

Sepsis und Antibiotika-induzierte Freisetzung von Endotoxinen

Konsequenzen für die Therapie?

Markus Heinemann und Matthias Trautmann, Ulm*

Die Antibiotika-induzierte Freisetzung von bakteriellen Zellwandbestandteilen kann schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. In dieser Übersichtsarbeit werden die Daten zur Endotoxin-Freisetzung nach Beginn einer Antibiotika-Therapie und ihre Rolle in der Pathogenese der Sepsis und des septischen Schocks diskutiert. Antibiotika unterscheiden sich in ihrem Potential zur Endotoxin-Freisetzung. Die Therapie mit einigen Beta-Lactam-Antibiotika führt zu deutlich erhöhten Spiegeln an freiem Endotoxin, während die Behandlung mit Carbapenemen und Aminoglykosiden relativ geringe Mengen an Endotoxin produziert. Antibiotika, die die Bildung von langen, aberranten Bakterienzellen induzieren, ehe es zu einer effektiven Abtötung des Mikroorganismus kommt, zeigen den höchsten Grad der Endotoxin-Freisetzung. Es gibt immer mehr Ergebnisse aus Tiermodellen und klinischen Studien, die belegen, dass die Antibiotika-vermittelte Freisetzung von biologisch aktivem LPS zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes von septischen Patienten führt. Paradoxerweise könnte die antimikrobielle Therapie bei einigen Patienten ein Kreislaufversagen durch Endotoxin-Freisetzung auslösen. Bei der Suche nach der besten Sepsis-Therapie sollte man in Betracht ziehen, dass einige Antibiotika potente Induktoren einer Endotoxin-Freisetzung sind und daher weniger geeignet für die initiale Behandlung von schweren gramnegativen Infektionen erscheinen.

Schlüsselwörter: Sepsis, Endotoxin, Antibiotika-Therapie

Sepsis and antibiotic-induced endotoxin release: consequences for therapy
Antibiotic-induced release of bacterial cell wall components can have immediate adverse consequences for the patient. This article reviews the data on endotoxin release after initiation of antibiotic therapy and its role in the pathogenesis of sepsis and septic shock. Antibiotics differ in their endotoxin-liberating potential. Therapy with several β -lactam antibiotics leads to markedly increased levels of free endotoxin while treatment with carbapenems and aminoglycosides produces relatively low amounts of endotoxin. Antibiotics that induce the formation of long, aberrant bacterial cells before effectively killing the microorganism show the highest degree of endotoxin liberation. There is increasing evidence from animal models and clinical studies that antibiotic mediated release of biologically active LPS leads to a deterioration of clinical condition in septic patients. Paradoxically, antimicrobial therapy of some patients may elicit circulatory shock due to endotoxin release. In the search for the best sepsis therapy one should take into consideration that some antibiotics are potent inducers of endotoxin release and, thus, may be less suitable for initial treatment of serious gram-negative infections.

Keywords: Sepsis, endotoxin, antibiotic therapy

Die Behandlung der schweren Septikämie und des septischen Schocks bleibt eine Herausforderung für den Intensivmediziner. Trotz der Verfügbarkeit wirksamer Antibiotika und des Vorhandenseins hochgerüsteter Intensivpflegeeinheiten bleibt die Letalität des septischen

Schocks inakzeptabel hoch. In den Vereinigten Staaten sterben jährlich etwa 200 000 Patienten an einer Sepsis [1, 2], und die Zahl der Sepsis-Todesfälle in der Europäischen Union dürfte noch höher liegen. Der stetig zunehmende Einsatz aggressiver therapeutischer Strategien

wie der Hochdosis-Chemotherapie, der Knochenmarktransplantation und der Immuntherapie bei Neoplasien und Autoimmunerkrankungen hat das Problem, bedingt durch die intensive Immunsuppression, die solche Therapien mit sich bringen, zusätzlich verschärft. Trotz der schwierigen Situation ist die Behandlung des septischen Schocks nur unscharf definiert [3]. Es häufen sich die wissenschaftlichen Hinweise auf eine Beteiligung der Antibiotika-induzierten Freisetzung von Endotoxin an der Entstehung des septischen Schocks [4, 5]. Die Signifikanz dieser Ergebnisse wie auch die optimale empirische Antibiotika-Therapie bei schwerer Sepsis werden jedoch unterschiedlich beurteilt [6–8]. *Jarisch* bemerkte als Erster, dass die medikamentöse Behandlung von Infektionspatienten sofort auftretende Nebenwirkungen haben kann. Seinen Beobachtungen zufolge löste die Syphilis-Behandlung mit Arsen-haltigen Spirochätenmitteln eine vorübergehende Erhöhung der Körpertemperatur, Schüttelfrost und Kreislaufreaktionen aus [9]. Dieser Effekt, den wir heute als *Jarisch-Herxheimer-Reaktion* kennen, konnte später auch bei Einsatz von Chloramphenicol, Penicillinen und Tetracyclinen zur Behandlung von Borrelieninfektionen, Typhus abdominalis und Brucellose demonstriert werden [10, 11]. Eine Vielzahl verschiedener Symptome tritt im Zusammenhang mit dieser Reaktion auf, darunter Myalgien, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Tachykardien, Hypotension, und lokale Entzündungsreaktionen [12].

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, Abt. für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Ulm, Steinhövelstr. 9, 89075 Ulm
 E-Mail: matthias.trautmann@medizin.uni-ulm.de

*Vortrag bei der Festveranstaltung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. zur 90-jährigen Wiederkehr der Nobel-Preisverleihung an Paul Ehrlich, Frankfurt, 24. Oktober 1998.

Endotoxin und Sepsis

Vor 50 Jahren publizierten Patel et al. in einer Arbeit über die Behandlung von Typhus mit Chloramphenicol die Theorie einer therapiebedingten raschen Zerstörung von Bakterien, die die Freisetzung von toxischen mikrobiellen Substanzen fördert und dadurch Krankheitsmanifestationen triggert, die nicht durch sich vermehrende Bakterien verursacht werden [13]. Die Zellwandbestandteile von Bakterien sind heute näher charakterisiert, und wir wissen aus einer Vielzahl von Arbeiten, dass Endotoxine wie Lipopolysaccharide (LPS), und Lipooligosaccharide (LOS) sehr potente Stimuli einer proinflammatorischen Zytokinantwort bei Septikämien sind [14, 15, 16]. Im Falle grampositiver Bakterien scheinen es vor allem lösliche Peptidoglykane (soluble peptidoglycans – sPG) zu sein, die für kreislaufwirksame Zytokin-Ausschüttungen sorgen [17, 18, 19]. LPS und sPG können beide den CD14-Signalschaltungsweg in monozytären Zellen aktivieren und dadurch die Expression des Transkriptionsfaktors NFκB hochregulieren [20, 21]. Dies führt zu einer verstärkten Produktion der proinflammatorischen Interleukine 1, 6 und 8 sowie von TNFα. Endotoxin ist außerdem in der Lage, in humanen T-Zellen direkt die Produktion der TH-1-typischen Zytokine γ-Interferon und IL-2 anzuregen [22]. Die Menge an vorhandenem Endotoxin kann mit dem Limulus-Assay (limulus amoebocyte lysate [LAL] assay), ELISA oder durch einen Immunoassay bestimmt werden. Die Resultate dieser Messverfahren sind allerdings stark davon abhängig, welche Art von Endotoxin untersucht wird und ob Endotoxin-Inhibitoren wie Fettemulsionen oder Aminoglykoside vorhanden sind [23]. Leider erschwert dieser Umstand die Interpretation und Bewertung vieler Forschungsergebnisse [24]. Unter Berücksichtigung der eben genannten Schwächen der verschiedenen Quantifizierungssysteme ist es heute jedoch möglich, die Menge an Endotoxin im Blut von Sepsis-Patienten zu bestimmen. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer *Endotoxämie* mit hohen inflammatorischen Zytokin-Spiegeln und *respiratorischen* sowie *zirkulatorischen Komplikationen* der Patienten [25, 26].

Antibiotika-induzierte Freisetzung von Zellwandbestandteilen

Ein Schlüssel für das Verständnis der Therapie-Nebenwirkungen durch Endotoxin-Freisetzung und der daraus folgenden Verschlechterung des klinischen Zustandes war der experimentelle Nachweis einer höheren biologischen Aktivität des freien, nicht Bakterien-gebundenen LPS. Demgegenüber fand sich eine um ein Vielfaches niedrigere pro-inflammatorische Aktivität für Zell-assoziiertes LPS [27]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die biologische Aktivität von löslichem LPS signifikant reduziert wird, wenn es an Latex-Partikel in der Größe von Bakterien gebunden wird [27]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den klinischen Studien, die zeigen, dass der Beginn einer Antibiotika-Therapie zu systemischen Nebenwirkungen führen kann [13, 28]. Dies gilt insbesondere für zellwandwirksame Antibiotika, die durch Lyse der Zellwand große Mengen von sPG oder LPS freisetzen [4, 29, 30]. In Tiermodellen beobachtete man erhöhte Endotoxin-Spiegel im Blut nach Behandlungsbeginn bei E.-coli-Sepsis in Hasen [31, 32] und Schweinen [33], H.-influenzae-Sepsis im Rattenmodell [34] und Meningokokkensepsis in Mäusen [35]. Bei Patienten konnte eine Antibiotika-induzierte Endotoxin-Freisetzung bei der Behandlung von Septikämien, Harnwegsinfekten und der bakteriellen Meningitis nachgewiesen werden [29, 36–38]. In zwei Forschungsarbeiten wurden die Endotoxin-Spiegel bei Sepsis-Patienten systematisch vor und nach der Behandlung bestimmt [38, 39]. Shenep et al. berichteten dabei über einen Anstieg des freien Endotoxins nach der Verabreichung von Antibiotika auf das 2- bis 50-fache und fanden außerdem eine Verschiebung von Zell-gebundenem Endotoxin hin zu freiem Endotoxin [38]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie mit allerdings kleiner Fallzahl, in der eine 2- bis 15-fache Zunahme an Endotoxin und gleichzeitig eine Abnahme des Blutdrucks festgestellt wurde [39]. In Tierversuchen konnte schließlich demonstriert werden, dass auch die Therapie der gramnegativen bakteriellen Meningitis zu vermehrtem Anfall von freiem Endotoxin führt und kurzfristig zur Verstärkung der Entzündungsreaktion beiträgt [40, 41]. Aufgrund dieser Daten empfeh-

len neuere Publikationen bei Haemophilus-influenzae-Meningitis eine *adjuvante Therapie* mit *Dexamethason*. Diese Maßnahme führt zu einer signifikanten Reduzierung von Meningitisspätfolgen wie beispielsweise der Ertaubung [42].

Antibiotika setzen unterschiedliche Mengen an Endotoxin frei

Ein wichtiger Schritt zum Verständnis der Therapie-induzierten Endotoxin-Freisetzung war die Erkenntnis, dass der Einsatz verschiedener Antibiotika-Klassen zu unterschiedlichen Mengen an zirkulierenden Endotoxinen führt [32]. Seither wurde in vielen Arbeiten sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt, dass der Einsatz mancher Antibiotika zu deutlich erhöhten Spiegeln von freiem Endotoxin führt, während andere relativ wenig Endotoxin freisetzen [4, 5, 24, 32, 43–48]. Wie viel LPS, LOS oder sPG freigesetzt wird, hängt natürlich maßgeblich von der *Bakterienart* (grampositiv versus gramnegativ, Form, Oberfläche/Volumen-Verhältnis) und der *Menge* an Mikroorganismen ab. Ein Zusammenhang besteht allerdings auch zwischen Freisetzung und verwendetem Wirkstoff. Es erscheint nahe liegend, dass das unterschiedliche Freisetzungspotential der Antibiotika-Klassen durch die Wirkungsweise und die Bindungsstelle des Pharmakons erklärt werden kann [4]. Dabei zeigt sich, dass einige *Beta-Lactame*, aber nur wenige nicht Beta-Lactam-Antibiotika potente Induktoren einer Endotoxin-Freisetzung sind [31, 32, 49].

Beta-Lactam-Antibiotika, Carbapeneme und Penicillin-Bindungsproteine (PBP)

PBP sind Enzyme der bakteriellen Membran. Sie katalysieren die späten Stadien der Zellwandsynthese. Die Inhibition dieser Bindungsproteine ist der pharmakologische Wirkungsmechanismus der Beta-Lactam-Antibiotika. Im Wesentlichen gibt es drei wichtige, hochmolekulare PBP. Diese werden nach ihrer relativen Molekülmasse nummeriert als PBP-1, -2 und -3. Die Blockade nur eines der drei essentiellen PBP führt nicht notwendigerweise zum Absterben der Bakterienzelle. Der optimale Therapieerfolg, nämlich der rasche Tod der Mikroorga-

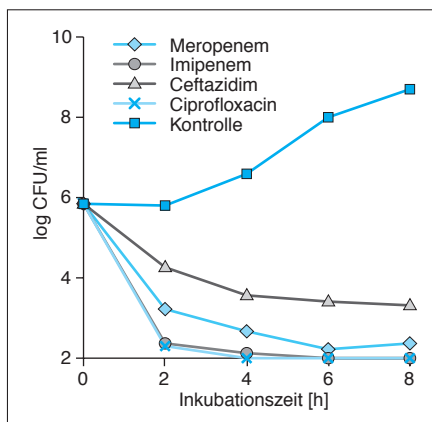


Abb. 1. Zeitverlauf des Absterbens von *Pseudomonas aeruginosa* nach Inkubation mit der zweifachen MHK der angegebenen Antibiotika. CFU = colony forming units der Bakterien [nach 46].

nismen, kann durch Inaktivierung aller drei PBPs erreicht werden. Viele Antibiotika jedoch induzieren zunächst die Bildung von deformierten, länglichen oder rundlichen, aberranten Bakterien, welche noch leben (Abb. 1). Dies geschieht in Abhängigkeit von der Antibiotika-Konzentration, der PBP-Bindungsspezifität des Chemotherapeutikums und der Eigenschaft des inhibierten Proteins. Die Antibiotika-Interaktion mit PBP-1 in einer Konzentration oberhalb der MHK führt zu einem relativ schnellen Absterben der Bakterien [24]. *Cefsulodin* und *Cephaloridin* sind paradigmatisch für Antibiotika, die primär an PBP-1 binden und rasch bakterizid wirken. Im Gegensatz dazu hemmen Antibiotika mit selektiver PBP-3-Aktivität zunächst nur die bakterielle Septierung und führen daher zur Bildung von langen, filamentösen Zellen (Abb. 2 c) [50], während die Lyse der Bakterien unvollständig bleibt. Unter den Antibiotika, die aufgrund ihrer bevorzugten Bindung an PBP-3 zur Formation von langen Filamenten führen, findet man *Aztreonam*, *Piperacillin*, *Mezlocillin* und bei niedrigeren Antibiotika-Konzentrationen auch *Cefuroxim* und die Cephalosporine der dritten Generation, *Ceftazidim* und *Cefotaxim* [8, 50, 51]. Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Lyse filamentöser, bakterieller Zellen zu einer schnellen und deutlichen Zunahme der Endotoxin-Freisetzung führt, vermutlich aufgrund der großen Biomasse dieser langen Zellen [30, 46, 47, 52]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen fand sich sowohl bei In-vitro- als auch In-vivo-Studien eine erhöhte Endotoxin-Freisetzung, wenn

PBP-3-spezifische Antibiotika bei gram-negativen Infektionen zum Einsatz kamen [4, 46, 47, 53]. Ganz anders sieht die Datenlage für die Beta-Lactam-Antibiotika aus, die eine hohe PBP-2-Affinität aufweisen. Sie führen zur Bildung von rundlichen Zellen, den so genannten *Sphäroplasten* (Abb. 2 b und Abb. 3). Der Umwandlung von gramnegativen Stäbchen in rundliche, sphäroide oder kokkoide, bakterielle Zellen folgt eine Bakterienlyse ohne einen allzu ausgedehnten Zellwandzerfall. Dadurch bleibt die Endotoxin-Freisetzung begrenzt [24, 47, 54]. Carbapeneme wie *Imipenem* und *Meropenem* sind typische Vertreter von PBP-2-Inhibitoren [50]. Zu den PBP-2-spezifischen Antibiotika, welche die Bildung von Sphäroplasten induzieren, gehören außerdem *Mecillinam*, *Clavulansäure* und *Cefepim*, ein Cephalosporin der vierten Generation [24, 54].

Antibiotika anderer Wirkstoffklassen

Geht man von theoretischen Überlegungen aus, so könnte man annehmen, dass Antibiotika, deren Angriffspunkt nicht die bakterielle Zellwandsynthese ist, weniger Endotoxin freisetzen als die Beta-Lactame. Tatsächlich untermauern die publizierten Daten diese Hypothese weitgehend, allerdings bestehen einige Unterschiede zwischen Aminoglykosiden, Chinolonen und Polymyxinen, auch ist die Datenlage, insbesondere in Bezug auf die Chinolone, keineswegs völlig kohärent.

Polymyxine üben einen Endotoxin-bindenden Effekt aus [55, 56, 57] und hemmen die biologische Aktivität der Endotoxine [58, 59]. Bei der Verwendung von Polymyxin, wie auch bei anderen Nicht-Zellwandantagonisten, erzielt man einen Viabilitätsverlust ohne ausgedehnte Lyse des Mikroorganismus, wodurch die Konzentration an freiem Endotoxin relativ niedrig bleibt [47, 60, 61]. Die meisten Untersuchungsergebnisse besagen übereinstimmend, dass die Therapie mit *Aminoglykosiden* nur verhältnismäßig niedrige Endotoxin-Spiegel induziert. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Gentamicin, Tobramycin und Amikacin Endotoxin binden und neutralisieren können [62, 63]. Die Datenlage für die Fluorchinolone dagegen ist nicht schlüssig und bleibt zweigeteilt. Einige Studien berichten über sehr geringe

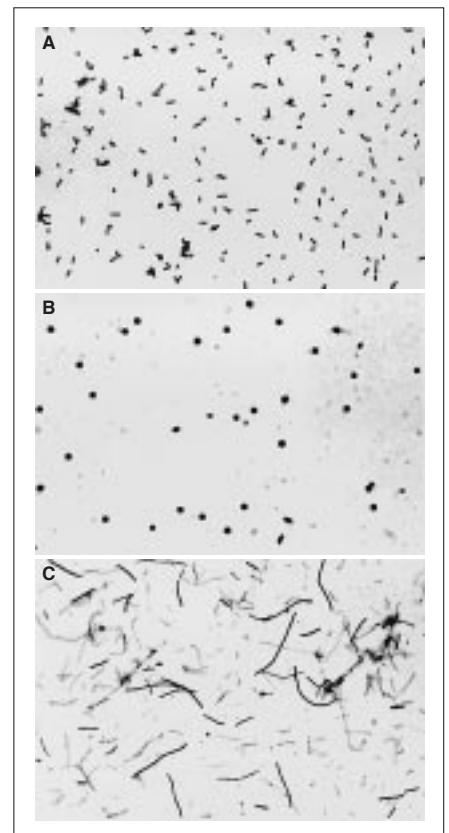


Abb. 2. Morphologische Veränderungen der Bakterienzellen einer *E. coli*-Kultur ohne Antibiotika (a), mit Meropenem (b) und dem PBP-3-Antibiotikum Ceftazidim (c) [nach 47].

Endotoxin-Freisetzung nach Verwendung von *Ciprofloxacin* [46, 60], während Prins et al. in ihren Arbeiten mit Ciprofloxacin Effekte wie bei einem Einsatz von PBP-3-spezifischen Antibiotika beobachteten [24, 64], nämlich die Formation von langen, filamentösen Zellen und die Induktion einer starken TNF α - und IL-6-Antwort [64]. Klarer sind diesbezüglich die Publikationen über die Glykopeptide *Vancomycin* und *Teicoplanin*. Sie setzen nicht nur wenig Endotoxin frei, sondern können LPS auch neutralisieren und biologische Effekte des LPS herunterregulieren [65, 66]. Vancomycin zum Beispiel inhibiert die LPS-vermittelte Produktion von TNF in humanen Monozyten [66]. In einem murinen In-vivo-Modell konnte demonstriert werden, dass Teicoplanin die LPS-induzierte Reaktivität und Letalität senkt [65]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verschiedenen Antibiotika-Klassen sich in ihrem Potential zur Endotoxin-Freisetzung deutlich unterscheiden (Abb. 4). Dieses hängt vorwiegend von der Wirkart und der bevorzugten Bindungsstelle des Antibiotikums ab. Chemotherapeuti-

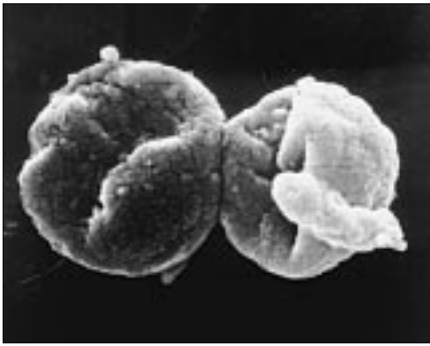


Abb. 3. Sphäroplasten-Bildung von *Pseudomonas aeruginosa* nach einer 4-stündigen Inkubation mit der 2-fachen MHK von Meropenem [Rasterelektronenmikroskopie nach 46].

ka mit hoher Affinität zu PBP-3 bewirken die massivste Endotoxin-Freisetzung. Das Ausmaß der Endotoxin-Freisetzung nach einer Antibiotika-Exposition korreliert dabei mit der Bakterienmorphologie. Lange, filamentöse Formen setzen viel Endotoxin frei.

Parameter bei schwerer Sepsis

Die Frage nach therapeutischen Konsequenzen aus den Erkenntnissen über Therapie-induzierte Endotoxin-Freisetzung wird kontrovers beurteilt. Ehe hier eine vorsichtige Antwort gegeben werden kann, muss die betroffene Patientengruppe sicherlich weiter eingegrenzt werden. Patienten mit Septikämien und septischem Schock stellen eine sehr inhomogene Gruppe dar, wodurch viele Studienauswertungen erschwert werden. Es erscheint höchst unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit leichten, grampositiven Septikämien die Minimierung der Antibiotika-induzierten Endotoxin-Freisetzung eine Rolle spielt; vorstellbar ist dies aber bei einer schweren gramnegativen Sepsis. Um eine maßgeschneiderte, anti-

mikrobielle und supportive Therapie zu beginnen, ist es daher erforderlich, Hinweise auf die Schwere des septischen Geschehens zu erhalten. Sicher ist, dass Patienten mit Immundefekten hier ein erhöhtes Risiko haben [67–69]. Auch ein Organversagen ist ein ungünstiger prognostischer Faktor, wobei sich das Risiko, an einer Sepsis zu versterben, mit dem Verlust einer Organfunktion um jeweils 20 % erhöht [70]. Benötigt werden jedoch frühe diagnostische Parameter, und als solche können Organversagen und Kreislaufinsuffizienz sicher nicht bezeichnet werden. Einige Arbeitsgruppen haben mehr oder weniger erfolgreich versucht, Messungen der Endotoxin-Konzentration im Blut zu verwenden [25, 26, 38], aber solche Assays sind in den meisten Krankenhäusern nicht verfügbar, eignen sich nur für gramnegative Bakterien und sind für den Routineeinsatz ungenügend etabliert. Inzwischen erschienen eine Reihe von Publikationen, die über eine gute Korrelation zwischen erhöhten Zytokin-Spiegeln und schwerer Sepsis mit ungünstiger Prognose berichten [67, 71–74]. Insbesondere der *IL-8-Spiegel* erwies sich als nützlich zur Identifikation von Patienten mit schwerer gramnegativer Sepsis, die gehäuft ein Multi-Organversagen entwickelten [67, 72, 73]. Solange die endgültige, mikrobiologische Diagnose unbekannt ist, kann ein hoher IL-8-Spiegel ein wichtiger Hinweis auf eine schwere gramnegative Sepsis sein. Bei Patienten mit sehr hohen Zytokin-Konzentrationen und imminenter Organversagen sollten die Überlegungen zur Therapie das Auftreten einer Antibiotika-induzierten Endotoxin-Freisetzung einbeziehen. Diese Patientengruppe könnte am ehesten von einer Therapie mit einem Carbapenem-Antibiotikum profitieren.

Immuntherapeutische Strategien

Das Modell der Endotoxin-vermittelten Schockentstehung durch eine ausgeprägte proinflammatorische Reaktion blieb in den vergangenen Jahrzehnten weitgehend unangefochten. Daher wurde in einer Reihe von Studien die Wirksamkeit von Endotoxin-neutralisierenden Immuntherapien bei der Behandlung des septischen Schocks untersucht. Die Absicht dieser Studien war nicht, die Endotoxin-Freisetzung zu unterdrücken – be-

dauerlicherweise wurde diesem Punkt nahezu keine Aufmerksamkeit geschenkt –, vielmehr sollten die biologischen Effekte des Endotoxins blockiert werden. Braude und Mitarbeiter führten die ersten, sehr vielversprechenden Untersuchungen durch [75], weitere Studien folgten und schließlich schienen die Daten zu belegen, dass eine Antikörpertherapie gegen Endotoxin die Letalität von Patienten mit gramnegativer Sepsis reduzierte [76]. Leider konnten die daraufhin durchgeführten, großen multizentrischen Studien diese vielversprechenden Ergebnisse nicht bestätigen [77–79]. Tatsächlich konnten die meisten der Studien keinen signifikanten Effekt der Immuntherapie auf die Pathophysiologie der Sepsis zeigen [69]. Weder anti-IL 1, anti-TNF und anti-Endotoxin Antikörper, noch Steroide oder nichtsteroidale Antiphlogistika konnten die Letalität bei Sepsis-Patienten senken [79]. Trotzdem herrscht Einigkeit darüber, daß die massive Überproduktion von Zytokinen zur Schockentwicklung maßgeblich beiträgt, nur scheinen protektive und schädigende Effekte einer proinflammatorischen Reaktion nicht so leicht modulierbar zu sein. Außerdem ist das Scheitern einiger Therapiestudien auf die Tatsache zurückzuführen, daß die verwendeten Antikörper zwar an Endotoxin gebunden haben, dieses aber *nicht neutralisierten*. Dennoch geht die Suche nach einer effektiven Immuntherapie weiter: Die Entwicklung von löslichem CD14 und LPS-bindendem Protein sowie neuer monoklonaler Antikörper [80] reflektieren die enorme medizinische und wirtschaftliche Bedeutung der Sepsis.

Klinische Signifikanz der Antibiotika-induzierten Endotoxin-Freisetzung

Schon seit Jahren wird immer wieder die Frage diskutiert, ob eine durch Antibiotika-Therapie ausgelöste Endotoxin-Freisetzung tatsächlich negative Konsequenzen für den Patienten hat [81]. Es ist schwierig, die Antwort auf diese Frage zu finden, da es sich bei der schweren Sepsis um ein extrem komplexes Krankheitsbild handelt. Weil viele Variablen in die Gleichung der Sepsis eingehen, sind klare wissenschaftliche Ergebnisse nur schwer zu bekommen. „Klinisch signifikant“ soll heißen: valide und relevante Endpunkte werden zugunsten oder zuun-

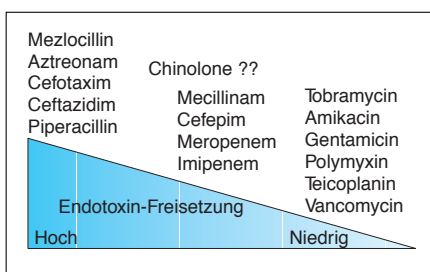


Abb. 4. Potential der Endotoxin-Freisetzung verschiedener Chemotherapeutika. Die Datentlage für Chinolone ist weiterhin unklar.

