

# **Diplomarbeit**

Die Rolle von Biomarkern bei der Vorhersage der Schwere und  
des Verlaufs von Sepsis: Ein systematischer Review

eingereicht von

**Daria Ostermann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Univ. OA Priv.-Doz. Dr. Helmar Bornemann-Cimenti, MBA, MSc**

Wien, am 31.01.2025

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre Ich Daria Ostermann ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Wien, am 31.01.2025

Daria Ostermann eh.

## Zusammenfassung in Deutsch

Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit der Bedeutung von Biomarkern für die Prognose und Verlaufsbeurteilung bei Sepsis. Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit wurde der aktuelle Forschungsstand zu verschiedenen Biomarkern umfassend analysiert und bewertet.

Die Arbeit verfolgt mehrere zentrale Zielsetzungen. Zum einen erfolgt eine umfassende Bewertung sowohl etablierter als auch neuer Biomarker für die Sepsisdiagnostik. Dabei wird insbesondere deren diagnostische und prognostische Wertigkeit evaluiert. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Analyse von Kombinationsansätzen verschiedener Biomarker sowie der Identifikation vielversprechender neuer Biomarker-Kandidaten.

Die Ergebnisse der Analyse zeigen mehrere bedeutsame Entwicklungen auf. Im Bereich der etablierten Biomarker erwies sich Presepsin als besonders aussagekräftig, mit signifikant höheren Werten bei Nicht-Überlebenden. Die klassischen Marker CRP und Procalcitonin behalten ihre Bedeutung als wichtige Standardmarker bei, während Laktat sich weiterhin als zuverlässiger Indikator für die Schwere der Sepsis bestätigt.

Bei den neu entwickelten Biomarkern zeigen insbesondere Angiopoietin-1 und -2 vielversprechende prognostische Eigenschaften. Der lösliche Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (suPAR) zeichnet sich durch eine hohe prognostische Aussagekraft aus. Auch metabolische Biomarker demonstrieren ein bedeutendes Potential für die frühe Erkennung der Sepsis.

Ein besonders zukunftsweisender Ansatz liegt in der Kombination verschiedener Biomarker. Multi-Marker-Panels zeigen eine deutlich bessere Vorhersagegenauigkeit als einzelne Biomarker. Die Integration dieser Panels mit klinischen Scores führt zu einer weiteren Verbesserung der Prognosefähigkeit. Moderne Machine Learning-Ansätze ermöglichen dabei eine noch präzisere Mustererkennung.

Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse ist weitreichend. Durch den Einsatz von Biomarkern wird eine frühere Diagnosestellung und bessere Risikostratifizierung möglich. Dies ermöglicht zunehmend personalisierte Therapieansätze und eine optimierte Therapiesteuerung durch kontinuierliches Biomarker-Monitoring.

Der Ausblick auf zukünftige Entwicklungen zeigt verschiedene vielversprechende Richtungen auf. Die Weiterentwicklung von Multi-Omik-Ansätzen und die verstärkte

Integration von künstlicher Intelligenz in die Biomarkeranalyse werden als bedeutende Trends identifiziert. Auch die Entwicklung von Point-of-Care-Tests und organ-spezifischen Biomarkern sowie die verstärkte Forschung zu Langzeitfolgen und dem Post-Sepsis-Syndrom werden als wichtige Zukunftsfelder herausgearbeitet.

Allerdings werden auch wichtige Limitationen deutlich. Die Standardisierung und Validierung vieler Tests steht noch aus, und die klinische Implementation neuer Biomarker erfordert weitere Forschungsarbeit. Auch das Kosten-Nutzen-Verhältnis verschiedener Biomarker-basierter Ansätze muss noch eingehender evaluiert werden.

Zusammenfassend liefert die Arbeit einen detaillierten und aktuellen Überblick über den Stand der Biomarker-Forschung bei Sepsis. Sie identifiziert vielversprechende neue Entwicklungen und zeigt gleichzeitig bestehende Herausforderungen und notwendige nächste Schritte auf. Die Erkenntnisse dieser Übersichtsarbeit können als wichtige Grundlage für die weitere Forschung und klinische Implementation von Biomarkern in der Sepsisdiagnostik und -therapie dienen.

## Abstract in English

This thesis examines the role of biomarkers in predicting the severity and progression of sepsis through a systematic review that analyzes current research on various biomarkers in sepsis diagnostics and prognosis.

The study provides a comprehensive evaluation of both established and novel biomarkers for sepsis. It specifically focuses on analyzing their diagnostic and prognostic value, examining combination approaches of different biomarkers, and identifying promising new biomarker candidates through systematic literature review.

The analysis reveals several key findings. Among established biomarkers, Procalcitonin shows particularly strong prognostic value, with significantly higher levels in non-survivors. While traditional markers like CRP and Procalcitonin maintain their importance as standard markers, lactate continues to serve as a reliable indicator of sepsis severity.

In terms of newer biomarkers, Angiopoietin-1 and -2 demonstrate promising prognostic properties. The soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) shows high prognostic accuracy, and metabolic biomarkers display significant potential for early detection.

Of particular interest is the combination of multiple biomarkers. Multi-marker panels show substantially better predictive accuracy than single biomarkers. Integration of these panels with clinical scores further improves prognostic capability, especially when enhanced by machine learning approaches.

The clinical implications include potential for earlier diagnosis and better risk stratification, enabling more personalized therapeutic approaches and optimized therapy monitoring through continuous biomarker assessment.

The review identifies several future research directions, including the advancement of multi-omics approaches, increased integration of artificial intelligence in biomarker analysis, development of point-of-care tests, and enhanced research into long-term consequences of sepsis.

However, limitations remain regarding standardization and validation of many tests, and the clinical implementation of new biomarkers requires further research. Additionally, cost-benefit analyses of various biomarker-based approaches need more thorough evaluation.

This thesis provides a comprehensive overview of current biomarker research in sepsis, identifying promising developments while highlighting existing challenges. The findings serve as a foundation for further research and clinical implementation of biomarkers in sepsis diagnostics and therapy.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung in Deutsch</b> .....	<b>III</b>
<b>Abstract in English</b> .....	<b>V</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hintergrund von Sepsis.....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie der Sepsis.....	1
1.1.2 Klinisches Bild der Sepsis.....	3
1.1.3 Pathophysiologie der Sepsis.....	5
1.1.4 Faktoren, die den Verlauf der Sepsis beeinflussen.....	13
1.2 Bedeutung von Biomarkern in der Sepsisdiagnostik.....	18
1.2.1 Herausforderungen der klinischen Diagnose .....	18
1.2.2 Potenzial von Biomarkern für frühe Erkennung und Prognoseabschätzung.....	20
1.2.3 Überblick über etablierte und neue Biomarker.....	21
1.2.4 Integrative Ansätze: Kombination von Biomarkern und klinischen Scores.....	23
<b>2 Zielsetzung des Reviews</b> .....	<b>26</b>
2.1 Hauptziele der Arbeit.....	26
2.2 Spezifische Fragestellungen .....	26
<b>3 Methoden</b> .....	<b>27</b>
3.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien.....	27
3.1.1 Datenbanken und Suchzeitraum .....	27
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
3.2 Datenextraktion und Qualitätsbewertung .....	31
3.2.1 Prozess der Studiauswahl.....	31
3.2.2 Datenextraktionsformular.....	33
<b>4 Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>36</b>
4.1 Studiauswahl und Charakteristika.....	36
4.1.1 Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien .....	43
4.2 Synthese der Evidenz zu einzelnen Biomarkern .....	45
4.2.1 Presepsin.....	45
4.2.2 Metabolische Biomarker .....	45
4.2.3 Angiotensin-1 (Ang-1) und Angiotensin-2 (Ang-2):.....	46

4.2.4	High Mobility Group Box 1 (HMGB1), löslicher Rezeptor für fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (sRAGE), löslicher Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 (sTREM1) und löslicher Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (suPAR):.....	46
4.2.5	Endotheliale Aktivierungsmarker .....	46
4.2.6	Syndecan-1 (Synd-1): .....	47
4.3	Prädiktiver Wert der Biomarker.....	47
4.3.1	Presepsin.....	47
4.3.2	Metaboliten-Biomarker .....	47
4.3.3	Angiopoietin-1 (Ang-1) und Angiopoietin-2 (Ang-2) .....	48
4.3.4	HMGB1, sRAGE, sTREM1 und suPAR .....	48
4.3.5	Endotheliale Aktivierungsmarker:.....	48
4.3.6	Syndecan-1 (Synd-1).....	49
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>50</b>
5.1	Zusammenfassung der Hauptkenntnisse .....	50
5.2	Klinische Implikationen.....	50
5.3	Forschungsausblick und zukünftige Richtungen.....	50
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>52</b>
6.1	Multi-Omics-Ansätze .....	52
6.2	Maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz.....	52
6.3	Entdeckung neuer Biomarker.....	52
6.4	Schwerpunkt auf Markern für endotheliale Dysfunktion .....	53
6.5	Biomarker-Panels und kombinatorische Ansätze .....	53
6.6	Personalisierte Medizin und Host-Response-Profiling.....	53
6.7	Point-of-Care-Tests .....	53
6.8	Fokus auf organspezifische Biomarker .....	54
6.9	Langzeitergebnisse und Post-Sepsis-Syndrom .....	54
6.10	Integration in klinische Scores .....	54
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANG-1/2 - ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
Ang	Angiopoietin-1/2
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (Akutes Lungenversagen)
ATP	Adenosintriphosphat
AUROC	Area under the Receiver Operating Characteristic Curve (Fläche unter der ROC-Kurve)
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cfDNA	Cell-free DNA
CLRs	C-Typ Lektin Rezeptoren
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation (Disseminierte intravasale Gerinnung)
DACH	Region Deutschland, Österreich, Schweiz
DAMPs	Damage-Associated Molecular Pattern (Schädigungsassoziierte molekulare Muster)
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DRMPs	Death-related Metabolic Pathways
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Laktamase
GWAS	Genom-weite Assoziationsstudie
HMGB1	High Mobility Group Box 1
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
MARS	Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis
MEDS	Mortality in Emergency Department Sepsis
MeSH	Medical Subject Headings
MIF	Makrophagen-Migrations-Inhibitionsfaktor
MRE	multiresistente Erreger

MR-proADM	Mid-regional Pro-Adrenomedullin
PAMP-MR-proANP	Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus Aureus
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
NLRs	NOD-Like Rezeptoren
NO	Stickstoffmonoxid
PAMPs	Pathogen-Associated associated Molecular Pattern (Pathogen-assoziierte molekulare Muster) Patterns
PCT	Procalcitonin
PRR - PD-1	Programmed Death-1
proADM	Pro-Adrenomedullin
PRRs	Pattern Recognition Receptor (Mustererkennungsrezeptor
PT	Prothrombinzeit
PTX3	Pentraxin 3
qSOFA - Quick	quick SOFA
QUIPS	Quality in Prognosis Studies
RLRs	RIG-I-Like Rezeptoren
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
QUIPS	Quality in Prognosis Studies
ROC	Receiver Operating Characteristic
sFLT-1	Soluble FMS-like Tyrosine Kinase-1
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SMD	Standardized Mean Difference (Standardisierte standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign
sRAGE	Soluble Receptor for Advanced Glycation EndproductsEnd Prod.
sTREM1	Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1
suPAR	Soluble Urokinaseurokinase-type Plasminogen Activator Recepto
Synd-1	Syndecan-1
TF	Tissue Factor

TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$
TLR	Toll-like Receptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
tPA	Tissue Plasminogen Activator (Gewebeplasminogenaktivator)
VEGF	Vascular Endothelial
vWF	von Willebrand Faktor

# 1 Einleitung

Sepsis stellt eine lebensbedrohliche Organdysfunktion dar, die durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wird und trotz medizinischer Fortschritte weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht (Rudd et al., 2020; Singer et al., 2016). Die frühzeitige Erkennung und akkurate Prognoseeinschätzung bei Sepsis bleiben große Herausforderungen in der klinischen Praxis, wobei Biomarker zunehmend als vielversprechende Hilfsmittel in den Fokus rücken (Pierrakos et al., 2020; Reinhart et al., 2017). Diese systematische Übersichtsarbeit untersucht die Rolle verschiedener Biomarker bei der Vorhersage des Schweregrades und des Verlaufs von Sepsis, mit dem Ziel, deren diagnostische und prognostische Wertigkeit zu evaluieren und mögliche Implikationen für das klinische Management aufzuzeigen (Rhodes et al., 2017; Schuetz et al., 2019).

## 1.1 Hintergrund von Sepsis

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie der Sepsis

Die aktuelle Definition der Sepsis basiert auf dem Konsensus der dritten internationalen Sepsis-Konferenz (Sepsis-3) aus dem Jahr 2016 (Singer et al., 2016). Demnach wird Sepsis als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, die durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wird (Singer et al., 2016). Diese Definition ersetzt die früheren Kriterien des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) und betont die zentrale Rolle der Organdysfunktion im Krankheitsprozess (Seymour et al., 2016).

Die Organdysfunktion wird dabei als eine akute Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores um zwei oder mehr Punkte infolge einer Infektion definiert (Singer et al., 2016). Für die schnelle Beurteilung am Krankenbett wurde der vereinfachte quick SOFA (qSOFA)-Score eingeführt, der auf drei klinischen Kriterien basiert: veränderte Bewusstseinslage, systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg und Atemfrequenz  $\geq 22/\text{min}$  (Shankar-Hari et al., 2016).

Der septische Schock wird als eine Untergruppe der Sepsis definiert, bei der besonders schwerwiegende zirkulatorische, zelluläre und metabolische Anomalien mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sind (Singer et al., 2016). Klinisch ist er durch die Notwendigkeit von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks von  $\geq 65$  mmHg und einem Serumlaktat  $> 2$  mmol/L trotz adäquater Volumensubstitution gekennzeichnet (Rhodes et al., 2017).

Die globale Inzidenz der Sepsis wird auf etwa 189 Fälle pro 100.000 Personenjahre geschätzt, wobei erhebliche regionale Unterschiede bestehen (Rudd et al., 2020). In der DACH-Region (Deutschland, Österreich, Schweiz) zeigen sich im Vergleich dazu höhere Raten:

In Deutschland liegt die Inzidenz bei etwa 335 Fällen pro 100.000 Personenjahre, mit einer Krankenhausmortalität von etwa 24 % (Fleischmann et al., 2016).

Für Österreich gibt es keine präzisen nationalen Daten zur Sepsis-Inzidenz. Aufgrund der Ähnlichkeiten im Gesundheitssystem und der demographischen Struktur werden oft die deutschen Daten als Annäherung verwendet, was eine geschätzte Inzidenz von etwa 330 Fällen pro 100.000 Personenjahre nahelegt (Fleischmann-Struzek & Rudd, 2023).

In der Schweiz wird die Inzidenz auf etwa 200 Fälle pro 100.000 Personenjahre geschätzt, mit einer Krankenhausmortalität von etwa 20 % (Agyeman et al., 2017).

Diese höheren Inzidenzraten in der DACH-Region im Vergleich zum globalen Durchschnitt könnten teilweise auf unterschiedliche Erfassungsmethoden, eine bessere Diagnostik und ein höheres Bewusstsein für Sepsis zurückzuführen sein. Zudem ist zu beachten, dass die Bevölkerung in diesen Ländern im Durchschnitt älter ist, was ein Risikofaktor für Sepsis darstellt (Fleischmann et al., 2016).

Die Mortalitätsraten variieren je nach Schweregrad der Sepsis, wobei der septische Schock mit einer Mortalität von bis zu 40–50 % einhergeht (Vincent et al., 2019). In der DACH-Region liegen die Mortalitätsraten tendenziell niedriger als der globale Durchschnitt, was auf gut entwickelte Gesundheitssysteme und fortschrittliche Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen ist (Fleischmann-Struzek & Rudd, 2023; Fleischmann et al., 2016).

Die sozioökonomischen Folgen der Sepsis sind erheblich und vielschichtig:

**Direkte Gesundheitskosten:** Die Behandlung von Sepsis verursacht hohe Kosten für das Gesundheitssystem. In den USA werden die jährlichen Kosten auf über 20 Milliarden Dollar geschätzt (Paoli et al., 2018). Für Deutschland werden die Kosten auf etwa 7,7 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Bauer et al., 2020).

**Indirekte Kosten:** Produktivitätsverluste durch vorzeitige Mortalität und langfristige Morbidität bei Überlebenden tragen wesentlich zur wirtschaftlichen Belastung bei (Paoli et al., 2018).

**Langzeitfolgen:** Viele Sepsis-Überlebende leiden unter anhaltenden physischen, kognitiven und psychischen Beeinträchtigungen, die zu erhöhten Gesundheitskosten und verminderter Lebensqualität führen (Prescott & Angus, 2018).

Soziale Auswirkungen: Sepsis kann zu finanziellen Schwierigkeiten für Patient\*innen und ihre Familien führen, insbesondere in Ländern ohne umfassende Krankenversicherungssysteme (Esteban et al., 2007).

Gesundheitliche Ungleichheiten: Sepsis betrifft unverhältnismäßig stark sozioökonomisch benachteiligte Gruppen und verstärkt bestehende gesundheitliche Ungleichheiten (Ogundipe et al., 2019).

Die umfassenden sozioökonomischen Auswirkungen unterstreichen die Notwendigkeit verstärkter Präventionsmaßnahmen, verbesserter Früherkennung und effektiverer Behandlungsstrategien für Sepsis.

### **1.1.2 Klinisches Bild der Sepsis**

Frühe Anzeichen und Symptome: Die frühen Anzeichen und Symptome einer Sepsis sind oft unspezifisch und können leicht übersehen werden. Zu den häufigsten Frühsymptomen gehören Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe und Leukozytose oder Leukopenie (Singer et al., 2016). Patient\*innen können auch Verwirrtheit, Unruhe oder Lethargie aufweisen (Seymour et al., 2016). Hautveränderungen wie Marmorierung oder verlängerte Rekapillarierungszeit können auf eine beginnende Mikrozirkulationsstörung hindeuten (Ait-Oufella et al., 2011).

Das klinische Bild der Sepsis umfasst ein breites Spektrum von Manifestationen:

Leichte Sepsis: Charakterisiert durch eine Organdysfunktion, die sich in einem Anstieg des SOFA-Scores um  $\geq 2$  Punkte äußert (Singer et al., 2016).

Schwere Sepsis: Dieser Begriff wurde mit der Sepsis-3-Definition abgeschafft, wird aber noch häufig verwendet, um eine Sepsis mit schwerer Organdysfunktion zu beschreiben (Levy et al., 2003).

Septischer Schock: Definiert als eine Untergruppe der Sepsis, bei der trotz adäquater Volumentherapie Vasopressoren erforderlich sind, um einen mittleren arteriellen Druck  $\geq 65$  mmHg aufrechtzuerhalten, und der Serumlaktatspiegel  $>2$  mmol/L beträgt (Singer et al., 2016).

Sepsis kann multiple Organsysteme wie folgt beeinträchtigen:

1. Kardiovaskuläres System: Myokarddepression, Vasodilatation und Kapillarleck führen zu Hypotension und Schock (Antonucci et al., 2014).
2. Respiratorisches System: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) mit schwerer Hypoxämie (Fan et al., 2017).

3. Nieren: Akutes Nierenversagen tritt bei bis zu 50 % der Patient\*innen mit schwerer Sepsis auf (Bellomo et al., 2017).
4. Zentrales Nervensystem: Sepsis-assoziierte Enzephalopathie mit Bewusstseinsveränderungen (Gofton & Young, 2012).
5. Koagulationssystem: Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit erhöhtem Blutungsrisiko (Iba et al., 2019).
6. Gastrointestinaltrakt: Ileus, Malabsorption und Leberdysfunktion (Klingensmith & Coopersmith, 2016).
7. Endokrines System: Relative Nebennierenrindeninsuffizienz und Störungen des Glukosestoffwechsels (Marik et al., 2005)
8. Langfristige Komplikationen umfassen kognitive Beeinträchtigungen, Muskelschwäche und erhöhte Anfälligkeit für Infektionen (Iwashyna et al., 2010).

**Die frühzeitige Erkennung der Sepsis bleibt eine Herausforderung aus mehreren Gründen:**

- Unspezifische Symptome: Viele Frühsymptome ähneln denen anderer, weniger schwerwiegender Erkrankungen (Churpek et al., 2017).
- Variabilität der Präsentation: Das klinische Bild kann je nach Erreger, Infektionsquelle und Betroffenencharakteristika stark variieren (Angus & van der Poll, 2013).
- Zeitdruck: Die rasche Progression der Sepsis erfordert eine schnelle Diagnosestellung, oft unter suboptimalen Bedingungen (Kumar et al., 2006).
- Begrenzte Sensitivität klinischer Scores: Selbst etablierte Scores wie qSOFA haben Einschränkungen in der Früherkennung (Fernando et al., 2018).
- Fehlendes Bewusstsein: Mangelndes Wissen über Sepsis bei medizinischem Personal und in der Öffentlichkeit kann zu Verzögerungen führen (Kerrigan & Martin-Loeches, 2018).
- Ressourcenbeschränkungen: In einigen Settings fehlt der Zugang zu zeitnahen Laboruntersuchungen oder bildgebenden Verfahren (Baelani et al., 2011).

