

Antiinflammatorische Therapie kann die prognostische Aussagekraft inflammatorischer Biomarker bei der Erkennung bakterieller Sekundärinfektionen bei Intensivpatienten mit SARS-CoV-2-bedingtem ARDS einschränken

Antiinflammatory therapy can limit the prognostic significance of inflammatory biomarkers when identifying bacterial secondary infections in intensive care patients with SARS-CoV-2 dependent ARDS

T. Riese¹ · S. Lauter¹ · E. Khan¹ · C. Heinowski¹ · G. Surat² · P. Meybohm¹ · D. Röder¹ · K. Hoppe¹

► **Zitierweise:** Riese T, Lauter S, Khan E, Heinowski C, Surat G, Meybohm P et al: Antiinflammatorische Therapie kann die prognostische Aussagekraft inflammatorischer Biomarker bei der Erkennung bakterieller Sekundärinfektionen bei Intensivpatienten mit SARS-CoV-2-bedingtem ARDS einschränken. *Anästh Intensivmed* 2024;65:578–592. DOI: 10.19224/ai2024.578

Zusammenfassung

Hintergrund

C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6) werden als Inflammationsparameter regelhaft zur Entscheidung zum Therapiebeginn sowie zur Therapiesteuerung bei septischen Patienten herangezogen. Eine bestehende SARS-CoV-2-Infektion sowie auch die folgende antiinflammatorische Therapie könnten Auswirkungen auf die Interpretation und Aussagekraft dieser Biomarker haben. Aus diesem Grund untersuchten wir den Stellenwert von CRP, PCT und IL-6 als Biomarker, eine bakterielle oder fungale Sekundärinfektion bei SARS-CoV-2-Patienten (mit und ohne vorherige Dexamethasontherapie) zu erkennen.

Methoden

Eingeschlossen wurden alle Patienten im Zeitraum von Januar 2020 bis Dezember 2021 mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, die eine empirische antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ) bei Verdacht auf eine Sekundärinfektion erhielten. Der zeitliche Verlauf von CRP, PCT und IL-6 wurde analysiert und die Serumspiegel mit den mikrobiellen Befunden korreliert sowie die Sensitivität und Spezifität der Inflammationsparameter im Hinblick auf die Erkennung einer bakteriellen oder fungalen Sekundärinfektion berechnet. Darüber hinaus wurde die Relevanz einer antiinflammatorischen Therapie mittels Dexamethason auf die Wertigkeit der Inflammationsparameter analysiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 221 Patienten, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren, von Januar 2020 bis Dezember 2021 intensivmedizinisch behandelt, von denen 113 (51 %) mindestens einmalig PIP/TAZ während ihres stationären Aufenthalts erhielten. 108 Patienten davon wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 69 (64 %) Patienten gelang der mikrobiologische Erregernachweis und damit der Nachweis einer Sekundärinfektion. Der Anstieg der Plasmakonzentration von IL-6 war bei Patienten mit bestätigter Sekundärinfektion ausgeprägter als bei der Vergleichsgruppe ohne mikrobiologischen Nachweis (median (IQR) IL-6 387 (118–1.100) pg/ml vs. 325 (159–546) pg/ml). Am Tag nach Beginn der antimikrobiellen Therapie stiegen CRP und PCT an (CRP 22,96 auf 27,56 mg/dl; PCT 1,10 auf 2,11 ng/ml), wohingegen der IL-6-Spiegel in der Kohorte mit Pathogennachweis bereits wieder abfiel (387 pg/ml auf 215 pg/ml). Die Sensitivität von IL-6 und PCT war gegenüber CRP erhöht (IL-6 0,76; PCT 0,72; CRP 0,59), wohingegen die Spezifität insgesamt niedrig war (IL-6 0,40; PCT 0,39; CRP 0,50). Eine antiinflammatorische Therapie mittels Dexamethason reduzierte die Sensitivität für CRP, PCT sowie IL-6 (0,55; 0,62; 0,70) im Vergleich zur Gruppe ohne vorherige Therapie (0,64; 0,83; 0,82).

Schlussfolgerung

Die Feststellung einer Sekundärinfektion bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten

- 1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. P. Meybohm)
- 2 Zentrale Einrichtung für Krankenhaushygiene und Antimicrobial Stewardship, Universitätsklinikum Würzburg (Leitung: Prof. Dr. S. Kampmeier)

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 – Covid-19 – Sekundärinfektion – Inflammationsparameter – PCT – Interleukin-6 – CRP

Keywords

SARS-CoV-2 – Covid-19 – Secondary Infection – Inflammation Parameters – PCT – Interleukin-6 – CRP

kann aufgrund des klinischen Zustandes sowie erhöhter PCT- und IL-6-Werte vermutet werden, allerdings sollte die eingeschränkte Aussagekraft während der initialen Phase der Hyperinflammation sowie unter immunmodulatorischer Therapie mitberücksichtigt werden.

Summary

Background

C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin 6 (IL-6) are inflammatory parameters frequently used to initiate and guide empirical antimicrobial therapy in septic patients. However, SARS-CoV-2 infection and the associated anti-inflammatory therapy might be associated with profound changes in the interpretation of inflammatory biomarkers. For this reason, this study analysed the potential of CRP, PCT and IL-6 as biomarkers to indicate secondary bacterial or fungal infections in SARS-CoV-2-infected patients with and without previous dexamethasone therapy.

Methods

We consecutively included all patients with confirmed SARS-CoV-2 infection who received empirical antibiotic treatment with piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) due to suspected secondary infection between January 2020 and December 2021. The timecourses of CRP, PCT and IL-6 serum levels were analysed and the serum levels were correlated with microbiological results. Finally, the sensitivity and specificity of these inflammation parameters were calculated with regard to the identification of bacterial or fungal infections. Moreover, the relevance of anti-inflammatory dexamethasone therapy with regard to the biomarkers was analysed.

Results

A total of 221 SARS-CoV-2-infected patients were treated at the ICU from January 2020 to December 2021. Of these, 113 (51%) SARS-CoV-2-infected patients had received PIP/TAZ at least once during their ICU treatment. 108

patients were subsequently included in the study. Microbiological methods identified the causative pathogens in 69 patients, which represents a rate of 64 % secondary infections. The IL-6 blood level increase was seen to be more evident in SARS-CoV-2-infected patients with confirmed pathogen detection as compared to culturally negative patients (median (IQR) IL-6 387 (118–1,100) pg/ml vs. 325 (159–546) pg/ml). One day after initiation of antibiotic treatment, CRP and PCT kept increasing (CRP 22.96 to 27.56 mg/dl; PCT 1.10 to 2.11 ng/ml) while IL-6 decreased (from 387 pg/ml to 215 pg/ml) in the patient cohort with detected pathogens. The sensitivity of IL-6 and PCT was increased compared to CRP (IL-6 0.76; PCT 0.72; CRP 0.59), whereas specificity was low (IL-6 0.40; PCT 0.39; CRP 0.50). The anti-inflammatory therapy with dexamethasone reduced the sensitivity of CRP, PCT and IL-6 (0.55; 0.62; 0.70) compared to the non-treated group (0.64; 0.83; 0.82).

Conclusion

The identification of secondary infections in SARS-CoV-2-infected patients can be based on clinical deterioration in combination with increased PCT and IL-6 levels. However, the interpretation may be limited during the initial hyperinflammatory period and in case of ongoing immunomodulatory therapy.

Einleitung

Der empirische Einsatz eines Breitspektrumantibiotikums ist essenziell im Management von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock. Um das Patientenoutcome zu verbessern, empfehlen die „Sepsis Six“, die „Nice guidelines“ und das „Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update“, eine antimikrobielle Behandlung innerhalb der ersten Stunde zu beginnen [1–4]. Eine verzögerte oder gar unterlassene Applikation einer suffizienten empirischen antimikrobiellen Therapie führt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität [5–7]. Nichtsdestotrotz kann die frühe Diagnose einer Sepsis aufgrund von Sekundärinfektionen insbesondere bei kritisch kranken Patienten herausfordernd sein. Da die mikrobiologische Erregeridentifizierung in der Frühphase naturgemäß noch keinen Erkenntnisgewinn bringt, stützt sich die antimikrobielle Therapie im Regelfall auf Klinik und die Inflammationsparameter C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6). Darüber hinaus können weitere Biomarker wie Neopterin und Pro-Adrenomedullin einen relevanten Beitrag zur Diagnose einer Sepsis liefern [8–10]. CRP beginnt etwa 4–6 Stunden nach einem inflammatorischen Stimulus anzusteigen und verdoppelt sich alle 8 Stunden, bis es nach 36–50 Stunden seine höchste Konzentration erreicht [11]. Der Serum-PCT-Spiegel steigt etwa 6–12 Stunden nach einer Infektion [11]. Während die prognostische Güte von CRP hinsichtlich Prognose und Erregertyp eingeschränkt zu sein scheint, zeigt eine kürzlich erschienene Metaanalyse, dass eine PCT-gesteuerte Gabe der antimikrobiellen Therapie mit einem verbesserten Überleben bei insgesamt kürzerer

Therapiedauer bei kritisch kranken Patienten vergesellschaftet zu sein scheint [12]. Letztlich sind beide Biomarker aufgrund ihrer relativ langsamen Kinetik in der Initialphase einer Sepsis für die Therapieentscheidung nur eingeschränkt zu gebrauchen [8]. Die Konzentration von IL-6 hingegen erhöht sich bereits innerhalb von wenigen Minuten nach Infektionsbeginn und scheint mit der Schwere der Organdysfunktion und der septisch bedingten Mortalität zu korrelieren [13,14].

Eine Coronavirusinfektion geht mit einem Schaden von Geweben mit proinflammatorischer Reaktionslage, insbesondere der Lunge, einher. Zahlreiche Inflammationsparameter einschließlich IL-6, CRP und Ferritin sind bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten erhöht und scheinen mit Krankheits Schwere und Outcome zu korrelieren [15–19], wohingegen eine PCT-Erhöhung bei Aufnahme auf die Intensivstation eher selten auftritt [20,21]. Durch eine SARS-CoV-2-Infektion erhöhte Serumspiegel von CRP und PCT fallen nach Aufnahme auf die Intensivstation normalerweise sukzessiv wieder ab, sodass bei einem nachfolgenden Anstieg eine Sekundärinfektion in Betracht gezogen werden sollte [21]. Aus diesem Grund war das primäre Ziel dieser retrospektiven Analyse, den prognostischen Wert von CRP, PCT und IL-6 in der Vorhersage einer bakteriellen oder fungalen Sekundärinfektion zu ermitteln. Während die Inzidenz bakterieller Sekundärinfektionen bei milden Verläufen eher niedrig zu sein scheint und sich im Bereich der Normalstationen zwischen 3,5 % und 8 % bewegt, wird eine Inzidenz bei schweren Krankheitsverläufen von bis zu 70 % berichtet [9,22–25]. Dennoch wurde die Mehrheit der mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten mittels antibiotischer Therapie behandelt [23,26,27].

Methoden

Studiendesign und Patientenpopulation

Diese Darstellung ist das Ergebnis einer deskriptiven retrospektiven Studie. Ein-

geschlossen wurden Patienten mit PCR-bestätigter SARS-CoV-2-Infektion und Intensivaufenthalt zwischen Januar 2020 und Dezember 2021, die aufgrund der Verdachtsdiagnose Sepsis eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ) nach bereits publiziertem Schema erhielten [28]. Die entsprechenden demografischen Daten, klinischen Besonderheiten, Laborparameter, Interventionen und der Status bei Entlassung wurden während des Aufenthalts standardisiert erfasst. Die Erfassung erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und der Deklaration von Taipeh. Die Daten wurden vor ihrer Auswertung und Veröffentlichung anonymisiert. Ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg, Deutschland, liegt vor (Bearbeitungsnummer 20210929 03).

Datenakquise und Blutprobenentnahme

Im Rahmen der zweimal täglich stattfindenden Visite durch Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Intensivmedizin sowie während der durchgehenden Behandlung durch ärztliches und pflegerisches Personal wurde versucht, Patienten mit potenziellen Sekundärinfektionen möglichst frühzeitig zu identifizieren. Basierend auf der klinischen Einschätzung sowie verfügbarer Laborparameter wurde eine kalkulierte antibiotische Therapie initiiert und im Rahmen der zweimal wöchentlich stattfindenden Visite mit dem Antimicrobial Stewardship Team auf Basis aktuellster Befunde reevaluiert und bei Bedarf entsprechend angepasst.

Bestimmung von C-reaktivem Protein, Procalcitonin und Interleukin-6

Die Bestimmung aller drei Inflammationsparameter erfolgte während des gesamten Aufenthalts aus Blutproben, die den Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme und im Rahmen der täglichen Laborroutine um 4:00 Uhr morgens über eine arterielle Kanüle oder einen zentralen Venenkatheter entnommen wurden. Die Bestimmung von CRP, PCT und IL-6 erfolgte hierbei durch das zertifizierte Zentrallabor des Universitätsklinikums

Würzburg spätestens zwei Stunden nach Blutentnahme. Die CRP-Bestimmung erfolgte mittels turbidimetrischem Immunoassay (Roche Diagnostics International AG), wobei die Trübung, die durch Agglutination von Latex-gebundenen Antikörpern mit humanem CRP ausgelöst wird, in Form der Absorption bei verschiedenen Wellenlängen bestimmt wird. Zur Bestimmung von PCT und IL-6 wurde ein Elektrochemilumineszenz-Assay verwendet (Roche Diagnostics International AG).

Gewinnung, Isolierung und Bestimmung von Bakterien und Pilzen

Vor der Applikation der antibiotischen Therapie wurden unter sterilen Kautelen Blut- und Urinproben, Rachenabstriche und Trachealsekrete zur weiteren mikrobiologischen Erregerdiagnostik gemäß den Standardabläufen bei SARS-CoV-2-Infektionen gewonnen. Unter Sicherheitswerkbänken der mikrobiologischen Labore erfolgte die Beimpfung der entsprechenden Medien. Die Gewinnung von Blutkulturen erfolgte üblicherweise durch drei streng aseptisch durchgeführte Punktionen peripherer Venen unter Verwendung der aeroben und anaeroben BacT/ALERT® FA Plus-Flaschen (bioMérieux Germany GmbH). Im Fall einer Positivmeldung durch das BacT/ALERT® 3D-System, das auf einer Farbänderung durch eine veränderte CO₂-Konzentration resultierend aus dem Wachstum von Mikroorganismen beruht, erfolgte die erste Ablesung nach 12 bis 24 Stunden. Eine Erregerbestimmung und ein Antibiogramm lagen für gewöhnlich nach 48 bis 72 Stunden vor. Negative Proben wurden standardmäßig für sieben Tage weiter evaluiert. Feste Nährböden wurden unter aeroben Bedingungen mit Proben der Trachealsekrete oder Rachenabstriche beimpft. Im Fall einer positiven Urinkultur wurde eine Erregerisolierung durchgeführt und es erfolgte die Bestimmung der antibiotischen Resistenzlage. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik wurden mindestens einmal täglich abgefragt, eine Positivmeldung bei von Natur aus sterilen Proben (wie Blutkulturen) wurde den behandelnden

Ärzten durch die diensthabenden Mikrobiologen unmittelbar telefonisch mitgeteilt. Alle Befunde wurden im Krankenhausinformationssystem aufgezeichnet und dokumentiert.

Statistische Auswertung

Relevante Patientendaten wurden vom Krankenhausinformationssystem in anonymisierter Form in eine Datenbank überführt. Hierzu gehörten neben demografischen Daten auch die Dauer der antimikrobiellen Therapie, der Verlauf der Inflammationsparameter und die mikrobiologischen Ergebnisse. Die Höhe der Inflammationsparameter sowie die Zeitpunkte des Beginns der antimikrobiellen Therapie wurden aus Qualitätssicherungsgründen von zwei Autoren unabhängig voneinander erfasst. Die Leistungsfähigkeit der drei Inflammationsparameter wurde mittels einer Konfusionsmatrix evaluiert.

Hierfür wurden Patienten, welche einen mehr als 20%igen Anstieg einer der drei Inflammationsparameter mit anschließendem positivem Erregernachweis zeigten, als „richtig positiv“ klassifiziert. Patienten mit einem mehr als 20%igen Anstieg einer der drei Inflammationsparameter mit anschließendem negativem Erregernachweis wurden als „falsch positiv“ klassifiziert. Anschließend wurden die Sensitivität (1) (= Anteil der Patienten mit einem mehr als 20%igen Anstieg des jeweiligen Inflammationsparameters und anschließendem Erregernachweis) und die Spezifität (2) (= Anteil der Patienten mit einem geringeren als 20%igen Anstieg des jeweiligen Inflammationsparameters und anschließendem negativen Erregernachweis) berechnet. Positive (3) und negative (4) prädiktive Werte wurden für jeden Test berechnet. Alle Berechnungen und statistischen Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics in der Version 28.0.0.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Daten wurden in Form einer Häufigkeitsverteilung und mit Prozentangaben dargestellt. Metrische Daten wurden entsprechend ihrer Verteilung mit Median ± Interquartilsabstand angegeben. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test

geprüft. Im Fall fehlender Inflammationsparameter bezog die deskriptive statistische Auswertung alle zur Verfügung stehenden Werte zum jeweiligen Zeitpunkt mit ein. Differenzen wurden, falls der jeweilige Wert am Vortag nicht bestimmt wurde, mit dem zuletzt verfügbaren Wert berechnet. Unterschiede in den jeweiligen Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz geprüft, wobei als Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ festgelegt wurde.

- (1) Sensitivität: richtig Positive / richtig Positive + falsch Negative
- (2) Spezifität: richtig Negative / richtig Negative + falsch Positive
- (3) Positiver prädiktiver Wert: richtig Positive / richtig Positive + falsch Positive
- (4) Negativer prädiktiver Wert: richtig Negative / richtig Negative + falsch Negative

Ergebnisse

Studienpopulation und Erregernachweis

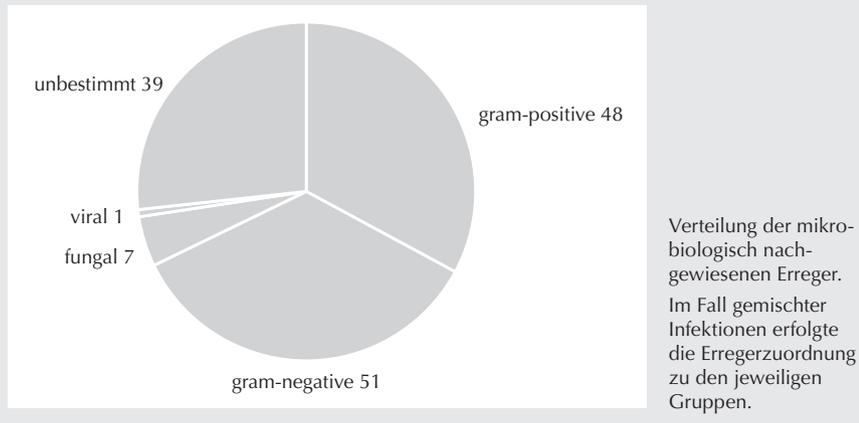
Insgesamt wurden zwischen Januar 2020 und Dezember 2021 221 mit SARS-CoV-2 infizierte Patienten behandelt, von denen 113 (51 %) mindestens einmalig Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ) bei vermuteter bakterieller Sekundärinfektion erhielten. Fünf Patienten wurden aufgrund einer Intensivstationsaufenthaltsdauer von weniger als 24 h ausgeschlossen. Bei 69 (64 %) der Patienten konnte ein potenzielles Pathogen auffindig gemacht werden. Bei 24 (22 %) Patienten wurden zwei oder mehr Pathogene nachgewiesen. Insgesamt wurden 58 Patienten mit Dexamethason 6 mg für 10 Tage vorbehandelt, dessen Gabe bei vermuteter Sepsis beendet wurde. Bei 36 dieser Patienten konnte ein mutmaßlicher Erreger nachgewiesen werden. Patienten mit positiver Erregerdiagnostik zeigten eine leicht erhöhte Rate an Komorbiditäten (Tab. 1). Abbildung 1 und 2 stellen das gefundene Pathogenspektrum als Gruppen und aufgeschlüsselt in einzelne Keime dar. Bei den 69 Patienten wurden insgesamt 32 unterschiedliche Erregerstämme kultiviert, davon 48 %

Tabelle 1

Dargestellt sind die Subgruppen mit und ohne späteren Erregernachweis zum Zeitpunkt des Beginns einer antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam.

	Alle Patienten mit PIP/TAZ-Behandlung (n = 108)	Patienten mit Erregernachweis (n = 69)	Patienten ohne Erregernachweis (n = 39)	P-Wert
Alter [Median, IQR]	59 (45–64)	57 (44–63)	62 (53–68)	
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen [n (%)]	17 (15,7 %)	14 (20 %)	3 (7 %)	
Diabetes mellitus [n (%)]	21 (19,4 %)	14 (20 %)	7 (17 %)	
Chronische Niereninsuffizienz [n (%)]	12 (11,1 %)	9 (13 %)	3 (7 %)	
Immunsuppressive Langzeitbehandlung [n (%)]	13 (12,0 %)	9 (13 %)	4 (10 %)	
Werte zu Beginn der antibiotischen Behandlung				
CRP mg/dl [Median, IQR]	22,08 (14,87–30,29)	22,96 (15,49–31,24)	20,80 (9,34–30,29)	0,255
PCT ng/ml [Median, IQR]	1,12 (0,56–4,87)	1,10 (0,55–2,94)	1,25 (0,57–5,91)	0,716
IL-6 pg/ml [Median, IQR]	363 (130–809)	387 (118–1.100)	325 (159–546)	0,565
Leukozyten x 1.000 Zellen/ μ l [Median, IQR]	14,0 (9,8–19,5)	14,8 (9,55–19,35)	13,05 (9,6–20,0)	0,918
Ferritin μ g/l [Median, IQR]	1586 (816–2.922)	1644 (792–2.703)	1418 (964–3.133)	0,911

PIP/TAZ: Piperacillin/Tazobactam; IQR: Interquartilsabstand; CRP: C-reaktives Protein; PCT: Procalcitonin; IL-6: Interleukin-6; P-Wert: prädikativer Wert.

Abbildung 1

grampositive und 51 % gramnegative Bakterien. Die am häufigsten isolierten Erreger waren Koagulase-negative Staphylokokken, Koagulase-positive Staphylokokken, Klebsiella spp. und Pseudomonas aeruginosa. Candida spp. wurden in Proben von vier und Aspergillus fumigatus in Proben von drei Patienten gefunden. Die Hauptindikation für eine empirische antibiotische Therapie mit

PIP/TAZ war in 78 % der Fälle eine vermutete Sepsis, hiervon 48 % mit positiver Erregerdiagnostik (Abb. 3). Die Dauer zwischen typischen Sars-CoV-2-Symptomen und Beginn der antibiotischen Therapie lag bei 13 (9–20; Median, IQR) Tagen für das Gesamtkollektiv und bei 17 (8–23) Tagen in der mit Dexamethason vorbehandelten Gruppe. Die Dauer der antibiotischen Breitspektrum-

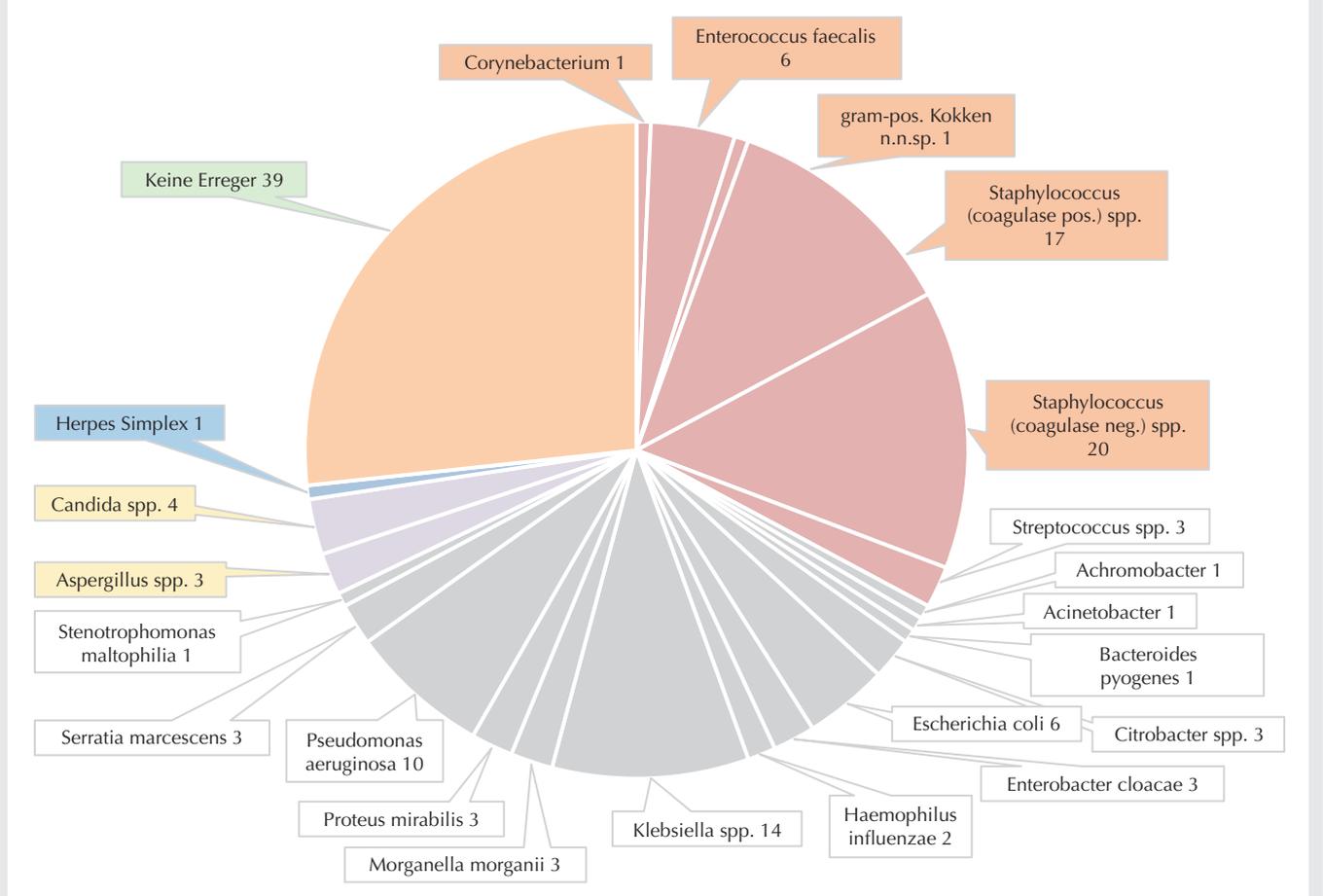
therapie lag im Median bei 3 Tagen für das Gesamtkollektiv sowie in der mit Dexamethason vorbehandelten Gruppe. Der SOFA-Score lag zum Zeitpunkt des Beginns der antibiotischen Therapie im Gesamtkollektiv bei 14 (11–16), mit Dexamethasonvorbehandlung bei 14 (11–16) und ohne Dexamethasonvorbehandlung bei 14 (12–16).

Der zeitliche Verlauf von CRP, PCT und IL-6

CRP war bei Aufnahme auf der Intensivstation erhöht (19,3 (11,1–27,7) mg/dl) und schwankte im nachfolgenden Verlauf. Zum Zeitpunkt einer empirischen antibiotischen Therapie stiegen die CRP-Spiegel von 15,1 mg/dl (10,51–21,18 mg/dl) auf 22,96 mg/dl (15,49–31,24 mg/dl) und 27,56 mg/dl (15,75–38,87 mg/dl) am nachfolgenden Tag in der Gruppe, in der ein Pathogennachweis gelang (Abb. 4 A, Tab. 1). In der Gruppe ohne Pathogennachweis sank der CRP-Spiegel von 25,07 mg/dl (10,77–31,76 mg/dl) auf 20,80 mg/dl (9,34–30,29 mg/dl) und stieg am Tag danach auf 23,78 mg/dl (12,15–33,09 mg/dl) (Abb. 4 B, Tab. 1). Basierend auf einem Grenzwert von einem 20-prozentigen Anstieg zeigte CRP eine Sensitivität von 0,59 und eine Spezifität von 0,50. Bei Patienten mit positivem Erregernachweis führte eine Vorbehandlung mit Dexamethason zu einem signifikant reduzierten CRP-Anstieg (18,83 mg/dl, 14,27–29,56 mg/dl) im Vergleich zur Gruppe ohne Dexamethasonvorbehandlung (27,00 mg/dl, 16,34–33,14 mg/dl) [$p = 0,003^*$] (Abb. 4 C, 4 D). Die Sensitivität von CRP unter Dexamethasonbehandlung lag, wenn man einen Grenzwert von 20 % zugrunde legt, bei 0,55 und die Spezifität bei 0,50. Im Gegensatz hierzu lag ohne Dexamethasonvorbehandlung bei gleichen Bedingungen die Sensitivität bei 0,64 und die Spezifität bei 0,50 (Tab. 2 A).

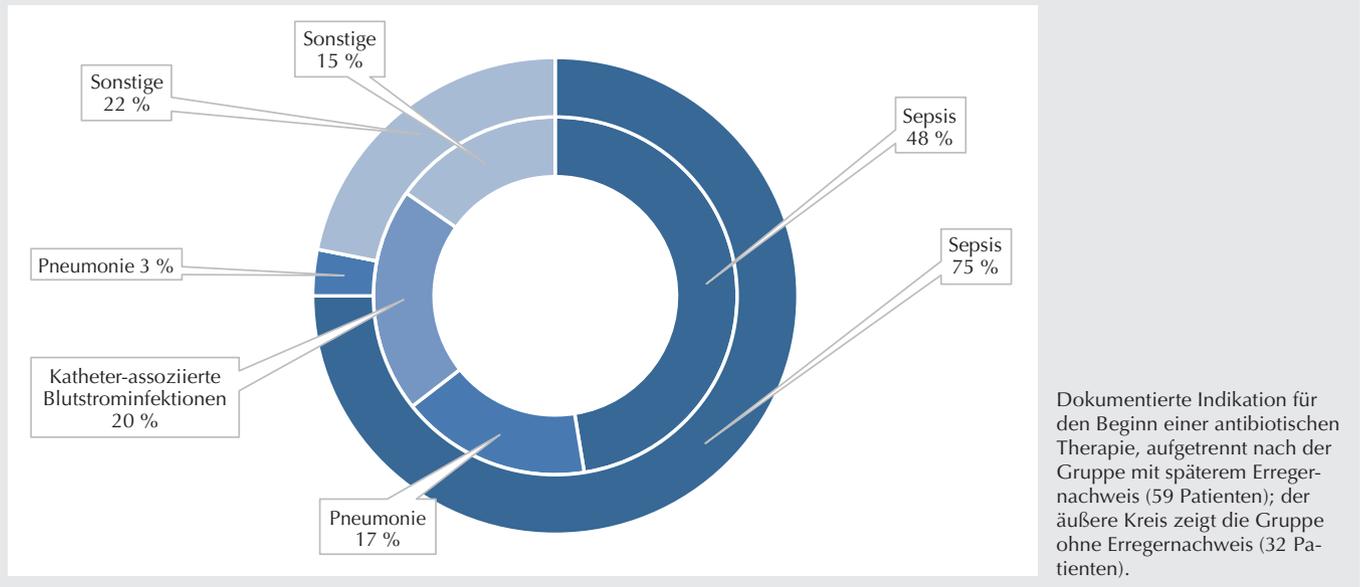
Der PCT-Wert bei empirischer antibiotischer Behandlung war durchgehend niedrig und zeigte einen Anstieg von 0,64 ng/ml (0,20–1,32 ng/ml) auf 1,10 ng/ml (0,55–2,94 ng/ml) am Tag des Beginns der antimikrobiellen Therapie sowie einen weiteren Anstieg auf 2,11 ng/

Abbildung 2



Mikrobiologisch nachgewiesene Erreger bei Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ).

Abbildung 3



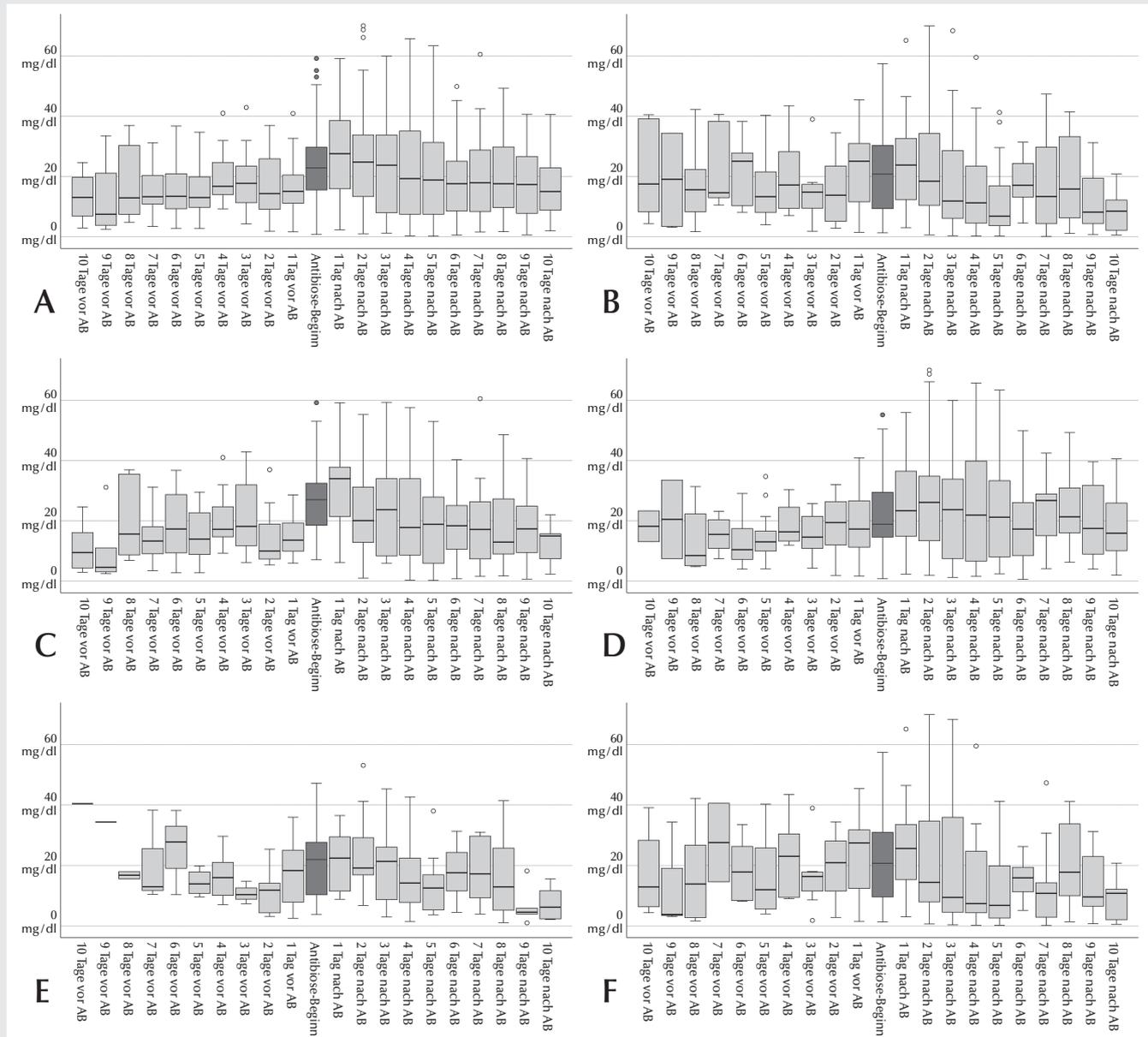
Dokumentierte Indikation für den Beginn einer antibiotischen Therapie, aufgetrennt nach der Gruppe mit späterem Erregernachweis (59 Patienten); der äußere Kreis zeigt die Gruppe ohne Erregernachweis (32 Patienten).

ml (0,88–6,46 ng/ml) am Folgetag in der Kohorte mit Erregernachweis (Abb. 5 A). Im Gegensatz hierzu schwankten die PCT-Spiegel in der Kohorte ohne Erregernachweis während des Intensivauf-

enthaltes zwischen 2,53 und 0,50 ng/ml, bevor eine antibiotische Behandlung initiiert wurde (Abb. 5 B). Der mediane PCT-Wert war 1,25 ng/ml (0,57–5,91 ng/ml) zu Beginn der antibiotischen Behand-

lung, 1,08 ng/ml (0,42–2,00 ng/ml) am Vortag und 1,63 ng/ml (0,73–8,54 ng/ml) am nachfolgenden Tag. Die Sensitivität von PCT betrug 0,72, die Spezifität 0,39. Bei Patienten mit Pathogennachweis führte

Abbildung 4



A–F: Dargestellt ist der CRP-Verlauf 10 Tage vor und nach dem Beginn einer antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ). Bei einigen Patienten wurde CRP nicht täglich bestimmt. ° stellen Ausreißer, * extreme Ausreißer dar.

Die Grafik repräsentiert

- (A) alle Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis (n = 69),
- (B) alle Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis (n = 39),
- (C) den Anteil an Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis ohne Dexamethasontherapie (n = 33),
- (D) den Anteil an Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis unter Dexamethasontherapie (n = 36),
- (E) den Anteil an Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis ohne Dexamethasontherapie (n = 17),
- (F) den Anteil an Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis mit Dexamethasontherapie (n = 22).

Tabelle 2 A

Dargestellt sind die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert mit und ohne Dexamethasonvorbehandlung für einen 20%igen Anstieg des **CRP**.

	Alle Patienten	Patienten mit Dexamethasonbehandlung	Patienten ohne Dexamethasonbehandlung
Sensitivität	0,59	0,55	0,64
Spezifität	0,50	0,50	0,50
PPV	0,67	0,61	0,75
NPV	0,42	0,44	0,38
Pearson-Chi-Quadrat	p = 0,802	p = 0,546	p = 0,630

PPV: positiver prädiktiver Wert; **NPV:** negativer prädiktiver Wert; **CRP:** C-reaktives Protein.

Tabelle 2 B

Dargestellt sind die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert mit und ohne Dexamethasonvorbehandlung für einen 20%igen Anstieg des **PCT**.

	Alle Patienten	Patienten mit Dexamethasonbehandlung	Patienten ohne Dexamethasonbehandlung
Sensitivität	0,72	0,62	0,83
Spezifität	0,39	0,36	0,44
PPV	0,67	0,59	0,75
NPV	0,45	0,38	0,57
Pearson-Chi-Quadrat	p = 0,650	p = 0,681	p = 0,278

PPV: positiver prädiktiver Wert; **NPV:** negativer prädiktiver Wert; **CRP:** C-reaktives Protein.

Tabelle 2 C

Dargestellt sind die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert mit und ohne Dexamethasonvorbehandlung für einen 20%igen Anstieg des **IL-6**.

	Alle Patienten	Patienten mit Dexamethasonbehandlung	Patienten ohne Dexamethasonbehandlung
Sensitivität	0,76	0,70	0,82
Spezifität	0,40	0,36	0,45
PPV	0,69	0,64	0,75
NPV	0,48	0,42	0,56
Pearson-Chi-Quadrat	p = 0,395	p = 0,849	p = 0,219

PPV: positiver prädiktiver Wert; **NPV:** negativer prädiktiver Wert; **CRP:** C-reaktives Protein.

eine Vorbehandlung mit Dexamethason zu einem signifikant reduzierten PCT-Anstieg (0,71 ng/ml, 0,46–1,61 ng/ml) im Vergleich zur Gruppe ohne Dexamethasonvorbehandlung (2,12 ng/ml, 0,96–12,95 ng/ml) [p = 0,003*] (Abb. 5 C, 5 D). Für einen festgelegten Grenzwert eines 20-prozentigen Anstiegs lag die Sensitivität von PCT unter Dexamethasonbehandlung bei 0,62 und die Spezifität bei 0,36, wohingegen ohne Dexamethasongabe die Sensitivität 0,83 und die Spezifität 0,44 betrug (Tab. 2 B).

IL-6 war vor Beginn einer antibiotischen Therapie durchgehend niedrig und zeigte bei der Gruppe mit Erregernachweis einen Anstieg am Tag des Beginns der antimikrobiellen Therapie von 134 pg/ml (559–376 pg/ml) auf 387 pg/ml (118–1.100 pg/ml) sowie einen Abfall auf 215 pg/ml (89–826 pg/ml) am Folgetag (Abb. 6 A, Tab. 1). In der Kohorte ohne Erregernachweis waren die Ausgangswerte bei Aufnahme erhöht, fielen aber in der Folgezeit ab. IL-6-Spiegel stiegen mit Beginn der antimikrobiellen Therapie von 161 pg/ml (51–472 pg/ml) auf

325 pg/ml (159–546 pg/ml) und fielen auf 215 pg/ml (114–1.065 pg/ml) am Folgetag (Abb. 6 B). Die Sensitivität bzw. Spezifität für IL-6 wurde mit 0,76 bzw. 0,40 berechnet. Eine Vorbehandlung mit Dexamethason zeigte einen verringerten IL-6-Anstieg (296 pg/ml, 96–1.210 pg/ml) verglichen mit der Gruppe ohne Dexamethasonvorbehandlung (472 pg/ml, 179–1.031 pg/ml) [p = 0,31] in Gruppen mit positivem Erregernachweis (Abb. 6 C, 6 D). Die Sensitivität von IL-6 unter Dexamethasonbehandlung auf Grundlage eines 20-prozentigen Anstiegs lag bei 0,70, die Spezifität bei 0,36. Im Gegensatz dazu betrug die Sensitivität 0,82 und die Spezifität 0,45 bei der Gruppe ohne Dexamethasonvorbehandlung (Tab. 2 C).

CRP und IL-6 waren zum Zeitpunkt der ersten Gabe der antibiotischen Therapie mit PIP/TAZ bei Patienten, die im Verlauf ihres Aufenthalts verstarben, signifikant erhöht gegenüber lebend entlassenen Patienten (Tab. 3). Zwischen Tod oder Überleben und den Ausgangswerten von CRP, PCT und IL-6 konnte kein Zusammenhang gezeigt werden. Allerdings zeigten überlebende Patienten einen geringeren CRP-Anstieg sowie einen erhöhten IL-6-Anstieg im Vergleich zum Vortag vor Beginn der antibiotischen Therapie (Tab. 3).

Potenzial von IL-6, PCT und CRP, gramnegative Infektionen bei SARS-CoV-2-positiven Patienten zu erkennen

Gramnegativ verursachte Infektionen waren im Vergleich zu grampositiven Infektionen mit erhöhten PCT-Werten assoziiert (1,06 (0,66–1,95) vs. 2,53 (0,72–10,33) ng/ml) (Tab. 4).

Diskussion

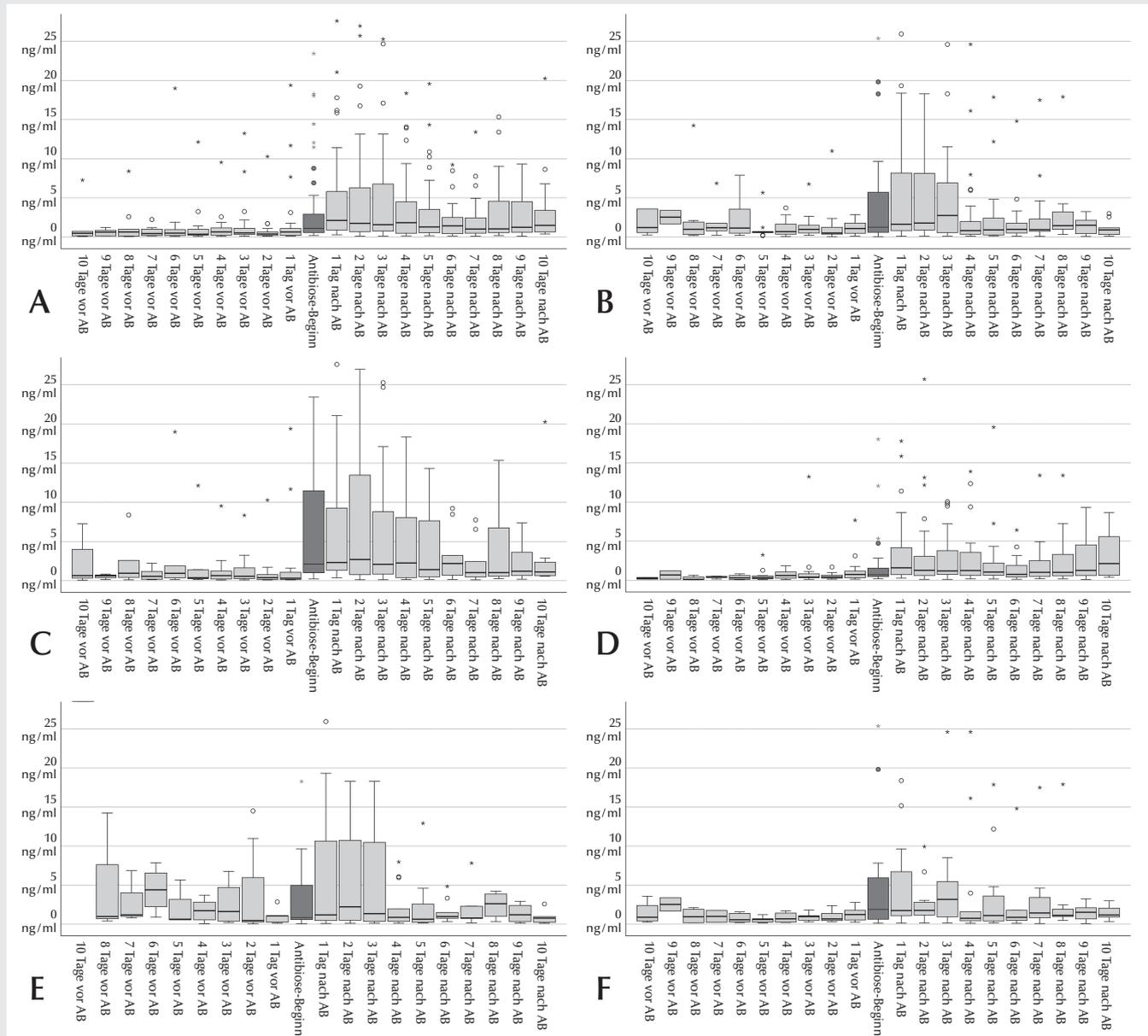
Bakterielle Sekundärinfektionen werden häufig bei Patienten mit schweren respiratorischen viralen Infekten diagnostiziert und sind hierbei mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [29,30]. Jedoch lag die Erkennungsrate bestätigter bakterieller Koinfektionen bei SARS-CoV-2-positiven Patienten, die em-

pirisch mit PIP/TAZ behandelt wurden, innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation in den Jahren 2020 und 2021 bei lediglich 6 %. In der Gesamtheit aller mit SARS-CoV-2

infizierten Patienten ergab sich bei 51 % der Verdacht einer Sekundärinfektion, von denen in 36 % der Fälle auch ein mikrobiologischer Nachweis gelang. Die meisten dieser Patienten erhielten ein

Breitspektrumantibiotikum. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren gram-negative Bakterien und Staphylococcus aureus in Blutkulturen und Material aus dem Respirationstrakt.

Abbildung 5



A–F: Dargestellt ist der Verlauf von Procalcitonin 10 Tage vor und nach dem Beginn einer antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ). Bei einigen Patienten wurde PCT nicht täglich bestimmt. ° stellen Ausreißer, * extreme Ausreißer dar.

Die Grafik repräsentiert

- (A) alle Patienten mit späterem mikrobiologischem Erregernachweis (n = 69),
- (B) alle Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis (n = 39),
- (C) den Anteil an Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis ohne Dexamethasontherapie (n = 33),
- (D) den Anteil an Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis unter Dexamethasontherapie (n = 36),
- (E) den Anteil an Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis ohne Dexamethasontherapie (n = 17),
- (F) den Anteil an Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis mit Dexamethasontherapie (n = 22).

Langendorf et al. berichteten von einer Inzidenz von 8 % bestätigter bakterieller Infektionen mit einer niedrigeren Rate an Koinfektionen (2 %) und einer höheren Rate an Sekundärinfektionen (16 %) [27]. Diese Ergebnisse wurden durch

die ISARIC/WHO-CCP-UK-Studie, die 48.902 Patienten einschloss, bestätigt, wobei sich die Rate an Sekundärinfektionen vom jeweiligen Stationstyp abhängig zeigte (Intensivstation 30,5 % vs. Normalstation 13,5 % bestätigter Blut-

kulturen und respiratorischer Proben) [31]. Neuere Untersuchungen berichteten höhere Raten und bestätigte Sekundärinfektionen in bis zu 51 % bei mit SARS-CoV-2 infizierten, intensivmedizinisch behandelten Patienten [32–36], wobei bei intensivpflichtigen Patienten generell ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen beschrieben wurde [33].

Bakterielle Sekundärinfektionen sind mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet, somit ist eine zeitnahe Diagnose und Initiierung einer antimikrobiellen Therapie elementar. Da es in der Praxis nicht unerhebliche Schwierigkeiten gibt, solche Infektionen sicher auszuschließen, überrascht es nicht, dass bei einem Großteil der mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten (etwa 75 %) Antibiotika zum Einsatz kommen [27,31], was jedoch in Anbetracht steigender Resistenzen nicht unproblematisch ist [23,36]. Vor diesem Hintergrund analysierten wir retrospektiv, ob die geläufigen Biomarker CRP, PCT und IL-6 hilfreich sein könnten, diejenigen mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten herauszufiltern, bei denen eine antibiotische Behandlung indiziert sein könnte.

Die diagnostische Leistungsfähigkeit von PCT in der Unterscheidung septischer Patienten vom Kontrollkollektiv war mit einer AUC (area under the curve) von 0,92 und mehr hoch [37–39]. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse, die 19 Studien mit insgesamt 3.012 Patienten einschloss, berechnete eine AUC von 0,84 und schloss daraus, dass die diagnostische Aussagekraft von PCT hilfreich ist, allerdings um weitere diagnostische Mittel erweitert werden sollte [40,41]. Zwei Studien analysierten die Relevanz von IL-6 in Kombination mit PCT und CRP, eine Sepsis zu diagnostizieren, und bescheinigten der Kombination von IL-6 und PCT einen hohen diagnostischen Stellenwert [39–40,42].

Die Relevanz dieser Biomarker muss allerdings bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten aus mehreren Gründen hinterfragt werden. Zum einen wurde das Auftreten eines sog. „Zytokinsturms“ in

Tabelle 3

Dargestellt sind die Daten für die Subgruppen der überlebenden und nicht überlebenden Patienten zum Zeitpunkt des Beginns einer antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam und bei Aufnahme auf die Intensivstation.

	Alle Patienten mit PIP/TAZ-Behandlung (n = 108)	Nichtüberlebende (n = 63)	Überlebende (n = 45)	P-Wert
Alter [Median, IQR]	59 (45–64)	60 (45–65)	57 (47–64)	
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen [n (%)]	17 (15,7 %)	12 (19,0 %)	5 (11,1 %)	
Diabetes mellitus [n (%)]	21 (19,4 %)	14 (22,2 %)	7 (15,6 %)	
Chronische Niereninsuffizienz [n (%)]	12 (11,1 %)	6 (9,5 %)	6 (13,3 %)	
Immunsuppressive Langzeitbehandlung [n (%)]	13 (12,0 %)	9 (14,3 %)	4 (8,9 %)	
Werte zu Beginn der antibiotischen Behandlung				
CRP mg/dl [Median, IQR]	22,08 (14,87–30,29)	25,29 (15,69–34,40)	21,09 (13,64–27,05)	0,031
PCT ng/ml [Median, IQR]	1,12 (0,56–4,87)	0,97 (0,54–4,41)	1,65 (0,59–6,18)	0,534
IL-6 pg/ml [Median, IQR]	363 (130–809)	542 (269–1.595)	241 (92–521)	0,013
Leukozyten x 1.000 Zellen/µl [Median, IQR]	14,0 (9,8–19,5)	15,7 (10,3–22,0)	12,5 (10,0–16,7)	0,074
Ferritin µg/l [Median, IQR]	1586 (816–2.922)	1462 (830–2.690)	1959 (971–3.294)	0,43
Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation				
CRP mg/dl [Median, IQR]	19,32 (11,14–27,72)	17,12 (10,67–27,48)	21,09 (11,62–28,64)	0,751
PCT ng/ml [Median, IQR]	0,71 (0,34–2,47)	0,70 (0,26–2,59)	0,81 (0,40–1,97)	0,475
IL-6 pg/ml [Median, IQR]	137 (57–592)	122 (55–674)	142 (59–501)	0,727

PIP/TAZ: Piperacillin/Tazobactam; IQR: Interquartilsabstand; CRP: C-reaktives Protein; PCT: Procalcitonin; IL-6: Interleukin-6; P-Wert: prädikativer Wert.

Tabelle 4

Dargestellt sind die Spiegel von CRP, PCT und IL-6 in Abhängigkeit der Erregergruppe für gramnegative Bakterien, grampositive Bakterien, polymikrobielle Infektionen (Mix), fungale Infektionen und die Kohorte ohne Pathogennachweis, jeweils als Median und Interquartilsbereich.