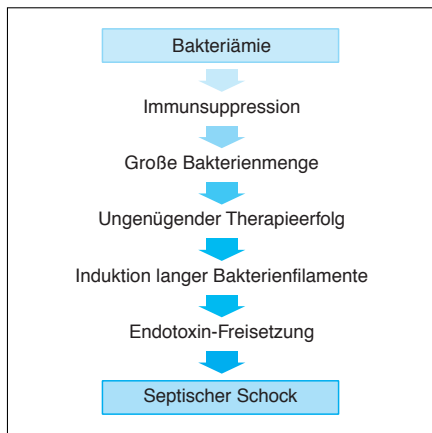


Abb. 5. Faktoren, die das Risiko der Entstehung eines septischen Schocks erhöhen

gunsten des Patienten beeinflusst. Der beste Endpunkt für Sepsis-Studien ist sicherlich das Gesamtüberleben der Patienten. In den neueren Anti-Endotoxin-Sepsis-Studien, in denen versucht wurde, mit einer Immuntherapie Endotoxine zu neutralisieren, konnte dieser Endpunkt durch die Therapie nicht beeinflusst werden [77, 78, 82, 83]. Bezüglich der Antibiotika-Therapie mehren sich die Hinweise darauf, dass die Rate und die Menge an freigesetztem Endotoxin tatsächlich eine klinische Relevanz haben könnte [3, 5, 24, 44, 47, 84, 85], aber auch hier existieren keine prospektiven, randomisierten Studien, die eine Reduktion der Letalität bei Verwendung einer bestimmten Antibiotika-Klasse zeigen. Nur im Mausmodell der gramnegativen Sepsis erwies sich der Einsatz der PBP-3-spezifischen Carbapeneme als signifikanter Überlebensvorteil [86]. Eine Post-hoc-Analyse der Daten einer prospektiv-randomisierten Interferon-Studie bei Sepsis-Patienten zeigte eine Letalität von 17% in der PBP-3-Gruppe (Behandlung mit Aztreonam und Cephalosporinen der dritten Generation), während die Letalität in der nicht PBP-3-Gruppe (Therapie mit Aminoglykosiden und Imipenem) nur 8% war (mit einem p-Wert von 0,02 signifikant) [85]. Aber auch prospektiv-randomisierte Untersuchungen am Patienten liefern zunehmend Belege für die Bedeutung der Antibiotika-induzierten Endotoxin-Freisetzung. Prins et al. studierten in einer gut konzipierten Doppelblindstudie die Effekte von Ceftazidim versus Imipenem in der Therapie von Urosepsis-Patienten [5]. Sie stellten eine deutlich verzögerte Entfieberung und erhöhte Zytokin-Konzentrationen in der Ceftazidim-Gruppe fest und schlossen daraus, dass

eine Behandlung mit Imipenem die inflammatorische, systemische Reaktion in Grenzen hält. Weitere prospektive und kontrollierte Untersuchungen mit großen Fallzahlen sind nötig, um sicher zeigen zu können, dass die Endotoxin-Freisetzung die Prognose verschlechtern kann. Solche Studien rekrutieren bereits, aber endgültige Ergebnisse werden noch einige Zeit auf sich warten lassen.

Zusammenfassung und Konsequenzen für die Therapie

Die schwere Sepsis erfordert ein rasches und intensives therapeutisches Eingreifen. Antibiotika sind ein notwendiger und entscheidender Pfeiler der Sepsis-Therapie, aber allein häufig nicht ausreichend. Zudem können sie paradoxerweise in einigen Patienten durch Endotoxin-Freisetzung die Entstehung eines Schocks begünstigen, wenn nicht sogar einen solchen auslösen (Abb. 5). Es mehren sich Hinweise aus In-vitro-Studien, Tiermodellen und klinischen Untersuchungen darauf, dass die Antibiotika-vermittelte Freisetzung von mikrobiellen Produkten einen ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat.

Einschränkend muss gesagt werden, dass es im Moment noch keine Daten aus prospektiven, randomisierten Studien gibt, die einen Überlebensvorteil bei Verwendung einer bestimmten Antibiotika-Klasse belegen könnten. Für kritisch kranke Patienten sollten alle effektiven Therapiestrategien ausgeschöpft werden. Dies beinhaltet natürlich die beste supportive Therapie zur Vorbeugung von Organversagen, Stressulkus, Hautschäden, Thrombosen und nosokomialen Infekten. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, in Betracht zu ziehen, dass einige Antibiotika potente Induktoren einer Endotoxin-Freisetzung sind und daher vielleicht weniger geeignet für eine Monotherapie bei schwerer gramnegativer Sepsis sein könnten. Die Messung von Zytokin-Spiegeln, z. B. des IL-8, kann helfen, solche Patienten zu identifizieren. Es ist ganz sicher entscheidend, ein adäquates Antibiotika-Schema zu verwenden und die Therapie rasch und breit zu beginnen. Eine Kombination von antimikrobiellen Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus könnte bei schwerer Sepsis dazu beitragen, einen optimalen therapeutischen Effekt mit begrenzter

Endotoxin-Freisetzung zu erzielen. Insbesondere Patienten mit hohen IL-8 Spiegeln, bei denen der Verdacht auf eine gramnegative Sepsis besteht, könnten von einer Therapie mit einem Antibiotikum, welches wenig Endotoxin freisetzt, beispielsweise einem Carbapenem, profitieren. Ergebnisse aus randomisierten Studien mit großen Fallzahlen werden benötigt, um sicher sagen zu können, welche Rolle der Antibiotika-vermittelten Endotoxin-Freisetzung tatsächlich zukommt.

Literatur

1. From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. *JAMA* 1990;263:937-8.
2. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:31-4.
3. Kirikae T, Nakano M, Morrison DC. Antibiotic-induced endotoxin release from bacteria and its clinical significance. *Microbiol Immunol* 1997; 41:285-94.
4. Jackson JJ, Kropp H. Beta-Lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: in vitro comparison of penicillin-binding protein (PBP) 2-specific imipenem and PBP 3-specific ceftazidime. *J Infect Dis* 1992;165:1033-41.
5. Prins JM, van Agtmael MA, Kuijper EJ, van Deventer SJ, et al. Antibiotic-induced endotoxin release in patients with gram-negative urosepsis: a double-blind study comparing imipenem and ceftazidime. *J Infect Dis* 1995;172:886-91.
6. Holzheimer RG. The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients – evidence for antibiotic-induced endotoxin release? *Infection* 1998;26:77-84.
7. Morrison DC. Antibiotic-mediated release of endotoxin and the pathogenesis of gram-negative sepsis. *Prog Clin Biol Res* 1998;397:199-207.
8. Periti P, Mazzei T. Antibiotic-induced release of bacterial cell wall components in the pathogenesis of sepsis and septic shock: a review. *J Chemother* 1998;10:427-48.
9. Jarisch A. Therapeutische Versuche bei Syphilis. *Wien Med Wochenschr* 1895;45:721-5.
10. Farmer TW. Jarisch-Herxheimer reaction in early syphilis: treatment with crystalline penicillin G. *JAMA* 1948;138:480-5.
11. Galloway RE, Levin J, Butler T, Naff GB, et al. Activation of protein mediators of inflammation and evidence for endotoxemia in *Borrelia recurrentis* infection. *Am J Med* 1977;63:933-8.
12. Gelfand JA, Elin RJ, Berry FWJ, Frank MM. Endotoxemia associated with the Jarisch-Herxheimer reaction. *N Engl J Med* 1976;295: 211-3.
13. Patel JC, Banker DD, Modi JC. Chloramphenicol in typhoid fever: a preliminary report of clinical trial in six cases. *Br Med J* 1949;41:908.
14. Bellomo R. The cytokine network in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:288-302.
15. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:771-8.