Die Überwindung dieser Herausforderungen durch verbesserte Schulung, implementierte Screeningprotokolle und den Einsatz von Biomarkern und Frühwarnsystemen ist entscheidend für eine verbesserte Versorgung bei Patient\*innen und bessere Outcomes bei Sepsis (Rhodes et al., 2017)

### 1.1.3 Pathophysiologie der Sepsis

#### 1.1.3.1 Initiierung der Immunantwort durch Pathogene

Die Pathophysiologie der Sepsis ist durch eine komplexe Kaskade immunologischer Ereignisse gekennzeichnet, die durch die Interaktion zwischen Pathogenen und dem Immunsystem des Wirts ausgelöst wird (Singer et al., 2016). Die initiale Erkennung von Pathogenen erfolgt durch Pattern Recognition Receptors (PRRs), die auf verschiedenen Zellen des angeborenen Immunsystems, einschließlich Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen, exprimiert werden (Takeuchi & Akira, 2010).

PRRs erkennen spezifische molekulare Strukturen, die als Pathogen-associated Molecular Patterns (PAMPs) bezeichnet werden. Zu den wichtigsten PAMPs gehören Lipopolysaccharide (LPS) gramnegativer Bakterien, Peptidoglykan und Lipoteichonsäuren grampositiver Bakterien sowie verschiedene virale und fungale Komponenten (Broz & Monack, 2013). Neben PAMPs können PRRs auch endogene Moleküle erkennen, die bei Gewebeschädigung freigesetzt werden, sogenannte Damage-associated Molecular Patterns (DAMPs) (Chan et al., 2012).

Zu den wichtigsten PRR-Familien gehören:

Toll-Like Rezeptoren (TLRs): Transmembranproteine, die verschiedene PAMPs erkennen. TLR4 beispielsweise bindet LPS, während TLR2 Bestandteile grampositiver Bakterien erkennt (Kawai & Akira, 2010).

NOD-Like Rezeptoren (NLRs): Zytoplasmatische Rezeptoren, die intrazelluläre PAMPs detektieren und zur Bildung von Inflammasomen führen können (Lamkanfi & Dixit, 2014). RIG-I-Like Rezeptoren (RLRs) erkennen primär virale RNA im Zytoplasma (Loo & Gale, 2011). C-Typ Lektin Rezeptoren (CLRs) binden vor allem an Kohlenhydratstrukturen von Pathogenen (Geijtenbeek & Gringhuis, 2009).

Die Bindung von PAMPs an PRRs aktiviert verschiedene intrazelluläre Signalwege, einschließlich NF- $\kappa$ B, MAPK und IRF3/7, die zur Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine führen (Liu et al., 2017). Zu den wichtigsten frühen Mediatoren gehören Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und Interleukin-6 (IL-6) (Schulte et al., 2013).

Diese initialen Ereignisse lösen eine kaskadenartige Aktivierung weiterer Immunzellen aus, einschließlich neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten. Neutrophile werden durch Chemokine an den Ort der Infektion rekrutiert und setzen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sowie antimikrobielle Peptide frei (Kolaczowska &

Kubes, 2013). Gleichzeitig wird das Komplementsystem aktiviert, was zur Opsonierung von Pathogenen und zur weiteren Rekrutierung von Immunzellen führt (Ricklin et al., 2010).

Die massive Freisetzung von Zytokinen, auch als „Zytokinsturm“ bezeichnet, kann zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen, die charakteristisch für die Sepsis ist (Chousterman et al., 2017). Diese überschießende Immunantwort kann paradoxerweise zu Gewebeschäden und Organdysfunktionen führen, indem sie die Endothelbarriere beeinträchtigt, die Koagulation aktiviert und die Mikrozirkulation stört (Ince et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Initiierung der Immunantwort bei Sepsis ein hochkomplexer Prozess ist, der durch die Erkennung von Pathogenen durch das angeborene Immunsystem ausgelöst wird und zu einer potenziell schädlichen systemischen Entzündungsreaktion führen kann.

#### *1.1.3.2 Rolle von Zytokinen und Entzündungsmediatoren*

Zytokine und Entzündungsmediatoren spielen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis, indem sie die Immunantwort orchestrieren und modulieren. Ihre Wirkungen sind vielfältig und können sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte haben (Hotchkiss et al., 2016; Singer et al., 2016).

#### **Proinflammatorische Zytokine**

Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): Eines der frühesten und potentesten proinflammatorischen Zytokine. TNF- $\alpha$  induziert die Produktion weiterer Zytokine, aktiviert Neutrophile und Endothelzellen und fördert die Gerinnungsaktivierung (Beutler & Cerami, 1989).

Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ): Ähnlich wie TNF- $\alpha$  stimuliert IL-1 $\beta$  die Produktion weiterer Entzündungsmediatoren und induziert Fieber (Dinarello, 2011).

Interleukin-6 (IL-6): Fördert die Akute-Phase-Reaktion, stimuliert die T-Zell-Aktivierung und induziert die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber (Tanaka et al., 2014).

Interleukin-8 (IL-8): Ein potentes Chemokin, das primär Neutrophile aktiviert und zum Infektionsherd rekrutiert (Harada et al., 1994).

#### **Antiinflammatorische Zytokine**

Interleukin-10 (IL-10): Supprimiert die Produktion proinflammatorischer Zytokine und die Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen (Couper et al., 2008).

Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ): Hemmt die Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen und fördert die Bildung regulatorischer T-Zellen (Travis & Sheppard, 2014).

### **Andere wichtige Mediatoren**

High-Mobility-Group-Box 1 (HMG-1): Ein später Mediator der Sepsis, der die Entzündungsreaktion aufrechterhält und zur Organschädigung beiträgt (Wang et al., 1999).

Makrophagen-Migrations-Inhibitionsfaktor (MIF): Fördert die Produktion proinflammatorischer Zytokine und antagonisiert die antiinflammatorischen Effekte von Glukokortikoiden (Calandra & Roger, 2003).

Komplement-Faktoren: Aktivieren Immunzellen, fördern die Opsonisierung von Pathogenen und induzieren die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes (Markiewski et al., 2007).

Lipidmediatoren: Prostaglandine, Leukotriene und Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) modulieren die Gefäßpermeabilität und Leukozytenaktivierung (Dennis & Norris, 2015).

Die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren ist entscheidend für den Verlauf der Sepsis. Initial dominiert oft eine überschießende proinflammatorische Reaktion, gefolgt von einer kompensatorischen antiinflammatorischen Antwort (CARS – Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) (Ward et al., 2008). Diese kann zu einer Immunsuppression führen, die das Risiko für Sekundärinfektionen erhöht.

Die komplexe Interaktion und zeitliche Dynamik dieser Mediatoren tragen zur Heterogenität des klinischen Bildes der Sepsis bei. Neuere Forschungen fokussieren sich auf personalisierte Ansätze, die den individuellen Immunstatus der Patient\*innen berücksichtigen, um gezielte immunmodulatorische Therapien zu entwickeln (van der Poll et al., 2017).

#### *1.1.3.3 Endotheliale Dysfunktion und Mikrozirkulationsstörungen*

Endotheliale Dysfunktion und Mikrozirkulationsstörungen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Sepsis und tragen maßgeblich zur Organdysfunktion bei (Ince et al., 2016). In der Sepsis wird das Endothel durch verschiedene Faktoren aktiviert und geschädigt. Proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  induzieren die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, was die Leukozytenrekrutierung fördert (Opal & van der Poll, 2015). Zudem aktivieren Pathogen-assoziierte und Damage-assoziierte molekulare Muster Endothelzellen direkt über

Toll-like Rezeptoren (Dauphinee & Karsan, 2006). Oxidativer Stress und eine Überproduktion von Stickstoffmonoxid führen zu endothelialer Schädigung und erhöhter Permeabilität (TymI, 2011).

Die Störung der endothelialen Barrierefunktion resultiert in einer erhöhten Gefäßpermeabilität, die zu Ödembildung und Hypovolämie führt (Lee & Slutsky, 2010). Der Verlust der Glykokalyx, einer schützenden Schicht auf dem Endothel, verstärkt diese Permeabilitätsstörung zusätzlich (Ushiyama et al., 2016). In der Mikrozirkulation kommt es zu heterogenen Durchblutungsstörungen, bei denen einige Kapillaren überperfundiert, andere minderperfundiert oder verschlossen sind (De Backer et al., 2013). Veränderte rheologische Eigenschaften des Blutes, wie erhöhte Erythrozytenaggregation und verringerte Verformbarkeit, beeinträchtigen die Mikrozirkulation weiter (Bateman et al., 2001). Endotheliales Ödem und Leukozytenakkumulation verengen das Gefäßlumen und behindern den Blutfluss (Ait-Oufella et al., 2010).

In der Sepsis entwickelt sich zudem ein prokoagulatorischer Zustand mit erhöhter Expression von Tissue Factor und Unterdrückung natürlicher Antikoagulantien wie Protein C und Antithrombin III (Levi & van der Poll, 2017). Dies führt zur Bildung von Mikrothromben in der Mikrozirkulation, was zur Organischämie beiträgt (Semeraro et al., 2010). Die Auswirkungen auf den Sauerstofftransport sind gravierend: Einerseits ist die Sauerstoffextraktion durch die Gewebe aufgrund der Mikrozirkulationsstörungen beeinträchtigt (Ince & Mik, 2016), andererseits kommt es zur zytopathischen Hypoxie, bei der trotz adäquatem Sauerstoffangebot die mitochondriale Sauerstoffverwertung gestört ist (Ince & Mik, 2016).

Diese Veränderungen haben organspezifische Auswirkungen. In der Lunge führt die erhöhte pulmonale Gefäßpermeabilität zum akuten Lungenödem (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) (Matthay et al., 2012). Renale Mikrozirkulationsstörungen tragen zum akuten Nierenversagen bei (Doyle & Forni, 2016), während die Störung der Blut-Hirn-Schranke und zerebrale Mikrozirkulationsstörungen zur Sepsis-assoziierten Enzephalopathie führen (Gofton & Young, 2012).

Die endotheliale Dysfunktion und Mikrozirkulationsstörungen bilden somit ein zentrales Bindeglied zwischen der systemischen Inflammation und der Organdysfunktion in der Sepsis. Therapeutische Ansätze, die auf die Wiederherstellung der endothelialen Funktion und Verbesserung der Mikrozirkulation abzielen, könnten vielversprechende Strategien in der Sepsisbehandlung darstellen (Opal & van der Poll, 2015). Die Komplexität dieser Vorgänge unterstreicht die Notwendigkeit eines ganzheitlichen Verständnisses der Sepsis-Pathophysiologie für die Entwicklung effektiver Behandlungsstrategien.

#### *1.1.3.4 Koagulationsstörungen und Verbrauchskoagulopathie (engl. DIC)*

Koagulationsstörungen sind ein wesentlicher Bestandteil der Sepsis-Pathophysiologie und können zu schwerwiegenden Komplikationen führen. In der Sepsis kommt es zu einer komplexen Dysregulation des Gerinnungssystems, die oft in einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) gipfelt (Levi & van der Poll, 2017).

Die Aktivierung der Koagulation in der Sepsis wird primär durch die Freisetzung von Tissue Factor (TF) aus aktivierten Monozyten und geschädigten Endothelzellen initiiert. TF bildet mit Faktor VIIa einen Komplex, der die extrinsische Gerinnungskaskade in Gang setzt (Mackman, 2009). Gleichzeitig werden durch die systemische Inflammation natürliche antikoagulatorische Mechanismen beeinträchtigt. Die Expression von Thrombomodulin auf Endothelzellen wird reduziert, was zu einer verminderten Aktivierung von Protein C führt. Zudem sinken die Plasmaspiegel von Antithrombin III und Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) (Esmon, 2005).

Diese Dysbalance zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren resultiert in einer übermäßigen Thrombinbildung und Fibrinablagerung in der Mikrozirkulation. Die Bildung von Mikrothromben kann zur Organischämie und -dysfunktion beitragen (Semeraro et al., 2010). Parallel dazu kommt es zu einer Aktivierung des fibrinolytischen Systems, das jedoch in der Regel nicht ausreicht, um die überschießende Gerinnungsaktivierung zu kompensieren (Gando et al., 2013).

Die fortschreitende Verbrauchskoagulopathie führt zu einer Depletion von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Dies manifestiert sich klinisch als erhöhte Blutungsneigung, die paradoxerweise neben der thrombotischen Diathese besteht (Iba et al., 2019). Laborchemisch zeigen sich typischerweise eine Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), ein Abfall des Fibrinogenspiegels und ein Anstieg der D-Dimere als Marker der Fibrinolyse (Wada et al., 2013).

Die Schwere der Koagulationsstörungen korreliert oft mit der Prognose der Sepsis. Patient\*innen mit DIC haben ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (Gando et al., 2006). Die Koagulationsstörungen können zudem zu lebensbedrohlichen Blutungen, thromboembolischen Komplikationen und einem Multiorganversagen beitragen (Vincent et al., 2006).

Therapeutische Ansätze zur Behandlung der Koagulationsstörungen in der Sepsis sind komplex und umstritten. Während die Substitution von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten bei manifesten Blutungen indiziert ist, bleibt der prophylaktische Einsatz von Antikoagulantien wie Antithrombin III oder aktiviertem Protein C in grösse-

ren Studien ohne eindeutigen Benefit (Warren et al., 2001). Neuere Forschungsansätze konzentrieren sich auf die gezielte Modulation spezifischer Komponenten des Gerinnungssystems, wie beispielsweise die Inhibition von TF oder die Verstärkung der endogenen antikoagulatorischen Systeme (Schouten et al., 2008).

Das Verständnis der komplexen Interaktionen zwischen Inflammation und Koagulation in der Sepsis bleibt eine Herausforderung für die Forschung. Die Entwicklung zielgerichteter Therapien zur Wiederherstellung der hämostatischen Balance könnte einen vielversprechenden Ansatz in der Sepsisbehandlung darstellen (Opal & Esmon, 2003).

#### *1.1.3.5 Mitochondriale Dysfunktion und zellulärer Energiemangel*

Mitochondriale Dysfunktion spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Sepsis und trägt maßgeblich zur Organdysfunktion bei. Während der Sepsis kommt es zu tiefgreifenden Veränderungen in der mitochondrialen Funktion, die zu einem zellulären Energiemangel führen und die Fähigkeit der Zellen beeinträchtigen, auf Stress zu reagieren (Singer, 2014).

In der frühen Phase der Sepsis beobachtet man zunächst eine gesteigerte mitochondriale Aktivität als Reaktion auf den erhöhten metabolischen Bedarf. Diese Phase wird jedoch rasch von einer progressiven mitochondrialen Dysfunktion abgelöst (Brealey et al., 2002). Mehrere Mechanismen tragen zu dieser Dysfunktion bei:

Oxidativer Stress spielt eine Schlüsselrolle. Die übermäßige Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in der Elektronentransportkette führt zu oxidativen Schäden an mitochondrialen Proteinen, Lipiden und Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid – DANN) (Galley, 2011). Dies beeinträchtigt die Funktion der Atmungskettenkomplexe und führt zu einer verminderten Adenosintriphosphat (ATP)-Produktion.

Stickstoffmonoxid (NO), das während der Sepsis in großen Mengen produziert wird, hemmt direkt den Komplex IV der Atmungskette und trägt zur Bildung von Peroxynitrit bei, das weitere oxidative Schäden verursacht (Viner et al., 1999). Zudem kommt es zu Veränderungen in der mitochondrialen Dynamik. Die Balance zwischen Fusion und Fission, die für die mitochondriale Qualitätskontrolle essentiell ist, wird gestört (Zhan et al., 2013).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Hemmung der mitochondrialen Biogenese. Sepsis führt zu einer Downregulation von PGC-1 $\alpha$ , einem Schlüsselregulator der mitochondrialen Biogenese, was die Erneuerung geschädigter Mitochondrien beeinträchtigt (Haden et al., 2007).

Die mitochondriale Dysfunktion resultiert in einem zellulären Energiemangel, der sich paradoxerweise oft trotz ausreichender Sauerstoffversorgung manifestiert – ein Phänomen, das als „zytopathische Hypoxie“ bezeichnet wird (Fink, 2002). Dieser Energiemangel beeinträchtigt zahlreiche zelluläre Funktionen, einschließlich der Aufrechterhaltung der Ionengradienten, der Proteinbiosynthese und der Zellreparaturmechanismen.

Die Auswirkungen der mitochondrialen Dysfunktion sind organspezifisch und tragen zur Multiorgandysfunktion bei. In der Niere führt sie beispielsweise zu einer verminderten tubulären Funktion und akutem Nierenversagen (Gomez et al., 2014). Im Herzen trägt die mitochondriale Dysfunktion zur septischen Kardiomyopathie bei (Smeding et al., 2012).

Interessanterweise könnte die mitochondriale Dysfunktion auch als adaptiver Mechanismus interpretiert werden. Die Verringerung der mitochondrialen Aktivität könnte den Zellen ermöglichen, in einen „Hibernationszustand“ einzutreten und so vor irreversiblen Schäden geschützt zu werden (Singer et al., 2004).

Therapeutische Ansätze zur Bekämpfung der mitochondrialen Dysfunktion in der Sepsis sind Gegenstand intensiver Forschung. Strategien umfassen den Einsatz von Antioxidantien, die Stimulation der mitochondrialen Biogenese und die gezielte Zufuhr von Substraten zur Unterstützung der mitochondrialen Funktion (Arulkumaran et al., 2016). Vielversprechende Ergebnisse zeigten sich beispielsweise für Mitochondrien-gerichtete Antioxidantien wie MitoQ (Lowe et al., 2008).

Das Verständnis der mitochondrialen Dysfunktion in der Sepsis hat unser Konzept der Organschädigung von einer reinen Sauerstoffmangeltheorie zu einem komplexeren Bild der zellulären Energetik erweitert. Die Entwicklung von Therapien, die auf die Wiederherstellung der mitochondrialen Funktion abzielen, könnte einen vielversprechenden Ansatz in der Behandlung der Sepsis und ihrer Komplikationen darstellen (Brealey & Singer, 2003).

#### *1.1.3.6 Immunsuppression in der späten Phase der Sepsis*

Die Immunsuppression in der späten Phase der Sepsis, auch als „Immunparalyse“ bezeichnet, ist ein zunehmend anerkannter Aspekt der Sepsis-Pathophysiologie. Während die frühe Phase der Sepsis durch eine überschießende Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist, entwickelt sich in der späteren Phase oft ein Zustand der Immunsuppression, der die Anfälligkeit für Sekundärinfektionen erhöht und maßgeblich zum ungünstigen Verlauf beitragen kann (Hotchkiss et al., 2013).

Diese Immunsuppression betrifft sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem. Im Bereich des angeborenen Immunsystems beobachtet man eine verminderte Funktion von Neutrophilen und Monozyten. Neutrophile zeigen eine reduzierte Chemotaxis, verminderte Phagozytose und eingeschränkte Fähigkeit zur Bildung von Neutrophil Extracellular Traps (NETs) (Delano & Ward, 2016). Monozyten weisen eine verminderte Expression von HLA-DR auf, was ihre Fähigkeit zur Antigenpräsentation beeinträchtigt (Hotchkiss et al., 2013).

Im adaptiven Immunsystem kommt es zu einer ausgeprägten Apoptose von T- und B-Lymphozyten, insbesondere in der Milz und in anderen lymphatischen Organen (Hotchkiss et al., 1999). Die überlebenden T-Zellen zeigen oft eine Verschiebung von einem Th1- zu einem Th2-Phänotyp, was die zelluläre Immunantwort weiter schwächt (Boomer et al., 2011). Zudem beobachtet man eine Zunahme regulatorischer T-Zellen, die immunsuppressive Wirkungen haben (Venet et al., 2009).

Ein weiterer wichtiger Mechanismus der Immunsuppression ist die Induktion von Checkpointmolekülen wie Programmed Death-1 (PD-1) auf T-Zellen und dessen Liganden PD-L1 auf Antigen-präsentierenden Zellen. Die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 führt zu einer Hemmung der T-Zell-Funktion (Guignant et al., 2011).

Auf molekularer Ebene spielt die Reprogrammierung von Immunzellen eine wichtige Rolle. Dies beinhaltet epigenetische Veränderungen, die zu einer veränderten Genexpression führen und die Immunzellen in einen tolerogenen Zustand versetzen (Netea et al., 2016). Dieser Zustand wird auch als „Endotoxin-Toleranz“ bezeichnet und ist gekennzeichnet durch eine verminderte Reaktivität auf erneute Stimulation mit Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPs) (Foster et al., 2007).

Die Immunsuppression in der späten Phase der Sepsis hat bedeutende klinische Konsequenzen. Patient\*innen zeigen eine erhöhte Anfälligkeit für opportunistische Infektionen, einschließlich Reaktivierung latenter Viren wie Cytomegalovirus oder Herpes-simplex-Virus (Walton et al., 2014). Zudem kann die Immunsuppression zur Verschlechterung bereits bestehender Infektionen beitragen und die Erholung des Patienten verzögern (Otto et al., 2011).

Therapeutische Ansätze zur Überwindung der Immunsuppression sind Gegenstand intensiver Forschung. Strategien umfassen den Einsatz von Immunstimulantien wie GM-CSF oder Interferon- $\gamma$ , die darauf abzielen, die Funktion von Monozyten und Makrophagen zu verbessern (Meisel et al., 2009). Auch der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren, die in der Krebstherapie erfolgreich eingesetzt werden, wird in klinischen Studien für Sepsis-Patient\*innen untersucht (Hotchkiss et al., 2019).

Ein vielversprechender Ansatz ist die personalisierte Immuntherapie, bei der der Immunstatus des individuellen Patient\*innen kontinuierlich überwacht wird, um gezielte immunmodulatorische Interventionen durchzuführen (Parlato & Cavaillon, 2015). Dies könnte es ermöglichen, die Balance zwischen proinflammatorischen und immunsuppressiven Zuständen individuell zu optimieren.

Das Verständnis der Immunsuppression in der späten Phase der Sepsis hat zu einem Paradigmenwechsel in der Sepsisforschung geführt. Während frühere Therapieansätze primär auf die Dämpfung der initialen Hyperinflammation abzielten, rückt nun die Wiederherstellung einer ausgewogenen Immunfunktion in den Fokus (van der Poll et al., 2017). Die Entwicklung von Strategien zur Überwindung der Immuparalyse könnte einen entscheidenden Fortschritt in der Behandlung der Sepsis darstellen und die Langzeitprognose der Patient\*innen verbessern.

#### **1.1.4 Faktoren, die den Verlauf der Sepsis beeinflussen**

Patientenfaktoren spielen eine entscheidende Rolle für den Verlauf und das Outcome einer Sepsis. Zu den wichtigsten Faktoren zählen Alter, Komorbiditäten und genetische Prädisposition.

##### *1.1.4.1 Alter*

Das Alter ist einer der stärksten Prädiktoren für den Verlauf und die Mortalität bei Sepsis. Ältere Patient\*innen haben ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Sepsis zu entwickeln und daran zu versterben (Martin, 2003). Eine große epidemiologische Studie von Angus et al. (2001) zeigte, dass die Inzidenz der Sepsis mit zunehmendem Alter stark ansteigt, wobei Patient\*innen über 65 Jahre mehr als 60 % aller Sepsis-Fälle ausmachen (Angus, 2001). Die erhöhte Anfälligkeit älterer Menschen für Sepsis wird auf mehrere Faktoren zurückgeführt, darunter ein altersbedingter Rückgang der Immunfunktion (Immunoseneszenz), eine erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten und altersbedingte Veränderungen in der Organfunktion (Starr, 2014).

##### *1.1.4.2 Komorbiditäten*

Vorbestehende chronische Erkrankungen haben einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf und das Outcome der Sepsis. Eine umfangreiche Studie von Wang et al. (2020), die Daten von über 30 Millionen Sepsis-Patient\*innen analysierte, identifizierte mehrere Komorbiditäten, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind (Wang, 2012). Zu den wichtigsten zählen:

- Kardiovaskuläre Erkrankungen: Patient\*innen mit vorbestehenden Herzerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen während einer Sepsis (Bauer, 2020).
- Diabetes mellitus: Diabetiker\*innen zeigen eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und haben ein höheres Risiko für schwere Verläufe bei Sepsis (Koh, 2012).
- Chronische Nierenerkrankungen: Diese Patient\*innen haben ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen während einer Sepsis (Uchino, 2005).
- Chronische Lebererkrankungen: Leberzirrhose ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität bei Sepsis assoziiert (Gustot, 2009).
- Immunsuppression: Patient\*innen mit HIV, Krebserkrankungen oder unter immunsuppressiver Therapie haben ein erhöhtes Risiko für schwere Sepsis-Verläufe (Tolsma, 2014).

#### 1.1.4.3 Genetische Prädisposition

Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der individuellen Anfälligkeit für Sepsis und beeinflussen den Krankheitsverlauf. Eine bahnbrechende Zwillingsstudie von Sørensen et al. (1988) zeigte, dass genetische Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität bei Infektionskrankheiten haben (Sørensen, 1988). Seitdem haben zahlreiche Studien spezifische genetische Varianten identifiziert, die mit dem Sepsis-Risiko und -Verlauf assoziiert sind:

- Polymorphismen in Genen des angeborenen Immunsystems: Varianten in Toll-like Rezeptoren (TLRs) und CD14 beeinflussen die Erkennung von Pathogenen und die initiale Immunantwort (Texereau, 2005).
- Zytokingen-Polymorphismen: Varianten in TNF- $\alpha$ , IL-1, und IL-6 Genen sind mit der Schwere der Sepsis und dem Outcome assoziiert (Stüber, 1996).
- Koagulationssystem: Polymorphismen im Faktor-V-Gen und Prothrombin-Gen beeinflussen das Thromboserisiko bei Sepsis (Yan, 2004).
- Endotheliale Funktion: Varianten im Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Gen sind mit dem Risiko für akutes Lungenversagen bei Sepsis assoziiert (Marshall, 2002).

Eine groß angelegte Genom-weite Assoziationsstudie (GWAS) von Rautanen et al. (2015) identifizierte einen Polymorphismus im FER-Gen, der mit einem verbesserten Überleben bei Sepsis aufgrund von Pneumonie assoziiert ist.

Das Verständnis dieser patientenspezifischen Faktoren ist von großer Bedeutung für die Entwicklung personalisierter Therapieansätze und die Risikostratifizierung von Sepsis-Patient\*innen. Zukünftige Forschung wird sich darauf konzentrieren, wie

diese Faktoren in klinische Entscheidungsalgorithmen integriert werden können, um die Behandlung und das Outcome von Sepsis-Patient\*innen zu verbessern.

Erregerspezifische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle für den Verlauf und die Schwere der Sepsis. Die Art des Erregers, seine Virulenzfaktoren und Antibiotikaresistenzen beeinflussen maßgeblich die Pathogenese und das klinische Outcome.

#### *1.1.4.4 Art des Erregers*

Die Ätiologie der Sepsis hat sich in den letzten Jahrzehnten verschoben. Während früher gramnegativen Bakterien dominierten, zeigen neuere Studien eine Zunahme grampositiver Erreger (Martin et al., 2003). Eine große multizentrische Studie von Vincent et al. (2009) zeigte, dass grampositive Bakterien in etwa 47 % der Fälle, gramnegative in 62 % und Pilze in 19 % der Sepsisfälle isoliert wurden, wobei Mischinfektionen häufig vorkamen.

Bestimmte Erreger sind mit einer besonders hohen Mortalität assoziiert. Eine umfangreiche Metaanalyse von Shor et al. (2020) identifizierte *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida species* und *Staphylococcus aureus* als Erreger mit besonders ungünstiger Prognose bei Sepsis.

#### *1.1.4.5 Virulenzfaktoren*

Spezifische Virulenzfaktoren der Erreger beeinflussen den Schweregrad und Verlauf der Sepsis:

- Endotoxine: Lipopolysaccharide (LPS) gramnegativer Bakterien sind potente Auslöser der Immunantwort und können direkt zu Organschäden führen (Opal, 2010).
- Exotoxine: Bestimmte Exotoxine, wie das Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1) von *S. aureus*, können einen fulminanten Verlauf der Sepsis auslösen (Lappin & Ferguson, 2009).
- Biofilmbildung: Erreger wie *Staphylococcus epidermidis* können Biofilme bilden, die sie vor Antibiotika und dem Immunsystem schützen (Otto, 2013).
- Invasine: Proteine, die die Gewebeinvasion fördern, wie bei *Streptococcus pyogenes*, können zu einer schnellen Ausbreitung der Infektion führen (Wang et al., 2019).

#### *1.1.4.6 Antibiotikaresistenzen*

Die zunehmende Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger stellt eine große Herausforderung in der Sepsisbehandlung dar. Eine große retrospektive Studie von Kumar et al. (2006) zeigte, dass jede Stunde Verzögerung bei der Einleitung einer

effektiven antimikrobiellen Therapie die Überlebenswahrscheinlichkeit um etwa 7,6 % reduziert.

Besonders problematisch sind multiresistente Erreger (MRE) wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Extended-Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) produzierende gramnegative Bakterien. Eine Metaanalyse von Zilberberg et al. (2017) zeigte, dass Infektionen mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert sind.

#### *1.1.4.7 Genetische Adaptation der Erreger*

Erreger können sich durch genetische Adaptation an das Wirtsumfeld anpassen und ihre Virulenz modifizieren. Young et al. (2012) zeigten in einer genomischen Analyse von *Staphylococcus aureus* während einer Bakteriämie, dass der Erreger im Verlauf der Infektion Mutationen entwickelt, die seine Fitness im Blutstrom erhöhen.

Das Verständnis dieser erregerspezifischen Faktoren ist entscheidend für die Entwicklung gezielter Therapiestrategien. Moderne molekularbiologische Methoden wie die Genomsequenzierung ermöglichen eine schnellere Identifizierung von Erregern und Resistenzen, was zu einer personalisierten antimikrobiellen Therapie führen könnte (Břinda et al., 2021).

Der Zeitpunkt der Diagnose und der Beginn der Therapie sind kritische Faktoren, die den Verlauf und das Outcome der Sepsis maßgeblich beeinflussen. Die frühzeitige Erkennung und prompte Einleitung einer adäquaten Behandlung können den Unterschied zwischen Leben und Tod ausmachen.

#### *1.1.4.8 Bedeutung der frühen Erkennung*

Die rechtzeitige Diagnose der Sepsis stellt aufgrund der oft unspezifischen initialen Symptome eine Herausforderung dar. Seymour et al. (2017) zeigten in einer großen retrospektiven Studie, dass Patient\*innen, bei denen die Sepsis früh erkannt wurde, ein signifikant besseres Überleben hatten. Die Implementierung von Frühwarnsystemen und Screening-Tools in Krankenhäusern hat sich als effektiv erwiesen, um die Zeit bis zur Diagnose zu verkürzen (Hyndman, 2020).

#### *1.1.4.9 Zeitfaktor in der Therapieeinleitung*

Die bahnbrechende Studie von Kumar et al. (2006) demonstrierte eindrücklich die Bedeutung des Zeitfaktors in der Sepsistherapie. Sie zeigte, dass jede Stunde Verzögerung bei der Einleitung einer effektiven antimikrobiellen Therapie die Überlebenswahrscheinlichkeit um etwa 7,6 % reduziert. Diese Erkenntnis hat die Sepsisbehandlung revolutioniert und zur Einführung von Behandlungsbündeln geführt.

#### *1.1.4.10 Behandlungsbündel und Leitlinien*

Die Surviving Sepsis Campaign (SSC) hat Leitlinien und Behandlungsbündel entwickelt, die auf eine rasche Diagnose und Therapieeinleitung abzielen. Das „1-Stunden-Bündel“ empfiehlt, innerhalb der ersten Stunde nach Erkennung der Sepsis folgende Maßnahmen durchzuführen: Messung des Laktatspiegels, Abnahme von Blutkulturen, Gabe von Breitspektrum-Antibiotika, rasche Volumengabe bei Hypotension oder Laktaterhöhung und Applikation von Vasopressoren bei anhaltender Hypotension (Levy et al., 2018).

Rhodes et al. (2017) zeigten in einer internationalen Studie, dass die Einhaltung dieser Bündel mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität assoziiert ist. Eine Meta-Analyse von Damiani et al. (2015) bestätigte, dass die Implementierung der SSC-Bündel zu einer verbesserten Überlebensrate führt.

#### *1.1.4.11 Herausforderungen in der Umsetzung*

Trotz des bekannten Nutzens der frühen Intervention gibt es Herausforderungen in der praktischen Umsetzung. Eine Studie von Liu et al. (2017) identifizierte verschiedene Barrieren, darunter mangelndes Bewusstsein für Sepsis, unzureichende Ressourcen und logistische Schwierigkeiten in der Notaufnahme.

#### *1.1.4.12 Personalisierte Ansätze*

Neuere Forschungen fokussieren sich auf personalisierte Ansätze zur Früherkennung und Therapiesteuerung. Wong et al. (2019) entwickelten einen genomischen Biomarker-Test, der helfen kann, pädiatrische Sepsis-Patient\*innen mit hohem Risiko frühzeitig zu identifizieren. Solche Ansätze könnten in Zukunft eine noch gezieltere und frühzeitigere Intervention ermöglichen.

#### *1.1.4.13 Kontinuierliche Überwachung und Therapieanpassung*

Der Zeitfaktor spielt nicht nur bei der initialen Diagnose und Therapieeinleitung eine Rolle, sondern auch im weiteren Verlauf der Behandlung. Churpek et al. (2017) zeigten, dass kontinuierliche Überwachung und zeitnahe Anpassung der Therapie basierend auf dem klinischen Verlauf und Biomarkern das Outcome verbessern können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Zeitpunkt der Diagnose und Therapieeinleitung von entscheidender Bedeutung für den Verlauf und das Outcome der Sepsis ist. Die Implementierung von Früherkennungsstrategien, standardisierten Behandlungsprotokollen und die kontinuierliche Weiterentwicklung personalisierter Ansätze sind Schlüsselemente zur Verbesserung der Sepsisbehandlung.

## 1.2 Bedeutung von Biomarkern in der Sepsisdiagnostik

Die frühzeitige und präzise Diagnose der Sepsis stellt aufgrund ihrer komplexen Pathophysiologie und oft unspezifischen klinischen Präsentation eine erhebliche Herausforderung dar. In diesem Kontext haben Biomarker in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie das Potenzial bieten, die Diagnose zu objektivieren, den Schweregrad einzuschätzen und den Therapieverlauf zu überwachen (Pierrakos et al., 2020). Die Suche nach dem idealen Sepsis-Biomarker, der eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, schnell bestimmbar und kosteneffektiv ist, bleibt ein zentrales Thema der Sepsisforschung und verspricht, die Versorgung von Patient\*innen durch frühzeitige Intervention und individualisierte Therapieansätze zu verbessern (Parlato & Cavaillon, 2015).

### 1.2.1 Herausforderungen der klinischen Diagnose

Die klinische Diagnose der Sepsis stellt Ärzt\*innen vor erhebliche Herausforderungen, die sowohl die Früherkennung als auch die rechtzeitige Einleitung einer adäquaten Therapie erschweren können.

#### 1.2.1.1 Unspezifische Symptomatik

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Diagnose der Sepsis ist die oft unspezifische Natur der initialen Symptome. Fieber, Tachykardie und Tachypnoe können bei vielen nicht-septischen Zuständen auftreten, was die Differenzierung erschwert (Singer et al., 2016). Diese Unspezifität kann zu Verzögerungen in der Diagnosestellung führen, was angesichts der zeitkritischen Natur der Sepsis problematisch ist.

#### 1.2.1.2 Variabilität der Präsentation

Die klinische Präsentation der Sepsis kann erheblich variieren, abhängig von Faktoren wie dem auslösenden Erreger, dem Infektionsfokus, dem Alter der Patient\*innen und vorbestehenden Komorbiditäten (Angus & van der Poll, 2013). Diese Variabilität erschwert die Entwicklung einheitlicher diagnostischer Kriterien und kann zu Fehleinschätzungen führen.

#### 1.2.1.3 Überlappung mit anderen Krankheitsbildern

Sepsis kann klinisch andere schwere Erkrankungen imitieren, wie akute Herzerkrankungen, Lungenembolien oder akute Abdomen. Umgekehrt können diese Zustände auch eine Sepsis vortäuschen, was die differentialdiagnostische Abklärung kompliziert (Seymour et al., 2019).

#### *1.2.1.4 Eingeschränkte Sensitivität klinischer Scores*

Obwohl klinische Scores wie qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) entwickelt wurden, um die Früherkennung der Sepsis zu verbessern, zeigen Studien, dass diese eine begrenzte Sensitivität aufweisen. Eine Metaanalyse von Fernando et al. (2018) zeigte, dass qSOFA zwar eine hohe Spezifität, aber eine niedrige Sensitivität für die Vorhersage der Mortalität bei Patient\*innen mit Verdacht auf Infektion hat.

#### *1.2.1.5 Zeitdruck und Ressourcenbeschränkungen*

In der klinischen Praxis, insbesondere in Notaufnahmen und auf Intensivstationen, stehen Ärzt\*innen oft unter erheblichem Zeitdruck. Die komplexe Natur der Sepsis erfordert jedoch eine sorgfältige Evaluation, was in einem hektischen klinischen Umfeld eine Herausforderung darstellen kann (Rhee et al., 2019).

#### *1.2.1.6 Heterogenität der Sepsis-Definitionen*

Die Evolution der Sepsis-Definitionen über die Jahre hat zu Unsicherheiten in der klinischen Anwendung geführt. Die Einführung der Sepsis-3-Kriterien im Jahr 2016 hat zwar zu einer präziseren Definition geführt, aber auch neue Herausforderungen in der praktischen Umsetzung geschaffen (Seymour et al., 2016).

#### *1.2.1.7 Schwierigkeiten bei speziellen Patientengruppen*

Bestimmte Patient\*innengruppen, wie ältere Menschen, Immunsupprimierte oder Neugeborene, können atypische Präsentationen aufweisen, was die Diagnose zusätzlich erschwert. Bei älteren Patient\*innen kann beispielsweise Fieber fehlen, während bei Immunsupprimierten die typischen Entzündungszeichen abgeschwächt sein können (Martin et al., 2017).

#### *1.2.1.8 Fehlende Goldstandard-Diagnostik*

Im Gegensatz zu vielen anderen Krankheiten gibt es für Sepsis keinen eindeutigen diagnostischen Goldstandard. Dies erschwert nicht nur die klinische Diagnose, sondern auch die Evaluation neuer diagnostischer Ansätze und Biomarker (Duncan et al., 2021).

Diese vielfältigen Herausforderungen unterstreichen die Notwendigkeit verbesserter diagnostischer Werkzeuge und Biomarker, die eine schnellere und präzisere Identifikation von Sepsis-Patient\*innen ermöglichen. Die Kombination klinischer Beurteilung mit objektiven Biomarkern und möglicherweise künstlicher Intelligenz könnte in Zukunft zu einer verbesserten Diagnosestellung führen.

## 1.2.2 Potenzial von Biomarkern für frühe Erkennung und Prognoseabschätzung

Biomarker haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der Sepsisdiagnostik und -management gewonnen. Ihr Potenzial liegt vor allem in der Möglichkeit, eine frühe Erkennung der Sepsis zu ermöglichen und eine Prognoseabschätzung vorzunehmen.

### 1.2.2.1 Frühe Erkennung

Biomarker können helfen, Sepsis frühzeitig zu erkennen, noch bevor klinische Symptome offensichtlich werden. Dies ist besonders wichtig, da eine frühe Intervention das Outcome signifikant verbessern kann (Prucha et al., 2015). Einige vielversprechende Biomarker für die frühe Erkennung umfassen:

- Procalcitonin (PCT): PCT steigt bei bakteriellen Infektionen schnell an und kann helfen, zwischen bakteriellen und viralen Infektionen zu unterscheiden (Schuetz et al., 2017).
- C-reaktives Protein (CRP): Obwohl weniger spezifisch als PCT, ist CRP weit verbreitet und kann als früher Indikator für Entzündungsprozesse dienen (Sproston & Ashworth, 2018).
- Interleukin-6 (IL-6): IL-6 steigt sehr früh im Verlauf einer Sepsis an und könnte als Frühmarker dienen (Hou et al., 2015).

### 1.2.2.2 Prognoseabschätzung

Andere Biomarker können auch wertvolle Informationen zur Prognoseabschätzung liefern, was für die Therapieplanung und Ressourcenallokation von großer Bedeutung ist:

- Laktat: Erhöhte Laktatwerte sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert und werden in den Sepsis-3-Kriterien zur Definition des septischen Schocks verwendet (Singer et al., 2016).
- Presepsin: Studien haben gezeigt, dass Presepsin eine gute prognostische Genauigkeit für die Mortalität bei Sepsis aufweist (Zhang et al., 2015).
- Pro-Adrenomedullin (proADM): ProADM hat sich als vielversprechender Marker für die Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung erwiesen (Elke et al., 2018).

#### *1.2.2.3 Kombination von Biomarkern*

Die Kombination mehrerer Biomarker kann die diagnostische und prognostische Genauigkeit verbessern. Beispielsweise zeigte eine Studie von Andaluz-Ojeda et al. (2017), dass die Kombination von PCT, CRP und proADM eine bessere prognostische Genauigkeit aufwies als jeder Marker allein.

#### *1.2.2.4 Personalisierte Medizin*

Biomarker ermöglichen einen personalisierten Ansatz in der Sepsisbehandlung. Sie können helfen, Patient\*innen zu identifizieren, die von spezifischen Therapien profitieren könnten, oder jene, die ein höheres Risiko für Komplikationen haben (Wong et al., 2019).

#### *1.2.2.5 Therapiesteuerung*

Biomarker können auch zur Steuerung der Therapie eingesetzt werden. Beispielsweise hat sich PCT als nützlich erwiesen, um die Dauer der Antibiotikatherapie zu optimieren und unnötige Antibiotikagaben zu reduzieren (de Jong et al., 2016).

#### *1.2.2.6 Herausforderungen und Zukunftsperspektiven*

Trotz des großen Potenzials von Biomarkern gibt es noch Herausforderungen. Die Heterogenität der Sepsis macht es unwahrscheinlich, dass ein einzelner Biomarker ausreicht, um alle Aspekte der Erkrankung abzudecken. Zukünftige Forschung konzentriert sich daher auf die Entwicklung von Multi-Marker-Panels und die Integration von Biomarkern mit klinischen Scores und möglicherweise maschinellen Lernalgorithmen (Sweeney & Wong, 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Biomarker ein großes Potenzial für die frühe Erkennung und Prognoseabschätzung bei Sepsis bieten. Sie können dazu beitragen, die Diagnosestellung zu beschleunigen, die Therapie zu individualisieren und das Patient\*innenmanagement zu verbessern. Die kontinuierliche Forschung und Entwicklung in diesem Bereich verspricht, die Sepsisversorgung in den kommenden Jahren weiter zu optimieren.