	Gram - (n = 20)	Gram + (n = 19)	Mix (n = 26)	Fungal (n = 3)	kein (n = 40)
CRP [mg/dl, Median (IQR)]	26,11 (16,02–31,56)	25,92 (19,77–30,75)	19,89 (14,55–32,11)	24,02 (13,62–34,42)	20,77 (9,84–29,81)
PCT [ng/ml, Median (IQR)]	2,53 (0,72–10,33)	1,06 (0,66–1,95)	0,65 (0,39–1,92)	29,68 (2,89–56,46)	1,11 (0,55–5,52)
IL-6 [pg/ml, Median (IQR)]	416 (116–919)	472 (232–1.011)	481 (114–2.035)	190 (173–728)	312 (124–577)

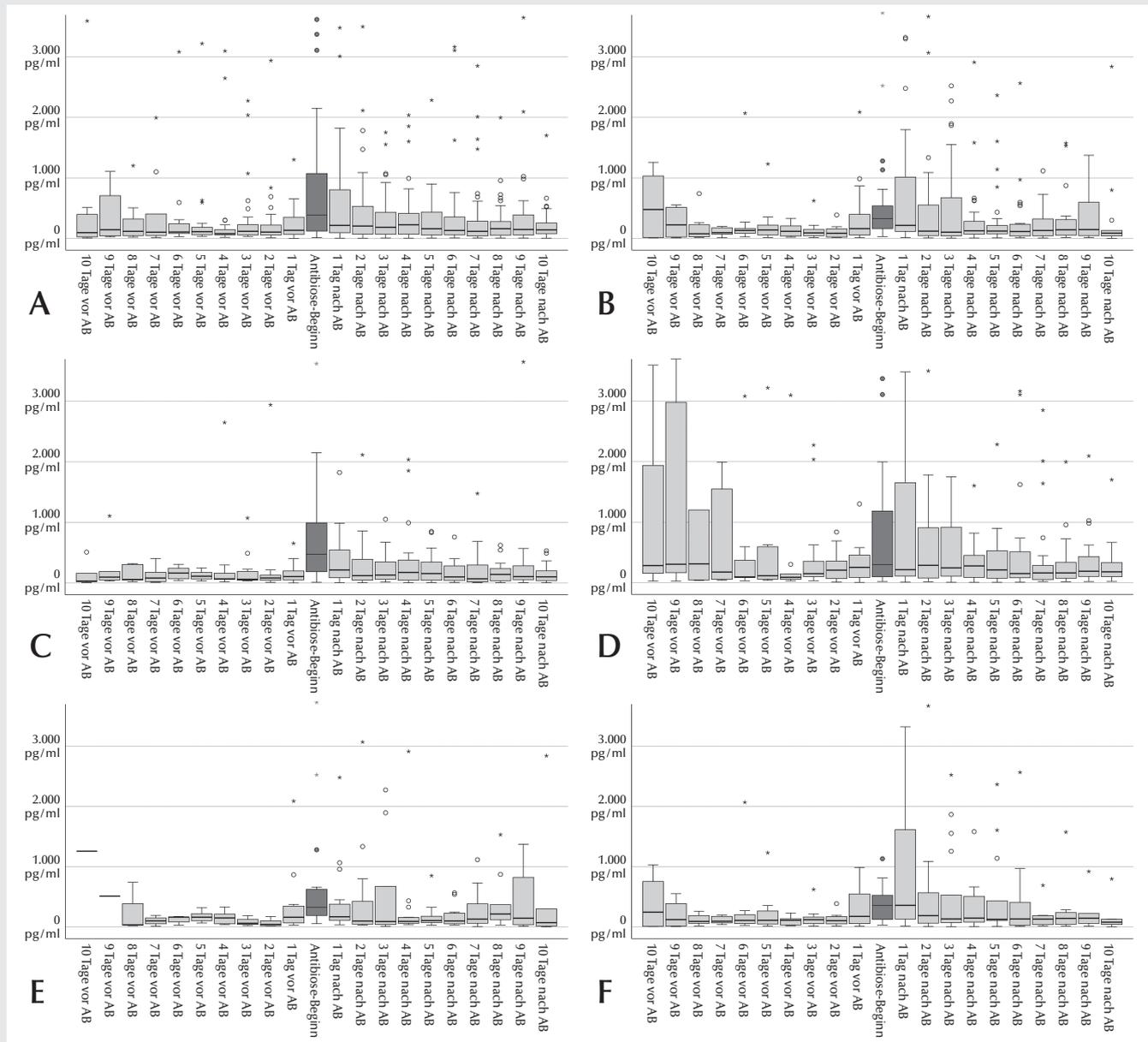
IQR: Interquartilsabstand; CRP: C-reaktives Protein; PCT: Procalcitonin; IL-6: Interleukin-6.

der Initialphase der Erkrankung beschrieben und zum anderen ist ein immun-suppressives Präparat (z. B. Cortison, Tocilizumab) bei den meisten COVID-19-Intensivpatienten eine Komponente

der medikamentösen Therapie. Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Sensitivität von PCT (0,72) und IL-6 (0,76) sich zwar auf einem moderaten Niveau bewegt, allerdings geringer ausgeprägt

ist als bei SARS-CoV-2-infizierten Patienten ohne Pathogennachweis. Demgegenüber resultierte eine Vorbehandlung mit Dexamethason in einem signifikant reduzierten PCT-Anstieg sowie einem

Abbildung 6



A–F: Dargestellt ist der Verlauf von Interleukin-6 10 Tage vor und nach dem Beginn einer antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ). Bei einigen Patienten wurde IL-6 nicht täglich bestimmt. ° stellen Ausreißer, * extreme Ausreißer dar.

Die Grafik repräsentiert

- (A) alle Patienten mit späterem mikrobiologischem Erregernachweis (n = 69),
- (B) alle Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis (n = 39),
- (C) den Anteil an Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis ohne Dexamethasontherapie (n = 33),
- (D) den Anteil an Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis unter Dexamethasontherapie (n = 36),
- (E) den Anteil an Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis ohne Dexamethasontherapie (n = 17),
- (F) den Anteil an Patienten ohne mikrobiologischen Erregernachweis mit Dexamethasontherapie (n = 22).

reduzierten IL-6-Anstieg im Kollektiv mit nachgewiesenem Pathogen. PCT und IL-6 konnten bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten 83 % der bestätigten Blutstrominfektionen und 67 % der bakteriellen Sekundärinfektionen des Respirationstrakts korrekt diagnostizieren, was im Einklang mit früheren Studien steht, die eine Assoziation von erhöhten PCT-Werten und bakteriellen Sekundärinfektionen zeigten und einen Wert von 0,25 ng/ml als optimalen „Cut-Off“-Wert vorschlugen, um eine bakterielle Koinfektion unwahrscheinlich zu machen (negativ prädiktiver Wert 81 %) [32, 43–45]. Obwohl für CRP während der SARS-CoV-2-Infektion erhöhte Werte nachgewiesen wurden, scheint zumindest in der Initialphase die Sensitivität

eher niedrig zu sein [45]. Im Gegensatz hierzu berechneten Pink et al. eine AUC von 0,88 bzw. 0,86 für CRP und PCT in der Erkennung von Sekundärinfektionen [46]. Unterschiede in der Erkennung von Sekundärinfektionen könnten sich durch die immunmodulatorische Therapie der Patienten ergeben. Kooisatra et al. berichteten, dass Immunsuppressiva, vor allem Dexamethason und Tocilizumab, erheblich die diagnostische Aussagekraft von PCT und CRP im Hinblick auf Sekundärinfektionen bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten reduzieren könnten [47]. Hiermit übereinstimmend war der Anstieg von CRP, IL-6 und PCT nach Vorbehandlung mit Dexamethason weniger ausgeprägt. Darüber hinaus wird von Kooisatra et al. ein Rebound-Phänomen

mit erhöhten PCT- und CRP-Werten nach Beendigung der Dexamethasontherapie beschrieben, was falsch positive Ergebnisse erklären könnte [47].

Aufgrund seiner vorteilhaften Kinetik analysierten wir ergänzend die Relevanz von IL-6. Beachtet werden muss, dass im Rahmen der Pandemie einige Leitlinien in der hyperinflammatorischen Phase die Behandlung mit IL-6-Antagonisten empfahlen, was die diagnostische Aussagekraft dieses Parameters schmälern dürfte.

Unsere Daten legen nahe, dass PCT und IL-6 bei an SARS-CoV-2 erkrankten Patienten hilfreich sein könnten, bakterielle Sekundärinfektionen frühzeitig zu erkennen und eine zielgerichtete antibio-

tische Therapie rechtzeitig zu initiieren. Allerdings scheint es sinnvoll in Anbetracht der niedrigen Spezifität, das klinische Bild des Patienten und eine bestehende immunsuppressive Therapie in die Überlegungen miteinzubeziehen.

Um die Diagnosestellung einer Sekundärinfektion eines septischen oder viral infizierten Patienten zu verbessern, könnte der Einsatz eines Panels weiterer Biomarker hilfreich sein, also einer Kombination von Biomarkern, welche durch verschiedene sepsisgetriggerte Prozesse nachweisbar werden und somit die Relevanz eines einzelnen Biomarkers vermindern. Beispielsweise konnten Kim et al. zeigen, dass ein Panel, bestehend aus PCT, Presepsin, Galectin-3 und „soluble suppression of tumorigenicity“, einer alleinigen PCT-basierten Diagnostik überlegen ist [48]. Darüber hinaus konnten kürzlich mittels Transkriptomanalysen Biomarker-Signaturen ermittelt werden, welche bereits vor klinischer Symptomatik auf die Entwicklung einer Sepsis hindeuten [49].

