Analysen stellt sich somit oft die Frage nach der Gültigkeit der Ergebnisse, da der Vergleich von Modellen mit unterschiedlichen Komplexitäten schwierig ist und die Evaluation am Trainingsdatensatz überoptimistische Ergebnisse liefern würde. Aus diesen Überlegungen heraus wurde beschlossen, die Prognosegüte der Biomarker durch das Prinzip der Kreuzvalidierung präziser zu evaluieren. Im Zuge dessen diente ein Teil des Datensatzes der Erstellung eines statistischen Modells, während der andere zur Evaluierung des Modells herangezogen wurde. Somit sollte eine Überschätzung der Vorhersagekraft der Biomarker vermieden werden.

## 5. Ausblick

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass bereits im klinischen Alltag etablierte Biomarker, allein oder in Kombination mit neueren Parametern, nützlich sind, um schwerwiegende Ereignisse, die den Behandlungserfolg septischer Patienten maßgeblich beeinflussen, zu prognostizieren. Die Kombination von Biomarkern führte zu einer leichten Verbesserung der diagnostischen Fähigkeit in unserer Studie. Allerdings könnte die Kombination zu höheren Kosten und eingeschränkter Verfügbarkeit beitragen, besonders unter ressourcenarmen Bedingungen. Im Hinblick auf diese Limitationen sollte man sich bewusst machen, dass der kostengünstige universelle Biomarker Kreatinin eine gute prognostische Güte für die frühe Erkennung von Hochrisikopatienten in unserer Studie darstellte.

Die Sepsis hat gegenwärtig enorme Auswirkungen und Folgen auf den Einzelnen und die Gesellschaft, was sich auch zukünftig nicht ändern wird. Eine Sepsis und daraus entstehende Komplikationen zu erkennen, kann lebensrettend sein und ist daher mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu fördern und zu fordern.

## 6. Zusammenfassung

Die Sepsis ist eine häufige Erkrankung, die für viele Patienten tödlich verlaufen kann. Deshalb ist die frühe Identifizierung septischer Patienten mit dem höchsten Risiko für Organversagen und Mortalität wahrscheinlich der Schlüssel, um den Gesamtbehandlungserfolg in der Sepsis zu verbessern.

Einzelne Biomarker scheinen zwar vielversprechend zu sein, um eine Sepsis und ihre Komplikationen frühzeitig entdecken zu können, jedoch wurde bislang noch kein „optimaler“ Biomarker gefunden. Eine Kombination von Biomarkern im Vergleich zu einzelnen Parametern könnte für eine bessere Prognose in der Sepsis hilfreich sein. Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert etablierter und neuartiger Parameter für die Prognose in der Sepsis zu untersuchen. In der vorgelegten Untersuchung wurde die Prognosegüte einzelner und kombinierter Biomarker für die frühe Vorhersage der Mortalität, des Auftretens eines akuten Nierenversagens und der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht.

Zu Erkrankungsbeginn erfolgte die Messung folgender Biomarker bei den 113 septischen Patienten: CRP, PCT, IL-6, Kreatinin, Harnstoff, NGAL, Cystatin C und Substanz P. Um die Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker als auch deren Kombinationen zu bestimmen, wurden kreuzvalidierte AUC-Werte berechnet und ROC-Kurven für die Endpunkte Mortalität, akutes Nierenversagen und Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens erstellt.

Kreatinin, NGAL und Substanz P prognostizierten als einzelne Biomarker die Mortalität der Patienten am besten und bei den Kombinationen ergab sich für CRP mit Cystatin C und Substanz P mit IL-6 die höchste Vorhersagekraft der Mortalität. Das Auftreten eines ANV zeigten Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C als einzelne Parameter und deren Kombinationen mit den Inflammationsmarkern PCT und IL-6 am besten an. Für die Vorhersage der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wurden die höchsten kreuzvalidierten AUC-Werte für Kreatinin, NGAL sowie Cystatin C allein und diese kombiniert mit IL-6 gefunden. Im Allgemeinen konnte durch die Verknüpfung eines inflammatorischen mit einem renalen Biomarker eine gute Vorhersagekraft für die Ereignisse Tod, Auftreten eines akuten Nierenversagens und Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens erreicht werden.

