

**Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapiedauer
bei operativen Intensivpatienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von Thomas Frank Köhler
aus Hannover

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Stefan Schröder
2. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Stoffel-Wagner

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.09.2009

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin
der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	7
2. Einleitung.....	8
2.1 Problematik der Infektionsdiagnose bei Intensivpatienten.....	8
2.2 Laborparameter zur Differenzierung einer Entzündungsreaktion.....	10
2.3 Antibiotikatherapie in der Intensivmedizin	15
2.4 Fragestellung.....	17
3. Patienten und Methoden.....	19
3.1 Patientenkollektive.....	19
3.2 Versuchsprotokoll.....	19
3.3 Laboranalytik.....	24
3.4 Statistik.....	29
4. Ergebnisse.....	30
4.1 Demographische und klinische Daten.....	30
4.2 Inflammations- und Infektionsparameter.....	33
4.3 Antibiotikatherapie.....	37
4.4 Procalcitonin und Antibiotikatherapie.....	38
5. Diskussion.....	39
5.1 Procalcitonin zur Differenzialdiagnose von systemischer Entzündungsreaktion und Sepsis.....	39
5.2 Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapie.....	44
5.3 Ökonomische Überlegungen.....	51
6. Zusammenfassung.....	55
7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	57

8. Literaturverzeichnis.....	59
9. Danksagung.....	69

1. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome, erworbenes Immundefizienzsyndrom
BSG	Blutkörperchensinkgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
ESICM	European Society for Intensive Care Medicine, Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde(n)
IL-6	Interleukin 6
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilber
ng	Nanogramm
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
pg	Pikogramm
RLU	relative light units, relative Lichteinheiten
SAPS II	New Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom, systemisches Entzündungssyndrom
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
VK	Variationskoeffizient
µl	Mikroliter

2. Einleitung

2.1 Problematik der Infektionsdiagnose bei Intensivpatienten

Die sichere Diagnose einer systemischen Infektion bereitet in der täglichen Praxis auf der Intensivstation oft erhebliche Schwierigkeiten. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustandes sind als Infektionsquelle – besonders bei Beatmungspatienten – primär die Luftwege, frisch operierte oder verletzte Körperregionen und die ableitenden Harnwege suspekt. Es kann sich aber auch an nahezu jeder anderen Stelle des Körpers eine Infektion ausbilden. Schwerstkranke Patienten sind zudem oft nicht in der Lage, Beschwerden gezielt anzugeben. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik gehen untersuchungstechnisch bedingt mit einer Latenz von einigen Tagen ein und lassen keine sichere Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion zu, ergeben damit keinen richtungsweisenden Befund (Shafazand und Weinacker, 2002). Auch die Befunde der körperlichen Untersuchung, auf die sich ein klinischer Infektionsverdacht gründet, sind häufig unspezifisch.

Zur Einteilung systemischer Entzündungen haben sich international die 1991 auf einem Kongress der amerikanischen Thoraxchirurgen und Intensivmediziner erarbeiteten Bezeichnungen durchgesetzt (Bone et al., 1992), zuletzt erweitert im Jahr 2001 anlässlich einer Konsensuskonferenz amerikanischer und europäischer Intensivmediziner (Levy et al., 2003).

Von einem systemischen Entzündungsreaktionssyndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) wird bei Vorliegen von wenigstens zwei der folgenden Kriterien gesprochen:

- Körpertemperatur $>38,0$ °C oder $<36,0$ °C
- Herzfrequenz >90 Schläge pro Minute
- Atemfrequenz >20 pro Minute oder Hyperventilation $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Leukozyten $>12.000/\mu\text{l}$ oder $<4000/\mu\text{l}$ oder >10 % unreife neutrophile Granulozyten

Eine systemische Entzündungsreaktion ohne Beteiligung von Mikroorganismen tritt zum Beispiel regelmäßig nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, nach Aorten Chirurgie oder nach Hypoxie auf. Die Kriterien sind leider recht unspezifisch, besonders für operative Intensivpatienten. Brun-Buisson fand in einer Übersicht von veröffentlichten Kohortenstudien in dieser Patientengruppe eine Häufigkeit der SIRS-Kriterien von über 80 % (Brun-Buisson, 2000).

Als Sepsis wird ein SIRS bei nachgewiesener Infektion oder dringendem Infektionsverdacht bezeichnet. Bei der schweren Sepsis besteht zusätzlich mindestens eine Organdysfunktion. Wenn bei einer Sepsis eine volumenrefraktäre Hypotonie beziehungsweise eine Vasopressorpflichtigkeit vorliegt, sind die Kriterien des septischen Schocks erfüllt.

Bakterien, bakterielle Zellwandtrümmer (Endotoxine, Lipopolysaccharide) und Exotoxine lösen bei Kontakt zu immunkompetenten Zellen die Ausschüttung von Zytokinen aus. Diese führen über eine Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems, der Leukozyten sowie der Freisetzung von Proteinasen, Kininen, Stickstoffmonoxid, reaktiven Sauerstoffradikalen und weiteren Stoffen zu einer Endothelschädigung. Die daraus resultierende Mikrozirkulationsstörung unterhält diesen Kreislauf. Wird er nicht durchbrochen, kommt es progredient zu Organdysfunktion, Organversagen und letztlich zum Tod.

Dem Darm kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle zu. Durch seine große Fläche und den gleichzeitig hohen intraluminalen Anteil von Bakterien wirken sich Schrankenstörungen besonders gravierend aus. Selbst geringe Mengen

von Darmbakterien lösen im Körper außerhalb des Darmes ein septisches Krankheitsbild aus. In der experimentellen Forschung sind daher die intraperitoneale Injektion von Kolibakterien (Muller et al., 2001; Wagner et al., 2002) neben der Injektion von Endotoxinen/Lipopolysacchariden (Tavares et al., 2005) klassische Sepsismodelle.

Die Infektionsdiagnose bei Intensivpatienten ist in mehrfacher Hinsicht erschwert. Der Nachweis von Keimen in der Blutkultur wird oft als Goldstandard betrachtet, ist aber leider nicht immer möglich. Ein Abwarten der Zeit bis zum Ergebnis ist nicht vertretbar. Bei einem positiven Befund muss eine potentielle Kontamination erwogen werden, ebenso wie beim Versuch des direkten Keimnachweises aus Wund- und Körpersekreten, wo als weitere Fehlerquellen noch die Möglichkeiten einer zusätzlichen lokalen Infektion oder einer physiologischen Kolonisation existieren. Die SIRS-Kriterien sind in dieser Patientengruppe auch ohne zugrunde liegende Infektion häufig erfüllt. Insgesamt ergibt sich aus dieser Situation der dringende Bedarf nach einer Möglichkeit, schnell und zuverlässig zwischen SIRS und Sepsis zu differenzieren. Gleichzeitig stellt sich die Frage, inwieweit etablierte Laborwerte dabei hilfreich sein können.

2.2 Laborparameter zur Differenzierung einer Entzündungsreaktion

Zur Diagnose und Differenzierung einer Entzündungsreaktion stehen unterstützend zur klinischen Untersuchung aktuell zahlreiche Untersuchungsmöglichkeiten der Laboratoriumsmedizin zur Verfügung.

Der direkte lichtmikroskopische Nachweis von Keimen ist aufwändig und enthält keine Informationen über Resistenzen, kann aber über die Form und das

Gramfärbeverhalten erste Hinweise auf die Art des Keimes geben. Bei der mikrobiologischen Kultur von Erregern aus Körpersekreten und Wundabstrichen sollte – gerade bei Hautkeimen – immer kritisch die Möglichkeit einer Kontamination in Betracht gezogen werden. Auch die Differenzierung zur harmlosen Kolonisation ist nicht immer möglich. Oft wird in der Therapie der Sepsis eine positive Blutkultur als Goldstandard dargestellt. Empfindliche Erreger können nach der Probengewinnung bereits durch einfache Außeneinflüsse wie erniedrigte Temperatur oder Kontakt zu Luftsauerstoff abgetötet werden. Die Anzüchtung der Keime kann bei einer vorhergehenden Antibiotikatherapie erschwert oder sogar unmöglich sein.

Selbst bei schwerer Sepsis ist der mikrobiologische Erregernachweis nur bei 71 % der Patienten möglich, der Nachweis einer Bakteriämie durch Blutkultur gelingt sogar nur in 53 % der Fälle (Shafazand und Weinacker, 2002). Neue, molekularbiologische Bestimmungsmethoden erscheinen vielversprechend (Lehmann et al., 2008; Peters et al., 2004), sind aber noch nicht sehr verbreitet, sehr teuer und müssen sich in der Praxis erst noch bewähren.

Die Blutkörperchensenkgeschwindigkeit (BSG, auch: Blutkörperchensenkungs-Reaktion, BSR) ist unspezifisch bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht, allerdings schließt eine normale BSG eine Krankheit nicht aus (Cunha, 2007). Ein Anstieg ist frühestens 24 h nach Beginn der Entzündung messbar, der Abfall nach dem Ende der akuten Entzündung erfolgt mit einer Halbwertszeit von 96–144 h. Die Messung ist bei der Verlaufsbeobachtung bestimmter chronisch-entzündlicher Erkrankungen indiziert, da zusätzliche interkurrente Infektionen aufgrund der trägen Kinetik der BSG nur geringen Einfluss auf den Messwert haben (Thomas, 2005). Bei akuten Entzündungen sind andere Parameter besser

geeignet (Reinhart, 2006). Daher wird diese Untersuchung in der täglichen Praxis auf der operativen Intensivstation nicht mehr routinemäßig vorgenommen.

Eine Leukozytose kann eine bakterielle Entzündung anzeigen, ist aber auch bei vielen nichtinfektiösen Ursachen wie körperlichen oder seelischen Belastungen, Tabakrauchen, metabolischen Erkrankungen, Intoxikationen, malignen Tumoren und Leukämien sowie als Nebenwirkung bei Steroidmedikation erhöht. Eine Leukopenie kann Ausdruck einer schweren generalisierten Infektion sein, es finden sich jedoch ebenfalls zahlreiche nicht-infektiöse Ursachen wie primäre Reifungsstörungen, Autoimmunerkrankungen, Medikamentennebenwirkungen, Folgen einer Strahlen- oder Chemotherapie, akute Leukämien sowie Leberzirrhosen (Cunha, 2007; Thomas, 2005).

Interleukin 6 (IL-6) gehört zu den Zytokinen. Es wird hauptsächlich in Monozyten bzw. Makrophagen, aber auch von – nicht primär dem Immunsystem zugehörigen – Endothel- und Epithelzellen synthetisiert. Nach Kontakt mit Bakterien oder deren Toxinen schütten Monozyten bzw. Makrophagen innerhalb von 6 h vermehrt IL-6 aus. Nach Wegfall des inflammatorischen Reizes normalisieren sich die Werte innerhalb von 24 h bis 48 h wieder (Thomas, 2005). Die Höhe des gemessenen IL-6-Wertes soll mit dem Ausmaß einer bakteriellen Infektion und der Prognose korrelieren (Schuster H, 2000). Endothel- und Epithelzellen stellen eine weitere potentielle Quelle für eine erhebliche IL-6-Produktion dar. Es ist daher plausibel, dass es auch aus nicht-infektiöser Ursache wie Gewebetrauma oder -hypoxie sowie bei Organschädigungen, wie sie in der Intensivmedizin, der Kardiologie und der Kardiochirurgie vorkommen, ebenfalls zu starken IL-6-Erhöhungen kommen kann (Volk et al., 2001; Woiciechowsky et al., 2002).

Das in der Leber synthetisierte C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den

sogenannten Akut-Phase-Proteinen und kann das Komplementsystem aktivieren. Es wird als Reaktion auf einen entzündungsbedingten Anstieg inflammatorischer Zytokine, wie das IL-6, freigesetzt. Der stärkste Stimulus sind bakterielle Endotoxine, jedoch können auch maligne Tumoren über eine Zytokinbildung eine CRP-Erhöhung induzieren. Des Weiteren kommt es nach chirurgischen Eingriffen, bei Angina pectoris und Myocardinfarkt regelhaft, bei malignen Tumoren und einigen chronisch-entzündlichen Erkrankungen häufig zu einem CRP-Anstieg. Nach einem akuten Ereignis steigt das CRP nach 6 h an, erreicht nach 48 h ein Maximum und fällt danach mit einer Halbwertszeit von 48 h wieder ab (Thomas, 2005). Eine aktuelle Untersuchung zur Kinetik des CRP nach Wirbelsäulenchirurgie ergab nach einem postoperativen Maximum einen Abfall mit einer deutlich längeren Halbwertszeit von 2,6 Tagen (Mok et al., 2008).

Procalcitonin (PCT) ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Propeptid des Calcitonins (32 Aminosäuren). Es besteht aus dem N-terminalen Aminoprocacitonin (N-ProCT), dem Calcitonin sowie dem C-terminalen Katalcalcin.



Abbildung 1: Schematische Darstellung von Procalcitonin (nach Meisner, 2000)

Unter physiologischen Bedingungen wird PCT nur in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und zu Calcitonin umgewandelt. Calcitonin hemmt die Osteoklastenaktivität und wird gleichsinnig zur Serumcalciumkonzentration sezerniert. Es spielt für den Calciumstoffwechsel des Menschen offenbar nur noch eine untergeordnete Rolle, eine totale Thyreoidektomie hat keine wesentlichen

Auswirkungen auf den Calciumstoffwechsel, sofern die Nebenschilddrüsen nicht mit betroffen sind (Tunca et al., 2008).

Bei schweren bakteriellen Infektionen mit systemischer Entzündungsreaktion werden erhöhte PCT-Spiegel im Blut nachgewiesen, ohne dass bisher der genaue Bildungsort in diesen Situationen bekannt ist. Experimentelle Untersuchungen am Tiermodell geben Hinweise auf Syntheseorte im Muskel- und Fettgewebe sowie in der Leber (Meisner et al., 2003; Morgenthaler et al., 2003). In experimentellen Untersuchungen stellt Endotoxin einen starken Reiz zur PCT-Induktion dar, in geringerem Ausmaß auch IL-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha) (Oberhoffer et al., 1999). Die genaue Funktion von PCT, speziell im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen, ist bisher nicht geklärt. Es liegen dabei keine erhöhten Spiegel an freiem Calcitonin vor. Allerdings zeigten ebenfalls tierexperimentelle Untersuchungen am Sepsismodell schon 1998, dass die exogene Zufuhr von PCT die Mortalität erhöht, wohingegen eine immunologische Neutralisierung von PCT den Krankheitsverlauf mildern und die Überlebensrate verbessern kann (Nylen et al., 1998). In einer Untersuchung von Whang et al. konnte eine starke und anhaltende PCT-Erhöhung durch TNF-alpha erzeugt werden, umgekehrt schien PCT keine Auswirkungen auf TNF alpha zu haben (Whang et al., 1999). Es wurde in dieser Untersuchung der Schluss gezogen, dass PCT ein sekundärer Mediator sei, der die septische Reaktion unterstützen und verstärken, aber nicht selbst initiieren kann. Müller hat für diese Doppelrolle von Hormon und Zytokin den Begriff „hormokine“ verwendet (Muller und Becker, 2001).

Zwei Stunden nach Beginn der generalisierten Entzündung ist eine erste Erhöhung der Werte im Serum nachweisbar, nach 6 bis 8 h sind die Werte deutlich erhöht und erreichen nach 12 bis 48 h Spitzenwerte (Dandona et al., 1994). Ohne

weiteren Stimulus fallen die Werte in vivo mit einer Halbwertszeit von 25 bis 35 h wieder ab (Thomas, 2005). Nach Verbrennungen, Polytrauma, großen chirurgischen Eingriffen, bei Multiorganversagen und protrahiertem Kreislaufschock sind PCT-Erhöhungen ebenfalls nachweisbar. Ebenso weisen Neugeborene in den ersten Lebenstagen erhöhte PCT-Werte auf (Gendrel et al., 1996). Die Induktion von PCT durch generalisierte Pilzinfektionen scheint aufgrund geringer Spezifität und Sensitivität keine klinisch-diagnostische Relevanz zu haben (Dornbusch et al., 2005). Hinsichtlich parasitärer Infektionen ist für die Malaria eine PCT-Erhöhung beschrieben (Davis et al., 1994).

Besser als die vorgenannten etablierten Inflammationsparameter differenziert PCT zwischen SIRS und bakteriell ausgelöster Sepsis und korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung (Aikawa et al., 2005).

2.3 Antibiotikatherapie in der Intensivmedizin

Auf Intensivstationen mit einem hohen Anteil an schwer kranken und betagten Patienten besteht im Fall von schweren bakteriellen Infektionen der Zwang zum unmittelbaren Beginn einer Antibiotikatherapie. Im septischen Schock soll die erste Antibiotikagabe spätestens innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung erfolgt sein, jede Stunde Verzögerung verringert die Überlebensrate um 7,6 % (Kumar et al., 2006). Der Erreger ist zunächst meist unbekannt, daher wird versucht, ein breites Keimspektrum abzudecken. Abhängig von dem vermuteten Infektionsort, dem mutmaßlichen Erreger, dem verwendeten Antibiotikum, Begleiterkrankungen, dem Vorhandensein von Fremdmaterial und weiteren Kriterien haben sich in den einzelnen Kliniken standardisierte

Antibiotikatherapieregime etabliert (Georges et al., 2000). In der Literatur liegen zur Dauer der Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen bisher keine gesicherten Erkenntnisse vor, daher erstreckt sich die Therapie entweder über einen festgelegten Mindestzeitraum (Hedrick et al., 2006) oder bis zu mehreren Tagen über das Ende der klinischen Symptome hinaus. Übliche Zeiträume betragen zwischen 10 bis 14 Tagen (Welte, 2004). In aktuellen Untersuchungen ist ein Trend zur Verkürzung der Therapiedauer ohne nachteilige Nebenwirkungen bei abdominalen (Gleisner et al., 2004) und pulmonalen (Chastre et al., 2003; Meyer et al., 2007) Infektionen erkennbar.

Seit Jahren ist eine deutliche Zunahme der Resistenz humanpathogener Keime gegen bestimmte Gruppen von Antibiotika festzustellen (Levy, 1982; Meyer et al., 2004; Welte, 2004), wobei der Kausalzusammenhang zwischen Antibiotikaverbrauch und -resistenz als gesichert gelten kann (Harbarth, 2007; Swartz, 1997). Mit der Länge der Therapiedauer kommt es zu einer Selektion von potentiellen Problemkeimen (Chastre et al., 2003; Yu und Singh, 2004). In der Literatur finden sich Anhaltspunkte dafür, dass bei einer Antibiotikatherapiedauer von mehr als 7 Tagen das Risiko für Pilzinfektionen (Marchetti et al., 2004) und bei mehr als 10 Tagen das Risiko der Resistenzentwicklung deutlich erhöht ist (Welte, 2004). Weiterhin steigt mit der Dauer der antibiotischen Therapie die Rate der Neben- und Wechselwirkungen, wie beispielsweise die Häufigkeit der pseudomembranösen Kolitis (Bergogne-Bérézin, 2000). Zudem stellt die Antibiotikatherapie auf jeder Intensivstation auch einen nicht unerheblichen Kostenfaktor dar (Vandijck et al., 2008).

Es wird häufig spät, zu breit und zu lange therapiert, was dem Prinzip einer frühzeitigen, wirksamen und kurzen Therapie widerspricht (Bodí et al., 2001). Auch der umgekehrte Fall, dass ein Patient mit SIRS-Kriterien und Infektions-

verdacht Antibiotika erhält, obwohl tatsächlich keine Infektion vorliegt, ist möglich und in der klinischen Praxis nicht selten. Gemäß einer aktuellen systematischen Übersicht liegt der Anteil der unangemessenen Antibiotikatherapie im Krankenhaus bei bis zu 50 % (Davey et al., 2005).

Diese Situation ist ausgesprochen unbefriedigend. Es gilt also Steuerungselemente zu finden, die die Fragen zur korrekten Indikation, ausreichenden Wirksamkeit und erforderlichen Dauer der Antibiotikatherapie beantworten.

2.4 Fragestellung

Die sichere Diagnosestellung einer schweren, generalisierten bakteriellen Infektion (Sepsis) bei operativen Intensivpatienten ist oft ausgesprochen schwierig. Aktuell allgemein anerkannte Entzündungskriterien sowie weitere klinische Untersuchungsbefunde und Routinelaborparameter sind bei postoperativen Patienten auch ohne manifeste Infektion häufig pathologisch verändert. Sie lassen somit weder die Differenzierung zwischen einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) und einer Sepsis, noch die Kontrolle der Wirksamkeit einer Therapie zu. Die Prognose des Patienten mit Sepsis ist aber wesentlich von der raschen Diagnose und dem unmittelbar darauf folgenden Einsatz eines wirksamen Antibiotikums abhängig. Dabei birgt jede Antibiotikatherapie abhängig von ihrer Dauer die Gefahr der Resistenzbildung und somit der Selektion von Problemkeimen, so dass sie so kurz wie möglich durchgeführt werden sollte. Es gibt zur Antibiotikatherapiedauer bei operativen Intensivpatienten aber keine gesicherten Empfehlungen.

Procalcitonin (PCT) scheint zwischen einer systemischen Entzündungs-

reaktion und einer Sepsis zu differenzieren (Arkader et al., 2006; Bell et al., 2003; Brunkhorst et al., 2000; Selberg et al., 2000) und im Verlauf die Effektivität einer Antibiotikatherapie anzeigen zu können (Meisner, 2005; Schuetz et al., 2007).

Die vorliegende Untersuchung sollte prüfen, ob die tägliche Bestimmung von Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapiedauer bei Patienten mit einem septischen Krankheitsbild auf einer operativen Intensivstation geeignet ist.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektive

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten oder des rechtlichen Vertreters wurden im Zeitraum von Januar 2006 bis März 2007 alle Patienten der operativen Intensivstation des Westküstenklinikums Heide in die Untersuchung eingeschlossen, bei denen eine schwere bakterielle Infektion hochwahrscheinlich oder nachgewiesen war, gleichzeitig ein systemisches Inflammationssyndrom vorlag, somit die Indikation zum Beginn einer Antibiotikatherapie gegeben war.

Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Untersuchung waren: Fehlende Einwilligung, außerhalb der Intensivstation begonnene Antibiotikatherapie, bestehende Therapiebegrenzungen, Lebensalter unter 18 Jahren und Schwangerschaft. Die Untersuchung wurde entsprechend den Grundlagen der revidierten Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (1983), letzte Verabschiedung im Jahr 2000 durch die Generalversammlung in Edinburgh, durchgeführt. Es lag eine Genehmigung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität Kiel unter dem Aktenzeichen A 158/05 vor.

3.2 Versuchsprotokoll

Alle Patienten der Intensivstation mit einer nachgewiesenen oder hoch wahrscheinlichen bakteriellen Infektion, die sowohl mindestens zwei Kriterien eines systemischen Inflammationssyndroms (SIRS) erfüllten als auch Organdys-

funktionen aufwiesen und – fakultativ – Vasopressorbedarf hatten, somit die Kriterien einer schweren Sepsis respektive des septischen Schocks erfüllten, wurden eingeschlossen und die Antibiotikatherapie begonnen.

Auf dem schriftlichen Versuchsprotokoll wurden administrative Daten wie Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahmedatum auf der Intensivstation, Entlassungsdatum von der Intensivstation und aus der Krankenhausbehandlung sowie Art der Entlassung (überlebt vs. verstorben) vermerkt.

Das Vorhandensein der folgenden SIRS-Kriterien gemäß International Sepsis Definitions Conference (Levy et al., 2003)

- Hyperthermie $>38,0$ °C oder Hypothermie $<36,0$ °C
- Leukozytose $>12.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $<4.000/\mu\text{l}$
- Tachykardie >90 Schläge/Minute
- Tachypnoe >20 Atemzüge/Minute oder $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg

sowie

- akute Vigilanzveränderung
- Hyperglykämie >110 mg/dl (bei Nicht-Diabetikern)

als Zeichen einer Organdysfunktion wurden dokumentiert.

Pneumonie, Harnwegsinfekt, Peritonitis, Meningitis, Weichteilinfektion, Wundinfektion und Katheter-assoziierte Infektion konnten als Infektionsursache angegeben werden, ebenfalls musste ein Eintrag zum vermuteten oder nachgewiesenen Keim erfolgen.

Die Verdachtsdiagnose wurde schriftlich fixiert sowie, wenn möglich, die Differenzierung in Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock vorgenommen.

Unmittelbar bei Einschluss in die Studie und vor Gabe eines Antibiotikums erfolgte die Abnahme von Proben zur mikrobiologischen Untersuchung aus allen liegenden Kathetern und Drainagen, Gewinnung von Trachealsekret sowie eine

arterielle, zentralvenöse und periphere Blutentnahme für Blutkulturen. Danach wurde eine dem vermuteten Erregerspektrum angemessene Antibiotikatherapie begonnen. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung wurden unter dem Abnahmedatum dokumentiert.

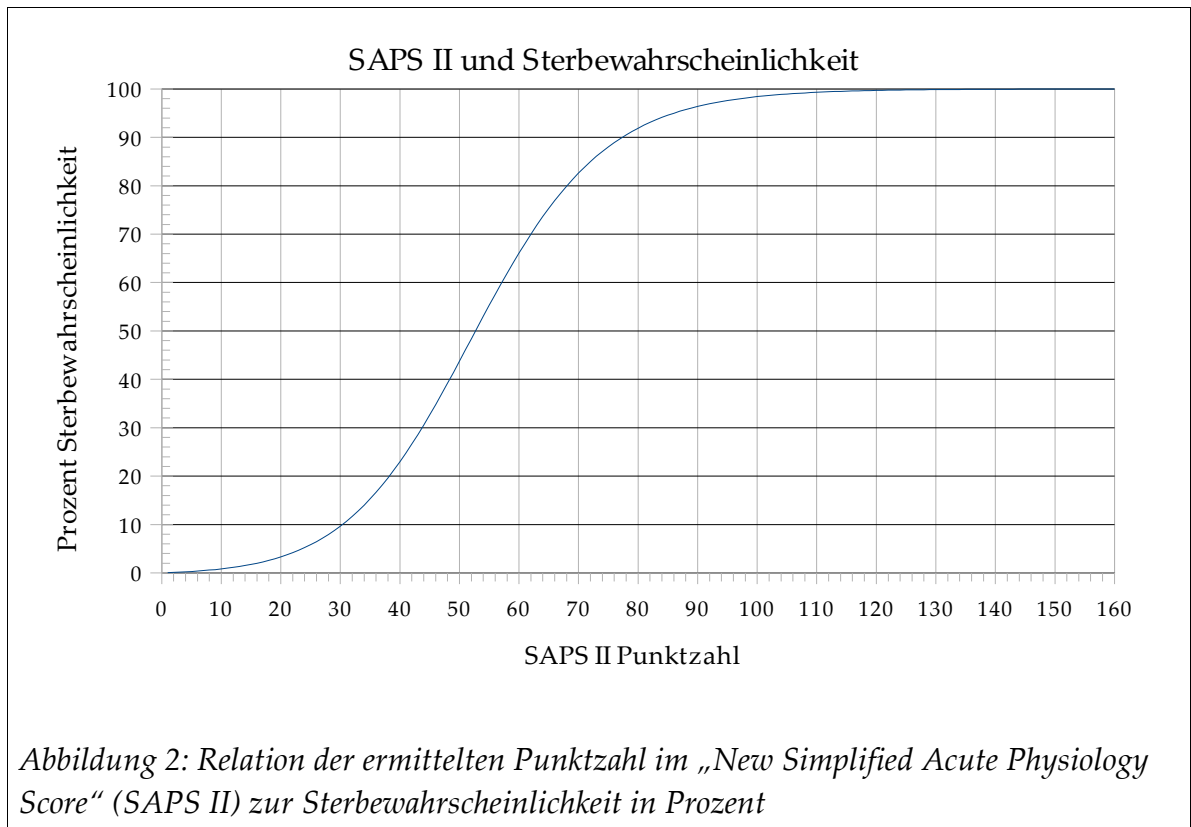
Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme in die Studie wurde zur Abschätzung der Erkrankungsschwere der New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) erhoben. Er wurde im Rahmen einer großen europäisch-nordamerikanischen Multicenterstudie entwickelt (Le Gall et al., 1993) und erlaubt auch ohne Kenntnis der exakten Diagnose eine frühzeitige Einschätzung des Mortalitätsrisikos.