### **1.2.3 Überblick über etablierte und neue Biomarker**

Die Suche nach effektiven Biomarkern für Sepsis hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Vielzahl von Kandidaten geführt. Hier ein Überblick über etablierte und neue Biomarker:

### 1.2.3.1 Etablierte Biomarker

**C-reaktives Protein (CRP):** CRP ist ein klassischer Entzündungsmarker, der bei bakteriellen Infektionen ansteigt. Obwohl es nicht spezifisch für Sepsis ist, wird es aufgrund seiner weiten Verfügbarkeit und niedrigen Kosten häufig verwendet (Sproston & Ashworth, 2018).

**Procalcitonin (PCT):** PCT hat sich als nützlicher Marker für bakterielle Infektionen erwiesen. Es steigt schneller an als CRP und fällt bei erfolgreicher Behandlung auch schneller ab. PCT wird häufig zur Steuerung der Antibiotikatherapie eingesetzt (Schuetz et al., 2017).

**Laktat:** Erhöhte Laktatwerte sind ein Indikator für Gewebehypoxie und werden in den Sepsis-3-Kriterien zur Definition des septischen Schocks verwendet. Laktat ist ein wichtiger prognostischer Marker (Singer et al., 2016).

### 1.2.3.2 Neuere und vielversprechende Biomarker

**Presepsin** ist ein lösliches CD14-Subfragment, das bei bakteriellen Infektionen freigesetzt wird. Studien haben gezeigt, dass es eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Sepsisdiagnose aufweist (Zhang et al., 2015).

**Pro-Adrenomedullin (proADM)** hat sich als vielversprechender Marker für die Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung erwiesen. Es korreliert gut mit der Schwere der Organdysfunktion (Elke et al., 2018).

**Interleukin-6 (IL-6)** ist ein proinflammatorisches Zytokin, das sehr früh im Verlauf einer Sepsis ansteigt. Es könnte als Frühmarker dienen, hat aber eine relativ kurze Halbwertszeit (Hou et al., 2015).

**Pentraxin 3 (PTX3)** ist ein Akute-Phase-Protein, das lokal am Ort der Entzündung produziert wird. Es könnte spezifischer für schwere Infektionen sein als CRP (Uusitalo-Seppälä et al., 2013).

**Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)** ist ein Marker für Immunaktivierung und hat sich als nützlich für die Prognoseabschätzung erwiesen (Raggam et al., 2014).

**Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP)** ist ein Marker für hämodynamischen Stress und hat sich als nützlich für die Risikostratifizierung bei Sepsis erwiesen (Marino et al., 2014).

**Angiopoietin-1 und -2** spiegeln die endotheliale Dysfunktion wider und könnten nützlich sein, um Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für Organversagen zu identifizieren (Fang et al., 2015).

**Zellfreie DNA (cfDNA)** wird bei Zellschädigung und Nekrose freigesetzt und könnte ein Marker für Gewebeschädigung bei Sepsis sein (Dwivedi et al., 2012).

Verschiedene **microRNAs** wurden als potenzielle Biomarker für Sepsis identifiziert. Sie könnten aufgrund ihrer Stabilität und Spezifität vielversprechend sein (Wang et al., 2010).

Die verminderte Expression von **HLA-DR** auf Monozyten ist ein Marker für Immunsuppression bei Sepsis und könnte helfen, Patient\*innen zu identifizieren, die von immunstimulierenden Therapien profitieren könnten (Monneret et al., 2006).

Es ist wichtig zu beachten, dass kein einzelner Biomarker alle Aspekte der Sepsis abdecken kann. Daher geht der Trend in Richtung Multi-Marker-Panels und die Integration von Biomarkern mit klinischen Scores und möglicherweise maschinellen Lernalgorithmen (Sweeney & Wong, 2016).

Die kontinuierliche Forschung in diesem Bereich verspricht, neue Biomarker zu identifizieren und bestehende zu validieren, um die Sepsisdiagnostik und -management weiter zu verbessern.

#### **1.2.4 Integrative Ansätze: Kombination von Biomarkern und klinischen Scores**

Integrative Ansätze, die Biomarker mit klinischen Scores kombinieren, haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese Ansätze zielen darauf ab, die Stärken beider Methoden zu nutzen, um die Genauigkeit der Sepsisdiagnose und -prognose zu verbessern.

Etablierte integrative Ansätze sind folgende.

**SOFA-Score + Laktat:** Der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) in Kombination mit Laktatwerten ist ein etablierter Ansatz, der in den Sepsis-3-Kriterien verankert ist. Diese Kombination ermöglicht eine bessere Einschätzung der Organdysfunktion und des Schockzustands (Singer et al., 2016).

**APACHE II + PCT:** Die Kombination des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II-Scores (II) mit Procalcitonin (PCT) hat sich als nützlich für die Prognoseabschätzung bei Sepsis erwiesen. Studien haben gezeigt, dass diese Kombination eine bessere Vorhersagegenauigkeit bietet als jeder Parameter allein (Jain et al., 2014).

**MEDS-Score + Biomarker:** Der Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS)-Score wurde in Kombination mit verschiedenen Biomarkern untersucht.

Eine Studie von Zhao et al. (2013) zeigte, dass die Kombination von MEDS mit PCT und Presepsin die prognostische Genauigkeit verbessert.

#### *1.2.4.1 Neue integrative Ansätze aus der aktuellen Forschung*

**Machine Learning-basierte Modelle:** Aktuelle Forschungen nutzen zunehmend Machine Learning-Algorithmen, um komplexe Muster in der Kombination von klinischen Daten und Biomarkern zu erkennen. Eine Studie von Nemati et al. (2018) verwendete ein Artificial Intelligence Sepsis Expert (AISE) System, das klinische Daten und Biomarker integriert, um Sepsis bis zu 12 Stunden vor der klinischen Diagnose vorherzusagen. Die systematische Review Studie von (Fleuren, 2020) zeigt, dass einzelne maschinelle Lernmodelle auf der Grundlage retrospektiver Daten den Ausbruch der Sepsis genau vorhersagen können. Obwohl sie Alternativen zu herkömmlichen Scoring-Systemen darstellen, schränkt die Heterogenität zwischen den Studien die Bewertung der gepoolten Ergebnisse ein.

**Multi-Biomarker-Panels:** Neuere Ansätze kombinieren mehrere Biomarker zu Panels, um verschiedene Aspekte der Sepsis-Pathophysiologie abzudecken. Wong et al. (2019) entwickelten ein Biomarker-Panel für pädiatrische Sepsis, das vier mRNA-Biomarker umfasst und eine hohe Genauigkeit in der Risikostratifizierung zeigte.

**Dynamische Integrative Modelle:** Aktuelle Forschungen berücksichtigen zunehmend die zeitliche Dynamik von Biomarkern und klinischen Parametern. Langley et al. (2013) entwickelten ein dynamisches Netzwerkmodell, das die zeitliche Entwicklung von Zytokinen und klinischen Parametern integriert, um den Sepsisverlauf vorherzusagen.

**Metabolomics-basierte Ansätze:** Neueste Studien integrieren metabolomische Profile mit klinischen Scores. Seymour et al. (2019) identifizierten vier verschiedene Sepsis-Phänotypen unter Verwendung klinischer Variablen und metabolomischer Daten, die unterschiedliche Immunantworten und klinische Outcomes aufwiesen.

**Genetische Risiko-Scores:** Die Integration genetischer Informationen in Sepsismodelle ist ein vielversprechender neuer Ansatz. Davenport et al. (2016) entwickelten einen genetischen Risiko-Score für Sepsis, der in Kombination mit klinischen Parametern eine verbesserte Risikostratifizierung ermöglichte.

**Vergleich und Ausblick:** Während etablierte Ansätze wie SOFA + Laktat oder APACHE II + PCT robust und in der klinischen Praxis gut implementierbar sind, bieten neuere Ansätze das Potenzial für eine präzisere und individualisiertere Einschätzung. Machine Learning-basierte Modelle und Multi-Biomarker-Panels können komplexere Muster erkennen und potenziell eine frühere Diagnose ermöglichen.

Dynamische Modelle und Metabolomics-basierte Ansätze berücksichtigen die zeitliche Entwicklung und die metabolische Heterogenität der Sepsis, was zu einer genaueren Phänotypisierung führen kann. Genetische Risiko-Scores könnten in Zukunft eine personalisierte Risikobewertung ermöglichen.

Die Herausforderung liegt nun darin, diese fortschrittlichen Ansätze in klinisch anwendbare Tools zu übersetzen. Zukünftige Forschung wird sich darauf konzentrieren müssen, die Robustheit und Generalisierbarkeit dieser neuen Modelle in verschiedenen klinischen Umgebungen zu validieren und ihre Implementierung in Echtzeit-Entscheidungsunterstützungssysteme zu ermöglichen.

## 2 Zielsetzung des Reviews

### 2.1 Hauptziele der Arbeit

Als übergeordnetes Ziel dieser Arbeit wird ein umfassender und kritischer Überblick über die Rolle von Biomarkern bei der Vorhersage des Schweregrades und des Verlaufs von Sepsis angestrebt. Es wird beabsichtigt, die aktuellsten Erkenntnisse aus der Forschung zu synthetisieren und ihre klinische Relevanz zu evaluieren. Ein zentrales Anliegen ist es, die Leistungsfähigkeit verschiedener Biomarker sowohl einzeln als auch in Kombination zu untersuchen und ihre Stärken und Schwächen im Kontext der Sepsisdiagnostik und -prognostik herauszuarbeiten. Darüber hinaus zielt diese Arbeit darauf ab, innovative Ansätze und neue Biomarker-Kandidaten zu identifizieren, die das Potenzial haben, die derzeitige klinische Praxis zu verbessern. Es soll auch die Integration von Biomarkern in klinische Entscheidungsunterstützungssysteme und ihre Rolle in personalisierten Therapieansätzen beleuchtet werden. Schließlich wird angestrebt, Forschungslücken und zukünftige Richtungen in diesem dynamischen Feld aufzuzeigen, um weitere Studien anzuregen und zur Verbesserung des Sepsismanagements beizutragen.

### 2.2 Spezifische Fragestellungen

In dieser Arbeit wird auf folgende spezifische Fragestellungen fokussiert: Es wird untersucht, welche Biomarker die **höchste diagnostische Genauigkeit** für die frühzeitige Erkennung der Sepsis aufweisen und wie sie sich mit etablierten klinischen Scores vergleichen lassen. Es wird erforscht, inwieweit Biomarker den Schweregrad und den Verlauf der Sepsis **zuverlässig vorhersagen** können und welche **Kombinationen von Biomarkern** die **beste prognostische Leistung** bieten. Die Effektivität neuer Biomarker-Kandidaten, insbesondere aus dem Bereich der Genomik, Proteomik und Metabolomik, wird im Vergleich zu herkömmlichen Markern evaluiert. Es wird analysiert, welche Rolle Biomarker bei der **Differenzierung zwischen septischem Schock und anderen Formen** des Schocks spielen und wie sie zur **Therapiesteuerung**, insbesondere bei der **Antibiotikagabe**, beitragen können. Es wird untersucht, inwiefern die Integration von Biomarkern in **Machine Learning**-Modelle die Präzision der Sepsisvorhersage und des Sepsismanagements verbessert. Die Herausforderungen bei der klinischen Implementierung von Biomarker-basierten Diagnostik- und Prognosewerkzeugen werden identifiziert und mögliche Lösungsansätze erarbeitet. Schließlich wird erforscht, wie Biomarker zur Stratifizierung von Sepsis-Subtypen beitragen und personalisierte Behandlungsstrategien ermöglichen können.

## 3 Methoden

### 3.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien

#### 3.1.1 Datenbanken und Suchzeitraum

Für diese systematische Übersichtsarbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche in mehreren öffentlich zugänglichen elektronischen Datenbanken durchgeführt. Es wurden folgende Datenbanken durchsucht:

**MEDLINE (via PubMed):** Diese Datenbank wurde aufgrund ihrer umfangreichen Abdeckung biomedizinischer Literatur und ihrer Relevanz für klinische Forschung ausgewählt. PubMed bietet einen freien Zugang zu MEDLINE und ist weltweit verfügbar.

**Google Scholar:** Diese akademische Suchmaschine wurde einbezogen, da sie eine breite Abdeckung wissenschaftlicher Literatur bietet, einschließlich Artikeln, Thesen, Büchern und Konferenzberichten. Google Scholar erfasst oft auch Grauliteratur und Publikationen, die in anderen Datenbanken möglicherweise nicht indexiert sind.

**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL):** Diese frei zugängliche Datenbank wurde gewählt, um speziell randomisierte kontrollierte Studien zu erfassen. Sie ist Teil der Cochrane Library und bietet einen umfassenden Überblick über klinische Studien.

Zusätzlich zu diesen elektronischen Datenbanken wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien und relevanter Übersichtsarbeiten manuell durchsucht, um weitere potenzielle Studien zu identifizieren.

Der Suchzeitraum wurde auf den 1. Januar 2000 bis zum 31. August 2024 festgelegt. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um die jüngsten Entwicklungen in der Biomarker-Forschung für Sepsis zu erfassen, einschließlich der Einführung neuer Sepsis-Definitionen und innovativer Biomarker-Technologien. Das Startdatum im Jahr 2000 wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt die erste internationale Konsensuskonferenz zur Definition von Sepsis stattfand, was als Meilenstein in der modernen Sepsisforschung betrachtet wird. Das Enddatum wurde auf August 2024 festgelegt, um die aktuellsten verfügbaren Forschungsergebnisse zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Übersichtsarbeit einzubeziehen.

Es wird angemerkt, dass der gewählte Suchzeitraum möglicherweise einige ältere, grundlegende Studien ausschließt. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden wichtige Schlüsselstudien, die vor dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden und als

wegweisend für das Verständnis von Biomarkern in der Sepsis gelten, in der Einleitung und Diskussion berücksichtigt, auch wenn sie nicht Teil der systematischen Suche waren.

Die Beschränkung auf öffentlich zugängliche Datenbanken soll sicherstellen, dass die Methodik dieser Übersichtsarbeit von anderen Forschern leicht reproduziert werden kann und dass keine institutionellen Zugangsbeschränkungen den Umfang der einbezogenen Literatur beeinflussen.

#### *3.1.1.1 Suchbegriffe und Suchstrategie*

Für die systematische Literaturrecherche wurde eine umfassende Suchstrategie entwickelt, die sowohl Medical Subject Headings (MeSH)-Terms als auch Freitextsuchen umfasst. Die Suchstrategie wurde für jede Datenbank angepasst, um ihre spezifischen Funktionen und Indexierungssysteme optimal zu nutzen.

#### *3.1.1.2 Verwendete Suchbegriffe und MeSH-Terms:*

##### **Sepsis-bezogene Begriffe**

MeSH: „Sepsis“, „Shock, Septic“, „Systemic Inflammatory Response Syndrome“

Freitext: sepsis, septic shock, severe sepsis, SIRS

##### **Biomarker-bezogene Begriffe**

MeSH: „Biomarkers“, „Biological Markers“

Freitext: biomarker\*, biological marker\*, biochemical marker\*

##### **Prognose- und Verlaufsbezogene Begriffe**

MeSH: „Prognosis“, „Disease Progression“, „Severity of Illness Index“

Freitext: prognos\*, predict\*, outcome\*, severity, progression

##### **Spezifische Biomarker**

MeSH: „C-Reactive Protein“, „Procalcitonin“, „Interleukin-6“, „Lactate“

Freitext: CRP, PCT, IL-6, lactate, presepsin, proADM

##### **Boolesche Operatoren und Suchkombinationen:**

Die Suchbegriffe wurden mittels Boolescher Operatoren (AND, OR, NOT) und Trunkierungen (\*) kombiniert, um eine möglichst umfassende und präzise Suche zu ermöglichen. Die grundlegende Struktur der Suchstrategie lautet wie folgt:

(Sepsis-Begriffe) AND (Biomarker-Begriffe) AND (Prognose/Verlaufs-Begriffe)

### **Beispiel einer detaillierten Suchkombination für PubMed:**

((„Sepsis“[Mesh] OR „Shock, Septic“[Mesh] OR sepsis[tiab] OR „septic shock“[tiab] OR „severe sepsis“[tiab])

AND

(„Biomarkers“[Mesh] OR biomarker\*[tiab] OR „biological marker“[tiab] OR „C-Reactive Protein“[Mesh] OR „Procalcitonin“[Mesh] OR „Interleukin-6“[Mesh] OR „Lactate“[Mesh] OR CRP[tiab] OR PCT[tiab] OR IL-6[tiab] OR lactate[tiab] OR presepsin[tiab] OR proADM[tiab])

AND

(„Prognosis“[Mesh] OR „Disease Progression“[Mesh] OR „Severity of Illness Index“[Mesh] OR prognos\*[tiab] OR predict\*[tiab] OR outcome\*[tiab] OR severity[tiab] OR progression[tiab]))

AND

(„2000/01/01“[PDAT] : „2024/08/31“[PDAT])

Diese Suchstrategie wurde für jede Datenbank angepasst, wobei die grundlegende Struktur beibehalten wurde. Für Google Scholar, das keine MeSH-Terms unterstützt, wurde eine vereinfachte Version der Suchstrategie mit Fokus auf Freitextbegriffe verwendet.

Um die Sensitivität der Suche zu erhöhen, wurden auch Variationen und Synonyme der Hauptbegriffe einbezogen. Die Suchstrategie wurde iterativ verfeinert, indem Probesuchen durchgeführt und die Ergebnisse auf Relevanz und Vollständigkeit überprüft wurden.

Es ist zu beachten, dass diese Suchstrategie darauf abzielt, ein Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität zu finden, um eine umfassende, aber fokussierte Literaturlauswahl zu gewährleisten.

### **3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für diese systematische Übersichtsarbeit wurden klare Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um die Relevanz und Qualität der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten. Diese Kriterien wurden a priori festgelegt und während des gesamten Auswahlprozesses konsequent angewendet.

#### *3.1.2.1 Einschlusskriterien*

#### **Studiendesign:**

- Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- Prospektive Kohortenstudien
- Retrospektive Kohortenstudien mit adäquater Kontrolle für Confounding
- Systematische Reviews und Meta-Analysen (für die Hintergrundanalyse und Identifikation zusätzlicher relevanter Primärstudien)

**Patient\*innenpopulation:**

- Erwachsene Patient\*innen ( $\geq 18$  Jahre) mit Verdacht auf oder bestätigter Sepsis
- Sepsis definiert nach internationalen Kriterien (z. B. Sepsis-1, Sepsis-2, oder Sepsis-3 Definitionen)
- Studien, die in Notaufnahmen, Intensivstationen oder allgemeinen Krankenhausabteilungen durchgeführt wurden

**Interventionen/Expositionen:** Studien, die mindestens einen Biomarker zur Diagnose, Prognose oder Verlaufsbeurteilung der Sepsis untersuchen

**Outcomes:**

- Primäre Outcomes: Mortalität (kurzfristig: 28 oder 30 Tage; langfristig: 90 Tage oder 6 Monate), Organdysfunktion, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus
- Sekundäre Outcomes: Diagnostische Genauigkeit, Therapieansprechen, Entwicklung von Komplikationen

**Sprachliche Einschränkungen:** Publikationen in englischer oder deutscher Sprache

**Publikationszeitraum:** Studien, die zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. August 2024 veröffentlicht wurden

*3.1.2.2 Ausschlusskriterien*

**Studiendesign:**

- Fallberichte und Fallserien
- Nicht-systematische Reviews
- Editorials, Kommentare, Briefe an den Herausgeber (außer wenn sie relevante Originaldaten enthalten)

**Patient\*innenpopulation:**

- Studien, die ausschließlich pädiatrische Populationen (<18 Jahre) untersuchen

- Tierstudien oder In-vitro-Studien

**Interventionen/Expositionen:** Studien, die sich ausschließlich auf klinische Scores ohne Einbeziehung von Biomarkern konzentrieren.

**Outcomes:** Studien ohne klar definierte klinische Outcomes

**Publikationstyp:** Konferenzabstracts oder unveröffentlichte Daten, es sei denn, vollständige Studiendaten sind verfügbar.

**Datenqualität:** Studien mit erheblichen methodischen Mängeln, die die Validität der Ergebnisse beeinträchtigen.

Diese Ein- und Ausschlusskriterien wurden entwickelt, um eine Balance zwischen der Einbeziehung relevanter, hochwertiger Evidenz und der Praktikabilität der Durchführung des Reviews zu gewährleisten. Die Fokussierung auf erwachsene Patient\*innen und die Einschränkung auf englisch- und deutschsprachige Publikationen wurde gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studien zu erhöhen und die Durchführbarkeit des Reviews sicherzustellen. Es wird anerkannt, dass diese Einschränkungen möglicherweise zu einem gewissen Selektionsbias führen können, was in der Diskussion der Limitationen berücksichtigt wird.

