

Timo Kramm
Dr. med.

Prädiktion einer invasiven Candidiasis anhand zellulärer Immunparameter bei operativen Risikopatienten – eine explorative klinische Studie

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Alexander Weigand

Sepsis ist ein Krankheitsbild, dessen klinisches Bild und Letalität durch immunologische Phänomene des Wirts bestimmt werden. Dabei gehen eine überschießende Immunantwort („Zytokinsturm“) und Immundefizienz Hand in Hand. Ein früher Behandlungsbeginn, insbesondere einer wirksamen antimikrobiellen Therapie des ursächlichen Pathogens, ist essenziell für die Prognose. Daher wird in der klinischen Praxis unverzüglich eine kalkulierte Antibiose mit Breitband-Antibiotika begonnen. Gängige Wirkstoffe decken viele relevante Keime ab, *Candida species* werden jedoch nicht erfasst.

Candida spp. sind in 20% der Sepsis-Fälle nachweisbar. Die Diagnostik von *Candida* spp. kann im zeitkritischen klinischen Zusammenhang schwierig sein. Blutkulturdiagnostik nimmt teilweise mehrere Tage in Anspruch und ist anfällig für falsch-negative Ergebnisse. Die Verwendung von 1,3- β -D-Glukan auf Intensivstationen ist weniger aussagekräftig als bei anderem Patienten-Klientel und andere diagnostische Verfahren haben sich bisher nicht als reliabel zeigen können. Die Therapieentscheidung ist somit aktuell vor allem von der klinischen Erfahrung der behandelnden ÄrztInnen abhängig.

Die vorliegende Arbeit fragt nach Zusammenhängen zwischen funktionellen und zellbasierten Immunparametern und dem Auftreten invasiver Candidiasis. In einem prospektiven explorativen Studiendesign wurden auf einer interdisziplinär-chirurgischen Intensivstation Patienten im septischen Schock oder mit invasiver Beatmung >24 Stunden eingeschlossen. Den Studienpatienten wurde über 5 konsekutive Tage Blut entnommen, unterschiedliche funktionelle Immunparameter und Leukozyten-Subpopulationen bestimmt und nach weiteren 21 Tagen nach dem Auftreten von invasiver Candidiasis, Kolonisation und keinem *Candida*-Nachweis stratifiziert.

Die gemessenen Parameter umfassten demografische Daten, Parameter des Standardlabors und point-of-care Diagnostik, Score-Systeme, Anzahl leukozytärer Subpopulationen (u.a. B-, NK-, T_{H1}, T_{H17}- und zytotoxische T-Zellen), Expressionsdichte verschiedener Oberflächenmoleküle (mHLA-DR, Dectin-1, TLR2), Zytokine sowie IL-8 Produktion nach *ex-vivo* Stimulation. Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurden 26 Patienten eingeschlossen. Von diesen zeigten innerhalb der 5+21 Studientage acht Patienten Nachweise für eine invasive Candidiasis, 13 für eine Kolonisation ohne Nachweis einer invasiven Infektion und fünf Patienten keinen Kulturnachweis für *Candida* spp.

Im Vergleich der drei Endpunktgruppen zueinander zeigte sich bei Patienten die eine invasive Candidiasis entwickelten geringere Zahlen von B- und NK-Zellen, sowie eine verminderte *ex-*

vivo Stimulationsantwort auf LPS und Flagellin. Die Gruppen waren hinsichtlich verbreiteter Scores (APACHE II, SOFA, *Candida* Score) vergleichbar. Auch in den übrigen bestimmten Parametern zeigten sich keine großen Unterschiede.

Aufgrund der Beobachtungen der vorliegenden Studie sind

- APACHE II und *Candida* Score,
- 1,3- β -D-Glukan,
- Immunkompetenzmarker wie mHLA-DR, Expression der PRRs Dectin-1 und TLR2, TH1- sowie TH17-Leukozytensubpopulationen und native Zytokin-Spiegel

nicht geeignet um Patienten mit späterer Candidiasis früh zu detektieren.

Mit erhöhtem Auftreten einer invasiven Candidiasis vergesellschaftet sind

- niedrigere B- und NK-Zellzahlen
- sowie eine geringe IL-8 Produktion nach *ex-vivo* Stimulation mit LPS oder Flagellin.

Die Ergebnisse sind insofern überraschend, dass in früheren Studien eine verminderte Zytokinproduktion nach Stimulation mit einer ebenfalls verringerten Expression von monozytärem HLA-DR in Verbindung gebracht wird. In der vorliegenden Studie zeigte sich der Unterschied der Gruppen lediglich in der funktionellen Einschränkung der Stimulationsreaktion, nicht aber in der Expressionsdichte von mHLA-DR. Auch bei Zellpopulationen und Rezeptoren, welche Schlüsselakteure in der Immunreaktion gegen *Candida* spp. darstellen, konnten in Publikationen direkte Zusammenhänge von Expressionsmustern mit verstärktem Auftreten von invasiver Candidiasis gezeigt werden. Dies Insofern bestand die Vermutung in einem oder mehreren dieser Parameter Unterschiede der Stratifizierungsgruppen zu sehen, was sich aber nicht bestätigte.

Die nähere Untersuchung von B- und NK-Zellzahlen, sowie *ex-vivo* Stimulation mit LPS oder Flagellin im Zusammenhang mit dem Auftreten von invasiver Candidiasis in einem größeren Kollektiv und mit Betrachtung einer Regressionsanalyse wäre sehr interessant. Hieraus könnten möglicherweise Parameter ermittelt werden, die eine Entscheidungshilfe für den Beginn einer antimykotischen Therapie bei operativen Risiko-Patienten darstellen könnten. Solche Parameter könnten in der klinischen Praxis helfen, die bestehende Versorgungslücke für antimykotisch untertherapierte Patienten mit invasiver Candidiasis zu schließen.