Der SAPS II-Score wird durch 17 Parameter bestimmt:

Alter, Art der Aufnahme, Vorhandensein bestimmter bösartiger Grunderkrankungen (erworbenes Immundefizitsyndrom, metastasiertes Malignom, maligne hämatologische Erkrankung), Glasgow Coma Scale, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Oxygenierungsindex nach Horovitz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), 24h-Urinproduktion, Leukozytenzahl sowie die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Natrium, Kalium, Bikarbonat und Bilirubin.

Für jeden Parameter werden je nach Abweichung vom Normalwert bis zu 26 Punkte vergeben, die Summe der Einzelpunktwerte wird in eine Formel eingesetzt. Danach korreliert die Höhe des SAPS II-Wertes in Form einer sigmoidalen Funktion mit der Wahrscheinlichkeit zu versterben. Anfangs verläuft die Kurve flach, bei einem SAPS II-Punktwert von 10 beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit 1,0 %. Im mittleren Bereich erfolgt der steilste Anstieg, bei 30 Punkten wird eine Sterbewahrscheinlichkeit von 10,6 %, bei 61 Punkten von 70,0 % und bei 77 Punkten von 90,5 % prognostiziert. Danach flacht die Kurve wieder ab.

Weitere Untersuchungen konnten bestätigen, dass der SAPS II-Wert gut zur frühzeitigen Mortalitätsrisikoabschätzung geeignet ist (Castella et al., 1995; Lemeshow und Le Gall, 1994).



In der Folge wurde einmal täglich der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score ermittelt. Er wurde von Vincent et al. 1996 entwickelt und 1998 leicht geändert (Vincent et al., 1996; Vincent et al., 1998). Diese Bewertung stellt einen Konsens europäischer Intensivmediziner (European Society for Intensive Care Medicine, ESICM) dar und beschreibt die Morbidität anhand der Messung einzelner Parameter von sechs Organsystemen: Respiration ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, Horovitz-Quotient), Blut/Gerinnung (Thrombozytenzahl), Leber (Serum-Bilirubin),

Herz/Kreislauf (arterieller Mitteldruck, Katecholamindosis), Zentralnervensystem (Glasgow Coma Scale, GCS) und Niere (Serum-Kreatinin, Urinmenge/24h).

Funktionsstörungen werden täglich mit einer Punktzahl zwischen 0 und 4 bewertet. Dadurch ist eine Verlaufskontrolle sowohl für die Gesamtschwere der Erkrankung als auch für die einzelnen Organsysteme möglich. Bis auf die Thrombozytenzahl werden alle vom SOFA erfassten Parameter auch im SAPS II beurteilt. Auch der SOFA-Score korreliert mit der Mortalität (Vincent et al., 1998). Durch die einfachere Erhebung ist er jedoch für die tägliche Anwendung in der klinischen Praxis eher geeignet.

SAPS II	maximale Punktzahl	SOFA	maximale Punktzahl
Alter	18	-	
Aufnahmeart	8	-	
metastasierter Tumor, AIDS, hämatologische Malignome	17	-	
Glasgow Coma Scale	26	Glasgow Coma Scale	4
systolischer Blutdruck	13	arterieller Mitteldruck bzw. Katecholamindosis	4
Herzfrequenz	11	-	
Temperatur	3	-	
PaO ₂ /FiO ₂ (Horovitz-Quotient)	11	PaO ₂ /FiO ₂ (Horovitz-Quotient)	4
Diurese/24h	11	Diurese/24h bzw. Kreatinin	4
Harnstoff im Serum	10	-	
Leukozytenzahl	12	-	
Kalium im Serum	3	-	
Natrium im Serum	5	-	
Bicarbonat im Serum	6	-	
Bilirubin im Serum	9	Bilirubin im Serum	4
-		Thrombozytenzahl	4
Summe	163		24

Tabelle 1: Vergleich der Kriterien von SAPS II und SOFA; nicht erfasst: -

Im Rahmen der täglichen morgendlichen Routineblutentnahme wurden die Laborparameter Leukozytenzahl, Interleukin 6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) und der PCT-Wert (Serum-Monovette, Fa. Sarstedt[®], Nümbrecht, Deutschland) im Serum bestimmt, eine gesonderte Blutentnahme bzw. Punktion war nicht notwendig.

Wirkstoff und Dosis des verabreichten Antibiotikums wurden für jeden Patienten täglich dokumentiert.

Die Patienten wurden per Losverfahren entweder der Kontrollgruppe, die über einen standardisierten Zeitraum von 8 Tagen antibiotisch behandelt wurde, oder der PCT-Gruppe zugeordnet. Bei den Patienten der PCT-Gruppe wurde die antibiotische Behandlung so lange durchgeführt, bis der PCT-Wert auf <1ng/ml bzw. über 3 Tage auf 25-35 % des Ausgangswertes abfiel. Dann wurde im klinischen Kontext durch die behandelnden Ärzte täglich über die Weiterführung oder Beendigung der Antibiotikatherapie entschieden.

3.3 Laboranalytik

Die Anzahl der Leukozyten und der Thrombozyten wurden mit dem Sysmex[®] XE-2100 D Hämatologiegerät (Fa. Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) ermittelt. Das Messprinzip beruht auf der Impedanzmessung oder isovolumetrischen Widerstandsmethode. Dabei wird die Probe automatisch durch eine Kapillare gesaugt, an der Elektroden angebracht sind. Zwischen den Elektroden fließt ein Konstantstrom. Die einzelne Zelle bewirkt beim Durchwandern des elektrischen Feldes eine Spannungserhöhung, die sich proportional zum Zellvolumen verhält. Unterschiedliche Zellpopulationen werden

mit Diskriminatoren anhand von Schwellwerten differenziert. Die Richtigkeit der Zellzählung liegt innerhalb von $\pm 3\%$ bzw. $\pm 0,20 \times 10^3/\mu\text{l}$ für die Leukozyten sowie innerhalb von $\pm 5\%$ bzw. $\pm 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ für die Thrombozyten. Die Reproduzierbarkeit oder Präzision wird jeweils mit $\leq 3\%$ bei $\geq 4,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ Leukozyten und $\leq 4\%$ bei $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ Thrombozyten angegeben.

Das C-reaktive-Protein (CRP) und das Bilirubin wurden mit dem Vitros[®] Chemistry System 5,1 FF (Fa. Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, Deutschland) bestimmt. Die Probenverarbeitung erfolgt automatisch. Die erforderlichen Reagenzien sind auf jeweils substanzspezifischen Analyseplättchen aufgebracht, wobei pro Messwert ein Analyseplättchen verbraucht wird.

Die Testmethode für das CRP (Vitros[®] Chemistry Products CRP Analyseplättchen) basiert auf einem Enzymimmunoassay, bei dem das CRP der Patientenprobe an lokal fixierte Phosphorylcholin-Polymere gebunden wird. In Anwesenheit von Calcium verbindet sich ein mit Meerrettich-Peroxidase verbundener Anti-CRP-Antikörper an die CRP-Moleküle. Ungebundene CRP-Antikörper-Komplexe werden durch einen anschließenden Waschvorgang entfernt. Nach Zufügen von Wasserstoffperoxid und eines Leukofarbstoffs wird dieser durch die Peroxidase oxidiert. Die Reflexionsdichte des oxidierten Farbstoffs wird bei 540 nm gemessen. Sie ist direkt proportional der Konzentration von CRP in der untersuchten Probe. Der Messbereich umfasst 0,5 bis 9,0 mg/dl, höhere Werte können durch Verdünnung der Probe erfasst werden. Der Intra-Labor-Variationskoeffizient, ermittelt durch wöchentliche Kalibrierung eines Analyseplättchenloses über 22 Tage, wird mit 3,8 % bis 8,4 % angegeben.

Bei der Bestimmung des Bilirubinwertes wird auf dem Analyseplättchen (Vitros[®] Chemistry Products BuBc Analyseplättchen) zunächst das unkonjugierte Bilirubin vom Albumin getrennt. Konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin

werden an einen kationischen Beizenfarbstoff gebunden. Danach wird die Reflexionsdichte bei 400 nm und 460 nm gemessen. Da das unkonjugierte Bilirubin bei 460 nm eine höhere molare Absorption hat als das konjugierte Bilirubin, während die Absorption bei 400 nm vergleichbar ist, lassen sich dadurch die entsprechenden Konzentrationen bestimmen. Der Messbereich sowohl für konjugiertes als auch für unkonjugiertes Bilirubin beträgt 0,0 bis 27,0 mg/dl. Der Intra-Labor-Variationskoeffizient, ermittelt durch wöchentliche Kalibrierung eines Analyseplättchenloses über 22 Tage, wird mit 1,7 % bis 10,3 % angegeben.

Die Bestimmung von Interleukin 6 (IL-6) erfolgte mit dem Access® Immunoassay (Fa. Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland). Paramagnetische Partikel, die mit monoklonalem Anti-Human-IL-6 beschichtet sind, werden zusammen mit weiteren Reagenzien und der Probe in ein Reaktionsgefäß gegeben. An die Partikel gebundene IL-6-Moleküle werden mit diesen in einem Magnetfeld festgehalten, während ungebundene Stoffe durch einen Waschvorgang entfernt werden. In einem weiteren Schritt wird eine chemilumineszente Substanz hinzu gegeben. Die entstehende Lichtmenge ist direkt proportional der Menge von IL-6 in der Probe. Die Konzentration wird einer Mehrpunktkalibrierungskurve entnommen. Der Messbereich von ca. 0,5 bis 1500 pg/ml ergibt sich aus der Spanne zwischen der unteren Nachweisgrenze und dem höchstem Kalibratorwert, die Gesamtpräzision beträgt <12 % Variationskoeffizient (VK) für Messwerte >2 pg/ml.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung stand der immunoluminometrische Assay BRAHMS PCT LIA® (Fa. BRAHMS, Henningsdorf, Deutschland) zur Verfügung. Von diesem einzigen Hersteller eines PCT-Assays waren im Untersuchungszeitraum u.a. der semiquantitative PCT-Q® sowie der sensitive Kryptor® erhältlich. Weitere Firmen entwickeln Tests als Lizenznehmer oder

Kooperationspartner für ihre Diagnostikgeräte, wie beispielsweise Liaison® (Fa. DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italien), Vidas® (Fa. BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Frankreich) und ADVIA Centaur® XP (Fa. Siemens Medical Solutions GmbH, Fernwald, Deutschland). Nach Information der Fa. BRAHMS müssen alle PCT-Testformate übereinstimmend zum LIA-System als internem Bezugsstandard das PCT erfassen.

Bei dem BRAHMS PCT LIA-Test verbinden sich zunächst monoklonale Antikörper, die mit einem Acridinium-Farbstoff versehen sind (Tracer), mit den Katalcalcin-Abschnitten der PCT-Moleküle im Probenserum oder -plasma. Die Probe wird danach in ein beschichtetes Röhrchen gegeben, an dessen Wand monoklonale Antikörper gegen Calcitonin fixiert sind. Mit diesen Antikörpern verbinden sich die Calcitoninabschnitte der Tracer-markierten PCT-Moleküle während der folgenden 60 bis 75 Minuten, so dass sie lokal fixiert werden. Nach Abschluss der Inkubation wird der überschüssige Tracer durch mehrfaches Waschen vollständig entfernt und die Röhrchen in vorgegebener Reihenfolge in das Luminometer (AutoCliniLumat LB 952, Laboratorium Prof. Berthold, Wildbad, Deutschland) einsortiert. Im Meßgerät werden automatisiert die Reagenzien Wasserstoffperoxid und Natriumhydroxid zugegeben, mit denen der Acridiniumfarbstoff unter Abgabe von Licht reagiert. Die Stärke der Lichtemission wird in „relativen Lichteinheiten“ (RLU, relative light units) gemessen. Sie ist direkt proportional der PCT-Konzentration in der Probe. Anhand von mitgelieferten Standards mit definierten Procalcitonin-Konzentrationen lässt sich eine Standardkurve erstellen, an der die jeweiligen PCT-Konzentrationen der Patientenproben abgelesen werden können. Der kleinste Messwert, der mit einer Präzision von 20 % bestimmt werden kann – die funktionelle Assaysensitivität – beträgt 0,3 ng/ml. Die Inter-Assay-Präzision verbessert sich von 13,9 % VK bei

0,43 ng/ml über 13,4 % VK bei 0,54 ng/ml auf ≤ 10 % VK bei Werten $\geq 1,0$ ng/ml. Nach Angaben des Herstellers ist bei einer PCT-Konzentration $< 0,5$ ng/ml eine systemische Infektion unwahrscheinlich, so dass geringere Werte als 0,5 ng/ml nicht differenziert wurden. Die höchste Konzentration der mitgelieferten Standards beträgt 500 ng/ml, damit ist die obere Messgrenze festgelegt. Patientenproben mit höheren Konzentrationen können zur genauen Bestimmung mit mitgeliefertem Nullserum verdünnt werden, jedoch liegt bei entsprechenden Symptomen bereits bei Werten > 10 ng/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock vor.