## 3.2 Datenextraktion und Qualitätsbewertung

### 3.2.1 Prozess der Studienauswahl

Der Prozess der Studienauswahl wurde systematisch und in mehreren Schritten durchgeführt, wobei die Autorin dieser Arbeit als einzige Reviewerin fungierte. Der Auswahlprozess folgte den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) und wurde wie folgt strukturiert:

#### 3.2.1.1 Initiale Suche

Zunächst wurde die entwickelte Suchstrategie in den ausgewählten Datenbanken (PubMed, Google Scholar, Cochrane CENTRAL) angewandt. Alle identifizierten Studien wurden in ein Literaturverwaltungsprogramm (Endnote) importiert. Duplikate wurden automatisch und manuell entfernt.

#### 3.2.1.2 Titel- und Abstract-Screening

In dieser Phase wurden die Titel und Abstracts aller verbliebenen Studien von der Autorin gesichtet. Hierbei wurden die zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Studien, die eindeutig nicht relevant waren, wurden ausgeschlossen. Bei Unsicherheit wurde die Studie für das Volltext-Screening beibehalten.

### *3.2.1.3 Volltext-Screening*

Die Volltexte der nach dem Titel- und Abstract-Screening verbliebenen Studien wurden von der Autorin beschafft und sorgfältig geprüft. Erneut wurden die Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Die Gründe für den Ausschluss von Studien in dieser Phase wurden dokumentiert.

### *3.2.1.4 Handsuche*

Die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien sowie relevanter Übersichtsarbeiten wurden von der Autorin manuell durchsucht, um potentiell relevante Studien zu identifizieren, die durch die elektronische Suche möglicherweise übersehen wurden.

### *3.2.1.5 Dokumentation*

Der gesamte Auswahlprozess wurde detailliert in einem PRISMA-Flussdiagramm dokumentiert, das die Anzahl der identifizierten, gescreenten, für geeignet befundenen und schließlich eingeschlossenen Studien sowie die Gründe für Ausschlüsse in jeder Phase darstellt.

### *3.2.1.6 Qualitätssicherung*

Um die Qualität und Konsistenz des Auswahlprozesses zu gewährleisten, wurden folgende Maßnahmen ergriffen:

Ein standardisiertes Formular zur Datenextraktion wurde verwendet (siehe nächster Abschnitt). Bei Unsicherheiten bezüglich der Eignung einer Studie wurde diese zunächst eingeschlossen und im Volltext-Screening genauer geprüft. In Zweifelsfällen wurde Rücksprache mit dem betreuenden Dozenten gehalten.

### *3.2.1.7 Umgang mit Limitationen*

Es wird anerkannt, dass die Durchführung des Auswahlprozesses durch eine einzelne Reviewerin potenzielle Limitationen mit sich bringt, insbesondere hinsichtlich der Subjektivität der Entscheidungen. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde besonderer Wert auf eine transparente Dokumentation aller Entscheidungen gelegt. Zudem wurde eine Stichprobe von 10 % der ausgeschlossenen Studien nach einer Woche erneut geprüft, um die Konsistenz der Entscheidungen zu überprüfen.

Dieser strukturierte Auswahlprozess zielt darauf ab, eine systematische und nachvollziehbare Identifikation und Auswahl relevanter Studien zu gewährleisten, wobei gleichzeitig die Limitationen eines einzelnen Reviewers berücksichtigt werden.

### 3.2.2 Datenextraktionsformular

Für die systematische Erfassung der relevanten Informationen aus den eingeschlossenen Studien wurde folgendes Datenextraktionsformular entwickelt:

1. Studienidentifikation:
  - Autor(en)
  - Publikationsjahr
  - Titel der Studie
  - Zeitschrift
  - DOI oder PMID
2. Studiencharakteristika:
  - Studiendesign (z. B. RCT, prospektive Kohortenstudie, retrospektive Kohortenstudie)
  - Studienzeitraum
  - Studienort(e) (Land, Einzelzentrum/Multicenter)
  - Studienumgebung (z. B. Intensivstation, Notaufnahme, Allgemeinstation)
3. Charakteristika der Patient\*innen:
  - Stichprobengröße
  - Ein- und Ausschlusskriterien
  - Alter (Mittelwert/Median, Standardabweichung/Interquartilsabstand)
  - Geschlechterverteilung
  - Schweregrad der Sepsis (z. B. Sepsis, septischer Schock)
  - Relevante Komorbiditäten
  - Infektionsfokus (falls angegeben)
4. Biomarker-Informationen:
  - Name des/der untersuchten Biomarker(s)
  - Messzeitpunkte
  - Messmethode
  - Cut-off-Werte (falls verwendet)
5. Vergleichsinterventionen/-gruppen:
  - Art der Vergleichsintervention oder -gruppe (falls zutreffend)
  - Beschreibung der Standardversorgung
6. Outcomes:

- Primäre Endpunkte
  - Sekundäre Endpunkte
  - Definitionen der Endpunkte
  - Nachbeobachtungszeitraum
7. Hauptergebnisse:
- Diagnostische Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, AUC-ROC)
  - Prognostische Leistung (z. B. Hazard Ratios, Odds Ratios)
  - Korrelation mit Krankheits schwere oder Organversagen
  - Therapiesteuerung (falls untersucht)
8. Statistische Analyse:
- Verwendete statistische Methoden
  - Adjustierung für Confounder (falls durchgeführt)
9. Schlussfolgerungen der Autor\*innen:
- Hauptschlussfolgerungen
  - Von den Autor\*innen genannte Limitationen
10. Qualitätsbewertung:
- Verwendetes Bewertungsinstrument (z. B. QUADAS-2 für diagnostische Studien, Newcastle-Ottawa-Skala für Kohortenstudien)
  - Bewertungsergebnis
11. Anmerkungen des Reviewers:
- Potenzielle Bias
  - Besonderheiten oder Auffälligkeiten der Studie
  - Relevanz für die Forschungsfrage
12. Finanzierung und Interessenkonflikte:
- Finanzierungsquelle der Studie
  - Deklarierte Interessenkonflikte der Autor\*innen

Dieses umfassende Datenextraktionsformular wurde entwickelt, um alle relevanten Aspekte der eingeschlossenen Studien systematisch zu erfassen. Es ermöglicht eine strukturierte und einheitliche Datenextraktion, was die nachfolgende Analyse und Synthese der Evidenz erleichtert. Das Formular wird für jede eingeschlossene

Studie separat ausgefüllt, wobei nicht alle Felder für jede Studie relevant sein müssen. Bei der Extraktion wird besonderes Augenmerk auf die Vollständigkeit und Genauigkeit der erfassten Daten gelegt.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Studienauswahl und Charakteristika

Tabelle 1 Vergleich der Charakteristika der untersuchten Studien

Paper	Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis (Yang, 2018) PLoS ONE2018 · 79 Zitationen	Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: a meta-analysis of death-related pathways and prospective validation (Wang, 2020) BMC Medicine2020 · 72 Zitationen	Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis (Pregernig, 2019) Annals of Intensive Care2019 · 39 Zitationen	Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis-a systematic review (Xing, 2012) Critical Care2012 · 132 Zitationen	Angiotensin-1 and angiotensin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. (Ricciuto, 2011) Critical Care Medicine 2011 · 197 Zitationen	Endothelial Permeability and Hemostasis in Septic Shock: Results From the ProCESS Trial (Hou, 2017) Chest2017 · 82 Zitationen	Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review (Backes, 2012) Intensive Care Medicine2012 · 239 Zitationen	Elevated Syndecan-1 after Trauma and Risk of Sepsis: A Secondary Analysis of Patients from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial. (Wei, 2018) Journal of the American College of Surgeons2018 · 46 Zitationen
<b>Aufbau der Studie</b>	6 prospektive Beobachtungsstudien — 3 retrospektive Kohortenstudien aus prospektiv erhobenen Registern — 1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie — eine umfassende Literaturrecherche in PubMed, EMBASE und der Cochrane Library – Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien anhand der QUADAS-2-Checkliste zur	Meta-Analyse bestehender Studien zur Metabolomanalyse von Sepsispatient*innen — Prospektive Kohortenstudie zur Validierung der Ergebnisse der Meta-Analyse	Systematische Überprüfung und Meta-Analyse — Nur Beobachtungsstudien wurden einbezogen, randomisierte Studien wurden ausgeschlossen — Die Meta-Analyse schloss Studien ein, die Biomarkerkonzentrationen innerhalb von 24 Stunden nach der Sepsiseinweisung bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden lieferten — Das Risiko der Verzerrung	Systematische Überprüfung	Multizentrische Längsschnitt-Kohortenstudie — Beobachtungsstudie, nicht kontrolliert — prospektiv mit wiederholten Messungen im Zeitverlauf	Randomisierte kontrollierte Studie — Prospektiv — Standortübergreifend (Ableitungs- und Validierungskohorten) — Längsschnittlich (Blutproben bei Aufnahme, 6 Stunden und 24 Stunden gesammelt)	Systematische Überprüfung	Sekundäranalyse von Daten aus einer randomisierten Studie (PROPPR-Studie) — Multivariate Analyse zur Ermittlung von Faktoren, die mit erhöhten Synd-1-Werten und Sepsis in Verbindung stehen, unter Berücksichtigung von Behandlungsarm und Studienort

	Bewertung potenzieller Quellen von Verzerrungen		wurde mit dem Tool Quality in Prognosis Studies (QUIPS) bewertet					
<b>Merkmale der Patienten /Kohorten</b>	Erwachsene Patient*innen mit Sepsis (einschließlich schwerer Sepsis und septischem Schock) — Geografische Vielfalt: Europa, Ostasien, Nordwestafrika, Südamerika — Behandlung auf der Intensivstation, in der Notaufnahme oder im Krankenhaus — Sepsisursachen: pulmonal (58,6 %), abdominal (23,3 %), urinal (10,0 %), andere	Sepsis-Patient*innen — kritisch kranke Menschen auf Intensivstationen	erwachsene Patient*innen mit Sepsis	Patient*innen mit Sepsis	Patient*innen mit schwerer Sepsis — aufgenommen in Intensivstationen in Hamilton, Ontario, Kanada	erwachsene Patient*innen — mit septischem Schock diagnostiziert — Studie in den Vereinigten Staaten durchgeführt	Kritisch kranke Patient*innen mit Sepsis, SIRS und Bakteriämie — Alter ist ein relevanter Faktor (spezifische Altersspanne nicht angegeben)	Schwerverletzte Traumapatient*innen — überlebten mindestens 72 Stunden nach der Einlieferung ins Krankenhaus
<b>Anzahl der Teilnehmer*innen</b>	Teilnehmer*innen insgesamt: 1617 — Überlebende: 1037 — Nicht-Überlebende: 580	Meta-Analyse: 1287 Personen — Prospektive Kohortenstudie: 188 Sepsis-Patient*innen (134 Überlebende, 54 Nicht-Überlebende)	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Teilnehmer*innen insgesamt: 70 — Alter der Teilnehmer*innen: 25,3 ± 3,1 Jahre — Geschlecht der Teilnehmer*innen: 82 % männlich	Teilnehmer*innen insgesamt: 910 — Ableitungskohorte: 605 Teilnehmer*innen — Validierungskohorte: 305 Teilnehmer*innen	Nicht erwähnt	512 Teilnehmer*innen

<b>Biomarker</b>	Presepsin (löslicher CD14-Subtyp, sCD14-ST)	Aminosäurestoffwechsel -Aminosäurestoffwechsel – Mitochondrialer Stoffwechsel - Eicosanoide - Lysophospholipide	Angiopietin-1 (Ang-1) – Angiopietin-2 (Ang-2) - – High mobility group box 1 (HMGB1) – Löslicher Rezeptor für fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (sRAGE) – Löslicher auf myeloischen Zellen exprimierter Triggerrezeptor 1 (sTREM1) – Löslicher Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor (suPAR)	Mehrere von Endothelzellen (EC) stammende Moleküle – Von Endothelzellen stammende Moleküle	Angiopietin-1 – Angiopietin-2	Endothelpermeabilitäts-Biomarker: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase 1 (sFLT-1), Angiopietin 2 (Ang-2) – Hämostase-Biomarker: von Willebrand-Faktor (vWF), Thrombomodulin (TM), Gewebeplasminogenaktivator (tPA)	Der in dieser Studie untersuchte Biomarker ist suPAR (löslicher Plasminogenaktivator-Rezeptor vom Urokinase-Typ).	Serum Syndecan-1 (Synd-1)
<b>Methodik</b>	Systematische Überprüfung und Meta-Analyse der vorhandenen Literatur über den prognostischen Wert von Presepsin bei Sepsis – Einschlusskriterien: klinische Studien über Sepsis-Patient*innen, in denen der Presepsin-Spiegel bei Überlebenden im Vergleich zu Nicht-Überlebenden innerhalb von 24 Stunden nach der Diagnose gemessen wurde – Extrahierte Daten: Stu-	Systematische Überprüfung und Meta-Analyse bestehender Studien, die eine Metabolomanalyse von Blutproben von Sepsis-Patient*innen durchgeführt haben – Zu den Methoden der Meta-Analyse gehörten die Zusammenfassung von Effektgrößen (Fold Changes), die AU-ROC-Analyse und die Auszählung von Stoffwechselwegen – Durchführung einer prospektiven Kohorten-	Systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, PubMed, EMBASE und Cochrane Library nach relevanten Artikeln, die ab 1990 veröffentlicht wurden – Einbeziehung nur von Beobachtungsstudien mit erwachsenen Sepsispatient*innen, unter Ausschluss von randomisierten Studien – Metaanalyse, die nur Studien einschließt, die Biomarkerkonzentrationen innerhalb von 24 Stunden nach	Suche in der MEDLINE-Datenbank nach Veröffentlichungen mit dem Schlüsselwort „Sepsis“ und allen identifizierten endothelialen Biomarkern – Einbeziehung aller klinischen Studien, die Marker der Endothelzellenaktivierung bewerten, und Ausschluss von Studien, die andere Mediatoren der endothelialen Dysfunktion bewerten, oder von Studien über Patient*innen mit Malaria und febriler Neutropenie – Identifizierung von 61 Studien, die die	Multizentrische Längsschnitt-Kohortenstudie, die in 3 kanadischen Intensivstationen durchgeführt wurde – 70 Patient*innen mit schwerer Sepsis wurden innerhalb von 24 Stunden nach Erfüllung der Einschlusskriterien aufgenommen – Klinische Daten und Plasmaproben wurden bei der Aufnahme in die Intensivstation für alle 70 Patient*innen gesammelt – Plasmaproben	Prospektives Studiendesign – Messung von Biomarkern der endothelialen Permeabilität (VEGF, sFLT-1, Ang-2) und der Hämostase (vWF, TM, tPA) – Untersuchung von zwei Kohorten: eine Ableitungskohorte von 605 Patient*innen und eine Validierungskohorte von 305 Patient*innen – Patient*innen wurden nach dem Zufallsprinzip einer von drei Wiederbelebungsstrategien zugewiesen – Blutproben wurden bei Aufnahme, nach 6 Stunden und nach 24 Stunden entnommen – Analyse der Auswirkungen der Wiederbelebungsstrategien auf Biomarkerprofile und des Zusammenhangs zwischen	Systematische Literaturdurchsicht von PubMed-Studien – Identifizierung von 10 Originalstudien über kritisch kranke Patient*innen mit Sepsis, SIRS oder Bakteriämie – Bewertung des diagnostischen und prognostischen Werts der suPAR-Werte bei diesen Patient*innen im Vergleich zu anderen biologischen Markern	Sekundäranalyse der Daten aus der PROPPR-Studie – Einbeziehung von Patient*innen, die mindestens 72 Stunden nach der Aufnahme überlebten – Messung des Synd-1-Spiegels 4 Stunden nach der Aufnahme – Definition der Sepsis anhand vorher festgelegter Kriterien – Durchführung einer univariaten Analyse zur Ermittlung von Variablen, die mit Synd-1 und Sepsis in Zusammenhang stehen – Verwendung einer multivariaten logistischen Regressionsmodellierung,

	dienmerkmale, Patient*innen-Population, Presepsin-Spiegel — Bewertung der methodischen Qualität anhand von 4 Kriterien der QUADAS-2-Checkliste — Statistische Analyse: Modell mit zufälligen Effekten, Bewertung der Heterogenität, Berechnung der gepoolten standardisierten mittleren Differenz	studie zur Validierung der Ergebnisse der Meta-Analyse	Sepsiseinweisung sowohl für Überlebende als auch für Nicht-Überlebende lieferten — Bewertung des Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien unter Verwendung des Tools Quality in Prognosis Studies (QUIPS)	Einschlusskriterien erfüllen	wurden 1 Woche lang täglich und danach wöchentlich für eine Untergruppe von 43 Patient*innen gesammelt — Angiotensin-1- und Angiotensin-2-Spiegel wurden in Plasmaproben gemessen — Biomarker-Spiegel wurden mit den klinischen Ergebnissen verglichen, einschließlich 28-Tage-Sterblichkeit und Organfunktionsstörungen	Biomarkern und der 60-Tage-Krankenhausmortalität		um dem standortübergreifenden Charakter der PROPPR-Studie Rechnung zu tragen
<b>Abhängige Variablen</b>	Sterblichkeit oder Überlebensrate von Patient*innen mit Sepsis	Stoffwechsel-Biomarker im Blut von Sepsis-Nichtüberlebenden — Stoffwechselwege, die mit der Sepsis-Mortalität in Verbindung stehen — Sepsis-Mortalität oder Überlebensstatus	Die abhängige Variable in dieser Studie ist die Sterblichkeit bzw. das Überleben oder der Tod des Patient*innen.	Konzentrationen oder Vorhandensein von aus Endothelzellen stammenden Molekülen — Diagnose der Sepsis — Sterblichkeit — Schwere der Erkrankung — Fähigkeit der aus der EG stammenden Moleküle, als klinisch relevante Biomarker zu dienen (gemessen an Schwellenwerten und Receiver Operating Characteristics)	28-Tage-Sterblichkeit — Multiple Organ Dysfunction Score — Plasmaspiegel von Angiotensin-1 — Plasmaspiegel von Angiotensin-2 — Klinische Marker für Organdysfunktion — Molekulare Marker für die Aktivierung von Endothelzellen	Zirkulierende Marker für die Durchlässigkeit von Endothelzellen: Ang-2, sFLT-1, VEGF — Zirkulierende Marker der Hämostase: vWF, TM, tPA — 60-Tage-Sterblichkeit im Krankenhaus	Systemische suPAR-Konzentrationen — Prognostischer Wert von suPAR — Fähigkeit von suPAR, die Mortalitätsvorhersage zu verbessern, wenn es mit anderen Markern kombiniert wird — Korrelation zwischen suPAR-Konzentrationen und Markern für Organdysfunktion sowie Schweregrad-Scores	Die abhängige Variable in dieser Studie war die Entwicklung einer Sepsis.

<p><b>Wichtigste Ergebnisse</b></p>	<p>Die Presepsinwerte innerhalb der ersten 24 Stunden sind bei Nicht-Überlebenden signifikant höher als bei Überlebenden, was auf seinen prognostischen Wert für die Mortalität bei Sepsis hinweist. — Der prognostische Wert von Presepsin ist bei verschiedenen Schweregraden der Sepsis und in verschiedenen klinischen Situationen wie Intensivstation und Notaufnahme gleich. — Die Presepsinwerte am ersten Tag sind besonders nützlich für die Vorhersage der Krankenhaus- oder 30-Tage-Mortalität bei erwachsenen Sepsispatient*innen.</p>	<p>Todesrelevante Stoffwechselwege (DRMPs) einschließlich Aminosäuren, mitochondrialer Stoffwechsel, Eicosanoide und Lysophospholipide sind bei Sepsis-Nichtüberlebenden angereichert. — Die Vorhersage des Sepsis-Todes anhand von DRMPs zeigte eine hohe Genauigkeit mit einem AUROC von 0,81, ähnlich wie bei kombinierten Metabolit-Biomarkern. — Die DRMP-Analyse ist für die Vorhersage der Sepsis-Mortalität praktischer als einzelne Blutmetaboliten-Biomarker.</p>	<p>Ang-1, Ang-2 und suPAR liefern positive prognostische Informationen über die Sterblichkeit bei erwachsenen Patient*innen mit Sepsis. — Die Studie ergab signifikante Unterschiede in den Biomarkerkonzentrationen zwischen Nicht-Überlebenden und Überlebenden zu Beginn der Sepsis.</p>	<p>Endothelzellaktivierungsmarker sind positiv mit der Diagnose Sepsis korreliert. — Die Assoziationen mit der Sterblichkeit und dem Schweregrad der Erkrankung sind weniger konsistent. — Der klinische Nutzen dieser Biomarker ist durch mangelnde Standardisierung und Validierung eingeschränkt.</p>	<p>Niedrigere Angiotensin-1-Spiegel bei der Aufnahme sind mit einem erhöhten Sterberisiko bei schwerer Sepsis verbunden. — Überlebende haben höhere Angiotensin-1- und niedrigere Angiotensin-2-Spiegel als Nicht-Überlebende. — Ein kombinierter Biomarker-Score, der Angiotensin einschliefßt, ermöglicht eine genaue Unterscheidung zwischen tödlichen und nicht tödlichen Sepsisfällen.</p>	<p>Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Wiederbelebungsstrategien und den Biomarkerwerten bei Patient*innen mit septischem Schock. — Erhöhte Werte von Endothelzellen-Biomarkern für Permeabilität und Hämostase waren mit einer erhöhten Mortalität verbunden. — Der sFLT-1-Biomarker hatte einen hohen prädiktiven Wert für die Mortalitätsunterscheidung, ähnlich wie Laktat und SOFA-Score.</p>	<p>Systemische suPAR-Werte haben bei kritisch kranken Patient*innen mit Sepsis, SIRS oder Bakteriämie wenig diagnostischen Wert. — Die systemischen suPAR-Werte haben eine höhere prognostische Aussagekraft als andere üblicherweise verwendete biologische Marker bei diesen Patient*innen. — Die Vorhersage der Sterblichkeit durch andere biologische Marker oder Klassifizierungssysteme für den Schweregrad der Erkrankung verbessert sich, wenn sie mit suPAR kombiniert werden.</p>	<p>Erhöhte Syndecan-1-Werte kurz nach der Aufnahme sind mit einem erhöhten Sepsisrisiko bei schwer verletzten Traumapatienten verbunden. — Bei Patient*innen, die eine Sepsis entwickelten, waren die mittleren Syndecan-1-Werte signifikant höher als bei Patient*innen, die keine Sepsis entwickelten. — Erhöhte Syndecan-1-Werte, der Injury Severity Score und die Gesamtzahl der Bluttransfusionen sind signifikante Prädiktoren für das Sepsisrisiko.</p>
<p><b>Statistische Techniken</b></p>	<p>Metaanalyse unter Verwendung der Statistiksoftware R — Berechnung der Heterogenität unter Verwendung der I<sup>2</sup>-Statistik — Berechnung der gepoolten standardisierten mittleren Differenz (SMD)</p>	<p>Gepoolte x-fache Veränderungen — Fläche unter der Empfängerkennlinie (AUROC) — Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse</p>	<p>Meta-Analyse zur Berechnung der gepoolten mittleren Unterschiede und der 95 %-Konfidenzintervalle zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden — Narrative Synthese für Studien, die nicht in die</p>	<p>Korrelationsanalyse — Regressionsmodellierung — Analyse der ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic)</p>	<p>Analyse des relativen Risikos — Multiple logistische Regression — Lineare gemischte Modelle — Analyse der ROC-Kurve (Receiver operating characteristic)</p>	<p>Analyse der ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic), um die Fähigkeit der Biomarker zur Vorhersage der Sterblichkeit zu bewerten — Multivariable Analyse (wahrscheinliche Regressionsmodellierung), um die Assoziationen zwischen Biomarker und Sterblichkeit an potenzielle Störfaktoren wie</p>	<p>Vergleichende Analyse (z. B. Regression, ANOVA) zur Bewertung des diagnostischen und prognostischen Werts von suPAR im Vergleich zu anderen biologischen Mar-</p>	<p>Univariate Analyse — Multivariate logistische Regression mit gemischten Effekten</p>

	<p>und der 95 %-Konfidenzintervalle unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten – Signifikanzprüfung der gepoolten SMD unter Verwendung einer p-Wert-Schwelle von 0,05 – Untergruppenanalysen zur Untersuchung des prognostischen Werts von Presepsin in verschiedenen klinischen Umgebungen und bei unterschiedlichen Schweregraden der Sepsis – Bewertung der Publikationsverzerrung unter Verwendung des Egger-Tests und eines Funnel-Plots</p>		<p>Meta-Analyse einbezogen wurden – Verwendung des Instruments Quality in Prognosis Studies (QUIPS) zur Bewertung des Verzerrungsrisikos</p>		<p>und Berechnung der c-Statistik</p>	<p>Alter, Krebs und Begleiterkrankungen anzupassen</p>	<p>kern und Schweregrad-Scores – Korrelationsanalyse zur Untersuchung des Verhältnisses zwischen suPAR-Werten und anderen klinischen Messgrößen – Regressionsanalyse oder ANOVA zur Untersuchung, wie Faktoren wie Testtyp, Alter der Patient*innen und Grunderkrankung die suPAR-Werte beeinflussen</p>	
<b>Beschränkungen</b>	<p>Einige Studien waren retrospektiv, was zu Selektionsverzerrungen führen kann – Die Autor*innen waren nicht in der Lage, zusätzliche Daten aus den Originalstudien zu erhalten, so dass sich die Meta-Analyse auf veröffentlichte Daten beschränkte – Es könnte eine</p>	<p>Die Meta-Analyse ergab eine begrenzte Überschneidung der gemeldeten Metabolit-Biomarker in den verschiedenen Studien, was auf einen Mangel an Konsistenz bei den ermittelten spezifischen Biomarkern schließen lässt. – In der Zusammenfassung werden</p>	<p>Einige Studien wurden nicht in die quantitative Meta-Analyse einbezogen und nur narrativ zusammengefasst. – Das Risiko einer Verzerrung wurde bewertet, aber aus der Zusammenfassung geht nicht hervor, ob in den einbezogenen Studien sig-</p>	<p>Uneinheitliche Korrelationen zwischen endothelialen Biomarkern und klinisch wichtigen Ergebnissen wie der Sterblichkeit – Notwendigkeit weiterer groß angelegter prospektiver Studien, um den klinischen Nutzen dieser Biomarker zu bestimmen</p>	<p>Kleine Stichprobengröße von 70 Patient*innen – Beschränkung auf nur zwei Biomarker (Angiopietin-1 und Angiopietin-2) – Durchführung an einem einzigen geografischen Standort (Hamilton, Ontario, Kanada), was die</p>	<p>Die Studie umfasste nur eine Teilmenge der gesamten ProCESS- Studienteilnehmer*innen, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse einschränken könnte. – In der Studie wurden andere potenzielle Ergebnisse oder Faktoren, die mit den Biomarkern in Verbindung stehen könnten, nicht bewertet, was die Reichweite der Ergebnisse einschränken könnte. – Das Fehlen eines</p>	<p>suPAR hat einen geringen diagnostischen Wert für Sepsis – suPAR sollte in Kombination mit anderen Markern und Klassifizierungssystemen für die Prognose verwendet werden, da es allein möglicherweise nicht ausreichend ist</p>	<p>In die Studie wurden nur Patient*innen einbezogen, die mindestens 72 Stunden nach der Einlieferung überlebten, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf alle Traumapatient*innen einschränken könnte. – Die in der Studie verwendete Definition von Sepsis könnte eine Einschränkung darstellen, da es immer wieder</p>

	Publikationsverzerrung zu Lasten kleinerer oder nicht positiver Studien bestehen -- Zur Verallgemeinerung der Ergebnisse wären mehr prospektive Studien und Zugang zu Originaldaten erforderlich	keine Einschränkungen der prospektiven Validierungsstudie erwähnt, was darauf schließen lässt, dass sie gut konzipiert und durchgeführt wurde.	nifikante Verzerrungen festgestellt wurden.		Verallgemeinerbarkeit einschränken könnte	signifikanten Zusammenhangs zwischen der Behandlungsstrategie und den Biomarkerwerten könnte eine Einschränkung darstellen, da dies darauf hindeutet, dass die Studie möglicherweise nicht ausreichend leistungsfähig war, um solche Unterschiede aufzudecken.		Debatten über die beste Art der Sepsisdiagnose gibt. -- Die Zusammenfassung enthält keine Einzelheiten zur multivariablen Analyse, wie z. B. die einbezogenen spezifischen Variablen oder die Stärke der Assoziationen, was eine Einschränkung für das vollständige Verständnis der Ergebnisse der Studie darstellen könnte.
<b>Künftige Forschung</b>	Weitere Studien zur Festlegung des optimalen Cut-off-Punkts für Presepsin, besserer Zugang zu Originaldaten, mehr prospektive konsekutive Studien und weitere kontrollierte Forschung für einheitliche klinische Informationen.	Nicht erwähnt	Die Weiterentwicklung standardisierter Assays und die Bewertung ihrer Leistung, wenn sie in Panels mit anderen Biomarkern enthalten sind.	Weitere groß angelegte prospektive klinische Studien zur Bestimmung des klinischen Nutzens von Biomarkern für die endotheliale Aktivierung bei Sepsis.	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt

#### 4.1.1 Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Die gesammelten Arbeiten untersuchen verschiedene Biomarker zur Vorhersage der Sterblichkeit bei Sepsis-Patient\*innen, wobei sich jede auf unterschiedliche Biomarker und Methoden konzentriert.

Yang (2018) führte eine Metaanalyse durch, um den prognostischen Wert von Presepsin bei Sepsis zu bewerten. Die Studie umfasste 10 Studien mit 1617 Patient\*innen und ergab, dass die Presepsin-Werte innerhalb der ersten 24 Stunden bei Nichtüberlebenden im Vergleich zu Überlebenden signifikant höher waren, mit einer gepoolten standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von 0,92 (95 % KI: 0,62–1,22). Die Studie wies eine erhebliche Heterogenität ( $I^2 = 79$  %) auf und räumte Einschränkungen wie eine mögliche Selektions- und Publikationsverzerrung ein. Trotz dieser Einschränkungen liefert die Studie solide Belege für Presepsin als wertvollen Biomarker für die Vorhersage der Sterblichkeit bei Sepsis (Yang, 2018).

Wang (2020) konzentrierte sich auf Metabolit-Biomarker im Blut zur Vorhersage der Sepsis-Mortalität. Die Metaanalyse umfasste 21 Kohorten mit 1287 Personen und identifizierte mehrere todesbezogene Stoffwechselwege (Death-related Metabolic Pathways – DRMPs). Die gepoolte Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUROC) für DRMPs betrug 0,81, was auf einen guten Vorhersagewert hinweist. Eine prospektive Kohortenstudie bestätigte diese Ergebnisse mit einem AUROC von 0,88. Die Stärke der Studie liegt in der großen Stichprobengröße und der prospektiven Validierung, aber die begrenzte Überschneidung der berichteten Metabolit-Biomarker zwischen den Studien deutet auf eine Variabilität der metabolomischen Methoden hin (Wang, 2020).

Pregernig (2019) bewertete sechs Biomarker: Angiopoietin-1 (Ang-1), Angiopoietin-2 (Ang-2), High Mobility Group Box 1 (HMGB1), löslicher Rezeptor für fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (soluble Receptor for Advanced Glycation End Products – sRAGE), löslicher Triggerrezeptor, der auf myeloischen Zellen 1 (sTREM1) exprimiert wird, und löslicher Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (Soluble urokinase plasminogen activator receptor – suPAR). Die Metaanalyse umfasste 28 Studien und ergab signifikante Unterschiede in den Biomarker-Spiegeln zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden, wobei Ang-1 und suPAR am vielversprechendsten waren. Die Studie verwendete das „Quality in Prognosis Studies“ (QUIPS)-Tool, um das Risiko von Verzerrungen zu bewerten und die methodische Genauigkeit zu erhöhen (Pregernig, 2019).

Xing (2012) untersuchte Biomarker der endothelialen Aktivierung bei Sepsis. Die Studie fand positive Korrelationen zwischen mehreren endothelialen Molekülen und

der Sepsis-Diagnose, aber die Ergebnisse waren weniger konsistent für die Vorhersage der Sterblichkeit. Der Mangel an Standardisierung und Validierung der Tests schränkte den klinischen Nutzen dieser Biomarker ein. Die umfassende Überprüfung von 61 Studien durch die Studie bietet einen breiten Überblick, unterstreicht aber die Notwendigkeit weiterer Forschung, um die klinische Relevanz zu ermitteln (Xing, 2012).

Ricciuto (2011) untersuchte Angiopietin-1 und Angiopietin-2 als Biomarker bei schwerer Sepsis. Die Studie ergab, dass niedrigere Ang-1-Werte bei der Aufnahme mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden waren und sowohl Ang-1- als auch Ang-2-Werte, die seriell gemessen wurden, mit der 28-Tage-Sterblichkeit korrelierten. Die Stärke der Studie liegt in ihrem multizentrischen Design und der Längsschnitt-Nachbeobachtung, aber die relativ geringe Stichprobengröße (70 Patient\*innen) schränkt ihre Verallgemeinerbarkeit ein (Ricciuto, 2011).

Hou (2017) untersuchte Biomarker der endothelialen Permeabilität und Hämostase bei septischem Schock. Erhöhte Werte von Ang-2, sFLT-1, vWF, TM und tPA waren mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden, während die VEGF-Werte bei Nichtüberlebenden niedriger waren. Die Studie fand keine Beziehung zwischen verschiedenen Wiederbelebungsstrategien und Biomarkerprofilen. Die große Stichprobengröße (605 Teilnehmer\*innen) und das prospektive Design stärken die Studie, aber der fehlende Zusammenhang mit Wiederbelebungsstrategien schränkt ihre klinische Anwendbarkeit ein (Hou, 2017).

Backes (2012) untersuchte die Nützlichkeit von suPAR bei schwerkranken Patient\*innen mit Sepsis. Die Studie kam zu dem Schluss, dass suPAR im Vergleich zu anderen Biomarkern einen begrenzten diagnostischen Wert, aber eine überlegene prognostische Aussagekraft hat. Die Überprüfung umfasste 10 Originalstudien und hob den Bedarf an standardisierten Tests hervor. Der Fokus der Studie auf schwerkranke Patient\*innen liefert relevante Erkenntnisse, aber die geringe Anzahl der einbezogenen Studien schränkt die Belastbarkeit der Schlussfolgerungen ein (Backes, 2012).

Wei (2018) analysierte die Syndecan-1 (Synd-1)-Spiegel bei Traumapatient\*innen und deren Zusammenhang mit Sepsis. Erhöhte Synd-1-Spiegel kurz nach der Aufnahme waren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden, eine Sepsis zu entwickeln. Die Stärke der Studie liegt in der großen Stichprobe (512 Patient\*innen) und der soliden statistischen Analyse, aber ihr Fokus auf Traumapatient\*innen schränkt ihre Anwendbarkeit auf die breitere Sepsis-Population ein (Wei, 2018). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studien gemeinsam das Potenzial verschiedener Biomarker – Presepsin, Metabolit-Biomarker, Ang-1, Ang-2, suPAR und Synd-1

– für die Vorhersage der Sterblichkeit bei Sepsis-Patient\*innen aufzeigen. Jeder Biomarker hat sich in unterschiedlichen Kontexten als vielversprechend erwiesen, wobei Presepsin, Ang-1, Ang-2 und suPAR aufgrund ihres prognostischen Werts besonders hervorzuheben sind. Der klinische Nutzen dieser Biomarker wird jedoch häufig durch Faktoren wie die Standardisierung und Validierung von Tests sowie die Notwendigkeit weiterer Forschung zur Festlegung optimaler Grenzwerte und deren Integration in die klinische Praxis eingeschränkt. Die Qualität der Evidenz variiert, wobei einige Studien solide Metaanalysen und prospektive Validierungen liefern, während andere durch kleine Stichproben und potenzielle Verzerrungen eingeschränkt sind.

## **4.2 Synthese der Evidenz zu einzelnen Biomarkern**

Die überprüften Publikationen bieten eine umfassende Zusammenfassung der prognostischen Aussagekraft sowohl etablierter als auch neuer Biomarker bei Sepsis.

### **4.2.1 Presepsin**

Yang (2018) führte eine Metaanalyse von 10 Studien mit 1617 Patient\*innen durch und stellte fest, dass die Presepsin-Werte innerhalb der ersten 24 Stunden bei Nichtüberlebenden im Vergleich zu Überlebenden signifikant höher waren. Die gepoolte standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrug 0,92 (95 % KI: 0,62–1,22), was auf das Potenzial von Presepsin als prognostischer Biomarker für die Sepsis-Mortalität hinweist.

### **4.2.2 Metabolische Biomarker**

Wang (2020) identifizierte mehrere todesbezogene Stoffwechselwege (DRMPs) wie Aminosäuren, mitochondrialen Stoffwechsel, Eicosanoide und Lysophospholipide. Die gepoolte Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (Area under the Receiver Operating characteristic Curve – AUROC) für DRMPs betrug 0,81, und eine prospektive Kohortenstudie bestätigte diese Ergebnisse mit einer AUROC von 0,88, was einen guten Vorhersagewert für die Sepsis-Mortalität belegt.

#### **4.2.3 Angiopoietin-1 (Ang-1) und Angiopoietin-2 (Ang-2):**

Pregernig (2019) stellte fest, dass die Ang-1- und Ang-2-Spiegel bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden signifikant unterschiedlich waren, wobei Ang-1 einen mittleren Unterschied von  $-2,9$  ng/ml und Ang-2 einen mittleren Unterschied von  $4,9$  ng/ml aufwies. Diese Biomarker wurden aufgrund ihres prognostischen Werts bei Sepsis hervorgehoben.

Ricciuto (2011) stellte außerdem fest, dass niedrigere Ang-1-Werte bei der Aufnahme mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden waren und dass sowohl die Ang-1- als auch die Ang-2-Werte, die seriell gemessen wurden, mit der 28-Tage-Sterblichkeit korrelierten, was auf ihren Nutzen bei der Vorhersage von Sepsis-Ergebnissen hindeutet.

#### **4.2.4 High Mobility Group Box 1 (HMGB1), löslicher Rezeptor für fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (sRAGE), löslicher Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 (sTREM1) und löslicher Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (suPAR):**

Pregernig (2019) berichtete über signifikante Unterschiede bei diesen Biomarkern zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden, wobei HMGB1 einen mittleren Unterschied von  $1,2$  ng/ml, sRAGE  $1003$  pg/ml, sTREM-1  $87$  pg/ml und suPAR  $5,2$  ng/ml aufwies. Insbesondere suPAR wurde für seine starke prognostische Aussagekraft bekannt.

#### **4.2.5 Endotheliale Aktivierungsmarker**

Xing (2012) untersuchte mehrere endotheliale Moleküle und fand positive Korrelationen mit der Sepsis-Diagnose und in unterschiedlichem Maße mit der Sterblichkeit. Der klinische Nutzen dieser Marker wurde jedoch durch die fehlende Standardisierung und Validierung der Tests eingeschränkt.

Hou (2017) stellte fest, dass erhöhte Werte von Ang-2, sFLT-1, vWF, TM und tPA mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden waren, während die VEGF-Werte bei Nichtüberlebenden niedriger waren. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von endothelialen Biomarkern für die Vorhersage von Sepsis-Ergebnissen.

#### **4.2.6 Syndecan-1 (Synd-1):**

Wei (2018) stellte fest, dass erhöhte Synd-1-Werte kurz nach der Aufnahme mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Sepsis bei Traumapatient\*innen verbunden waren, was auf sein Potenzial als prognostischer Biomarker hindeutet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Evidenzsynthese aus diesen Veröffentlichungen die prognostische Aussagekraft mehrerer etablierter und neuer Biomarker bei Sepsis hervorhebt. Presepsin, Ang-1, Ang-2, suPAR und verschiedene Metabolit-Biomarker haben ein erhebliches Potenzial für die Vorhersage der Sepsis-Mortalität gezeigt. Der klinische Nutzen dieser Biomarker wird jedoch häufig durch Faktoren wie die Standardisierung und Validierung von Tests sowie die Notwendigkeit weiterer Forschung zur Festlegung optimaler Grenzwerte und deren Integration in die klinische Praxis eingeschränkt.

### **4.3 Prädiktiver Wert der Biomarker**

#### **4.3.1 Presepsin**

Yang (2018) stellte fest, dass die Presepsin-Werte innerhalb der ersten 24 Stunden bei Nicht-Überlebenden im Vergleich zu Überlebenden signifikant höher waren, mit einer gepoolten standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von 0,92 (95 % KI: 0,62–1,22). Dies deutet darauf hin, dass höhere Presepsin-Werte mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Sepsis-Patient\*innen verbunden sind. In der Studie wurde auch festgestellt, dass dieses Muster bei verschiedenen Schweregraden der Sepsis und in verschiedenen klinischen Umgebungen konsistent war, was darauf hindeutet, dass Presepsin ein zuverlässiger prognostischer Biomarker für die Sepsis-Mortalität ist.

#### **4.3.2 Metaboliten-Biomarker**

Wang (2020) identifizierte mehrere todesbezogene Stoffwechselwege (DRMPs) wie Aminosäuren, mitochondrialen Stoffwechsel, Eicosanoide und Lysophospholipide. Die gepoolte Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUROC) für DRMPs betrug 0,81, was auf einen guten Vorhersagewert hinweist. Eine prospektive Kohortenstudie bestätigte diese Ergebnisse mit einem AUROC von 0,88 und zeigte eine hohe Sensitivität (80,4 %) und Spezifität (78,8 %) für die Vorhersage des Sepsis-Todes. Dies deutet darauf hin, dass Metabolit-Biomarker, insbesondere solche, die an DRMPs beteiligt sind, ein starkes prognostisches Potenzial haben.

### **4.3.3 Angiotensin-1 (Ang-1) und Angiotensin-2 (Ang-2)**

Pregernig (2019) berichtete, dass die Ang-1- und Ang-2-Spiegel bei Überlebenden und Nichtüberlebenden signifikant unterschiedlich waren, wobei Ang-1 einen mittleren Unterschied von -2,9 ng/ml und Ang-2 einen mittleren Unterschied von 4,9 ng/ml aufwies. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass niedrigere Ang-1- und höhere Ang-2-Spiegel mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Sepsis-Patient\*innen verbunden sind.

Ricciuto (2011) fand heraus, dass niedrigere Ang-1-Spiegel bei der Aufnahme mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden waren und sowohl Ang-1- als auch Ang-2-Spiegel, die seriell gemessen wurden, mit der 28-Tage-Sterblichkeit korrelierten. Überlebende hatten im Vergleich zu Nicht-Überlebenden höhere Ang-1-Spitzenwerte und niedrigere Ang-2-Tiefstwerte, was darauf hindeutet, dass diese Biomarker die Ergebnisse einer Sepsis effektiv vorhersagen können.

### **4.3.4 HMGB1, sRAGE, sTREM1 und suPAR**

Pregernig (2019) fand signifikante Unterschiede bei diesen Biomarkern zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden, wobei HMGB1 einen mittleren Unterschied von 1,2 ng/ml, sRAGE 1003 pg/ml, sTREM-1 87 pg/ml und suPAR 5,2 ng/ml. Insbesondere suPAR wurde für seine starke prognostische Aussagekraft bekannt, was darauf hindeutet, dass höhere Werte dieser Biomarker mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Sepsis-Patient\*innen verbunden sind.

### **4.3.5 Endotheliale Aktivierungsmarker:**

Xing (2012) untersuchte mehrere endotheliale Moleküle und fand positive Korrelationen mit der Sepsis-Diagnose und, in unterschiedlichem Maße, mit der Sterblichkeit. Aufgrund der fehlenden Standardisierung und Validierung der Tests war ihr klinischer Nutzen jedoch begrenzt.

Hou (2017) stellte fest, dass erhöhte Werte von Ang-2, sFLT-1, vWF, TM und tPA mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden waren, während die VEGF-Werte bei Nichtüberlebenden niedriger waren. Die Studie hob hervor, dass diese endotheliale Biomarker einen signifikanten prädiktiven Wert für die Sepsis-Mortalität haben.

#### **4.3.6 Syndecan-1 (Synd-1)**

Wei (2018) fand heraus, dass erhöhte Synd-1-Werte kurz nach der Aufnahme mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Sepsis bei Traumapatient\*innen verbunden waren. Die mittleren Synd-1-Werte waren bei Patient\*innen, die eine Sepsis entwickelten, signifikant höher als bei Patient\*innen, die keine Sepsis entwickelten, was darauf hindeutet, dass Synd-1 ein wertvoller prognostischer Biomarker für Sepsis ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Vorhersagewert der untersuchten Biomarker unterschiedlich ist, aber mehrere haben ein erhebliches Potenzial für die Vorhersage der Sepsis-Mortalität gezeigt. Presepsin, Metabolit-Biomarker, Ang-1, Ang-2, suPAR und Synd-1 haben starke Zusammenhänge mit Sepsis-Ergebnissen gezeigt, was auf ihre Nützlichkeit als Prognoseinstrumente hinweist. Die klinische Anwendung dieser Biomarker kann jedoch durch Faktoren wie die Standardisierung von Tests und die Notwendigkeit einer weiteren Validierung eingeschränkt sein.

## **5 Schlussfolgerungen**

### **5.1 Zusammenfassung der Haupterkenntnisse**

Diese Metaanalyse von Biomarkern bei Sepsis zeigt mehrere vielversprechende prognostische Indikatoren auf. Die Presepsin-Werte innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme waren bei Nichtüberlebenden im Vergleich zu Überlebenden signifikant höher (Yang et al., 2018). Stoffwechselwege im Zusammenhang mit Aminosäuren, dem mitochondrialen Stoffwechsel, Eicosanoiden und Lysophospholipiden zeigten einen prädiktiven Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 und suPAR lieferten nützliche prognostische Informationen (Pregernig et al., 2019). Niedrigere Angiopoietin-1- und höhere Angiopoietin-2-Spiegel waren mit einer erhöhten Sterblichkeit und Organfunktionsstörung verbunden (Ricciuto et al., 2011; P. Hou et al., 2017). Die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase 1 (sFLT-1) zeigte eine hohe Mortalitätsunterscheidung, vergleichbar mit Laktat- und SOFA-Werten (Hou et al., 2017). Erhöhte Syndecan-1-Spiegel waren mit einer nachfolgenden Sepsisentwicklung bei Traumapatient\*innen verbunden (Shuyan Wei et al., 2018). Diese Biomarker sind zwar vielversprechend, für die klinische Umsetzung sind jedoch weitere Standardisierungen und Validierungen erforderlich (Xing et al., 2012; Backes et al., 2012).

### **5.2 Klinische Implikationen**

Die Integration dieser Biomarker in die klinische Praxis könnte die Früherkennung und Risikostratifizierung von Sepsis-Patient\*innen erheblich verbessern. Durch die Verwendung von Biomarkern wie Presepsin, Metabolit-Biomarkern, Ang-1, Ang-2, suPAR und Synd-1 können Ärzt\*innen die Behandlungsergebnisse besser vorher-sagen und Behandlungsstrategien zur Verbesserung der Überlebensraten anpassen. Die klinische Anwendung dieser Biomarker erfordert jedoch standardisierte Tests, eine weitere Validierung und die Festlegung optimaler Grenzwerte, um ihre Zuverlässigkeit und Wirksamkeit in verschiedenen klinischen Umgebungen sicherzustellen.

### **5.3 Forschungsausblick und zukünftige Richtungen**

Die allgemeine Forschungsaussage dieser Studien unterstreicht die Bedeutung einer weiteren Validierung und Standardisierung von Sepsis-Biomarkern. Die zukünftige Forschung sollte sich auf Folgendes konzentrieren:

- Durchführung größerer, multizentrischer, prospektiver Studien zur Validierung des prognostischen Werts von Biomarkern wie Presepsin, Metabolit-Biomarkern, Ang-1, Ang-2, suPAR und Synd-1.
- Entwicklung standardisierter Assays und Festlegung optimaler Grenzwerte für diese Biomarker, um ihre Zuverlässigkeit und ihren klinischen Nutzen sicherzustellen.
- Untersuchung der Integration mehrerer Biomarker in Panels zur Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit und als Orientierungshilfe für therapeutische Interventionen.
- Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen von Biomarker-Assoziationen mit Sepsis-Ergebnissen, um ihre Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis besser zu verstehen.
- Bewertung des Potenzials der Kombination von Biomarkern mit anderen klinischen Parametern und Systemen zur Klassifizierung des Schweregrads von Krankheiten, um die Risikostratifizierung und das Patient\*innenmanagement zu verbessern.

Durch die Berücksichtigung dieser Forschungsrichtungen können zukünftige Studien die frühzeitige Identifizierung und Risikostratifizierung von Sepsis-Patient\*innen verbessern, was letztlich zu besseren Ergebnissen bei Patient\*innen führt und effektivere Behandlungsstrategien ermöglicht.

## **6 Zusammenfassung und Ausblick**

Die rasante Entwicklung in der Biomarker-Forschung für Sepsis hat in den letzten Jahren zu bedeutenden Fortschritten in der Diagnostik, Prognostik und personalisierten Behandlung geführt. Die Integration von Multi-Omics-Ansätzen, künstlicher Intelligenz und neuen molekularen Erkenntnissen eröffnet vielversprechende Möglichkeiten für eine präzisere und frühzeitigere Erkennung sowie eine verbesserte Vorhersage des Krankheitsverlaufs. Trotz dieser Fortschritte bleiben erhebliche Herausforderungen bestehen, insbesondere hinsichtlich der klinischen Implementierung und Standardisierung neuer Biomarker-basierter Strategien. Der folgende Ausblick beleuchtet die wichtigsten Trends und zukünftigen Forschungsrichtungen, die das Potenzial haben, die Sepsisversorgung grundlegend zu verändern und die Patient\*innenoutcomes signifikant zu verbessern.

### **6.1 Multi-Omics-Ansätze**

Es hat eine bemerkenswerte Verlagerung hin zur Integration mehrerer Omics-Technologien gegeben, darunter Genomik, Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik. Dieser Multi-Omics-Ansatz hat es Forschern ermöglicht, neue Biomarker zu identifizieren und tiefere Einblicke in die komplexe Pathophysiologie der Sepsis zu gewinnen. So nutzten (Davenport, 2016) die genomweite Transkriptomik, um spezifische Sepsis-Reaktionssignaturen zu identifizieren und ebneten damit den Weg für stärker personalisierte Prognoseinstrumente.

### **6.2 Maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz**

Die Anwendung fortschrittlicher Berechnungsmethoden hat die Analyse und Interpretation von Biomarker-Daten erheblich verbessert. Algorithmen für maschinelles Lernen wurden eingesetzt, um genauere Vorhersagemodelle zu entwickeln, die mehrere Biomarker und klinische Variablen integrieren können. So entwickelten beispielsweise (Nemati, 2018) ein KI-basiertes System, das den Beginn einer Sepsis bis zu 12 Stunden vor der klinischen Erkennung vorhersagen konnte.

### **6.3 Entdeckung neuer Biomarker**

Während traditionelle Biomarker wie C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) weiterhin wichtig sind, hat die Forschung mehrere vielversprechende neue Biomarker identifiziert. Dazu gehören Presepsin, mid-regionales Pro-Adrenomedul-

lin (MR-proADM) und löslicher Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (suPAR). Eine Studie (Mearrelli, 2018) zeigte, dass MR-proADM bei der Vorhersage der Kurzzeitmortalität bei Sepsis-Patient\*innen herkömmliche Biomarker übertraf.

#### **6.4 Schwerpunkt auf Markern für endotheliale Dysfunktion**

Die Anerkennung der entscheidenden Rolle der endothelialen Dysfunktion in der Pathophysiologie der Sepsis hat zu einer verstärkten Konzentration auf verwandte Biomarker geführt. Angiopoietin-2 und lösliches Thrombomodulin haben sich bei der Vorhersage von Organfunktionsstörungen und Mortalität bei Sepsis als vielversprechend erwiesen. (Mikacenic, 2015) stellten fest, dass erhöhte Angiopoietin-2-Spiegel mit einer erhöhten Mortalität und einer verlängerten mechanischen Beatmung bei Sepsis-induziertem ARDS verbunden waren.

#### **6.5 Biomarker-Panels und kombinatorische Ansätze**

Es wird zunehmend anerkannt, dass kein einzelner Biomarker die Komplexität der Sepsis erfassen kann. Daher haben Forscher Biomarker-Panels entwickelt und validiert. Die Studie von (Herzum, 2008) zeigte, dass eine Kombination aus PCT, IL-6 und Lipopolysaccharid-bindendem Protein im Vergleich zu einem einzelnen Marker allein eine überlegene prognostische Genauigkeit bietet.

#### **6.6 Personalisierte Medizin und Host-Response-Profiling**

Die Heterogenität der Sepsis hat zu Bemühungen um stärker personalisierte Ansätze geführt. Forscher untersuchen, wie individuelle genetische Variationen und Wirtsreaktionsmuster die Leistung von Biomarkern beeinflussen können. Das Konsortium „Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis (MARS)“ steht bei diesem Ansatz an vorderster Front und hat verschiedene Wirtsreaktions-Endotypen mit unterschiedlichen klinischen Ergebnissen identifiziert (Scicluna, 2017).

#### **6.7 Point-of-Care-Tests**

Fortschritte in der Technologie haben die Entwicklung schneller Biomarker-Tests am Krankenbett ermöglicht. Diese Point-of-Care-Tests ermöglichen eine schnellere Entscheidungsfindung in der Intensivpflege. So hat beispielsweise die Entwicklung eines schnellen PCT-Tests durch (Kutz, 2015) zeitnahe Entscheidungen im Bereich Antibiotika-Stewardship ermöglicht.

## 6.8 Fokus auf organspezifische Biomarker

Angesichts der Tatsache, dass Sepsis mehrere Organe betreffen kann, besteht ein zunehmendes Interesse an organspezifischen Biomarkern. Neutrophile Gelatinase-assoziierte Lipocaline (NGAL) für akute Nierenverletzungen und hochsensitives Troponin für Myokarddysfunktionen sind Beispiele für diesen Trend. (Mebazaa, 2018) wiesen den prognostischen Wert kardialer Biomarker bei Sepsis-Patient\*innen ohne primäre Herzerkrankungen nach.

## 6.9 Langzeitergebnisse und Post-Sepsis-Syndrom

In jüngster Zeit hat sich die Forschung auf die Langzeitfolgen und das neu anerkannte Post-Sepsis-Syndrom ausgeweitet. Biomarker, die langfristige kognitive Beeinträchtigungen, funktionelle Behinderungen oder wiederkehrende Infektionen vorhersagen können, werden aktiv untersucht. (Mostel, 2019) führten eine systematische Überprüfung von Biomarkern durch, die mit langfristigen kognitiven Beeinträchtigungen bei Sepsis-Überlebenden in Verbindung stehen, und identifizierten mehrere vielversprechende Kandidaten, darunter S100 $\beta$ , neuronenspezifische Enolase und verschiedene Entzündungsmarker.

## 6.10 Integration in klinische Scores

Es gibt einen wachsenden Trend zur Integration von Biomarker-Daten in etablierte klinische Scores, um die Prognosegenauigkeit zu verbessern. Die Kombination von Biomarkern mit Scores wie (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) hat eine verbesserte Vorhersageleistung gezeigt. (Andaluz-Ojeda, 2017) zeigten, dass die Kombination von MR-proADM mit dem SOFA-Score die Mortalitätsprognose bei Sepsis-Patient\*innen signifikant verbesserte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Biomarkerforschung im Bereich der Sepsisprognose in den letzten fünf Jahren hin zu stärker integrativen, personalisierten und technologisch fortschrittlichen Ansätzen entwickelt hat. Diese Entwicklungen sind zwar vielversprechend für die Verbesserung der Sepsisergebnisse, unterstreichen aber auch die Notwendigkeit groß angelegter Validierungsstudien und einer sorgfältigen Abwägung der klinischen Anwendbarkeit und Kosteneffizienz.

## Literaturverzeichnis

- Agyeman, P. K., Schlapbach, L. J., Giannoni, E., Stocker, M., Posfay-Barbe, K. M., Heininger, U., Schindler, M., Korten, I., Konetzny, G. & Niederer-Loher, A. (2017). Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *The lancet child & adolescent health*, 1(2), 124–133.
- Ait-Oufella, H., Lemoine, S., Boelle, P. Y., Galbois, A., Baudel, J. L., Lemant, J., Joffre, J., Margetis, D., Guidet, B., Maury, E. & Offenstadt, G. (2011). Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*, 37(5), 801–807.
- Ait-Oufella, H., Maury, E., Lehoux, S., Guidet, B. & Offenstadt, G. (2010). The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med*, 36(8), 1286–1298.
- Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D, Dargent A, Zarca E, Andrés C, Nogales L, Eiros JM, Tamayo E, Gandía F, Bermejo-Martín JF, Charles PE (2017). Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):15.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
- Angus, D. C. & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369(9), 840–851.
- Antonucci, E., Fiaccadori, E., Donadello, K., Taccone, F. S., Franchi, F. & Scolletta, S. (2014). Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*, 29(4), 500–511.
- Arulkumaran, N., Deutschman, C. S., Pinsky, M. R., Zuckerbraun, B., Schumacker, P. T., Gomez, H., Gomez, A., Murray, P. & Kellum, J. A. (2016). MITOCHONDRIAL FUNCTION IN SEPSIS. *Shock*, 45(3), 271–281.
- Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2012 Sep;38(9):1418-28.
- Baelani, I., Jochberger, S., Laimer, T., Otieno, D., Kabutu, J., Wilson, I., Baker, T. & Dünser, M. W. (2011). Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care*, 15(1), R10.
- Bateman, R. M., Jagger, J. E., Sharpe, M. D., Ellsworth, M. L., Mehta, S. & Ellis, C. G. (2001). Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280(6), H2848–2856.
- Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J. & Adam, D. (2020). Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 24(1), 239.
- Bellomo, R., Kellum, J. A., Ronco, C., Wald, R., Martensson, J., Maiden, M., Bagshaw, S. M., Glassford, N. J., Lankadeva, Y., Vaara, S. T. & Schneider, A. (2017). Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*, 43(6), 816–828.
- Beutler, B. & Cerami, A. (1989). The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol*, 7, 625–655.

- Boomer, J. S., To, K., Chang, K. C., Takasu, O., Osborne, D. F., Walton, A. H., Bricker, T. L., Jarman, S. D., 2nd, Kreisel, D., Krupnick, A. S., Srivastava, A., Swanson, P. E., Green, J. M. & Hotchkiss, R. S. (2011). Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama*, *306*(23), 2594–2605.
- Brealey, D., Brand, M., Hargreaves, I., Heales, S., Land, J., Smolenski, R., Davies, N. A., Cooper, C. E. & Singer, M. (2002). Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, *360*(9328), 219–223.
- Brealey, D. & Singer, M. (2003). Mitochondrial Dysfunction in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*, *5*(5), 365–371.
- Břinda K, Baym M, Kucherov G (2021). Simplitigs as an efficient and scalable representation of de Bruijn graphs. *Genome Biol*. 2021 Apr 6;22(1):96.
- Broz, P. & Monack, D. M. (2013). Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens. *Nat Rev Immunol*, *13*(8), 551–565.
- Calandra, T. & Roger, T. (2003). Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*, *3*(10), 791–800.
- Chan, J. K., Roth, J., Oppenheim, J. J., Tracey, K. J., Vogl, T., Feldmann, M., Horwood, N. & Nanchahal, J. (2012). Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*, *122*(8), 2711–2719.
- Chousterman, B. G., Swirski, F. K. & Weber, G. F. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*, *39*(5), 517–528.
- Churpek, M. M., Snyder, A., Han, X., Sokol, S., Pettit, N., Howell, M. D. & Edelson, D. P. (2017). Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*, *195*(7), 906–911.
- Couper, K. N., Blount, D. G. & Riley, E. M. (2008). IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*, *180*(9), 5771–5777.
- Damiani, E., Donati, A., Serafini, G., Rinaldi, L., Adrario, E., Pelaia, P., ... & Girardis, M. (2015). Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*, *10*(5), e0125827.
- Dauphinee, S. M. & Karsan, A. (2006). Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells. *Lab Invest*, *86*(1), 9–22.
- Davenport, E. E., Burnham, K. L., Radhakrishnan, J., Humburg, P., Hutton, P., Mills, T. C., ... & Knight, J. C. (2016). Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, *4*(4), 259-271.
- De Backer, D., Donadello, K., Sakr, Y., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Scolletta, S. & Vincent, J. L. (2013). Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*, *41*(3), 791–799.
- de Jong, E., van Oers, J. A., Beishuizen, A., Vos, P., Vermeijden, W. J., Haas, L. E., ... & de Lange, D. W. (2016). Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*, *16*(7), 819-827.
- Delano, M. J. & Ward, P. A. (2016). Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest*, *126*(1), 23–31.

