

Carolin Wolkewitz (geborene Wetterich)
Dr.med.

C-reaktives Protein, Lipopolysaccharid- Bindungsprotein und Interleukine 6 und 8 als Früh- und Verlaufparameter einer early-onset und late-onset Sepsis bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen

Geboren am 15.03.1979 in Freiburg i. Br.
Reifeprüfung am 20.06.1997 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis SS 2005
Physikum am 22.03.2000 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier, Frankreich
Praktisches Jahr in Heidelberg und Auckland, Neuseeland
Staatsexamen am 6.06.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. chem. J. Pöschl

Die rechtzeitige Diagnose einer systemischen Infektion ist eine alltägliche Herausforderung in der neonatalen Intensivmedizin. Denn eine Sepsis geht bei Früh- und Neugeborenen mit hoher Morbidität und Mortalität einher. Dabei ist eine frühzeitige Therapieeinleitung für die Prognose entscheidend. Leider sind klinische Zeichen einer neonatalen Infektion unspezifisch. Diagnostika für eine neonatale Sepsis sind das Anlegen einer Blutkultur oder die Messung des C-reaktiven Proteins (CRP). Diese sind zwar spezifisch, erlauben aber keine Frühdiagnostik und verfügen teilweise über mangelhafte Sensitivität. Oft wird in der Neonatologie daher auch ohne Ergebnisse von Laborparameter bei kleinstem Verdacht auf Sepsis eine oft überflüssige Antibiose begonnen.

Im Angesicht der Unsicherheit herkömmlicher Laborparameter zur Diagnose einer neonatalen Sepsis wurden in dieser Arbeit weitere proinflammatorische Serummarker untersucht, nämlich Lipopolysaccharid- Bindungsprotein (LBP) und die Interleukine 6 und 8 (IL-6 und IL-8).

An der Frauen- und Kinderklinik der Universität Heidelberg wurden von Oktober 1999 bis April 2001 226 Neugeborene prospektiv in die Studie eingeschlossen. 20 Patienten erkrankten an einer EOS (early onset sepsis); 12 an einer LOS (late onset sepsis); 135 erfüllten die Kriterien für ein Kontrollkollektiv. Bei allen Neugeborenen wurden die Blutproben am ersten und vierten Lebenstag zur Bestimmung der Parameterkonzentrationen entnommen. Die Bestimmung des CRP erfolgte turbidimetrisch, des LBP und des IL-8 quantitativ vollautomatisch über einen Festphasen- Sandwich- Chemilumineszenz- Enzymimmunoassay (IMMULITE®) der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland, und des IL-6 über einen ELISA- Kit (Eli-Pair) der Firma Hölzl (Diacclone). Dazu waren nur sehr geringe Serummengen nötig.

Sämtliche Parameter dieser Studie erwiesen sich vom Gestationsalter unabhängig, eine Unterscheidung zwischen Frühgeborenen und termingerecht Neugeborenen ist demnach nicht notwendig. Dieses erleichtert die Interpretation der Parameterkonzentrationen in der Neonatologie beträchtlich.

CRP ist kein guter Frühparameter für eine Sepsis und eignet sich bei der Bestimmung sowohl am ersten Lebenstag (zur Frühdiagnose einer EOS) wie am vierten Lebenstag (zur Frühdiagnose einer LOS) nur bedingt aufgrund des 12-24stündigen Zeitintervalls der CRP-Produktion nach Infektion. Allerdings ist es zum Monitoring und zur Erfolgskontrolle einer Therapie durchaus sinnvoll.

Das **LBP** eignet sich auch in der Neonatologie als Infektionsparameter und ist Erreger-unabhängig. In der Literatur heißt es, es sei sepsisspezifischer als IL-6 und nicht so stark durch andere Stressursachen (wie z.B. Wehen) beeinflussbar.

Wir zeigten, dass ein längerer Zeitraum zur Detektion einer bakteriellen EOS durch Messungen von LBP ermöglicht wird. Wir empfehlen hierbei am ersten Lebenstag einen Cut-off von 3,7 µg/ml für eine EOS mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 71%. Am vierten Lebenstag empfehlen wir eine Cut-off-Konzentration für eine LOS für das LBP von 5,6 µg/ml bei einer allerdings sehr schlechten Sensitivität (Sens.) von 17 % und einer Spezifität (Spez.) von 75 %. Daher ist zur Frühdiagnose einer Late Onset Sepsis eine alleinige LBP-Konzentrationsbestimmung am ersten wie am vierten Lebenstag nicht sensitiv genug. Dafür persistieren die erhöhten Konzentrationen für einen längeren Zeitraum als die Interleukine. Wie das CRP ist auch LBP zur Verlaufskontrolle gut geeignet, da seine Konzentrationen nicht zu schnell variieren. In Kombination mit IL-6 und IL-8 könnte es aus diesem Grund ein nützlicher Marker sein.