16. Goris RJ. Mediators of multiple organ failure. *Intensive Care Med* 1990;(16 Suppl 3):S192-6.
17. Frieling JT, Mulder JA, Hendriks T, Curfs JH, et al. Differential induction of pro- and anti-inflammatory cytokines in whole blood by bacteria: effects of antibiotic treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1439-43.
18. Mattsson E, Verhage L, Roloff J, Fleer A, et al. Peptidoglycan and teichoic acid from *Staphylococcus epidermidis* stimulate human monocytes to release tumour necrosis factor- α , interleukin-1 beta and interleukin-6. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1993;7:281-7.
19. Timmerman CP, Mattsson E, Martinez-Martinez L, De Graaf L, et al. Induction of release of tumour necrosis factor from human monocytes by staphylococci and staphylococcal peptidoglycans. *Infect Immun* 1993;61:4167-72.
20. Weidemann B, Schletter J, Dziarski R, Kusumoto S, et al. Specific binding of soluble peptidoglycan and muramyl dipeptide to CD14 on human monocytes. *Infect Immun* 1997;65:858-64.
21. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431-3.
22. Mattern T, Thanhauser A, Reiling N, Toellner KM, et al. Endotoxin and lipid A stimulate proliferation of human T cells in the presence of autologous monocytes. *J Immunol* 1994;153:2996-3004.
23. Mattsby-Baltzer I, Lindgren K, Lindholm B, Edebo L. Endotoxin shedding by enterobacteria: free and cell-bound endotoxin differ in Limulus activity. *Infect Immun* 1991;59:689-95.
24. Prins JM, van Deventer SJ, Kuijper EJ, Speelman P. Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1211-8.
25. Berger D, Schmidt UM, Ott S, Seidelmann M, et al. Incidence and pathophysiological relevance of postoperative endotoxemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995;11:285-90.
26. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
27. Leeson MC, Morrison DC. Induction of proinflammatory responses in human monocytes by particulate and soluble forms of lipopolysaccharide. *Shock* 1994;2:235-45.
28. Spink WW, Hall WH, Shaffer JM, Braude AI. Human brucellosis: its specific treatment with a combination of streptomycin and sulfadiazine. *JAMA* 1948;136:382-7.
29. Dofferhoff AS, Esselink MT, de Vries-Hospers HG, van Zanten A, et al. The release of endotoxin from antibiotic-treated *Escherichia coli* and the production of tumour necrosis factor by human monocytes. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:373-84.
30. Hurlley JC. Antibiotic-induced release of endotoxin: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 1992;15:840-54.
31. Shenep JL, Mogan KA. Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1984;150:380-8.
32. Shenep JL, Barton RP, Mogan KA. Role of antibiotic class in the rate of liberation of endotoxin during therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1985;151:1012-8.
33. Rokke O, Revhaug A, Osterud B, Giercksky KE. Increased plasma levels of endotoxin and corresponding changes in circulatory performance in a porcine sepsis model: the effect of antibiotic administration. *Prog Clin Biol Res* 1988;272:247-62.
34. Walterspiel JN, Kaplan SL, Mason EOJ, Walterspiel JW. Protective effect of subinhibitory polymyxin B alone and in combination with ampicillin for overwhelming *Haemophilus influenzae* type B infection in the infant rat: evidence for in vivo and in vitro release of free endotoxin after ampicillin treatment. *Pediatr Res* 1986;20:237-41.
35. Corrigan JJJ, Kiernat JF. Effect of polymyxin B sulfate on endotoxin activity in a gram-negative septicemia model. *Pediatr Res* 1979;13:48-51.
36. Bingen E, Goury V, Bennani H, Lambert-Zechovsky N, et al. Bactericidal activity of beta-lactams and amikacin against *Haemophilus influenzae*: effect on endotoxin release. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:165-72.
37. Hurlley JC, Louis WJ, Tosolini FA, Carlin JB. Antibiotic-induced release of endotoxin in chronically bacteriuric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2388-94.
38. Shenep JL, Flynn PM, Barrett FF, Stidham GL, et al. Serial quantitation of endotoxemia and bacteremia during therapy for gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1988;157:565-8.
39. Dofferhoff AS, Nijland JH, de Vries-Hospers HG, Mulder PO, et al. Effects of different types and combinations of antimicrobial agents on endotoxin release from gram-negative bacteria: an in-vitro and in-vivo study. *Scand J Infect Dis* 1991;23:745-54.
40. de Louvois J. Acute bacterial meningitis in the newborn. *J Antimicrob Chemother* 1994;34 (Suppl A):61-73.
41. Friedland IR, Jafari H, Ehrett S, Rinderknecht S, et al. Comparison of endotoxin release by different antimicrobial agents and the effect on inflammation in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J Infect Dis* 1993;168:657-62.
42. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278:925-31.
43. Bucklin SE, Fujihara Y, Leeson MC, Morrison DC. Differential antibiotic-induced release of endotoxin from gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):S43-51.
44. Gould IM, MacKenzie FM. The response of Enterobacteriaceae to beta-lactam antibiotics - 'round forms, filaments and the root of all evil'. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:495-9.
45. Satta G, Cornaglia G, Mazzariol A, Golini G, et al. Target for bacteriostatic and bactericidal activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* resides in different penicillin-binding proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:812-8.
46. Trautmann M, Heinemann M, Zick R, Moricke A, et al. Antibacterial activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*, including antibiotic-induced morphological changes and endotoxin-liberating effects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:754-60.
47. Trautmann M, Zick R, Rukavina T, Cross AS, et al. Antibiotic-induced release of endotoxin: in-vitro comparison of meropenem and other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:163-9.
48. van Langevelde P, Kwappenberg KM, Groeneveld PH, Mattie H, et al. Antibiotic-induced lipopolysaccharide (LPS) release from *Salmonella typhi*: delay between killing by ceftazidime and imipenem and release of LPS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:739-43.
49. Cohen J, McConnell JS. Antibiotic-induced endotoxin release. *Lancet* 1985;2:1069-70.
50. Hanberger H, Nilsson LE, Kihlstrom E, Maller R. Postantibiotic effect of beta-lactam antibiotics on *Escherichia coli* evaluated by bioluminescence assay of bacterial ATP. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:102-6.
51. Neu HC. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *Am J Med* 1985;79:2-13.
52. Hurlley JC. Reappraisal of the role of endotoxin in the sepsis syndrome. *Lancet* 1993;341:1133-5.
53. Spratt BG, Cromie KD. Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis* 1988;10:699-711.
54. Pucci MJ, Boice-Sowek J, Kessler RE, Dougherty TJ. Comparison of cefepime, ceftiprome, and cefaclidine binding affinities for penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* K-12 and *Pseudomonas aeruginosa* SC8329. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2312-7.
55. Baldwin G, Alpert G, Caputo GL, Baskin M, et al. Effect of polymyxin B on experimental shock from meningococcal and *Escherichia coli* endotoxins. *J Infect Dis* 1991;164:542-9.
56. Cohen J, Aslam M, Pusey CD, Ryan CJ. Protection from endotoxemia: a rat model of plasmapheresis and specific adsorption with polymyxin B. *J Infect Dis* 1987;155:690-5.
57. Cooperstock MS. Inactivation of endotoxin by polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;6:422-5.
58. Bannatyne RM, Harnett NM, Lee KY, Biggar WD. Inhibition of the biologic effects of endotoxin on neutrophils by polymyxin B sulfate. *J Infect Dis* 1977;136:469-74.
59. Danner RL, Joiner KA, Rubin M, Patterson WH, et al. Purification, toxicity, and antiendotoxin activity of polymyxin B nonapeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1428-34.
60. McConnell JS, Cohen J. Release of endotoxin from *Escherichia coli* by quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:765-6.
61. Van den Berg C, de Neeling AJ, Schot CS, Hustinx WN, et al. Delayed antibiotic-induced lysis of *Escherichia coli* in vitro is correlated with enhancement of LPS release. *Scand J Infect Dis* 1992;24:619-27.
62. Artenstein AW, Cross AS. Inhibition of endotoxin reactivity by aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:826-8.
63. Foca A, Matera G, Iannello D, Berlinghieri MC, et al. Aminoglycosides modify the in vitro metachromatic reaction and murine generalized Shwartzman phenomenon induced by *Salmonella minnesota* R595 lipopolysaccharide. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2161-4.
64. Prins JM, Kuijper EJ, Mevissen ML, Speelman P, et al. Release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 during antibiotic killing of *Escherichia coli* in whole blood: influence of antibiotic class, antibiotic concentration, and presence of septic serum. *Infect Immun* 1995;63:2236-42.
65. Foca A, Matera G, Berlinghieri MC, Libertò MC, et al. Teicoplanin reduces in-vitro reactivity and murine lethality of *Salmonella minnesota* R595 lipopolysaccharide. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:443-6.