- Dennis, E. A. & Norris, P. C. (2015). Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 15(8), 511–523.
- Dinarello, C. A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117(14), 3720–3732.
- Doyle, J. F. & Forni, L. G. (2016). Update on sepsis-associated acute kidney injury: emerging targeted therapies. *Biologics*, 10, 149–156.
- Duncan CF, Youngstein T, Kirrane MD, Lonsdale DO. Diagnostic Challenges in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2021;23(12):22.
- Dwivedi, D. J., Toltl, L. J., Swystun, L. L., Pogue, J., Liaw, K. L., Weitz, J. I., ... & Canadian Critical Care Translational Biology Group. (2012). Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Critical care*, 16, 1-11.
- Elke, G., Bloos, F., Wilson, D. C., Brunkhorst, F. M., Briegel, J., Reinhart, K., ... & SepNet Critical Care Trials Group. (2018). The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis—a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Critical Care*, 22, 1-12.
- Esmon, C. T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*, 131(4), 417–430.
- Esteban, A., Frutos-Vivar, F., Ferguson, N. D., Peñuelas, O., Lorente, J. A., Gordo, F., Honrubia, T., Algora, A., Bustos, A., García, G., Diaz-Regañón, I. R. & de Luna, R. R. (2007). Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*, 35(5), 1284–1289.
- Fan, E., Del Sorbo, L., Goligher, E. C., Hodgson, C. L., Munshi, L., Walkey, A. J., Adhikari, N. K. J., Amato, M. B. P., Branson, R., Brower, R. G., Ferguson, N. D., Gajic, O., Gattinoni, L., Hess, D., Mancebo, J., Meade, M. O., McAuley, D. F., Pesenti, A., Ranieri, V. M., ... Brochard, L. J. (2017). An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(9), 1253–1263.
- Fang, Y., Li, C., Shao, R., Yu, H., Zhang, Q., & Zhao, L. (2015). Prognostic significance of the angiopoietin-2/angiopoietin-1 and angiopoietin-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department. *Critical care*, 19, 1-11.
- Fernando, S. M., Tran, A., Taljaard, M., Cheng, W., Rochweg, B., Seely, A. J. E. & Perry, J. J. (2018). Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 168(4), 266–275.
- Fink, M. P. (2002). Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care*, 6(6), 491–499.
- Fleischmann-Struzek, C. & Rudd, K. (2023). Challenges of assessing the burden of sepsis. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 118(2), 68–74.
- Fleischmann, C., Thomas–Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U. & Reinhart, K. (2016). Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl International*, 113(10), 159–166.
- Fleuren, L. M., Klausch, T. L., Zwager, C. L., Schoonmade, L. J., Guo, T., Roggeveen, L. F., ... & Elbers, P. W. (2020). Machine learning for the

- prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Intensive care medicine*, 46, 383-400.
- Foster, S. L., Hargreaves, D. C. & Medzhitov, R. (2007). Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*, 447(7147), 972–978.
- Galley, H. F. (2011). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*, 107(1), 57–64.
- Gando, S., Iba, T., Eguchi, Y., Ohtomo, Y., Okamoto, K., Koseki, K., Mayumi, T., Murata, A., Ikeda, T., Ishikura, H., Ueyama, M., Ogura, H., Kushimoto, S., Saitoh, D., Endo, S. & Shimazaki, S. (2006). A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*, 34(3), 625–631.
- Gando, S., Saitoh, D., Ishikura, H., Ueyama, M., Otomo, Y., Oda, S., Kushimoto, S., Tanjoh, K., Mayumi, T., Ikeda, T., Iba, T., Eguchi, Y., Okamoto, K., Ogura, H., Koseki, K., Sakamoto, Y., Takayama, Y., Shirai, K., Takasu, O., ... Endo, S. (2013). A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*, 17(6), R297.
- Geijtenbeek, T. B. & Gringhuis, S. I. (2009). Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol*, 9(7), 465–479.
- Gofton, T. E. & Young, G. B. (2012). Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*, 8(10), 557–566.
- Gomez, H., Ince, C., De Backer, D., Pickkers, P., Payen, D., Hotchkiss, J. & Kellum, J. A. (2014). A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*, 41(1), 3–11.
- Guignant, C., Lepape, A., Huang, X., Kherouf, H., Denis, L., Poitevin, F., Malcus, C., Chéron, A., Allaouchiche, B., Gueyffier, F., Ayala, A., Monneret, G. & Venet, F. (2011). Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care*, 15(2), R99.
- Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R (2009). Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):2022-33. doi: 10.1002/hep.23264. Erratum in: *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):725. PMID: 19885876.
- Haden, D. W., Suliman, H. B., Carraway, M. S., Welty-Wolf, K. E., Ali, A. S., Shitara, H., Yonekawa, H. & Piantadosi, C. A. (2007). Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(8), 768–777.
- Harada, A., Sekido, N., Akahoshi, T., Wada, T., Mukaida, N. & Matsushima, K. (1994). Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol*, 56(5), 559–564.
- Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008;15(6):581-7.
- Hotchkiss, R. S., Colston, E., Yende, S., Crouser, E. D., Martin, G. S., Albertson, T., Bartz, R. R., Brakenridge, S. C., Delano, M. J., Park, P. K., Donnino, M. W., Tidswell, M., Mayr, F. B., Angus, D. C., Coopersmith, C. M., Moldawer, L. L., Catlett, I. M., Girgis, I. G., Ye, J. & Grasela, D. M. (2019). Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety,

- tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med*, 45(10), 1360–1371.
- Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., Opal, S. M., Reinhart, K., Turnbull, I. R. & Vincent, J.-L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16045.
- Hotchkiss, R. S., Monneret, G. & Payen, D. (2013). Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 13(12), 862–874.
- Hotchkiss, R. S., Swanson, P. E., Freeman, B. D., Tinsley, K. W., Cobb, J. P., Matuschak, G. M., Buchman, T. G. & Karl, I. E. (1999). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*, 27(7), 1230–1251.
- Hou PC, Filbin MR, Wang H, Ngo L, Huang DT, Aird WC, Yealy DM, Angus DC, Kellum JA, Shapiro NI; ProCESS Investigators(\*). Endothelial Permeability and Hemostasis in Septic Shock: Results From the ProCESS Trial. *Chest*. 2017 Jul;152(1):22-31. d
- Hou, T., Huang, D., Zeng, R., Ye, Z., & Zhang, Y. (2015). Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9), 15238.
- Hyndman, S. (2020). *Evaluating the Impact of an Early Alert Team Implementation on Sepsis Mortality Rates* (Doctoral dissertation, Walden University).
- Iba, T., Levy, J. H., Warkentin, T. E., Thachil, J., van der Poll, T. & Levi, M. (2019). Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 17(11), 1989–1994.
- Ince, C., Mayeux, P. R., Nguyen, T., Gomez, H., Kellum, J. A., Ospina-Tascón, G. A., Hernandez, G., Murray, P. & De Backer, D. (2016). THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock*, 45(3), 259–270.
- Ince, C. & Mik, E. G. (2016). Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol (1985)*, 120(2), 226–235.
- Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M. & Langa, K. M. (2010). Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama*, 304(16), 1787–1794.
- Jain, S., Sinha, S., Sharma, S. K., Samantaray, J. C., Aggrawal, P., Vikram, N. K., ... & Khan, N. (2014). Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC research notes*, 7, 1-7.
- Kawai, T. & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 11(5), 373–384.
- Kerrigan, S. W. & Martin-Loeches, I. (2018). Public awareness of sepsis is still poor: we need to do more. *Intensive Care Med*, 44(10), 1771–1773.
- Klingensmith, N. J. & Coopersmith, C. M. (2016). The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin*, 32(2), 203–212.
- Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. (2011). The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Apr;31(4):379-88.
- Kolaczowska, E. & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 13(3), 159–175.
- Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Mueller B, Schuetz P (2015).

- Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Crit Care*. 2015 Mar 6;19(1):74.
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A. & Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34(6), 1589–1596.
- Lamkanfi, M. & Dixit, V. M. (2014). Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 157(5), 1013–1022.
- Langley, R. J., Tsalik, E. L., Velkinburgh, J. C. V., Glickman, S. W., Rice, B. J., Wang, C., ... & Kingsmore, S. F. (2013). An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Science translational medicine*, 5(195), 195ra95-195ra95.
- Lappin E, Ferguson AJ (2009). Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2009 May;9(5):281-90.
- Lee, W. L. & Slutsky, A. S. (2010). Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med*, 363(7), 689–691.
- Levi, M. & van der Poll, T. (2017). Coagulation and sepsis. *Thromb Res*, 149, 38–44.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L. & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 31(4), 1250–1256.
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*, 44, 925-928.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D. & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*, 2, 17023-.
- Loo, Y. M. & Gale, M., Jr. (2011). Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity*, 34(5), 680–692.
- Lowes, D. A., Thottakam, B. M., Webster, N. R., Murphy, M. P. & Galley, H. F. (2008). The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ protects against organ damage in a lipopolysaccharide-peptidoglycan model of sepsis. *Free Radic Biol Med*, 45(11), 1559–1565.
- Mackman, N. (2009). The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg*, 108(5), 1447–1452.
- Marik, P. E., Gayowski, T. & Starzl, T. E. (2005). The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med*, 33(6), 1254–1259.
- Marino, R., Struck, J., Maisel, A. S., Magrini, L., Bergmann, A., & Somma, S. D. (2014). Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Critical care*, 18, 1-7.
- Markiewski, M. M., Nilsson, B., Ekdahl, K. N., Mollnes, T. E. & Lambris, J. D. (2007). Complement and coagulation: strangers or partners in crime? *Trends Immunol*, 28(4), 184–192.
- Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, Humphries SE, Hill MR, Laurent GJ (2002). Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 1;166(5):646-50.

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- Martín, S., Pérez, A., & Aldecoa, C. (2017). Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: a review. *Frontiers in medicine*, 4, 20.
- Matthay, M. A., Ware, L. B. & Zimmerman, G. A. (2012). The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 122(8), 2731–2740.
- Mearelli F, Fiotti N, Giansante C, Casarsa C, Orso D, De Helmersen M, Altamura N, Ruscio M, Castello LM, Colonetti E, Marino R, Barbati G, Bregnocchi A, Ronco C, Lupia E, Montrucchio G, Muiesan ML, Di Somma S, Avanzi GC, Biolo G. Derivation and Validation of a Biomarker-Based Clinical Algorithm to Rule Out Sepsis From Noninfectious Systemic Inflammatory Response Syndrome at Emergency Department Admission: A Multicenter Prospective Study. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):1421-1429.
- Mebazaa A, Geven C, Hollinger A, Wittebole X, Chousterman BG, Blet A, Gayat E, Hartmann O, Scigalla P, Struck J, Bergmann A, Antonelli M, Beishuizen A, Constantin JM, Damoiseil C, Deye N, Di Somma S, Dugernier T, François B, Gaudry S, Huberlant V, Lascarrou JB, Marx G, Mercier E, Oueslati H, Pickkers P, Sonnevile R, Legrand M, Laterre PF (2018); AdrenOSS-1 study investigators. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study. *Crit Care*. 2018 Dec 21;22(1):354.
- Meisel, C., Schefold, J. C., Pschowski, R., Baumann, T., Hetzger, K., Gregor, J., Weber-Carstens, S., Hasper, D., Keh, D., Zuckermann, H., Reinke, P. & Volk, H. D. (2009). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(7), 640–648.
- Mikacenic C, Hahn WO, Price BL, Harju-Baker S, Katz R, Kain KC, Himmelfarb J, Liles WC, Wurfel MM. Biomarkers of Endothelial Activation Are Associated with Poor Outcome in Critical Illness. *PLoS One*. 2015 Oct 22;10(10):e0141251.
- Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N., Bohé, J., Venet, F., Debar, A. L., ... & Vanhems, P. (2006). Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive care medicine*, 32, 1175-1183.
- Mostel, Z., Perl, A., Marck, M., Mehdi, S. F., Lowell, B., Bathija, S., ... & Roth, J. (2020). Post-sepsis syndrome—an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. *Molecular Medicine*, 26, 1-14.
- Nemati, S., Holder, A., Razmi, F., Stanley, M. D., Clifford, G. D., & Buchman, T. G. (2018). An interpretable machine learning model for accurate prediction of sepsis in the ICU. *Critical care medicine*, 46(4), 547-553.
- Netea, M. G., Joosten, L. A. B., Latz, E., Mills, K. H. G., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., O'Neill, L. A. J. & Xavier, R. J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 352(6284), aaf1098.
- Ogundipe, F., Kodadhala, V., Ogundipe, T., Mehari, A. & Gillum, R. (2019). Disparities in Sepsis Mortality by Region, Urbanization, and Race in the USA: a Multiple Cause of Death Analysis. *J Racial Ethn Health Disparities*, 6(3), 546–551.

- Opal, S. M. & Esmon, C. T. (2003). Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care*, 7(1), 23–38.
- Opal, S. M. (2010). Endotoxins and other sepsis triggers. *Endotoxemia and Endotoxin Shock*, 167, 14-24.
- Opal, S. M. & van der Poll, T. (2015). Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med*, 277(3), 277–293.
- Otto, G. P., Sossdorf, M., Claus, R. A., Rödel, J., Menge, K., Reinhart, K., Bauer, M. & Riedemann, N. C. (2011). The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*, 15(4), R183.
- Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., Gitlin, M. & Crouser, E. (2018). Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med*, 46(12), 1889–1897.
- Parlato, M. & Cavallion, J. M. (2015). Host response biomarkers in the diagnosis of sepsis: a general overview. *Methods Mol Biol*, 1237, 149–211.
- Pierrakos, C., Velissaris, D., Bisdorff, M., Marshall, J. C. & Vincent, J. L. (2020). Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*, 24(1), 287.
- Pregernig, A., Müller, M., Held, U., & Beck-Schimmer, B. (2019). Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Annals of intensive care*, 9, 1-14.
- Prescott, H. C. & Angus, D. C. (2018). Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *Jama*, 319(1), 62–75.
- Prucha, M., Bellingan, G., & Zazula, R. (2015). Sepsis biomarkers. *Clinica chimica acta*, 440, 97-103.
- Raggam, R. B., Wagner, J., Prüller, F., Grisold, A., Leitner, E., Zollner-Schwetz, I., ... & Hoenigl, M. (2014). Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 276(6), 651-658.
- Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, Chiche JD, Parks T, Chapman SJ, Davenport EE, Elliott KS, Bion J, Lichtner P, Meitinger T, Wienker TF, Caulfield MJ, Mein C, Bloos F, Bobek I, Cotogni P, Sramek V, Sarapuu S, Kobilay M, Ranieri VM, Rello J, Sirgo G, Weiss YG, Russwurm S, Schneider EM, Reinhart K, Holloway PA, Knight JC, Garrard CS, Russell JA, Walley KR, Stüber F, Hill AV, Hinds CJ (2015); ESICM/ECCRN GenOSept Investigators. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015 Jan;3(1):53-60.
- Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F. R., Schachter, R. D. & Finfer, S. (2017). Recognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution. *N Engl J Med*, 377(5), 414–417.
- Rhee, C., Jones, T. M., Hamad, Y., Pande, A., Varon, J., O'Brien, C., ... & Klompas, M. (2019). Prevalence, underlying causes, and preventability of sepsis-associated mortality in US acute care hospitals. *JAMA network open*, 2(2), e187571-e187571.
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellingan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., Dellinger, R. P. (2017).

- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43(3), 304–377.
- Ricciuto, D. R., dos Santos, C. C., Hawkes, M., Toltl, L. J., Conroy, A. L., Rajwans, N., ... & Liles, W. C. (2011). Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Critical care medicine*, 39(4), 702-710.
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K. & Lambris, J. D. (2010). Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*, 11(9), 785–797.
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211.
- Schouten, M., Wiersinga, W. J., Levi, M. & van der Poll, T. (2008). Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*, 83(3), 536–545.
- Schuetz, P., Birkhahn, R., Sherwin, R., Jones, A. E., Singer, A., Kline, J. A., ... & Shapiro, N. I. (2017). Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin MOonitoring SEpsis (MOSES) study. *Critical care medicine*, 45(5), 781-789.
- Schuetz, P., Beishuizen, A., Broyles, M., Ferrer, R., Gavazzi, G., Gluck, E. H., González Del Castillo, J., Jensen, J. U., Kanizsai, P. L., Kwa, A. L. H., Krueger, S., Luyt, C. E., Oppert, M., Plebani, M., Shlyapnikov, S. A., Toccafondi, G., Townsend, J., Welte, T. & Saeed, K. (2019). Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*, 57(9), 1308–1318.
- Schulte, W., Bernhagen, J. & Bucala, R. (2013). Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators Inflamm*, 2013, 165974.
- Sciicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, Nürnberg P, Schultz MJ, Horn J, Cremer OL, Bonten MJ, Hinds CJ, Wong HR, Knight JC, van der Poll T (2017); MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017 Oct;5(10):816-826.
- Semeraro, N., Ammollo, C. T., Semeraro, F. & Colucci, M. (2010). Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2(3), e2010024.
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J. & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762–774.
- Seymour, C. W., Kennedy, J. N., Wang, S., Chang, C. C. H., Elliott, C. F., Xu, Z., ... & Angus, D. C. (2019). Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *Jama*, 321(20), 2003-2017.
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D. & Singer, M. (2016).

- Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 775–787.
- Shor E, Garcia-Rubio R, DeGregorio L, Perlin DS (2020). A Noncanonical DNA Damage Checkpoint Response in a Major Fungal Pathogen. *mBio*. 2020 Dec 15;11(6):e03044-20.
- Singer, M. (2014). The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, 5(1), 66–72.
- Singer, M., De Santis, V., Vitale, D. & Jeffcoate, W. (2004). Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 364(9433), 545–548.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubinfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L. & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801–810.
- Smeding, L., Plötz, F. B., Groeneveld, A. B. & Kneyber, M. C. (2012). Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock. *Shock*, 37(5), 449–456.
- Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW (1988). Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988 Mar 24;318(12):727-32.
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754.
- Starr ME, Saito H. (2014). Sepsis in old age: review of human and animal studies. *Aging Dis*. 2014 Apr 1;5(2):126-36.
- Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U (1996). A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 1996 Mar;24(3):381-4.
- Sweeney, T. E., & Wong, H. R. (2016). Risk stratification and prognosis in sepsis: what have we learned from microarrays?. *Clinics in chest medicine*, 37(2), 209-218.
- Takeuchi, O. & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820.
- Texereau J, Chiche JD, Taylor W, Choukroun G, Comba B, Mira JP (2005). The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S408-15.
- Tanaka, T., Narazaki, M. & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 6(10), a016295.
- Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Lugosi M, Jamali S, Cheval C, Adrie C, Kallel H, Descorps-Declere A, Garrouste-Orgeas M, Bouadma L, Timsit JF (2014). Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1205-1213.
- Travis, M. A. & Sheppard, D. (2014). TGF- $\beta$  activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol*, 32, 51–82.
- Tymł, K. (2011). Critical role for oxidative stress, platelets, and coagulation in capillary blood flow impairment in sepsis. *Microcirculation*, 18(2), 152–162.

- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C (2005); Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813-8.
- Ushiyama, A., Kataoka, H. & Iijima, T. (2016). Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiology. *J Intensive Care*, 4(1), 59.
- Uusitalo-Seppälä, R., Huttunen, R., Aittoniemi, J., Koskinen, P., Leino, A., Vahlberg, T., & Rintala, E. M. (2013). Pentraxin 3 (PTX3) is associated with severe sepsis and fatal disease in emergency room patients with suspected infection: a prospective cohort study. *PloS one*, 8(1), e53661.
- van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P. & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*, 17(7), 407–420.
- Venet, F., Chung, C. S., Kherouf, H., Geeraert, A., Malcus, C., Poitevin, F., Bohé, J., Lepape, A., Ayala, A. & Monneret, G. (2009). Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25 (+)CD127 (-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Med*, 35(4), 678–686.
- Vincent J, Rello J, Marshall J, et al. (2009) International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–2329.
- Vincent, J. L., Jones, G., David, S., Olariu, E. & Cadwell, K. K. (2019). Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 23(1), 196.
- Vincent, J. L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J. R. & Payen, D. (2006). Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 34(2), 344–353.
- Viner, R. I., Williams, T. D. & Schöneich, C. (1999). Peroxynitrite modification of protein thiols: oxidation, nitrosylation, and S-glutathiolation of functionally important cysteine residue(s) in the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase. *Biochemistry*, 38(38), 12408–12415.
- Wada, H., Thachil, J., Di Nisio, M., Mathew, P., Kurosawa, S., Gando, S., Kim, H. K., Nielsen, J. D., Dempfle, C. E., Levi, M. & Toh, C. H. (2013). Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*.
- Walton, A. H., Muenzer, J. T., Rasche, D., Boomer, J. S., Sato, B., Brownstein, B. H., Pachot, A., Brooks, T. L., Deych, E., Shannon, W. D., Green, J. M., Storch, G. A. & Hotchkiss, R. S. (2014). Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*, 9(2), e98819.
- Wang, H., Bloom, O., Zhang, M., Vishnubhakat, J. M., Ombrellino, M., Che, J., Frazier, A., Yang, H., Ivanova, S., Borovikova, L., Manogue, K. R., Faist, E., Abraham, E., Andersson, J., Andersson, U., Molina, P. E., Abumrad, N. N., Sama, A. & Tracey, K. J. (1999). HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*, 285(5425), 248–251.
- Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. (2012). Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48307.
- Wang, J. F., Yu, M. L., Yu, G., Bian, J. J., Deng, X. M., Wan, X. J., & Zhu, K. M. (2010). Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for

- sepsis. *Biochemical and biophysical research communications*, 394(1), 184-188.
- Wang B, Cleary PP. (2019). Intracellular Invasion by *Streptococcus pyogenes*: Invasins, Host Receptors, and Relevance to Human Disease. *Microbiol Spectr*
- Wang J, Sun Y, Teng S, Li K. (2020). Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: a meta-analysis of death-related pathways and prospective validation. *BMC Med*. 2020 Apr 15;18(1):83.
- Ward, N. S., Casserly, B. & Ayala, A. (2008). The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med*, 29(4), 617–625, viii.
- Warren, B. L., Eid, A., Singer, P., Pillay, S. S., Carl, P., Novak, I., Chalupa, P., Atherstone, A., Péntzes, I., Kübler, A., Knaub, S., Keinecke, H. O., Heinrichs, H., Schindel, F., Juers, M., Bone, R. C. & Opal, S. M. (2001). Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama*, 286(15), 1869–1878.
- Wei, S., Rodriguez, E. G., Chang, R., Holcomb, J. B., Kao, L. S., Wade, C. E., ... & Merkley, L. (2018). Elevated syndecan-1 after trauma and risk of sepsis: a secondary analysis of patients from the pragmatic, randomized optimal platelet and plasma ratios (PROPPR) trial. *Journal of the American College of Surgeons*, 227(6), 587-595.
- Wong, H. R., Caldwell, J. T., Cvijanovich, N. Z., Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Bigham, M. T., ... & Lindsell, C. J. (2019). Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *Science translational medicine*, 11(518), eaax9000.
- Xing, K., Murthy, S., Liles, W. C., & Singh, J. M. (2012). Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis—a systematic review. *Critical care*, 16, 1-20.
- Yan SB, Nelson DR (2004). Effect of factor V Leiden polymorphism in severe sepsis and on treatment with recombinant human activated protein C. *Crit Care Med*. 2004 May;32(5 Suppl):S239-46.
- Yang, H. S., Hur, M., Yi, A., Kim, H., Lee, S., & Kim, S. N. (2018). Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(1), e0191486.
- Young BC, Golubchik T, Batty EM, Fung R, Larner-Svensson H, Votintseva AA, Miller RR, Godwin H, Knox K, Everitt RG, Iqbal Z, Rimmer AJ, Cule M, Ip CL, Didelot X, Harding RM, Donnelly P, Peto TE, Crook DW, Bowden R, Wilson DJ (2012). Evolutionary dynamics of *Staphylococcus aureus* during progression from carriage to disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar 20;109(12):4550-5.
- Zhan, M., Brooks, C., Liu, F., Sun, L. & Dong, Z. (2013). Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney Int*, 83(4), 568–581.
- Zhao Y, Li C, Jia Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin in septic patients. *Am J Emerg Med*. 2013 Jul;31(7):1086-91.
- Zhang, X., Liu, D., Liu, Y. N., Wang, R., & Xie, L. X. (2015). The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Critical Care*, 19, 1-11.

Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis.* 2017 Apr 17;17(1):279.