Die Einführung der Sepsis-3- Definition im Jahr 2016 sollte dazu dienen, die Diagnosestellung der Sepsis klinisch zu vereinfachen. Für unsere Arbeit stellte sich die Frage, ob auch die angewandte Sepsis-Definition einen Einfluss auf die Prognosegüte der einzelnen Biomarker für Patienten im septischen Schock darstellte. Die Ergebnisse der Sepsis-3-Gruppe waren konform mit jenen der Sepsis-2-Klassifikation und änderten nichts an der Grundaussage.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im klinischen Alltag etablierte Biomarker, nämlich die Inflammationsparameter CRP, PCT und IL-6, oder der Nierenfunktionsparameter Kreatinin eine gute Prädiktionsgüte negativer Behandlungsereignisse in der Sepsis aufwiesen. Die Messung neuerer Biomarker wie NGAL, Cystatin C und Substanz P ist aufgrund limitierter Ressourcen und aufwendigerer Messverfahren oft noch nicht verfügbar und aus sozioökonomischer Sicht derzeit nicht sinnvoll, da sie nicht zu einer Verbesserung in der Aussage führt. Aufgrund dessen sind die etablierten Parameter CRP, PCT, IL-6 und Kreatinin sicherlich hilfreich und sinnvoll zur Risikostratifizierung in der Sepsis. Würden die Biomarker der vorliegenden Arbeit kombiniert, konnte eine prognostisch bessere Aussage im Vergleich zu den singulären Biomarkern getroffen werden.

Ein zentraler Aspekt dieser Arbeit stellte die aufwendige statistische Analyse dar. Es gibt bislang kein standardisiertes Vorgehen zur Auswertung komplexer Datensätze, die multivariat beeinflusst werden und deren gemessene Parameter auch interagieren. Aus diesem Grund wurde in der vorgelegten Arbeit versucht, ein statistisches Modell zu etablieren, welches zum einen den möglichen Interaktionen der Biomarker gerecht wird und zum anderen die Prognosegüte der Parameter nicht überschätzt. Diese Ergebnisse sind insbesondere dahingehend wertvoll, als dass sich trotz der strengen statistischen Prüfung, selbst bei der kleinen Kohorte septischer Patienten, eine beachtliche prognostische Güte der Biomarker für die essentiellen Endpunkte Mortalität, akutes Nierenversagen und Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens feststellen ließ.

Zur Weiterentwicklung von Multimarker-Analysen könnte die hier angewandte statistische Methode beitragen. Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven würden die hier präsentierten Ergebnisse untermauern und zu einer Verbesserung der Prognose septischer Patienten beitragen, was letztlich auch aus sozioökonomischer Sicht bedeutsam für die Gesellschaft wäre.

## 7. Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, deren Unterstützung ich in meinem Studium und bei der Anfertigung dieser Dissertation stets erfahren durfte.

In erster Linie gilt mein aufrichtiger Dank Frau PD Dr. Ines Kaufmann, die mir das Thema dieser Dissertation überlassen hat, und ohne deren immer andauernde Unterstützung die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Gustav Schelling für seine vielen Ratschläge und gute Betreuung über viele Jahre hinweg einen großen Dank aussprechen.

Frau Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix (Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie des Klinikums der Universität München) stand mir bei der komplexen statistischen Auswertung der Daten fortwährend mit Rat und Tat zur Seite, wodurch der Stellenwert der Aussagen dieser Arbeit erst gefunden werden konnte. Für die angenehme Zusammenarbeit und Betreuung bin ich äußerst dankbar.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Familie. Lediglich mit ihrer andauernden Motivation und ihrem großartigen Beistand über die Jahre konnte ich den Abschluss der Ausbildung und dieser Dissertation bewältigen.

Darüber hinaus möchte ich mich für die gute Kooperation bei all denjenigen bedanken, die auf der Intensivstation oder im Labor die Datenerhebung und Laboranalysen dieser Arbeit ermöglicht haben.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Organisation WHO: Sepsis, World Health Organisation, 2018
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. the accp/sccm consensus conference committee. american college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6
4. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M, Sepsis Definitions Task F: Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 775-87
5. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Opper M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606-18
6. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K: Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Deutsches Ärzteblatt International* 2016; 113: 159-166
7. Suarez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E: Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Annals of Translational Medicine* 2016; 4: 325
8. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1980-1989
9. Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA: [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50: 114-22
10. Marshall JC: The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: toward a staging system for acute illness. *Virulence* 2014; 5: 27-35
11. Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-20
12. Bianchi ME: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1-5
13. Kaplan MJ, Radic M: Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol* 2012; 189: 2689-95
14. Binkowska AM, Michalak G, Slotwinski R: Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40: 206-16
15. Hotchkiss RS, Nicholson DW: Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 813-22
16. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J: Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 2017; 92: 37-46
17. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, Weitz J, Hofmann U, Weigand MA: Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011; 165: 136-41
18. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisrame-Helms J, Darmon M, Diehl JL, Duranteau J, Hoste EAJ, Olivier JB, Legrand M, Lerolle N, Malbrain M, Martensson J, Oudemans-van Straaten HM, Parienti JJ, Payen D, Perinel S, Peters E, Pickkers P, Rondeau E, Schetz M, Vinsonneau C, Wendon J, Zhang L, Laterre PF: Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 49
19. Lopes JA, Jorge S: The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal* 2013; 6: 8-14
20. Ostermann M, Chang RW: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-43; quiz 1852

21. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 2005; 294: 813-8
22. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R: Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36: S198-203
23. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S: Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005; 9: R363-74
24. Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R: Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3389-97
25. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C: The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 503-8
26. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA: Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 588-95
27. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG: Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2016; 460: 203-10
28. Tillett WS, Francis T: SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71
29. Mitaka C: Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351: 17-29
30. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54
31. Liu Y, Hou JH, Li Q, Chen KJ, Wang SN, Wang JM: Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus* 2016; 5: 2091
32. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL: C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9
33. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R: Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 2: S148-52
34. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426-35
35. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, Giamarellou H: Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002; 28: 1351-6
36. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R, Atallah AN: Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010959
37. Bloos F, Reinhart K: Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 2014; 5: 154-60
38. Ma L, Zhang H, Yin YL, Guo WZ, Ma YQ, Wang YB, Shu C, Dong LQ: Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine* 2016; 88: 126-135
39. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC, Gen IMSI: Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1655-63
40. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, Wee JH, Choi SP: Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 342-7
41. Nussag C, Weigand MA, Zeier M, Morath C, Brenner T: Issues of Acute Kidney Injury Staging and Management in Sepsis and Critical Illness: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2017; 18
42. Medic B, Rovcanin B, Vujovic KS, Obradovic D, Duric D, Prostran M: Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Possibilities and Limitations. *Curr Med Chem* 2016; 23: 1981-97

43. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A: Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-21
44. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-43
45. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C: Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1074-1089
46. Lisowska-Myjak B: Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 357-65
47. Shang W, Wang Z: The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr Protein Pept Sci* 2017; 18: 1211-1217
48. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, D'Amico G, Goldsmith D, Devarajan P, Bellomo R: Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010; 36: 452-61
49. Hang CC, Yang J, Wang S, Li CS, Tang ZR: Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting acute kidney injury in critically ill patients. *J Int Med Res* 2017; 45: 1231-1244
50. Chang W, Zhu S, Pan C, Xie JF, Liu SQ, Qiu HB, Yang Y: Predictive utilities of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in severe sepsis. *Clin Chim Acta* 2018; 481: 200-206
51. Macdonald SPJ, Bosio E, Neil C, Arendts G, Burrows S, Smart L, Brown SGA, Fatovich DM: Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis. *Inflamm Res* 2017; 66: 611-619
52. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB: Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26: 245-53
53. Beker BM, Corleto MG, Feiras C, Musso CG: Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol* 2018; 50: 705-713
54. Martensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M: Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 576-81
55. Almeida TA, Rojo J, Nieto PM, Pinto FM, Hernandez M, Martin JD, Candenias ML: Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships. *Curr Med Chem* 2004; 11: 2045-81
56. Bodkin JV, Fernandes ES: TRPV1 and SP: key elements for sepsis outcome? *Br J Pharmacol* 2013; 170: 1279-92
57. Saban R, Gerard NP, Saban MR, Nguyen NB, DeBoer DJ, Wershil BK: Mast cells mediate substance P-induced bladder inflammation through an NK(1) receptor-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F616-29
58. Maggi CA: The effects of tachykinins on inflammatory and immune cells. *Regul Pept* 1997; 70: 75-90
59. Lorente L, Martin MM, Almeida T, Hernandez M, Ferreres J, Sole-Violan J, Labarta L, Diaz C, Jimenez A: Association between serum substance P levels and mortality in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2015; 30: 924-8
60. Beer S, Weighardt H, Emmanuilidis K, Harzenetter MD, Matevossian E, Heidecke CD, Bartels H, Siewert JR, Holzmann B: Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1794-8
61. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D: Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017; 12: e0181704
62. Shukeri W, Ralib AM, Abdulah NZ, Mat-Nor MB: Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients. *J Crit Care* 2018; 43: 163-168
63. Siew ED, Ware LB, Bian A, Shintani A, Eden SK, Wickersham N, Cripps B, Ikizler TA: Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function. *Kidney Int* 2013; 84: 786-94