Alle Messungen wurden nach Vorgabe der Hersteller durchgeführt. Als Referenzbereiche werden von unserem Institut für Laboratoriumsmedizin angegeben:

- Leukozyten $4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Thrombozyten $140-440 \times 10^3/\mu\text{l}$
- CRP $< 0,7$ mg/dl
- IL-6 < 15 pg/ml
- PCT $< 0,5$ ng/ml
- Bilirubin konjugiert $< 0,4$ mg/dl
- Bilirubin gesamt $< 1,3$ mg/dl.

3.4 Statistik

Die demografischen und klinischen Daten der Patienten wurden mittels deskriptiver Statistik als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, soweit nicht anders angegeben.

Für den Vergleich der Diagnosen, der Antibiotikaklassen, der Art der Entlassung und des Geschlechts wurde der χ^2 -Test angewendet. Bei diesem Test werden die absoluten Häufigkeiten bestimmter Merkmale verschiedener Stichproben in eine Kontingenztafel eingetragen. Gemäß der vorgegebenen Formel wird die Testgröße χ^2 errechnet. Ein Unterschreiten des sogenannten kritischen Wertes, der sich unter anderem aus der vorher festzulegenden Irrtumswahrscheinlichkeit ergibt, weist auf die Unabhängigkeit der Merkmalsausprägung von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Stichprobe hin.

Die übrigen Parameter wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests verglichen. Dabei werden alle Werte aus zwei Stichproben der Größe nach geordnet und erhalten Rangplätze. Danach werden die Rangplätze jeder Stichprobe zu einer Rangsumme addiert. Entsprechend der Rechenvorschrift wird die Testgröße U berechnet. Auch bei diesem Testverfahren lässt sich nach Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit, Kenntnis des Stichprobenumfangs und weiteren Kriterien ein kritischer Wert bestimmen. Überschreitet U diesen kritischen Wert, ist davon auszugehen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Stichproben gibt.

Das Signifikanzniveau wurde bei einem p -Wert $<0,05$ festgelegt, somit Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Daten

In Tabelle 2 sind die demographischen und klinischen Daten der Kontrollgruppe im Vergleich zur Gruppe, in der die PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie zur Anwendung (PCT-Gruppe) kam, dargestellt. Die Patientengruppen unterschieden sich statistisch nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diagnosen, anfänglicher Erkrankungsschwere gemäß SAPS II-Score und Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Dauer der Intensivbehandlung war mit $15,5 \pm 12,5$ Tagen in der PCT-Gruppe gegenüber $17,7 \pm 10,1$ Tagen in der Kontrollgruppe mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,046$ statistisch signifikant geringer.

	Kontrollgruppe	PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie	P-Wert
Patienten (n)	53	57	
Alter (Jahre)	66,6 ±15,4	67,3 ±14,4	p >0,05
Geschlecht			p >0,05
Männlich	29	29	
Weiblich	24	28	
Diagnosen			
Pneumonie	19	24	p >0,05
Peritonitis	30	29	
Weichteilinfektion	1	2	
Urosepsis	3	2	
SAPS II	40,5 ±15,1	40,1 ±17,1	p >0,05
Intensivbehandlung (Tage)	17,7 ±10,1	15,5 ±12,5	p = 0,046
Krankenhausentlassung			p >0,05
überlebt	39	42	
verstorben	14	15	

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten; jeweils Mittelwert ± Standardabweichung

In Abbildung 3 ist der Verlauf des täglich erhobenen Sequential Organ Failure Scores (SOFA-Score) als Maß für die Erkrankungsschwere dargestellt. Weder zu Beginn noch während des gesamten Untersuchungszeitraumes unterschieden sich die Scores beider Gruppen statistisch signifikant voneinander.

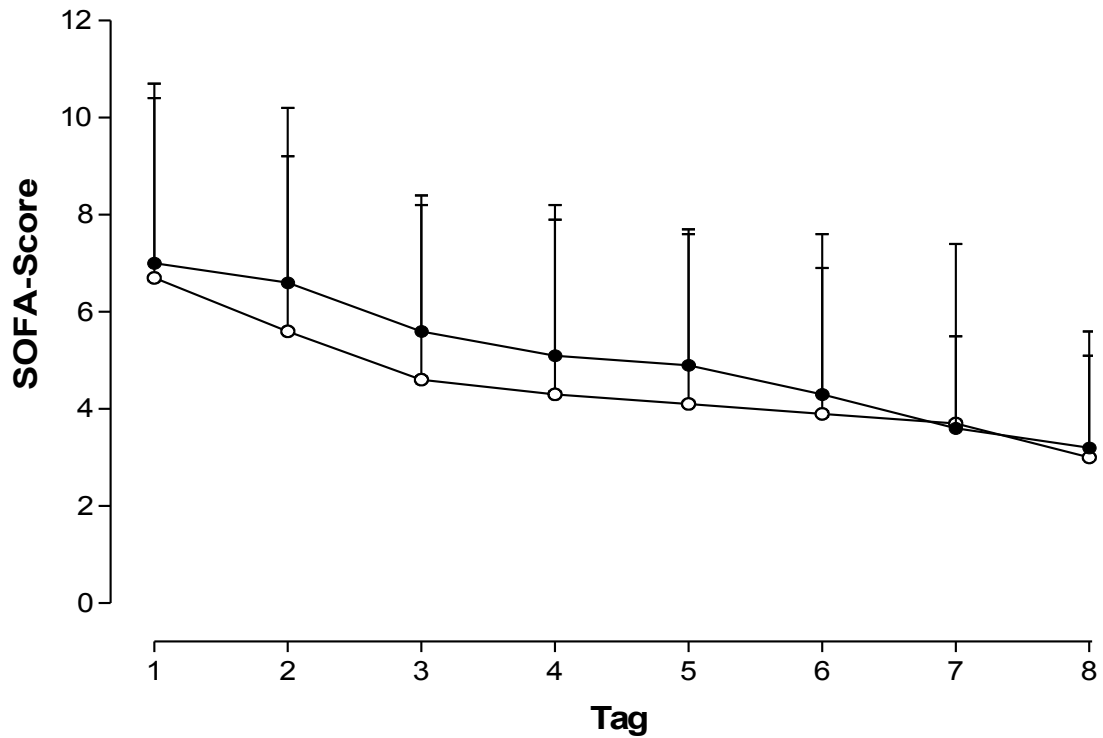


Abbildung 3: Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) - Score (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).

4.2 Inflammations- und Infektionsparameter

Im Verlauf der Untersuchung unterschieden sich die Inflammationsparameter Leukozyten, Interleukin 6 (IL 6), C-reaktives-Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen (Abbildungen 4 bis 7).

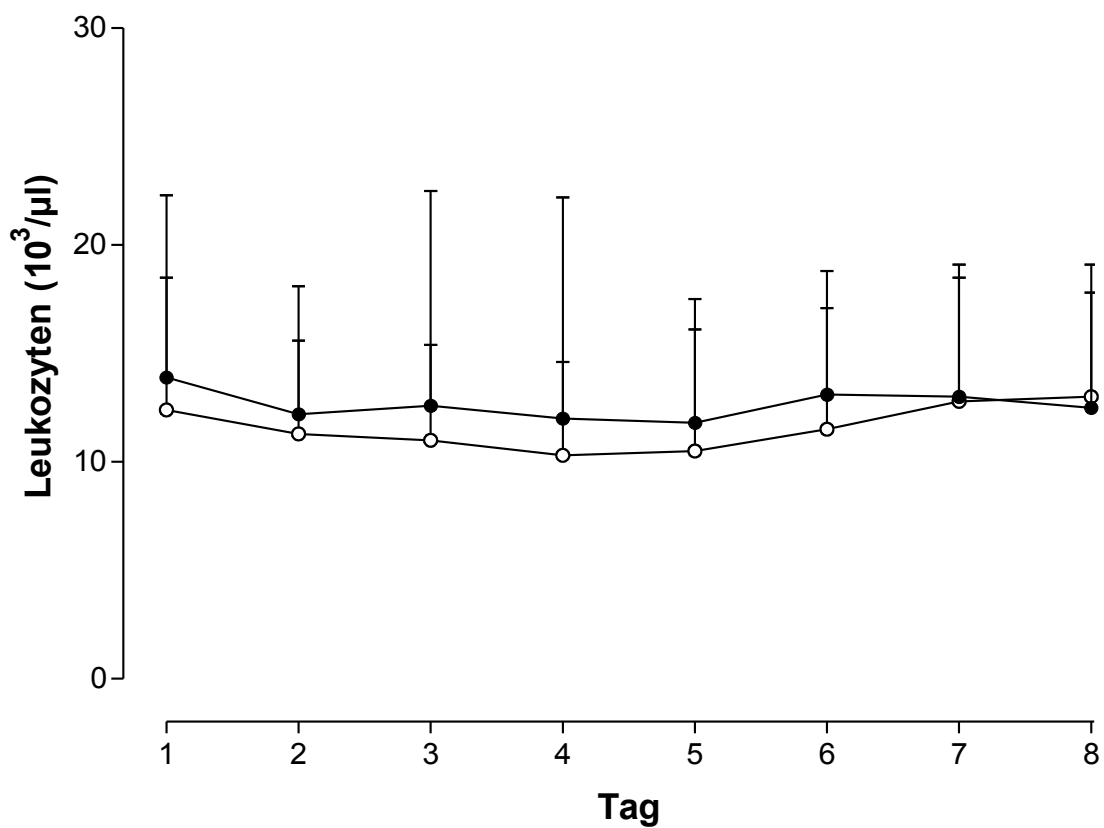


Abbildung 4: Die Leukozytenwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).

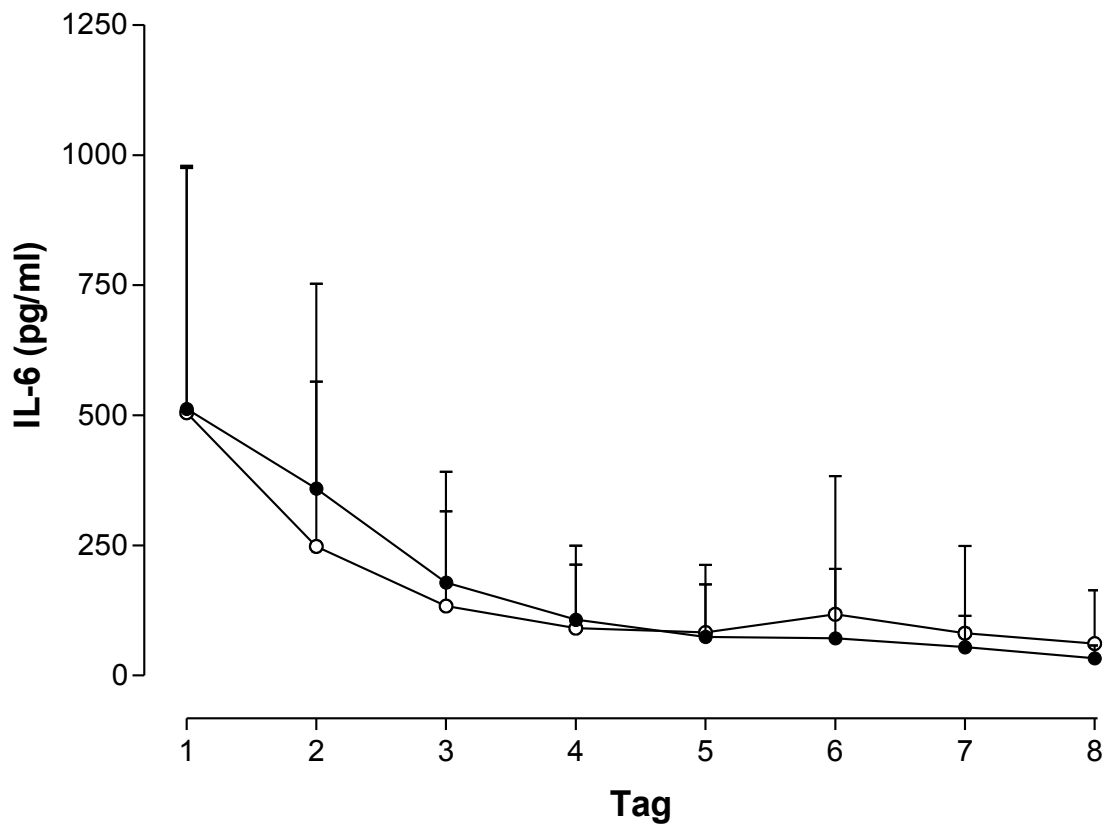


Abbildung 5: Interleukin 6 (IL-6) Werte (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Gruppe mit Procainonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).

