

Jens Wolfgang Thöne  
Dr. med.

## **Serum Amyloid A als Parameter zur Diagnose einer Sepsis**

Geboren am 19. März 1966 in Bückeberg  
Staatsexamen am 26.10.1993 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Promotionsfach: Labormedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Schmidt-Gayk

Durch die Bestimmung der Akute-Phase-Proteine SAA, PCT, CRP und IL-6 bei einer Gruppe der 23 Patienten, die die üblichen klinischen Kriterien einer Sepsis bzw. eines SIRS erfüllen, kann anhand dieser serologischen Testverfahren bereits in den ersten Stunden mit hoher diagnostischer Sicherheit die Infektion als Ursache identifiziert werden. Dies gelingt, obwohl es auch in der aus 38 Patienten bestehenden Kontrollgruppe ohne klinische Hinweise auf eine infektiologische Erkrankung bei einigen Patienten ebenfalls zu meist geringer Erhöhung dieser Parameter kommt. Mit dem Serum Amyloid A steht zur Diagnose einer Sepsis jetzt ein weiteres Akute-Phase-Protein mit hoher diagnostischer Effizienz zur Verfügung, wie insbesondere durch die Analyse der ROC-Kurven deutlich wird. Auch wenn SAA hier die größte *Fläche unter der Kurve (AUC)* aufweist, ist der Unterschied zu PCT, CRP und IL-6 statistisch nicht signifikant. Verglichen mit dem C-reaktiven Protein und IL-6 ist SAA hinsichtlich Sensitivität und Spezifität (letzteres insbesondere bei hohen Schwellenwerten ab 78 mg/l) etwas überlegen. Dem gegenüber steht das PCT, das für die Identifizierung der Sepsis eine höhere Spezifität bei etwas geringerer Sensitivität aufweist; insgesamt hat es in der vorliegenden Untersuchung die höchste diagnostische Effizienz (Fraktion der richtig-positiven und richtig-negativen Ergebnisse). Wird bei der Analyse gezielt die Gruppe der schweren Sepsis mit einem APACHE II-Score von 25 und höher betrachtet, ist der Unterschied von SAA, IL-6 und CRP zum PCT auf Grund seiner höheren Spezifität etwas größer, wenn auch wiederum statistisch nicht signifikant.

Ob sich die hier höchste AUC für SAA (0,955) bei der Sepsisgruppe mit Gram-negativen Erregern reproduzieren lässt, bedarf weiterer Untersuchungen an größeren Kollektiven.

Die dargestellte Parallelität der Serumkonzentrationen des SAA im Krankheitsverlauf nicht nur zum CRP und - wenn auch schwächer korreliert - zum PCT, dessen schnelle

Serumkonzentrationsänderungen wiederum in Analogie zum klinischen Verlauf belegt sind, weist auf den Wert des SAA auch als guten Verlaufsparameter hin.

Die dargelegten Ergebnisse stimmen hinsichtlich PCT, CRP und IL-6 mit anderen Untersuchern überein. Das SAA, das bisher bei septischen Patienten nur bei Kindern und Neugeborenen untersucht wurde, wies dort ähnliche gute Ergebnisse auf. Diese Daten der AUC-ROC und der diagnostischen Effizienz für SAA lagen zwischen denen des CRP und des PCT, bei Neugeborenen waren die Ergebnisse nicht signifikant, dafür jedoch mit  $p < 0.05$  für Kinder. Die Autoren kommen zum Schluss, dass bei Neugeborenen PCT, CRP und SAA den gleichen Wert zur Sepsisdiagnose haben, bei Kindern sei das PCT den gleichwertigen Markern CRP und SAA überlegen.

Nachdem in der vorliegenden Arbeit SAA als guter Sepsismarker auch beim Erwachsenen dargestellt werden konnte, und die anfänglichen analytisch-methodischen Schwierigkeiten (Produktion der Antikörper, Standardisierung, Adhäsivkräfte des SAA an Kunststoffoberflächen der Probengefäße) nun überwunden werden konnten und der routinemäßige Einsatz mit zehnminütiger Analysezeit in Analyseautomaten möglich ist, sollte dieser Akute-Phase-Parameter vermehrt zum Einsatz kommen, und dies insbesondere auf Grund seiner Sensitivität in der Frühphase, wie dies auch kürzlich für die Diagnostik in der akuten schweren Pankreatitis als Ersatz für die CRP-Bestimmung vorgeschlagen wurde. Nach vielen enttäuschenden innovativen Therapien der Sepsis sind jetzt neue, vielversprechende Therapieansätze Gegenstand der klinischen und experimentellen Forschung. Die wichtigste Innovation ist das aktivierte Protein C. Nach der europaweiten Zulassung ist das aktivierte Protein C (Drotrecogin- $\alpha$ ) seit Oktober 2002 in Deutschland auf dem Markt. Durch die Zulassungsbeschränkung für die schwere Sepsis und die hohen Therapiekosten können serologische Tests mit hoher diagnostischer Effizienz bei der Identifikation geeigneter Patienten von Bedeutung sein. Die Erhöhung der diagnostischen Effizienz ist durch die kombinierte Bestimmung von PCT mit SAA oder CRP wahrscheinlich. Weitere klinische Studien dieser neuen Therapien sollten die kombinierte Bestimmung der Parameter CRP, SAA und PCT einschließen, um deren Stellenwert bei der Stratifikation hinsichtlich der Therapiewahl näher zu bestimmen. Die Kosten für die Analyse sind vergleichsweise gering (CRP und SAA je ca. 5 €, PCT 10 € pro Analyse).

Ausgehend von den Erfahrungen mit der deutlichen Überlegenheit des SAA gegenüber dem CRP bei der frühzeitigen Erkennung der Transplantatabstoßung bei Nierentransplantierten unter Immunsuppression ist es angesichts einer steigenden Zahl von Autoimmunerkrankungen

und damit der zunehmenden Zahl immunsuppressiv therapierter Patienten sinnvoll, der Frage nachzugehen, ob auch bei anderen immunsupprimierten Patienten die höhere Sensitivität des SAA zur verbesserten Diagnostik systemisch-entzündlicher Erkrankungen führt. Kasuistische Berichte lassen SAA als besseres Instrument zur Erfassung der systemischen Entzündungsaktivität bei Autoimmunerkrankungen unter Immunsuppression vermuten. Eine erste große Untersuchung bei Transplantationspatienten konnte eine Überlegenheit des SAA bei der Diagnose bakterieller und mykotischer Infektionen nicht bestätigen; das PCT hatte hier im Vergleich zu SAA und CRP eine etwas höhere prediktive (diagnostische) Effizienz. Die Arbeitsgruppe aus Cambridge kommt zum Schluss, dass auch hier eine Kombination aus PCT mit SAA und CRP eine exaktere Diagnostik ermöglichen könnte.