66. Siedlar M, Szczepanik A, Wieckiewicz J, Pi-tuch-Noworolska A, et al. Vancomycin down-regulates lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) production and TNF alpha-mRNA accumulation in human blood monocytes. *Immunopharmacology* 1997;35:265-71.
67. Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Dynamics of blood cytokine concentrations in patients with bacteremic infections. *Scand J Infect Dis* 1996;28:391-8.
68. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
69. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
70. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, et al. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993;104:230-5.
71. Coxon RE, Fekade D, Knox K, Hussein K, et al. The effect of antibody against TNF alpha on cytokine response in Jarisch-Herxheimer reactions of louse-borne relapsing fever. *QJM* 1997;90:213-21.
72. Damas P, Canivet JL, de Groote D, Vrindts Y, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25:405-12.
73. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994;22:673-9.
74. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995;107:1062-73.
75. Ziegler EJ. Protective antibody to endotoxin core: the emperor's new clothes? *J Infect Dis* 1988;158:286-90.
76. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, Glauser MP, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982;307:1225-30.
77. Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1995;23:994-1006.
78. Cross AS. Antiendotoxin antibodies: a dead end? *Ann Intern Med* 1994;121:58-60.
79. Fekade D, Knox K, Hussein K, Melka A, et al. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 1996;335:311-5.
80. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-100.
81. Hopkin DA. Frapper fort ou frapper doucement: a gram-negative dilemma. *Lancet* 1978;2:1193-4.
82. Astiz ME, Rackow EC, Still JG, Howell ST, et al. Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin: a prospective, double-blind, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995;23:9-17.
83. Greenman RL, Schein RM, Martin MA, Wenzel RP, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA* 1991;266:1097-102.
84. Kirikae T, Kirikae F, Saito S, Tominaga K, et al. Biological characterization of endotoxins released from antibiotic-treated *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1015-21.
85. Mock CN, Jurkovich GJ, Dries DJ, Maier RV. Clinical significance of antibiotic endotoxin-releasing properties in trauma patients. *Arch Surg* 1995;130:1234-40.
86. Bucklin SE, Morrison DC. Differences in therapeutic efficacy among cell wall-active antibiotics in a mouse model of gram-negative sepsis. *J Infect Dis* 1995;172:1519-27.