64. McIlroy DR, Farkas D, Pan K, Pickering JW, Lee HT: Combining Novel Renal Injury Markers with Delta Serum Creatinine Early after Cardiac Surgery and Risk-Stratification for Serious Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 2190-2200
65. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, Moerer O, Weyland A, Marx G, Grundling M, Kluge S, Kaufmann I, Ott K, Quintel M, Jelschen F, Meybohm P, Rademacher S, Meier-Hellmann A, Utzolino S, Kaisers UX, Putensen C, Elke G, Ragaller M, Gerlach H, Ludewig K, Kiehntopf M, Bogatsch H, Engel C, Brunkhorst FM, Loeffler M, Reinhart K, for SepNet Critical Care Trials G: 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* 2016; 176: 1266-76
66. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993; 270: 2957-63
67. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29
68. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury N: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31
69. Ratanarat R, Skulratanasak P, Tangkawattanakul N, Hantaweeant C: Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for predicting hospital mortality in critically ill patients with multi-organ dysfunction syndrome. *J Med Assoc Thai* 2013; 96 Suppl 2: S224-31
70. KDIGO: KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY 2012
71. Celeras Dx - Part of Cube Dx GmbH W, 4300 St. Valentin (Austria), E-Mail: info@celerasdx.com, 2018
72. Boulesteix AL, Strobl C, Augustin T, Daumer M: Evaluating microarray-based classifiers: an overview. *Cancer Inform* 2008; 6: 77-97
73. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016; 315: 801-10
74. Carneiro AH, Pova P, Gomes JA: Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29: 4-8
75. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL: The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure [editorial; comment]. *Chest* 1992; 101: 1481-1483
76. Chen YC, Jenq CC, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Chang CC, Lin HC, Fang JT, Yang CW, Lin SM: Rife classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. *Shock* 2009; 31: 139-45
77. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S, German Competence Network S: Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock - a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 904-9
78. Richter DC, Heining A, Brenner T, Hochreiter M, Bernhard M, Briegel J, Dubler S, Grabein B, Hecker A, Kruger WA, Mayer K, Pletz MW, Storzinger D, Pinder N, Hoppe-Tichy T, Weiterer S, Zimmermann S, Brinkmann A, Weigand MA, Lichtenstern C: [Bacterial sepsis : Diagnostics and calculated antibiotic therapy]. *Anaesthesist* 2017; 66: 737-761
79. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 2009; 302: 2323-9
80. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, Paiva JA, Cakar N, Ma X, Eggimann P, Antonelli M, Bonten MJ, Csomos A, Krueger WA, Mikstacki A, Lipman J, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, Zahar JR, Blot S, Carlet J, Brun-Buisson C, Martin C, Rello J, Dimopoulos G, Timsit JF: Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1930-45

81. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228
82. Chun K, Syndergaard C, Damas C, Trubey R, Mukindaraj A, Qian S, Jin X, Breslow S, Niemi A: Sepsis Pathogen Identification. *J Lab Autom* 2015; 20: 539-61
83. Povoia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6
84. Pradhan S, Ghimire A, Bhattarai B, Khanal B, Pokharel K, Lamsal M, Koirala S: The role of C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary Intensive Care Unit of a tertiary care center in Nepal. *Indian J Crit Care Med* 2016; 20: 417-20
85. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P: In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011; 2011: 594645
86. Devran O, Karakurt Z, Adiguzel N, Gungor G, Mocin OY, Balci MK, Celik E, Salturk C, Takir HB, Kargin F, Yilmaz A: C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 47
87. Hermans MA, Leffers P, Jansen LM, Keulemans YC, Stassen PM: The value of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score, C reactive protein and lactate in predicting 28-day mortality of sepsis in a Dutch emergency department. *Emerg Med J* 2012; 29: 295-300
88. Han SS, Kim DK, Kim S, Chin HJ, Chae DW, Na KY: C-Reactive Protein Predicts Acute Kidney Injury and Death After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 804-810
89. Harrison NA, Masterton RG, Bateman JM, Rainford DJ: C-reactive protein in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 864-9
90. Park JH, Kim DH, Jang HR, Kim MJ, Jung SH, Lee JE, Huh W, Kim YG, Kim DJ, Oh HY: Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Crit Care* 2014; 18: 640
91. Nierhaus A, Bloos F, Wilson DC, Elke G, Meybohm P: Predicting the requirement for renal replacement therapy in intensive care patients with sepsis. *Crit Care* 2018; 22: 201
92. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, Runyon MS, Self WH, Courtney DM, Nowak RM, Gaieski DF, Ebmeyer S, Johannes S, Wiemer JC, Schwabe A, Shapiro NI: Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med* 2017; 45: 781-789
93. Dolin HH, Papadimos TJ, Stepkowski S, Chen X, Pan ZK: A Novel Combination of Biomarkers to Herald the Onset of Sepsis Prior to the Manifestation of Symptoms. *Shock* 2018; 49: 364-370
94. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A: Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock* 2015; 43: 212-21
95. Jeeha R, Skinner DL, De Vasconcellos K, Magula NP: Serum procalcitonin levels predict acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23: 1090-1095
96. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402
97. Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J, Shin J, Nemzek JA: Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock* 2002; 17: 463-7
98. Bacci MR, Leme RC, Zing NP, Murad N, Adami F, Hinnig PF, Feder D, Chagas AC, Fonseca FL: IL-6 and TNF-alpha serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 427-32
99. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P, McArthur E, Thiessen-Philbrook H, Shortt C, Shlipak M, Whitlock R, Parikh CR: Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 3123-32

100. Pallas Beneyto LA, Rodriguez Luis O, Saiz Sanchez C, Coltell O, Bautista Rentero D, Miguel Bayarri V: [Prognostic value of interleukin 6 for death of patients with sepsis]. *Med Clin (Barc)* 2016; 147: 281-6
101. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, Macias WL: Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 22-30
102. Kaufmann H, Schelling: *Akutes Nierenversagen und Nierenersatzverfahren, Die Anästhesiologie*, 3 edition. Edited by Roissant W, Zwißler, Springer, 2012, pp 1528-1545
103. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30: 33-7
104. Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, Star RA: Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1217-21
105. Leelahavanichkul A, Souza AC, Street JM, Hsu V, Tsuji T, Doi K, Li L, Hu X, Zhou H, Kumar P, Schnermann J, Star RA, Yuen PS: Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarkers to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: F939-48
106. Erdfelder F, Grigutsch D, Hoefl A, Reider E, Matot I, Zenker S: Dynamic prediction of the need for renal replacement therapy in intensive care unit patients using a simple and robust model. *J Clin Monit Comput* 2017; 31: 195-204
107. Harris SK, Lewington AJ, Harrison DA, Rowan KM: Relationship between patients' outcomes and the changes in serum creatinine and urine output and RIFLE classification in a large critical care cohort database. *Kidney Int* 2015; 88: 369-77
108. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, Joannidis M: Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44: 323-336
109. Edelstein CL: Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 222-34
110. Manoeuvrier G, Bach-Ngohou K, Batard E, Masson D, Trewick D: Diagnostic performance of serum blood urea nitrogen to creatinine ratio for distinguishing prerenal from intrinsic acute kidney injury in the emergency department. *BMC Nephrol* 2017; 18: 173
111. De Corte W, Vanholder R, Dhondt AW, De Waele JJ, Decruyenaere J, Danneels C, Claus S, Hoste EA: Serum urea concentration is probably not related to outcome in ICU patients with AKI and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3211-8
112. Arihan O, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, Lauten A, Schulze PC, Hoppe UC, Kelm M, Jung C: Blood Urea Nitrogen (BUN) is independently associated with mortality in critically ill patients admitted to ICU. *PLoS One* 2018; 13: e0191697
113. Wernly B, Lichtenauer M, Vellinga NAR, Boerma EC, Ince C, Kelm M, Jung C: Blood urea nitrogen (BUN) independently predicts mortality in critically ill patients admitted to ICU: A multicenter study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 69: 123-131
114. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, Nguyen HB, Gunnerson KJ, Milzman D, Gaieski DF, Goyal M, Cairns CB, Ngo L, Rivers EP: A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 96-104
115. Hjortrup PB, Haase N, Treschow F, Moller MH, Perner A: Predictive value of NGAL for use of renal replacement therapy in patients with severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 25-34
116. Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC, Chen XD, Huang B, Liu Y, Huang WQ, Wu J, Yin YH: Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 20: 41
117. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1333-40
118. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010; 36: 444-51