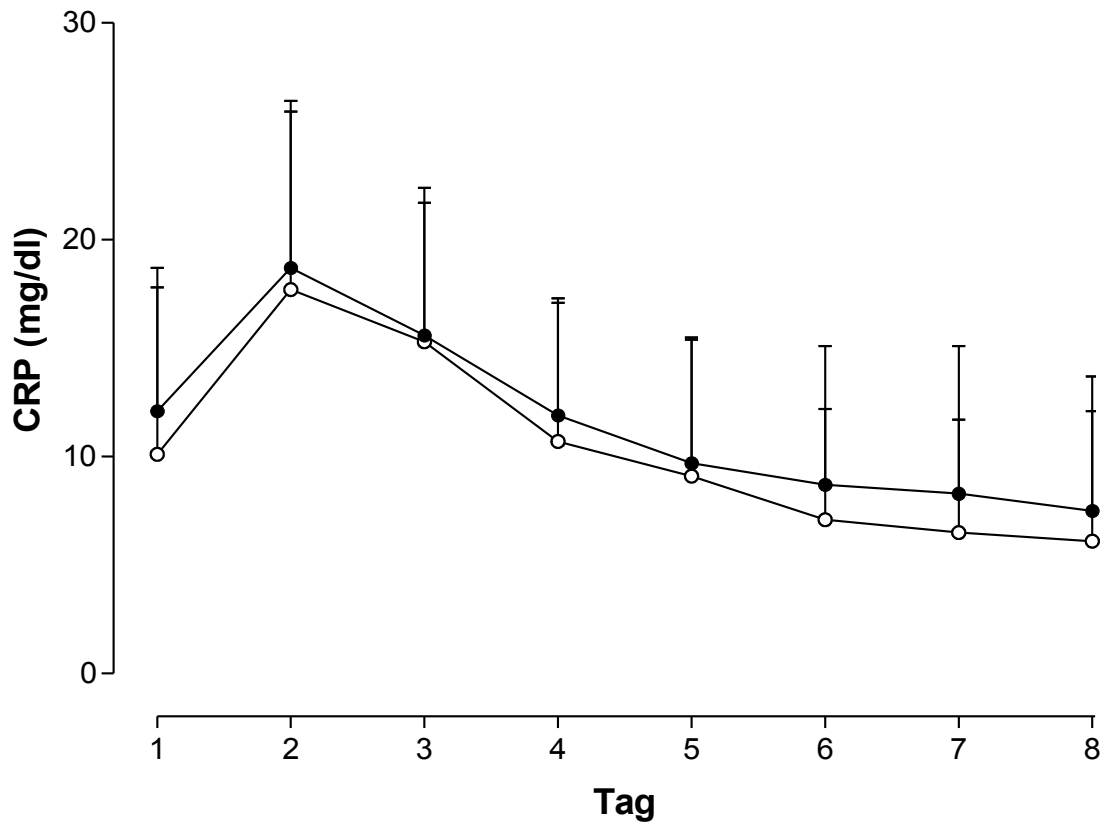


Abbildung 6: C-reaktives Protein (CRP) Werte (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).

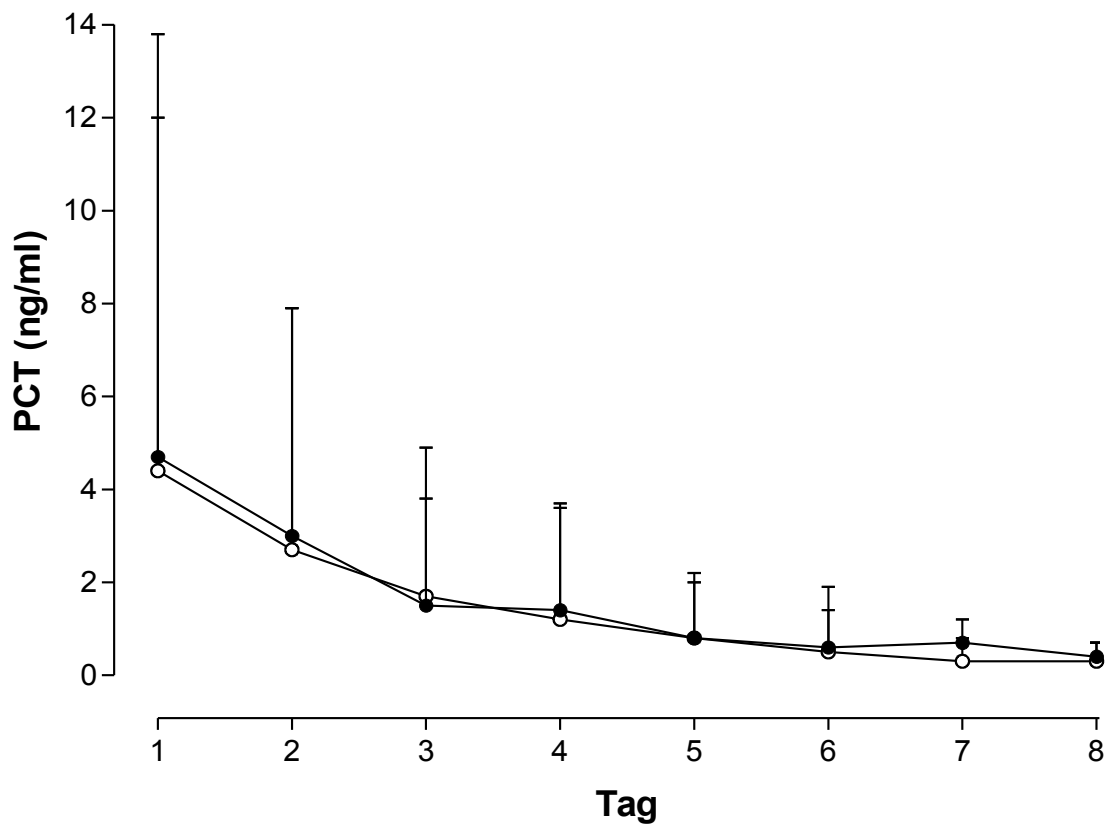


Abbildung 7: Procalcitonin (PCT) Werte (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).

4.3 Antibiotikatherapie

Bei der Verwendung der Antibiotika-Substanzklassen waren beide Gruppen vergleichbar, die Dauer der Antibiotikatherapie war in der PCT-Gruppe mit $5,9 \pm 1,7$ Tagen gegenüber $7,9 \pm 0,5$ Tagen in der Kontrollgruppe mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$ signifikant geringer (Tabelle 3).

	Kontrollgruppe	PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie	P-Wert
Antibiotika-Substanzklassen (%)			p >0,05
Acylaminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor	51,8	55,2	
Acylaminopenicillin + Nitroimidazol	19,6	15,5	
Carbapenem	8,8	10,4	
Aminobenzylpenicillin + Betalaktamaseinhibitor	5,4	6,9	
Fluorchinolon	5,4	5,2	
Cephalosporin der Gruppe 3b	5,4	3,4	
Andere	3,6	3,4	
Antibiotika-Therapiedauer in Tagen (Mittelwert \pm Standardabweichung)	$7,9 \pm 0,5$	$5,9 \pm 1,7$	p <0,001

Tabelle 3: Angewendete Antibiotika, Häufigkeit in Prozent und Therapiedauer in Tagen

4.4 Procalcitonin und Antibiotikatherapie

In Abbildung 8 sind die PCT-Werte von Tag 1 bis 8 der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapiedauer als Boxplots dargestellt. Es sind jeweils der Median, das obere und untere Quartil, das 0,1 und 0,9-Quantil als Whiskerlänge sowie die Ausreißer als Punkte eingezeichnet. Ab dem 4. Tag waren die PCT-Werte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant geringer.

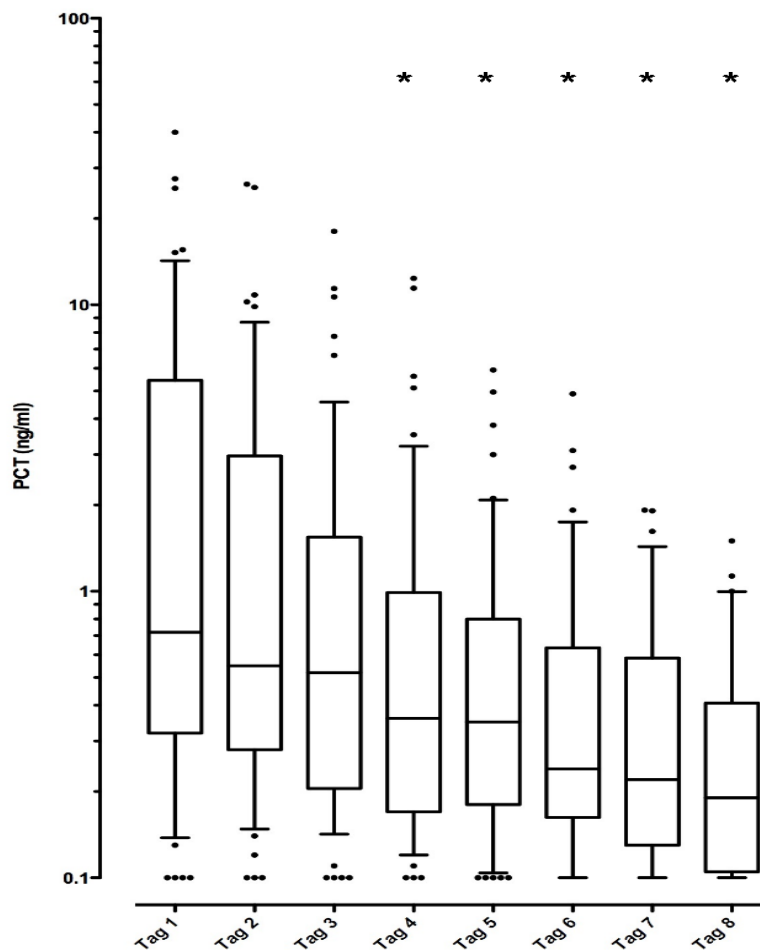


Abbildung 8: PCT-Werte der PCT-Gruppe im Verlauf über 8 Tage als Boxplots mit Median, oberem und unterem Quartil, 0,1 und 0,9 Quantil (Whisker) und Ausreißern (Punkte).

5. Diskussion

5.1 Procalcitonin zur Differenzialdiagnose von systemischer Entzündungsreaktion und Sepsis

Die Differenzierung zwischen systemischer Entzündungsreaktion (SIRS) ohne infektiöse Ursache und einem durch Bakterien ausgelösten SIRS, also einer Sepsis (Bone et al., 1992), ist in der klinischen Praxis auf einer operativen Intensivstation ausgesprochen schwierig. Dabei ist die frühzeitige Erkennung und Therapie einer Sepsis essentiell für das Überleben der Patienten (Kumar et al., 2006).

Die festgelegten klinischen Kriterien zur Definition einer Entzündungsreaktion wie Hyper- oder Hypothermie, Leukopenie oder Leukozytose, Tachycardie und Tachypnoe sind bei bis zu 80 % aller Patienten einer Intensivstation erfüllt (Brun-Buisson, 2000).

Der naheliegende direkte Keimnachweis im Blut durch Blutkulturen wird oft als Goldstandard deklariert. Allerdings lassen sich positive Blutkulturen selbst bei schwerer Sepsis nur in 71 % gewinnen (Shafazand und Weinacker, 2002). Umgekehrt fand eine kanadische Studie bei 111 pflegebedürftigen Patienten 15 falsch-positive und 10 richtig-positive Blutkulturen, ohne dass dabei die Symptome mit der tatsächlichen Bakteriämie korrelierten (Sinclair et al., 1998). Bakteriologische Befunde aus Wund- und Körpersekreten lassen oft keine Differenzierung zwischen dem aktuell systemisch pathogenen Keim, einer Kolonisation, einer zusätzlichen lokalen Entzündung oder einer Kontamination zu. Die Zeit bis zur Auswertung einer Blutkultur kann bis zum Beginn einer

antibiotischen Therapie bei schwer kranken Intensivpatienten nicht abgewartet werden.

Die Leukozytenzahl ist häufig unspezifisch erhöht, in der aktuellen Untersuchung blieb sie trotz suffizienter Therapie während des gesamten Beobachtungszeitraumes nahezu unverändert (Abbildung 4). Nach Kontakt von Monozyten mit Bakterien oder Bakterientoxinen steigt das IL-6 innerhalb von 6 h an. Gewebetraumata und Organschäden – auch durch eine Infektion ausgelöst – stellen aber schon per se einen erheblichen inflammatorischen Reiz dar, durch den das IL-6 auch ohne persistierende bakterielle Infektion erhöht bleiben kann. Da das CRP erst 48 h nach einem Stimulus sein Maximum erreicht, um danach mit einer Halbwertszeit von 48 h bis zu 2,6 Tagen abzufallen, ist es weder für eine schnelle Diagnose noch zur Verlaufskontrolle geeignet. Die routinemäßig erhobenen Laborparameter Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin 6 (IL-6) sind bei der Abgrenzung eines SIRS von einer Sepsis nicht hinreichend spezifisch und sensitiv (Barati et al., 2008; Harbarth et al., 2001).

Assicot et al beschrieben bereits 1993 einen Zusammenhang zwischen schwerer bakterieller systemischer Infektion und Menge des im Patientenblut gemessenen Procalcitonins. Patienten mit viralen oder lokalen bakteriellen Entzündungen wiesen dagegen normale oder nur gering erhöhte Blutspiegel auf. Die Procalcitonin-Spiegel fielen deutlich während einer antibiotischen Therapie. Die Höhe des gemessenen Procalcitonins schien mit der Schwere der bakteriellen Infektion zu korrelieren (Assicot et al., 1993).

In der Folge wurden diese Ergebnisse von weiteren Studien immer wieder bestätigt und ergänzt. Gab es nach einer eigenen Medline-Recherche bis zum Jahr 1993 nur die oben angeführte Untersuchung zum Suchschema „procalcitonin AND

(infection OR sepsis)“, waren es 10 Jahre später 370 und bis zum Jahr 2008 bereits 907 Veröffentlichungen.

Einige Untersuchungen konnten diese Zusammenhänge allerdings nicht nachvollziehen. Eine Metaanalyse (Tang und Eslick, 2007) kam sogar zu dem Schluss, dass Procalcitonin ungeeignet sei, zwischen SIRS und Sepsis zu differenzieren. Diese Metaanalyse wurde jedoch von namhaften europäischen Intensivmedizinern kritisiert, unter anderem auch, weil sie weniger als 3 % aller Publikationen zu diesem Thema berücksichtigt (Jensen et al., 2007; Müller und Christ-Crain et al., 2007; Reinhart und Brunkhorst, 2007). Weitere Metaanalysen kommen zu dem Ergebnis, dass PCT ein sehr guter diagnostischer Marker zur Erkennung einer Sepsis sei (Uzzan et al., 2006), beziehungsweise trotz gewisser Vorteile vor der Einführung einer routinemäßigen Bestimmung noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden sollten (Jones et al., 2006).

Bei der Interpretation eines erhöhten PCT-Wertes muss beachtet werden, dass es auch unabhängig von bakteriellen Entzündungen, so zum Beispiel regelhaft postoperativ, zu einer PCT-Erhöhung kommen kann. Bei kleineren Eingriffen ist die PCT-Erhöhung gering, nach kardiopulmonalem Bypass mäßig mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag (Meisner M, 2000). Nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigte ein über den ersten postoperativen Tag hinaus erhöhtes PCT eine Infektion an, eine Differenzierung zwischen kardiogenem und septischen Schock war anhand des signifikant höheren PCT beim septischen Schock möglich (Aouifi et al., 2000).

Nach intestinalen Anastomosen finden sich die höchsten Anstiege (Molter et al., 2003). Rau und Mitarbeiter beurteilten PCT als einen Parameter, der nach abdominalchirurgischen Eingriffen oder bei Pankreatitiden signifikant schneller

und besser als bisherige Laborparameter intraabdominale Infektionen und septische Komplikationen anzeigt (Rau et al., 1997; Rau et al., 2004).

Bei Früh- und Neugeborenen werden in den ersten Lebenstagen regelhaft erhöhte PCT-Spiegel gemessen. Gendrel fand bei allen Neugeborenen mit bakterieller Sepsis deutlich erhöhte PCT-Werte, wohingegen bei lokaler bakterieller Besiedelung und Virusinfektionen normale oder nur gering erhöhte Werte gefunden wurden (Gendrel et al., 1996).

Bereits ein Jahr, bevor Assicot die Verbindung zwischen Procalcitonin-Werten und dem Ausmaß der bakteriellen Infektion beschrieb, fand Nylen einen akuten Anstieg von PCT bei denjenigen Verbrennungspatienten, die im weiteren Krankheitsverlauf verstarben (Nylen et al., 1992). Nachfolgende Untersuchungen bestätigten, dass PCT ein wertvoller Parameter zur Diagnose einer Sepsis bei Verbrennungspatienten ist (Barati et al., 2008), wobei der individuelle Verlauf wichtiger als die gemessenen Absolutwerte zu sein scheint (Jensen et al., 2006; von Heimburg et al., 1998). Eine aktuelle Untersuchung von Patienten mit einer Sepsis aufgrund einer Ventilator-assoziierten Pneumonie wies nach, dass ein Rückgang der PCT-Werte um mindestens 30 % vom zweiten zum dritten Tag eine adäquate Antibiotikatherapie anzeigte und mit einem guten Verlauf assoziiert war. Weder die Ausgangswerte noch ein moderater Anstieg des PCT vom ersten zum zweiten Tag schienen relevant zu sein (Charles et al., 2009).

Procalcitonin stellt auch im Rahmen der „surviving sepsis campaign“ einen anerkannten Labormarker dar und wurde 2005 von der amerikanischen Food and Drug Administration in Verbindung mit weiteren Laborwerten zur Risikoabschätzung der Sepsis zugelassen (Christ-Crain et al., 2006).

Wie bei jedem anderen Parameter sollten die Messwerte von PCT immer

kritisch im klinischen Kontext und in Kenntnis der Fehlerquellen bewertet werden. So warnte die Baseler Gruppe um Christ-Crain und Müller, die sich seit Jahren intensiv mit Procalcitonin beschäftigen, vor unreflektierter Euphorie und riet zu einem verantwortungsvollen Umgang (Christ-Crain und Müller, 2005).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen keine Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis zu. Das war vom Studiendesign auch nicht vorgesehen und hätte eine weitere Patientengruppe mit SIRS-Kriterien bei sicher ausgeschlossener bakterieller Infektion erfordert. Sowohl bei den Patienten der PCT-Gruppe als auch bei denen der Kontrollgruppe musste – den Einschlusskriterien entsprechend – definitionsgemäß gleichermaßen vom Vorliegen einer Sepsis ausgegangen werden, so dass auch keine signifikanten Unterschiede erwartet wurden.

Jedoch konnten Harbarth und Kollegen nachweisen, dass der Anstieg der PCT-Konzentration als Antwort auf eine systemische Infektion erfolgt, während Anstiege von IL-6 und IL-8 auch bei infektionsunabhängiger Inflammation beobachtet werden (Harbarth et al., 2001). Die Höhe des PCT-Wertes korreliert eng und besser als alle bisherigen Biomarker mit der Schwere der Infektion und damit dem Verlauf (Meisner, 2005). Diese Untersuchungen bestätigen, dass PCT bei durch Bakterien ausgelöster, generalisierter systemischer Entzündungsreaktion – also einer Sepsis – frühzeitig und spezifisch erhöht und zur Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis geeignet ist.

Besonders bei Patienten nach Operation oder Trauma ist Procalcitonin ein sehr guter diagnostischer Marker bei der Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis (Brunkhorst et al., 2000; Mokart et al., 2005; Uzzan et al., 2006). Da die Höhe des Procalcitoninwertes das Ausmaß der Infektion widerspiegelt, und sich aufgrund der Halbwertszeit von 25 bis 35 h eine tägliche Bestimmung anbietet,

liegt es nahe, diesen Parameter in seinem Verlauf zum Monitoring des Krankheitsverlaufes und der Effektivität der Therapie zu verwenden.

5.2 Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapie

Zur Dauer der Antibiotikatherapie bei schwer kranken Intensivpatienten liegen bisher in der Literatur keine gesicherten Erkenntnisse vor. Aufgrund der variablen Faktoren Infektionsort, Erregertyp, eingesetztes Antibiotikum, Art und Ausmaß von Vorerkrankungen, Vorhandensein von Fremdmaterial und vielen weiteren Einflussgrößen muss bezweifelt werden, ob es überhaupt möglich sein wird, einfache, allgemein gültige Therapiezeiträume für diese Patienten anzugeben (Georges et al., 2000). Die klinischen und laborchemischen Parameter sind weder ausreichend spezifisch noch sensitiv, die Bedenken hinsichtlich eines Rückfalls im Sinne einer nicht beherrschten Infektion bei zu frühem Absetzen der Antibiotikatherapie sind immer vorhanden. So wird aus einem gewissen Sicherheitsdenken heraus eher zu lange als zu kurz therapiert. Welte beschreibt bisher übliche Therapieintervalle von 10 bis 14 Tagen bei Sepsis (Welte und Brunkhorst, 2007). In neueren Untersuchungen ist erkennbar, dass es ein Bestreben zur Verkürzung dieser Zeiten gibt. Chastre verglich fixe Therapieschemata von 8 und 15 Tagen bei Ventilator-assoziiertes Pneumonie (Chastre et al., 2003), Meyer et al. untersuchten halbierte Behandlungsdauern bei nosokomialer und ambulant erworbener Pneumonie (Meyer et al., 2007). Gleisner et al. fanden, dass eine längere Antibiotikatherapie bei Operationen aufgrund eines akuten Abdomens nicht mit einer geringeren Infektionsrate korrelierte (Gleisner et al., 2004). Alle drei letztgenannten Untersuchungen konnten keine Nachteile einer kürzeren Therapie

nachweisen und folgerten, dass kürzere Behandlungsphasen sicher zu sein scheinen. Dabei wurden die kürzeren Therapiezeiträume empirisch ermittelt.

Für die behandelnden Ärzte wäre ein Biomarker, der ausreichend sicher zwischen dem Vorhandensein und dem Fehlen einer systemischen bakteriellen Infektion differenziert, eine wesentliche Entscheidungshilfe bei der Steuerung einer Antibiotikatherapie.

Aus der Plasmahalbwertszeit von PCT mit 25 bis etwa 35 Stunden (Mussap et al., 2007; Thomas, 2005) resultiert eine für die tägliche Kontrolle gut geeignete Kinetik. Bei Ansprechen der Therapie und damit ausbleibendem Stimulus muss im Idealfall eine tägliche Reduktion des gemessenen PCT-Wertes um etwa 35 bis 50 % gegenüber dem Wert des Vortages erwartet werden.

Der Rückgang erhöhter Procalcitoninwerte bei erfolgreicher antibiotischer Therapie wurde erstmals von Assicot beschrieben (Assicot et al., 1993). Dieser Zusammenhang konnte in den folgenden Jahren für die Diagnosen bakterielle Meningitis (Gendrel et al., 1997; Viallon et al., 2005), nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen (Chiesa et al., 2000) und Ventilator-assoziierte Pneumonie (Chastre et al., 2006) bestätigt werden.

Laut Literatur verwendeten Christ-Crain et al. erstmals Procalcitonin gezielt in einem Algorithmus zur Steuerung der Antibiotikatherapiedauer. Bei Infektionen der tiefen Atemwege wurde eine bakterielle Infektion unterhalb einer Konzentration von 0,25 ng/ml als unwahrscheinlich erachtet und empfohlen, eine Antibiotikatherapie nicht zu beginnen respektive zu beenden. Obwohl die behandelnden Ärzte unabhängig von den Empfehlungen verordnen konnten, ergab sich eine Reduktion der Antibiotikaverordnung um 50 % gegenüber einer Kontrollgruppe, die nach bisherigem Standard behandelt wurde. Dabei ließen sich

keinerlei nachteilige Effekte durch die verringerte Antibiotikagabe nachweisen (Christ-Crain et al., 2004).

In weiteren Studien der gleichen Arbeitsgruppe wurden diese Ergebnisse bei Subgruppen mit ambulant erworbener Pneumonie (Christ-Crain et al., 2006) und exazerbierter chronischer Lungenerkrankung (Stolz et al., 2007) bestätigt.

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Patienten der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (PCT-Gruppe) hinsichtlich der demographischen Daten Alter, Geschlecht, Diagnosen und Art der Krankenhausentlassung statistisch nicht signifikant von denen, die mit einer standardisierten Antibiotikatherapie über 8 Tage (Kontrollgruppe) behandelt wurden (Tabelle 2). Die Erkrankungsschwere unterschied sich weder initial nach SAPS II-Score noch im Verlauf gemäß SOFA-Score (Abbildung 3).

Die Mittelwerte der Leukozyten blieben während des Beobachtungsverlaufes nahezu konstant auf dem Ausgangsniveau (Abbildung 4). Die Messwerte des Interleukin 6 (IL-6) sanken zwar im Mittel in den ersten beiden Beobachtungstagen, blieben dann aber im erhöhten Bereich (Abbildung 5). Die Mittelwerte des C-reaktiven Proteins (CRP) stiegen bis zum zweiten Beobachtungstag auf ein Maximum, sanken danach während des Beobachtungszeitraumes träge und nur geringfügig unter den Ausgangswert ab (Abbildung 6). Die drei vorgenannten Parameter wiesen zu jedem Beobachtungszeitpunkt eine große Standardabweichung auf. Beim Verlauf des Procalcitonins fällt zunächst das kontinuierliche Absinken der Mittelwerte entsprechend der Halbwertszeit auf. Weiterhin wird erkennbar, dass die Streubreite der Werte vom ersten Beobachtungstag an kontinuierlich deutlich geringer wurde (Abbildung 7). Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen überein, die nachweisen, dass PCT genauer mit dem Krankheitsverlauf zu korrelieren und besser zum Monitoring einer systemischen

Infektion geeignet zu sein scheint als die Parameter Leukozyten, IL-6 und CRP (Barati et al., 2008; Harbarth et al., 2001).

Zwischen der Kontrollgruppe und der PCT-Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Inflammationsparameter im Verlauf und der Anwendung der einzelnen Antibiotikastanzklassen (Tabelle 3).

Auffällig war die mit $15,5 \pm 12,5$ Tagen kürzere Intensivbehandlungszeit der PCT-Gruppe gegenüber $17,7 \pm 10,1$ Tagen der Kontrollgruppe. Die PCT-Gruppe hatte mit $5,9 \pm 1,7$ Tagen eine signifikant geringere Antibiotikatherapiedauer gegenüber der Kontrollgruppe mit $7,9 \pm 0,5$ Tagen. Dabei wurde die Entscheidung über die Fortsetzung oder Beendigung der Antibiotikatherapie in der PCT-Gruppe jeweils im klinischen Kontext getroffen.

Im Boxplot der PCT-Werte der PCT-Gruppe in Abbildung 8 ist anhand der Verteilung erkennbar, dass es sich um heterogene Krankheitsbilder mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität handelt. Während bei der häufigsten Diagnose „Peritonitis“ oft hohe PCT-Werte gemessen werden, sind bei der zweithäufigsten Diagnose „Pneumonie“ eher Werte im unteren Bereich zu erwarten. Die Werte streuen anfangs stark, sinken aber während der Therapie. Ab dem 4. Tag sind die PCT-Werte im Median gegenüber dem Ausgangswert signifikant geringer. Der Abfall erfolgt aufgrund der logarithmischen Skalierung der Ordinate optisch linear.

In diesem Zusammenhang ist eine Betrachtung der Grenzwerte interessant. Für den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten immunoluminometrischen Assay gibt der Hersteller zusammengefasst folgende Referenzbereiche an:

- PCT $< 0,5$ ng/ml: Lokale bakterielle Infektion möglich, systemische Infektion

(Sepsis) unwahrscheinlich.

- PCT $\geq 0,5$ ng/ml und < 2 ng/ml: Systemische Infektion (Sepsis) möglich, aber auch andere Ursachen denkbar
- PCT ≥ 2 ng/ml und < 10 ng/ml: Systemische Infektion (Sepsis) wahrscheinlich, sofern keine anderen Gründe bekannt sind
- PCT ≥ 10 ng/ml: Ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, nahezu ausschließlich infolge einer schweren bakteriellen Sepsis oder eines septischen Schocks.

In den bisher publizierten Studien wurden je nach Patientenklientel und Fragestellung unterschiedlichste „cut-off-Werte“ gesetzt. Bei gesunden Neugeborenen kann das PCT am ersten Lebenstag bis auf ein Maximum von 21 ng/ml steigen, der Median liegt bei etwa 2 ng/ml (Chiesa et al., 1998). Daher ist es nicht erstaunlich, dass in zwei vergleichbaren Studien aus dem Jahr 2007, die unter anderem die Eignung von PCT zur Diagnose der neonatalen Sepsis beurteilten, mit 0,5 ng/ml und 2,0 ng/ml zwei deutlich unterschiedliche Grenzwerte festgelegt wurden (Mussap et al., 2007; Pastor Peidró et al., 2007).

Bei Erkrankungen, die geeignet sind, sowohl ein SIRS als auch einen Anstieg von PCT auszulösen, wurden in Studien die Grenzwerte ebenfalls eher höher angesetzt. So fand von Heimburg bei Verbrennungspatienten eine Schwelle von 3 ng/ml für schwere bakterielle und fungale Infektionen, über 10 ng/ml bestanden lebensbedrohliche Infektionssituationen (von Heimburg et al., 1998). Rau lokalisierte mit 1,8 ng/ml den besten Schwellenwert zur Diagnose des Übergangs einer Pankreatitis in eine infizierte Pankreasnekrose (Rau et al., 2000).

Tugrul et al. legten bei Intensivpatienten die Grenze zur Sepsis bei 1,31 ng/ml fest (Tugrul et al., 2002). Mokart et al. und Ivancević et al. ermittelten mit jeweils 1,1 ng/ml einen geeigneten cut-off-Wert für Patienten nach großen Tumoroperationen oder zur präoperativen Diagnose einer abdominalen Sepsis (Ivancević et al., 2008; Mokart et al., 2005).

Molter et al. fanden nach Eingriffen aller untersuchten Schweregrade regelmäßig Überschreitungen des Grenzwertes von 0,5 ng/ml, auch ohne dass gleichzeitig eine Infektion vorlag. Nach länger dauernden, größeren Operationen waren die PCT-Werte in den ersten beiden postoperativen Tagen häufig erhöht, am häufigsten nach Darmchirurgie mit Anastomosen. Zwischen den Patienten mit SIRS und denen ohne Zeichen einer Inflammation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der PCT-Konzentration. Das CRP war unabhängig von der Art des Eingriffs durchgehend erhöht und wurde zusätzlich durch das Vorhandensein eines SIRS beeinflusst. Diese Studie empfiehlt daher ein infektiologisches Monitoring mittels PCT-Bestimmung, allerdings erst ab dem zweiten postoperativen Tag und unter Berücksichtigung der Art des operativen Eingriffs (Molter et al., 2003).

Eine Pneumonie als primär lokale Infektion hat dagegen nur einen geringen PCT-Anstieg zur Folge, so dass Christ-Crain et al. bereits ab einem Wert von $\geq 0,25$ ng/ml eine Antibiotikagabe empfohlen (Christ-Crain et al., 2004).

Es scheint daher nicht sinnvoll, für ein gemischtes Patientenkollektiv einen fixen Grenzwert festzusetzen, vielmehr sollten durch weitere Studien für unterschiedliche Krankheitsbilder differenzierte Grenzwerte ermittelt werden (Müller und Schuetz et al., 2007). Auch kommt es bei jedem einzelnen Patienten offenbar weniger auf den Absolutwert des gemessenen PCT an, viel wichtiger scheint der Abfall entsprechend der individuellen Kinetik Ausdruck einer wirksamen Therapie zu sein (Charles et al., 2009; von Heimburg et al., 1998).

Eine aktuelle Untersuchung bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv bestätigt unsere Ergebnisse, dass bei kritisch kranken septischen Patienten durch den Einsatz eines PCT-basierten Algorithmus die Dauer der Antibiotikatherapie ohne nachteilige Effekte deutlich verkürzt werden kann. In dieser Untersuchung

wurde – deutlicher als in unserer – eine erhebliche Reduktion der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation gefunden (Nobre et al., 2008). Über die Ursachen dieses Unterschiedes können nur Vermutungen angestellt werden. Nobre untersuchte insgesamt 68 Patienten, von denen 69 % eine pulmonale Sepsis und 11,8 % eine abdominale Sepsis aufwiesen. In unserer Untersuchung litten von insgesamt 110 Patienten 40 % an einer Pneumonie bedingten Sepsis, mit 53 % überwogen die Patienten mit einer Sepsis auf dem Boden einer Peritonitis. Aus der Literatur ergeben sich im Mittel für die sekundäre Peritonitis 8,5, für die tertiäre Peritonitis 22 Behandlungstage auf der Intensivstation (Nathens et al., 1998). Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation kann bei ambulant erworbener Pneumonie mit 20 und bei Ventilator-assoziiertes Pneumonie mit 30 Tagen angenommen werden (Chastre et al., 2003; Christ-Crain et al., 2006).

In unserer Untersuchung ergab sich eine Liegedauer von $17,7 \pm 10,1$ Tagen in der Kontrollgruppe und $15,5 \pm 12,5$ Tagen in der PCT-Gruppe. Diese Zeitspannen liegen zwischen der Behandlungsdauer für Peritonitis und Pneumonie und entsprechen damit der erwarteten Liegedauer bei unserem gemischten Patientenklientel. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,046$ konnten die Patienten der PCT-Gruppe im Mittel etwa zwei Tage früher verlegt werden als die der Kontrollgruppe.

Die Verweildauer auf der Intensivstation war in der Untersuchung von Nobre jedoch in beiden Gruppen erheblich geringer als bei uns. Im Gegensatz zu unserem Klinikum verfügte das Universitätsspital Basel laut Internetseite der Stadt im Jahr 2006 über eine Intermediate Care Unit mit einer mittleren Aufenthaltsdauer von 33,33 Tagen pro Patient. Durch die Möglichkeit der früheren Verlegung ließe sich der Zeitunterschied plausibel erklären.

Weiterhin muss man bei einer Studie von einer besonders aufmerksamen

Beobachtung und Versorgung der eingeschlossenen Patienten ausgehen. Möglicherweise beschleunigt auch dieser Studienbias den Verlauf.

5.3 Ökonomische Überlegungen

Fast ein Viertel der Patienten auf deutschen Intensivstationen leidet an einer bakteriell bedingten, systemischen Entzündungsreaktion. Die Krankenhausmortalität bei schwerer Sepsis beträgt 55,2 % (Engel et al., 2007), die überlebenden Patienten haben eine eingeschränkte Lebensqualität und -erwartung (Erickson und Martin, 2008). Pro Jahr werden mit ca. 1,77 Milliarden Euro ein Drittel des gesamten Etats für die Intensivmedizin nur für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis verbraucht (Reinhart et al., 2006). Eine schnelle, sichere Diagnose mit unmittelbar anschließender, wirksamer Therapie ist aktuell die einzige Möglichkeit, die Prognose zu verbessern (Kumar et al., 2006) und damit die volkswirtschaftlich nachteiligen Auswirkungen zu mildern.

Den Kosten für die tägliche Bestimmung von PCT stehen zunächst einmal die Einsparungen durch die verminderte Gabe von Antibiotika gegenüber. Nobre schlug vor, nur 2 bis 3 PCT-Messungen an den Tagen 0, 5 und 6 durchzuführen. Die dafür notwendigen Ausgaben in Höhe von 177 US-Dollar sollten durch die Einsparung von 3,5 Tagen Antibiotikatherapie wenigstens ausgeglichen werden (Nobre et al., 2008). Die Studie von Christ-Crain und Kollegen zur ambulant erworbenen Pneumonie fand eine moderate Reduktion der Antibiotikaverordnung von 99 % auf 85 % und eine erhebliche Reduktion der Antibiotikatherapiedauer von 12 auf 5 Tage. Trotz dieser deutlichen Einsparungen an Antibiotika ergab die

Studie, dass die PCT-Messung erst dann kosteneffektiv wäre, wenn entweder der Preis für eine Messung von 50 US-Dollar mindestens halbiert würde oder statt des Standardantibiotikums ein wenigstens doppelt so teures verwendet werden müsste (Christ-Crain et al., 2006).

Dabei muss berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Untersuchung ein manueller immunoluminometrischer Assay verwendet wurde, wohingegen in den Untersuchungen von Christ-Crain und Nobre ein automatischer Immunoassay zum Einsatz kam. Der automatische Immunoassay ist mit einer funktionellen Assaysensitivität von 0,06 ng/ml gegenüber 0,3 ng/ml beim immunoluminometrischen Assay zwar deutlich empfindlicher, aber auch teurer. Bei der hier verwendeten Methode beliefen sich die Kosten für eine Messung auf etwa 14 Euro.

Eine aktuelle Untersuchung ermittelte unter Verwendung des immunoluminometrischen Assays zur PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie eine Ersparnis bei den Antibiotikakosten von 17,8 % (Schroeder et al., 2008).

Ein Behandlungstag auf einer deutschen Intensivstation kostet im Mittel 1265 Euro (Martin et al., 2008). Durch die PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie werden zwei Tage Intensivtherapie eingespart. Bei Anwendung der in dieser Untersuchung verwendeten Bestimmungsmethode für PCT ließen sich von der Einsparung, die sich bei einem erfolgreich behandelten Patienten ergibt, 180 Messungen durchführen. Unter diesem Aspekt wäre auch die Anwendung des teureren automatischen Immunoassays, mit dem sich besonders pulmonale Infektionen mit niedrigen Grenzwerten besser überwachen lassen, ökonomisch sinnvoll.

Weitere Einsparungen sind zu erwarten, jedoch nicht einfach messbar. Die geringere Rate von behandlungsbedürftigen Neben- und Wechselwirkungen ist

schwierig zu erfassen. Ein großer Vorteil ist durch die geringere Selektion und damit geringere Häufigkeit von Problemkeimen zu erwarten. Die Behandlungskosten von multiresistenten Keimen liegen etwa 50 % über denen von normal sensiblen (Vandijck et al., 2008). Für die Behandlung von Infektionen mit multiresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) wurden Mehrkosten von 1622 Euro pro Pflage tag oder ein Verlust von 5705 Euro pro Fall errechnet (Geldner et al., 1999; Wernitz et al., 2005).

Systemische Pilzinfektionen stellen bei kritisch Kranken zunehmend ein Problem dar (Ruhnke, 2006). Der Hauptrisikofaktor sind die Ausbreitung lokaler *Candida*-Infektionen. Charles et al. konnten die Dauer einer Breitspektrum-Antibiotikatherapie als wesentliche Ursache dafür ausmachen (Charles et al., 2005).

Bei Patienten mit einem bestimmten Risikoprofil, beispielsweise Patienten nach kolonchirurgischen Eingriffen, wäre zu prüfen, ob zur Überwachung der Infektionssituation bei täglicher PCT-Bestimmung in dieser Zeit auf die Bestimmung anderer Parameter wie das CRP verzichtet werden könnte, da es nach derartigen Eingriffen ohnehin unspezifisch und lange erhöht ist (Oberhofer et al., 2006).

Selbstverständlich hat das CRP weiterhin große Bedeutung bei der Erkennung lokaler Infektionen, wobei auch in diesen Situationen die simultane Bestimmung des PCT frühzeitig auf eine Ausbreitung bzw. eine zusätzliche systemische Infektion hinweisen kann (Rothenburger et al., 1999).

Einen einzigen, idealen Biomarker zur Erkennung der Sepsis gibt es derzeit nicht. Zusammen mit klinischen Befunden und zusätzlichen Laborparametern in einem Algorithmus kann Procalcitonin zu einer wesentlichen Verringerung des Antibiotikaverbrauchs auf Intensivstationen beitragen. Dabei sollten den Kosten

für die Messung des PCT nicht nur die direkte finanzielle Einsparung der Antibiotika gegenübergestellt werden. Die indirekten Einsparungen durch die kürzere Liegedauer auf der Intensivstation, die geringere Anzahl an Nebenwirkungen, resistenten Problemkeimen und Pilzinfektionen sind im Hinblick auf den Gesamtprozess wohl viel wesentlicher. Eine Reduktion der Anzahl der Messungen aus Kostengründen ist bei schwer Kranken auf einer Intensivstation kritisch zu sehen. Eine Bestimmung an Tag 0, 5 und 6 – wie von Nobre vorgeschlagen – kann zwar der Bestätigung einer Therapie dienen (Nobre et al., 2008). Beim Nichtansprechen der Antibiotikatherapie kommt es aber schlimmstenfalls zu einer nicht tolerablen Verzögerung von vier Tagen. Um die Vorteile des PCT zum Monitoring der Effektivität einer Antibiotikatherapie und zum Erkennen septischer Komplikationen zu nutzen, sollte - neben der Erhebung der klinischen Befunde - eine tägliche Bestimmung erfolgen (Charles et al., 2009). Nur dadurch kann überprüft werden, ob der tatsächliche Verlauf der erwarteten Kinetik folgt, so dass bei ausbleibendem Absinken erhöhter Werte weitere diagnostische Schritte und therapeutische Maßnahmen, wie ein Wechsel oder eine Ausweitung der Antibiotikatherapie, rechtzeitig vorgenommen werden können.

6. Zusammenfassung

Auf einer Intensivstation ist bei Patienten mit systemischen Entzündungszeichen und der Vermutung einer bakteriellen Ursache die Indikation zum sofortigen Beginn einer angemessenen antibiotischen Behandlung gegeben. Jede Verzögerung verschlechtert deutlich das Outcome und die Überlebenschancen.

Die korrekte Diagnosestellung wird dadurch erschwert, dass die Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion unspezifisch und bei vielen Intensivpatienten anzutreffen sind, auch ohne dass eine mikrobielle Ursache vorliegt. Es gibt keinen spezifischen Laborwert, der eine bakterielle Infektion hinreichend genau anzeigen würde. Ein eindeutiger mikrobiologischer Nachweis einer bakteriellen Infektion innerhalb der geforderten ersten Stunde bis zum Beginn einer Antibiotikatherapie ist derzeit praktisch kaum möglich und gelingt auch im weiteren Verlauf oft nicht.

Für die optimale Zeitdauer einer antibiotischen Therapie gibt es aktuell, mit Ausnahme einiger spezieller Erkrankungen, in der Literatur keine konkreten Angaben, wohl auch, weil eine adäquate Therapiedauer von sehr vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig ist und dementsprechend jeweils individuell angepasst werden müsste.

Eine nicht indizierte oder unnötig lange fortgesetzte Antibiotikatherapie begünstigt die Selektion von Problemkeimen, die Zunahme von Pilzinfektionen, das Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen und erzeugt Kosten.

Durch viele Studien wurde nachgewiesen, dass Procalcitonin geeignet

scheint, zwischen einer nichtinfektiösen systemischen Entzündungsreaktion und einer bakteriell bedingten Sepsis zu differenzieren.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob Procalcitonin geeignet ist, die Dauer einer Antibiotikatherapie bei operativen Intensivpatienten zu steuern. Es konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Antibiotikatherapie deutlich und – im geringeren Ausmaß – die Verweildauer auf der Intensivstation ohne nachteilige Auswirkungen für die Patienten verringert werden konnten.

Für die Zukunft ist zu hoffen, dass weitere Studien verlässliche Grenzwerte und Algorithmen für Therapieentscheidungen bei verschiedenen Infektionssituationen hervorbringen.

7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung von Procalcitonin (nach Meisner, 2000)....	13
Abbildung 2: Relation der ermittelten Punktzahl im „New Simplified Acute Physiology Score“ (SAPS II) zur Sterbewahrscheinlichkeit in Prozent.....	22
Abbildung 3: Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) - Score (Mittelwert ± Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise)..	32
Abbildung 4: Die Leukozytenwerte (Mittelwert ± Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).....	33
Abbildung 5: Interleukin 6 (IL-6) Werte (Mittelwert ± Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).....	34
Abbildung 6: C-reaktives Protein (CRP) Werte (Mittelwert ± Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).....	35
Abbildung 7: Procalcitonin (PCT) Werte (Mittelwert ± Standardabweichung) der Gruppe mit Procalcitonin-gesteuerter Antibiotikatherapie (offene Kreise) und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (geschlossene Kreise).....	36
Abbildung 8: PCT-Werte der PCT-Gruppe im Verlauf über 8 Tage als Boxplots mit Median, oberem und unterem Quartil, 0,1 und 0,9 Quantil (Whisker) und Ausreißern (Punkte).....	38

Tabelle 1: Vergleich der Kriterien von SAPS II und SOFA; nicht erfasst: -	23
Tabelle 2: Demographische und klinische Daten; jeweils Mittelwert ± Standardabweichung.....	31
Tabelle 3: Angewendete Antibiotika, Häufigkeit in Prozent und Therapiedauer in Tagen.....	37

8. Literaturverzeichnis

- Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Harada K, Satomura S. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152-159.
- Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 3171-3176.
- Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91: 117-120.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
- Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamschiri AR, Bodouhi N, Karimi H. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns* 2008; 34: 770-774.
- Bell K, Wattie M, Byth K, Silvestrini R, Clark P, Stachowski E, Benson EM. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 629-636.
- Bergogne-Bérézin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 521-526.
- Bodí M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia: The Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 32-33.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1: 64-74.

- Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 2: 148-152.
- Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. the European/North American Severity Study Group. *Crit Care Med* 1995; 23: 1327-1335.
- Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, Chavanet P, Blettery B. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 393-400.
- Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise J, Olsson N, Blettery B, Quenot J. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009; 13: R38.
- Chastre J, Luyt C, Trouillet J, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 446-451.
- Chastre J, Wolff M, Fagon J, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-2598.
- Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matruncola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 2: 175-177.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-672.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-607.
- Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451-460.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.

- Cunha B. Antibiotic essentials. Royal Oak: Physicians press, 2007.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C.
Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.
- Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003543.
- Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 670-671.
- Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Urban C.
Procalcitonin--a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer* 2005; 13: 343-346.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone H, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606-618.
- Erickson SE, Martin GS. Effect of sepsis therapies on health-related quality of life. *Crit Care* 2008; 12: 109.
- Geldner G, Ruoff M, Hoffmann HJ, Kiefer P, Georgieff M, Wiedeck H. Cost analysis concerning MRSA-infection in ICU. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 409-413.
- Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C.
Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-573.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C.
Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242.
- Georges B, Cougot P, Decun JF, Mazerolles M, Andrieu P, Samii K, Virenque C.
Duration of antibiotic treatment in intensive care: current data. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19: 367-374.
- Gleisner ALM, Argenta R, Pimentel M, Simon TK, Jungblut CF, Petteffi L, de Souza RM, Sauerssig M, Kruehl CDP, Machado ARL. Infective complications according to duration of antibiotic treatment in acute abdomen. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 155-162.

- Harbarth S. The effect of antimicrobial use on emergence and selection of resistance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007; 42: 130-135.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
- Hedrick TL, Evans HL, Smith RL, McElearney ST, Schulman AS, Chong TW, Pruett TL, Sawyer RG. Can we define the ideal duration of antibiotic therapy? *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7: 419-432.
- Ivancević N, Radenković D, Bumbasirević V, Karamarković A, Jeremić V, Kalezić N, Vodnik T, Beleslin B, Milić N, Gregorić P, Zarković M. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 397-403.
- Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-2602.
- Jensen JU, Lundgren B, Lundgren JD. Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 499-500; author reply 502-503.
- Jones A, Fiechtl J, Brown M, Ballew J, Kline J. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2006; 50: 34-41
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-2963.
- Lehmann LE, Hunfeld K, Emrich T, Haberhausen G, Wissing H, Hoeft A, Stüber F. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol* 2008; 197: 313-324.
- Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA* 1994; 272: 1049-1055.
- Levy M, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538

- Levy SB. Microbial resistance to antibiotics. an evolving and persistent problem. *Lancet* 1982; 2: 83-88.
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruetz C, Garbino J, Calandra T, Glauser M, Tauber MG, Pittet D. Epidemiology of candidemia in swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-320.
- Martin J, Neurohr C, Bauer M, Weiß M, Schleppers A. Cost of intensive care in a German hospital: cost-unit accounting based on the InEK matrix. *Anaesthesist* 2008; 57: 505-512.
- Meisner M. Procalcitonin (PCT). Georg Thieme Verlag, 2000.
- Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 473-480.
- Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003; 19: 187-190.
- Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Ruden H, Zentner J, Daschner FD, Schwab F. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1148-1154.
- Meyer E, Jonas D, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Daschner FD. SARI: Surveillance of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units. Correlation between antibiotic use and the emergence of resistance. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47: 345-351.
- Mok JM, Pekmezci M, Piper SL, Boyd E, Berven SH, Burch S, Deviren V, Tay B, Hu SS. Use of C-reactive protein after spinal surgery: Comparison with erythrocyte sedimentation rate as predictor of early postoperative infectious complications. *Spine* 2008; 33: 415-421.
- Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767-773.
- Molter GP, Soltesz S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 2003; 52: 210-217.

- Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglohner W, Agay D, Bohuon C, Suarez-Domenech V, Bergmann A, Muller B. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003; 35: 290-295.
- Muller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 595-602.
- Müller B, Christ-Crain M, Schuetz P. Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 498-9; author reply 502-503.
- Müller B, Schuetz P, Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl 1: 16-23.
- Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
- Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, Fanos V, Plebani M. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother* 2007; 19 Suppl 2: 35-38.
- Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998; 22: 158-163.
- Nobre V, Harbarth S, Graf J, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498-505.
- Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992; 24: 439-443.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RHJ, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006.
- Oberhofer D, Rumenjak V, Lazic J, Vucic N. Inflammatory indicators in patients after surgery of the large intestine. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 429-433.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.

- Pastor Peidró JA, González de Dios J, Urán Moreno MM, García Avilés B, de la Morena Campillo A, Moya Benavent M. Usefulness of procalcitonin as an early diagnostic test of neonatal sepsis in newborns with risk factors for infection. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 530-535.
- Peters RPH, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PHM, Vandenbroucke-Grauls CMJE. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 751-760.
- Rau B, Kruger CM, Schilling MK. Procalcitonin: Improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 134-144.
- Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 2: 159-164.
- Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840.
- Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K. Diagnosis and therapy of sepsis: Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. *Anaesthesist* 2006; 55 Suppl 1: 43-56.
- Reinhart K, Brunkhorst FM. Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 500-502; author reply 502-503.
- Reinhart WH. Erythrocyte sedimentation rate--more than an old fashion? *Ther Umsch* 2006; 63: 108-112.
- Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 275-279.
- Ruhnke M. Epidemiology of candida albicans infections and role of non-candida-albicans yeasts. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 495-504.
- Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger A, Bein B, Keck FS, von Spiegel T. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: Results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 394: 221-226.

- Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, Neidert S, Blum CA, Schönenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Müller B. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: A prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 102.
- Schuster H. *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Werdan K, Springer Verlag, 2000.
- Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28: 2793-2798.
- Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: Improving utilization and yield. *Chest* 2002; 122: 1727-1736.
- Sinclair D, Svendsen A, Marrie T. Bacteremia in nursing home patients. Prevalence among patients presenting to an emergency department. *Can Fam Physician* 1998; 44: 317-322.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
- Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 491-492.
- Tang BMP, Elick GD. Procalcitonin for sepsis: Methodological issues in meta-analysis lead to further uncertainty. *Crit Care Med* 2007; 35: 679; author reply 679-680.
- Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, Minano FJ. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1085-1093.
- Thomas L. *Labor und Diagnose 6. Auflage*. Thomas L, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, 2005.
- Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, Telci L. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 747-754.

- Tunca F, Senyurek YG, Terzioglu T, Tanakol R, Tezelman S. Impact of total versus subtotal thyroidectomy on calcium metabolism and bone mineral density in premenopausal women. *J Laryngol Otol* 2009; 123: 434-438.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996-2003.
- Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO, Depuydt PO, Annemans L, Buyle FM, Oeyen S, Colpaert KE, Peleman RP, Blot SI, Decruyenaere JM. Daily cost of antimicrobial therapy in patients with intensive care unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 161-165.
- Viallon A, Guyomarc'h P, Guyomarc'h S, Tardy B, Robert F, Marjollet O, Caricajo A, Lambert C, Zeni F, Bertrand J. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care* 2005; 9: R344-350.
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
- Vincent JL. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 707-710.
- Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, Döcke WD, Volk HD, Konertz W, Kox WJ. Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2001; 29: 2137-2142.
- von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin--a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998; 24: 745-750.
- Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, Snider RH, Nysten ES, Becker KL, Muller B, White JC. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit Care Med* 2002; 30: 2313-2321.
- Welte T. Sepsis management -- antibiotic therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2609-2613.
- Welte T, Brunkhorst M. Antibiotikatherapie in der Sepsis. *Ärzteblatt Thüringen* 2007; 7-8: 427-433.

Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit SK. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 466-471.

Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, Muller B, Li Q, Tamarkin L, White JC. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock* 1999; 12: 268-273.

Woiciechowsky C, Schöning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk H, Döcke W. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *J Trauma* 2002; 52: 339-345.

Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30: 735-738.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Stefan Schröder für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die geduldige und unermüdliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Andreas Hoeft für die Möglichkeit, in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin der Universität Bonn zu promovieren.

Frau Dr. med. Anna Maria Schweiger und ihren Mitarbeitern danke ich sehr für die Unterstützung bei den Untersuchungen der Laboranalytik.

Der Springer Medizin Verlag GmbH danke ich für die Erlaubnis, die Abbildungen aus der Publikation zu meinem Promotionsthema „Antibiotikatherapie bei operativen Intensivpatienten – Prokalzitonin zur Steuerung der Therapiedauer, Hochreiter M, Köhler T, Schweiger A-M, Keck F S, Bein B, von Spiegel T, Schröder S. Anaesthesist 2008; 57: 571-577“ verwenden zu dürfen.

Meiner Familie danke ich für die Geduld und das Verständnis.