Schlussfolgerung

Die Identifizierung einer bakteriellen sekundären Infektion kann bei kritisch kranken, mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten eine Herausforderung darstellen. Insbesondere SARS-CoV-2 schränkt die Funktion des Immunsystems gravierend ein. Auch wenn CRP, PCT und IL-6 nützliche Biomarker in der Erkennung einer Sekundärinfektion bei septischen Patienten und mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten sein können, so wird deren diagnostische Aussagekraft durch eine antiinflammatorische Therapie reduziert. Mangels Alternativen zum aktuellen Zeitpunkt und aufgrund einer akzeptablen Sensitivität scheint PCT in Kombination mit IL-6 ein potenzieller Vorhersageparameter für eine Sekundärinfektion bei mit SARS-CoV-2 infizierten, intensivmedizinisch behandelten Patienten zu sein.

Limitation der Studie

Die Erregerdiagnostik wurde im Rahmen dieser Studie mittels Blutkulturdiagnostik durchgeführt. Generell sind Blutkulturen mit dem Risiko behaftet, falsch negativ zu sein [50–52]. Allerdings kann die Sensitivität durch die Erhöhung der Anzahl der Blutkulturpärchen gesteigert werden. Während für ein Paar eine Sensitivität von circa 65–73 % berichtet wurde, kann diese durch zwei Paar auf 80–90 % und durch drei Paar auf 95–99 % gesteigert werden [50]. Obwohl im Rahmen dieser Studie die Erregerdiagnostik mittels drei Paar Blutkulturflaschen durchgeführt wurde, könnte ein falsch negatives Blutkulturergebnis in einer verringerten Sensitivität der Inflamationsparameter resultieren.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sowie der eingeschränkten Fallzahl sind die Ergebnisse als observativer Trend zu verstehen. Für die Einschätzung der Erkrankungsschwere wurde ausschließlich der SOFA-Score herangezogen. Darüber hinaus erfolgte der Einsatz der antibiotischen Therapie nach klinischem Ermessen. Wenngleich die retrospektive Analyse ein wichtiges Instrument zur Evaluierung unseres klinischen Vorgehens ist, zeigen die Ergebnisse nicht die gleiche Wertigkeit einer randomisierten kontrollierten Studie.

Statement der Ethikkommission: Die Studie wurde unter Beachtung der Deklaration von Helsinki entworfen und durchgeführt. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg, Deutschland, liegt vor (Nummer: 20210929 03).

Danksagung: Wir möchten Herrn Carsten Bauer, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg, für die statistische Beratung im Rahmen der vorliegenden Studie danken. Wir danken den pflegerischen und ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der anästhesiologischen Intensivstation.

Literatur

1. Singer M, Deutschmann CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer, M et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810
2. Daniels R, Nutbeam T, McNamara, McNamara G, Galvin C: The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J* 2011;28: 507–512
3. National Institute for Health and Care Excellence 2016: Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management (NICE Guideline NG51). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51> (Zugriffsdatum: 06.06.2022)
4. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Philips GS, et al: Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376: 2235–2244
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–1596
6. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TI, Bhattacharya J, et al: The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:856–863
7. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B: Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:578–585
8. Cho SY, Choi JH: Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother* 2014;46:1–12
9. Pierrakos C, Valissaris D, Bisdoff M, Marshall JC, Vincent JL: Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care* 2020;24:287
10. Carbonell R, Moreno G, Martín-Loeches I, Gomez-Bertomeu F, Sarvisé C, Gómez J, et al: Prognostic value of procalcitonin and C-reactive protein in 1608 critically ill patients with severe influenza pneumonia. *Antibiotics* 2021;10:350
11. Weidhase L, Wellhöfer D, Schulze G, Kaiser T, Drogies T, Wurst U, et al: Is Interleukon-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. *BMC Infect Dis* 2019;19:150

12. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al: Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2018;22:191
13. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M: Analytic review: Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care: part I: basic science. *J Intensive Care Med* 2011;26:3–12
14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al: Geneva Sepsis network: Diagnose 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
15. Arentz M, Yim E, Klaff, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al: Characteristics and Outcome of 21 Critically Ill Patients With COVID 19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612–1614
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069
17. Kyriazopoulou E, Giamarellos-Bourboulis EJ: Antimicrobial Stewardship Using Biomarkers: Accumulating Evidence for the Critically Ill. *Antibiotics* 2022;11:367
18. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, et al: IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:799–807
19. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al: Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID 19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:128–136
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He Jx, et al: China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720
21. van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J, RCI-COVID-19 study group: Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in Covid-19 times? *Crit Care* 2020;24:600
22. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al: Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multihospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;72:e533–e541
23. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al: Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71:2459–2468
24. Landsbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS: Co-infections in people with COVID-19; a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266–275
25. Rahmel T, Kraft F, Haberl H, Achtzehn U, Brandenburger T, Neb H, et al: Intravenous IgM-enriched immunoglobulins in critical COVID-19: a multicentre propensity-weighted cohort study. *Crit Care* 2022;26:204

26. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al: Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID 19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:83–88
27. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, et al: Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID 19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1622–1629
28. Schrader S, Riese T, Kurlbaum M, Meybohm P, Kredel M, Surat G, et al: Personalized Antibiotic Therapy for the Critically Ill: Implementation Strategies and Effects on Clinical Outcome of Piperacillin Therapeutic Drug Monitoring – A Descriptive Analysis. *Antibiotics* 2021;10:1452
29. Hoque NM, Akter S, Mishu ID, Islam RM, Rahman SM, Akhter M, et al: Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog* 2021; 156:104941
30. Morens DM, Tauenberger AS, Fauci AS, et al: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962–970
31. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al: Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalized with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021;2:e354–e365
32. Richards O, Pallmann P, King C, Cheema Y, Killick C, Thomas-Jones E, et al: Procalcitonin Increase Is Associated with the Development of Critical Care-Acquired Infections in COVID-19 ARDS. *Antibiotics* 2021;10:1425
33. Maki DG, Crnich CJ, Safdar N: Nosocomial Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2008;1003–1069
34. Ahmed N, Khan M, Saleem W, Karobari MI, Homaed RN, Heboyan A, et al: Evaluation of Bi-Lateral Co-Infections and Antibiotic Resistance Rates among COVID-19 Patients. *Antibiotics* 2022; 11:276
35. Verroken A, Scohy A, Gérard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF: Co-infections in COVID 19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* 2020;24:410
36. Temperoni C, Caiazzo L, Barchiesi F: High Prevalence of Antibiotic Resistance among Opportunistic Pathogens Isolated from Patients with COVID-19 under Mechanical Ventilation: Results of a Single-Center Study. *Antibiotics* 2021;10:1080
37. Jämsä J, Ala-Kokko t, Huotari V, Ohtonen P, Savolainen ER, Syrjälä H: Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU – Post-test probabilities. *J Crit Care* 2018;43:139–142
38. Zhao JJ, Lou XL, Chen HW, Zhu FT, Hou YQ: Diagnostic value of decoy receptor 3 combined with procalcitonin and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for sepsis. *Cell Mol Biol Lett* 2018;23:22
39. Gao L, Yang B, Zhang H, Ou Q, Lin Y, Zhang M, et al: DcR3, a new biomarker for sepsis, correlates with infection severity and procalcitonin. *Oncotarget* 2017;9:10934–10944
40. Teggert A, Datta H, Ali Z: Biomarkers for Point-of-Care Diagnostics of Sepsis. *Micromachines* 2020;11:286
41. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K: Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis and in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2009;7:22
42. Brenner T, Uhle F, Fleming T, Wieland M, Schmoch T, Schmitt F, et al: Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. *Biomarkers* 2017;22:63–69
43. Atallah NJ, Warren HM, Robert MB, Elshaboury RH, Bidell MR, Gandhi RG, et al: Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PLoS One* 2022;17:e0262342
44. Hughes S, Mughal N, Moore LSP: Procalcitonin to Guide Antibacterial Prescribing in Patients Hospitalised with COVID-19. *Antibiotics* 2021;10:1119
45. Van Berkel M, Kox M, Frenzel T, et al: Biomarkers for antimicrobial stewardship: A reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care* 2020;24:600
46. Pink I, Raupbach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, et al: C-reactive and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* 2021;49:935–943
47. Kooistra EJ, van Berkel M, van Kempen NF, van Latum CRM, Bruse N, Frenzel T, et al: Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit Care* 2021;25:281
48. Kim H, Hur M, Moon HW, Yun YM, Di Somma S, GREAT Network: Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care* 2017;7:27
49. Lukaszewski RA, Jones HE, Gersuk VH, Russell P, Simpson A, Brealey D, et al: Presymptomatic diagnosis of postoperative infection and sepsis using gene expression signatures. *Intensive Care Med* 2022;48:1133–1143
50. Nieman AE, Savelkoul PHM, Beishuizen A, Henrich B, Lamik B, MacKenzie CR, et al: A prospective multicenter evaluation of direct molecular detection of blood stream infection from a clinical perspective. *BMC Infect Dis* 2016;16:314
51. Cockerill PR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al: Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38: 1724–1730
52. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP: Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45: 3546–3548.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Thorsten Riese**

Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin, Notfallmedizin
und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg, Deutschland
Tel.: 0931 201-30001
E-Mail: Riese_T@ukw.de
ORCID-ID: 0009-0003-0735-6798