119. Aydogdu M, Gursel G, Sancak B, Yeni S, Sari G, Tasyurek S, Turk M, Yuksel S, Senes M, Ozis TN: The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Dis Markers* 2013; 34: 237-46
120. Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010; 4: 265-80
121. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, Endre ZH: Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14: R85
122. Bell M, Granath F, Martensson J, Lofberg E, Ekbohm A, Martling CR: Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3096-102
123. Royakkers AANM, Schultz MJ, Spronk PE: Cystatin C as a Marker of Renal Function in Critically Ill Patients at Risk for or with Acute Renal Failure. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2007, pp 583-591
124. Leem AY, Park MS, Park BH, Jung WJ, Chung KS, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Kim YS, Kim SK, Chang J, Song JH: Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery. *Yonsei Med J* 2017; 58: 604-612
125. Cruz DN, de Geus HR, Bagshaw SM: Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011; 24: 124-31
126. Guo Y, Yang H, Gao W, Ma CE, Li T: Combination of Biomarkers in Predicting 28-Day Mortality for Septic Patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28: 672-676
127. Perez-Fernandez X, Sabater-Riera J, Sileanu FE, Vazquez-Reveron J, Ballus-Noguera J, Cardenas-Campos P, Betbese-Roig A, Kellum JA: Clinical variables associated with poor outcome from sepsis-associated acute kidney injury and the relationship with timing of initiation of renal replacement therapy. *J Crit Care* 2017; 40: 154-160
128. Doi K: Role of kidney injury in sepsis. *J Intensive Care* 2016; 4: 17
129. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA: Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988; 241: 1218-21
130. Ho WZ, Kaufman D, Uvaydova M, Douglas SD: Substance P augments interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha release by human cord blood monocytes and macrophages. *J Neuroimmunol* 1996; 71: 73-80
131. Kincy-Cain T, Bost KL: Increased susceptibility of mice to Salmonella infection following in vivo treatment with the substance P antagonist, spantide II. *J Immunol* 1996; 157: 255-64
132. Lighvani S, Huang X, Trivedi PP, Swanborg RH, Hazlett LD: Substance P regulates natural killer cell interferon-gamma production and resistance to Pseudomonas aeruginosa infection. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1567-75
133. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW: Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 524-8
134. Dugas AF, Mackenhauer J, Saliccioli JD, Cocchi MN, Gautam S, Donnino MW: Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *J Crit Care* 2012; 27: 344-50

## 9. Eidesstattliche Versicherung

### Eidesstattliche Versicherung

Julia Christine Göschl

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Multimarker-Analyse zur Prognosevorhersage bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 23.01.2020

Ort, Datum

Julia Christine Göschl

Unterschrift Doktorandin