IL-6 und IL-8 sind sehr nützliche Variablen für eine Frühdiagnose einer bakteriellen neonatalen Infektion. In dieser Studie erreichte vor allem **IL-6** erstaunliche Ergebnisse sowohl in der Sensitivität (vor allem am ersten Lebenstag, aber auch im Vergleich zu den übrigen Parametern – mit der besten Sensitivität für eine LOS am vierten Lebenstag) als auch in der Frühzeitigkeit seiner Konzentrationserhöhungen bei einer Sepsis. Bereits am ersten Lebenstag zeigte es deutlich erhöhte Werte im Falle einer EOS und sogar einer LOS. Damit wäre eine Sepsis bereits mindestens drei Tage vor Eintritt des klinischen Erscheinungsbildes diagnostizierbar. Eine Blutmessung in der Nabelschnur könnte so ein relativ sicheres Screening auf Sepsis für den Neugeborenen bedeuten. Wir empfehlen hierfür einen Cut-off von 12,2 pg/ml für eine EOS (Sens. 95%, Spez. 73%) und von 21,1 pg/ml am vierten Lebenstag für eine LOS (Sens. 64%, Spez. 88%). Erstaunlich scheint uns der Sensitivitätsabfall für eine LOS am vierten Lebenstag, der ein sehr frühes Ansteigen und ein ebenso schnelles Absteigen des IL-6 noch vor dem klinischen Erscheinungsbild bedeuten könnte.

IL-8 zeigt am ersten Lebenstag für eine EOS bei einem Cut-off von 40,5 pg/ml eine geringere Sensitivität (80%) als IL-6, dafür ist es spezifischer (100%).

Leider ist dem Kliniker mit den Interleukinen aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 4-6 Stunden nur eine kurze Zeit zur Diagnose vergönnt. Das erklärt u.a. den Sensitivitätsabfall des IL-6 am vierten Tag. Dabei entsteht eine diagnostische Zeitlücke vor dem Anstieg des CRP. Hier könnte das LBP von Bedeutung sein, da es länger erhöhte Konzentrationen vorweist. In dieser Arbeit ist LBP am 4. Lebenstag aber noch nicht sensitiv genug für eine LOS - vielleicht sollte eine zusätzliche Messung am 7.-8. Lebenstag für den Fall späterer LOS erfolgen.

Wir empfehlen, sowohl LBP, wie auch IL-8 und insbesondere IL-6 neben herkömmlichen Diagnoseparametern bei vorhandenen maternalen Infektionsrisikofaktoren oder bei jedem geringsten klinischem Verdacht innerhalb der ersten 24 Lebensstunden zu bestimmen, und eine Kontrolle am vierten Lebenstag durchzuführen. Nach unseren Ergebnissen könnten diese Parameter eine eindeutigere und schnellstmögliche Indikation zur Therapieeinleitung liefern. Umgekehrt könnten die Neonatologen bei negativen Laborergebnissen in ihrer Entscheidung

bestärkt werden, eine unnötige antibiotische Behandlung auszulassen. Dieses ist nicht nur sinnvoll zur Reduzierung der Therapiekosten, sondern verhindert u.a. eine Resistenzentwicklung der neonatalen Infektionserreger. Mit einem jeweils hochspezifischen Festphasen- Sandwich- Chemilumineszenz- Enzymimmunoassay (IMMULITE® der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) kann eine gleichzeitige, automatisierte Messung des LBP, des IL-6 und des IL-8 erfolgen, die in der neonatalen Routine durchaus von Gebrauch sein könnte. Günstig wäre ein solches Messapparat in Hinsicht der kurzen Zeit, der niedrigen Kosten und der besonders geringen benötigten Blutmengen.

Vor dem Einsatz in der neonatologischen Routine empfehlen wir jedoch weitere größere prospektive Studien zur Untersuchung des Verlaufs der Parameterkonzentrationen (insbesondere des IL-8 am 4. Lebenstag und evtl. der anderen Parameter auch am 7.-8. Lebenstag), und zur gleichzeitigen Errechnung der Sensitivität und der Spezifität bei den hier empfohlenen Cut-off- Werten der jeweiligen Parameter.