

Ambulant erworbene Pneumonie

Schnelldiagnose über Biomarker im Blut?

Die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) bei Intensivpflichtigkeit kann komplex sein. Um Komplikationen durch eine verzögerte Diagnose zu minimieren, hat das Forscherteam um B. P. Scicluna untersucht, ob bei Verdacht auf CAP genomische Biomarker im Blut identifiziert werden können, die eine Diagnose vereinfachen und beschleunigen.

Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 826–835

Basis der Untersuchung waren 2 Kohorten konsekutiver Patienten, die wegen eines CAP-Verdachts auf eine Intensivstation aufgenommen worden waren. Sie wurden in Fälle mit bestätigter und Kontrollen ohne CAP-Diagnose eingeteilt. Bei letzteren lag häufig eine Aspiration, Exazerbation von COPD oder Asthma oder eine Herzinsuffizienz vor. Die erste Kohorte umfasste 101 Patienten mit und 33 Patienten ohne CAP, die zwischen Januar 2011 und Juli 2012 erfasst wurden. Die Validierungskohorte bestand aus 70 Patienten mit und 30 ohne CAP, die zwischen Juli 2012 und Juni 2013 in die Studie aufgenommen worden

waren. Die Blutproben für die genetischen Biomarkeranalysen entnahmen die Untersucher innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Die Microarray-Analysen der Genexpression aus den Blutproben von CAP- und Nicht-CAP-Patienten zeigten Genmuster, die sich deutlich überlappten, z. T. aber auch spezifisch waren. Gefunden wurden sowohl pro- als auch antiinflammatorische Überexpressionsmuster. Die Forscher definierten zunächst eine für CAP spezifische 78-Gen-Signatur. Letztlich am besten zur CAP-Prädiktion geeignet schien das Ver-

hältnis der Expression der Gene FAIM3 zu PLAC8. Diese regulieren die Apoptose herunter. Die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug hier 0,845 (95%-Konfidenzintervall 0,764–0,917), der positive prädiktive Wert für dieses Expressionsverhältnis lag bei 83%, der negative prädiktive Wert bei 81%. Dass dieses Genexpressionsverhältnis eine CAP-Diagnose unterstützt, belegten die Autoren durch eine quantitative Polymerasekettenreaktion (qPCR) in der Validierungskohorte. Dabei unterschied das FAIM3 : PLAC8-Verhältnis besser zwischen CAP- und Nicht-CAP-Patienten als der Wert von Plasma-Procalcitonin, IL-8 und IL-6. Als alleiniger Biomarker eignet sich das Genexpressionsverhältnis aufgrund des zu schwachen negativen prädiktiven Vorhersagewerts aber nicht, betonen die Autoren in der Diskussion.

Fazit

Blutanalysen von Patienten mit CAP und nicht bestätigtem Verdacht auf CAP zeigen ein sich teilweise überlappendes Genexpressionsmuster. Die Autoren identifizierten das Verhältnis der Genexpression von FAIM3 zu PLAC8 als Biomarkerkandidat, um die rasche Sicherung der Diagnose bei Einweisung auf die Intensivstation zu unterstützen.

Friederike Klein, München

Infektiologie

Extrem resistenter Tuberkulose-Erreger

Forscher haben bei einem Tuberkulose TB-Patienten erstmals einen extrem resistenten Mycobacterium tuberculosis-Stamm mit zusätzlichen Resistenzen gegenüber den neuen Antibiotika Delamanid und Bedaquilin nachgewiesen. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden im Februar veröffentlicht (Am J Respir Crit Care Med DOI: 10.1164/rccm.201502-0372LE). Mit über 9 Mio. Fällen und mehr als 1,5 Mio. Toten pro Jahr ist die TB immer noch eine der gefährlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Eine große Herausforderung für die TB-Bekämpfung ist die Ausbreitung multi-resistenter (MDR) oder extrem resistenter (XDR) TB-Erreger im osteuropäischen und asiatischen Raum. MDR/XDR-Bakterien haben Veränderungen im Erbgut, die sie gegenüber den wirksamsten Anti-TB-Mitteln unempfindlich machen. Dadurch kann die normale Therapie, die 6 Monate um-

fasst, nicht mehr eingesetzt werden. Bei der MDR-TB-Therapie steigen Behandlungsdauer, Nebenwirkungen und Kosten mit der Resistenz der Erreger dramatisch an, während ihre Wirksamkeit sinkt. Das führt dazu, dass weltweit über die Hälfte aller XDR-TB-Infektionen nicht erfolgreich behandelt werden können. Große Hoffnungen werden daher in neue Medikamente wie Bedaquilin und Delamanid gesetzt, die im Jahr 2014 zur Therapie zugelassen wurden und auch gegen MDR-TB-Erreger wirken. Allerdings zeigte sich die hohe Anpassungsfähigkeit der TB-Erreger schnell: Etwa 6 Monate später berichteten Forscher über Bedaquilin-resistente TB-Bakterien bei einem jungen Tibeter, der das Mittel im Rahmen einer MDR-TB-Behandlung in der Schweiz bekommen hatte. Der schwerkranke Patient wurde aufgrund des Versagens der Bedaquilin-Therapie mit De-

lamanid und 6 weiteren Antibiotika behandelt. Obwohl es dem Patienten zunächst rasch besser ging, brach die TB 2 Monate später erneut aus. Die Forscher stellten fest, dass die Bakterien zusätzlich zur bestehenden Bedaquilin- auch noch eine Delamanid-Resistenz entwickelt hatten. „Die Studie verdeutlicht die hohe Anpassungsfähigkeit der TB-Erreger. Neue Medikamente können durch Veränderungen im Erbgut des Erregers schnell unwirksam werden. Zudem besteht die Gefahr, dass diese neu erworbenen Resistenzen durch direkte Übertragung des Erregers und Neuinfektionen weitergegeben werden und zu lokalen oder regionalen MDR-TB-Ausbrüchen führen“, so die Forscher. In diesem Fall konnte eine Veränderung eines der Proteine aus dem Flavinstoffwechsel als Ursache ausgemacht werden, ein Stoff, der für das Aktivieren des Antibiotikums nötig ist.

Nach einer Mitteilung des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig