

Med Klin Intensivmed Notfmed  
 DOI 10.1007/s00063-016-0183-7  
 Eingegangen: 18. November 2015  
 Überarbeitet: 10. März 2016  
 Angenommen: 15. April 2016  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion  
 M. Buerke, Siegen



K. F. Bodmann<sup>1</sup> · M. Schenker<sup>2</sup> · W. Heinlein<sup>2</sup> · M. H. Wilke<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Werner-Forßmann-Krankenhaus, Klinikum Barnim GmbH, Eberswalde, Deutschland

<sup>2</sup> Inspiring-health, Dr. Wilke GmbH, München, Deutschland

# Procalcitonin als Instrument zur Erfolgsmessung der Therapie einer schweren Sepsis

## Eine Untersuchung mit klinischen Routedaten

### Einleitung und Zielsetzung

Procalcitonin (PCT) ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Bei schweren bakteriellen Infektionen wird PCT vermehrt und ubiquitär gebildet [1, 2]. Aber auch bei anderen Erkrankungen, wie kalzitoningehaltigen Tumoren, dem medullären C-Zell-Karzinom der Schilddrüse, dem ARDS und bei invasiven Pilzinfektionen, werden erhöhte PCT-Werte nachgewiesen. Insbesondere im Bereich der schweren Atemwegsinfektionen und bei der Sepsis liegt umfangreiche klinische Evidenz vor, dass sich PCT als Biomarker sowohl für die Verlaufskontrolle als auch für die Beurteilung der Antibiotikatherapie eignet. In allen relevanten Leitlinien ist PCT entsprechend verankert. In allen genannten Leitlinien wurden der Verwendung von PCT die Evidenzgrade 2B und 2C zugewiesen [3, 4]. PCT ist zudem besser in der Lage, zwischen Sepsis und Systemischem Inflammatorischem Response Syndrom (SIRS) zu differenzieren, als Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) oder C-reaktives Protein (CRP) [5, 6]. In einer Metaanalyse verschiedener klinischer Studien wurde zudem gezeigt, dass die PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie, über verschiedene Infektionsextensitäten hinweg, sowohl die Dauer der Antibiotikatherapie als auch die Liegedauer auf der Intensivstation senkt [7].

Basierend auf dieser breiten Evidenz wurde eine weitere Metaanalyse der vorhandenen Studien durchgeführt, die das Krankheitsbild Sepsis fokussiert. In dieser Auswertung wurde ebenfalls gezeigt, dass die Antibiotikatherapie im Mittel um 4 Tage und die Verweildauer auf der Intensivstation um 1,8 Tage verkürzt werden können. Gleichzeitig wurde auf der Basis vorhandener Algorithmen ein Verfahren zum Bestimmen der geeigneten Messreihe zur Steuerung der Antibiotikatherapie entwickelt, das neben Regeln für Beginn und Ende der Therapie auch Grenzwerte für die Bewertung der Antibiotikatherapie enthält und mögliche Einsparungen im G-DRG-System simuliert [8].

Sinkt der PCT-Wert um 80 % gegenüber dem höchsten Wert bzw. auf 0,25 ng/ml, ist dies ein Zeichen für den Erfolg der antibiotischen Therapie. So zeigen Hochreiter und Schröder, dass PCT bei adäquater Antibiotikatherapie nach 4 Tagen bereits signifikant abgefallen ist [9]. Darüber hinaus konnten Charles et al. nachweisen, dass ein fehlender Abfall des PCT (am Tag 3 vs. Tag 2) ein belastbarer Indikator für eine inadäquate Antibiotikatherapie darstellt (Odds-Ratio, OR = 10,29; [10]).

Nachdem Leitlinien und Algorithmen seit einiger Zeit publiziert sind, stellt sich die Frage, wie gut sie in der klinischen Realität umgesetzt werden. Zielsetzung dieser Arbeit:

- Evaluation der Praxis der PCT-Anwendung in der klinischen Routine;
- Bewertung, wie oft der im Jahr 2011 publizierte Algorithmus angewendet wird (Adhärenz);
- Entwicklung eines Verfahrens, um eine „geeignete Messreihe“ zu erkennen (→ nur wenn die Mindestanforderungen an eine bestimmte Abfolge von PCT-Messungen erfüllt sind, kann man den Erfolg einer Antibiotikatherapie überhaupt bewerten).

Primärer Endpunkt der Untersuchung ist das Überleben in Abhängigkeit von „PCT-Reduktion“ innerhalb von 12 Tagen ab der 1. pathologischen PCT-Messung in der Gruppe der Patienten mit einer „geeigneten Messreihe“.

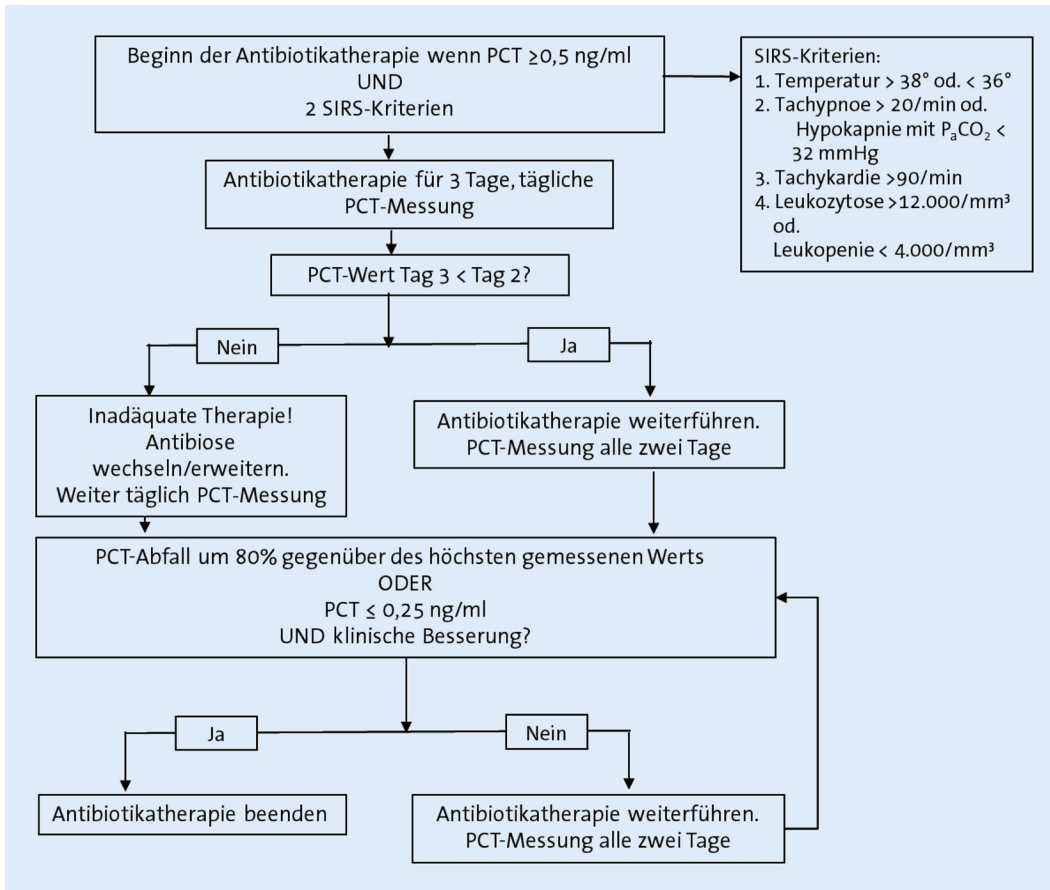
### Material und Methoden

#### Datenumfang und Datenübermittlung

Im Rahmen des Projekts übermittelten die teilnehmenden Krankenhäuser DRG-relevante Abrechnungsdaten, wie

#### Abkürzungen

PCT	Procalcitonin
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
DRG	Diagnosis Related Groups
IfSG	Infektionsschutzgesetz



**Abb. 1** ◀ Publizierter PCT-Algorithmus zum Monitoring der Antibiotikatherapie bei Sepsis. (Adaptiert nach [8])

ICD, OPS, Beatmungstunden, Alter, Geschlecht, Aufnahme- und Entlassdatum, sowie die Ergebnisse der PCT-Untersuchungen. Die Daten aus den Jahren 2012 und 2013 wurden in jedem Krankenhaus durch stichprobenartige Überprüfung der Befunde im Rahmen von Peer Reviews verifiziert.

Nach Abklärung mit der Ethikkommission der bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) und Prüfung des Studienprotokolls sowie des Datenumfangs einer methodisch identischen Studie wurde beschieden, dass diese Art der Untersuchung erstens kein Ethikvotum und zweitens kein gesondertes Patienteneinverständnis erfordert.

### Struktur der teilnehmenden Krankenhäuser

An der Studie nahmen 7 Krankenhäuser aus Deutschland teil, (eine Universitätsklinik, 3 Maximalversorger und 3 Schwerpunktkliniken).

### Notwendige Definitionen zum Auswerten der Routinedaten

#### Pathologischer PCT-Wert

Ein PCT-Wert > 0,5 ng/ml gilt bei der Sepsis als Grenzwert für die Initiierung einer kalkulierten Antibiotikatherapie [16, 17].

#### Episode

Als Episode wird der Zeitraum zwischen dem Auftreten eines pathologischen PCT-Werts und dem Zeitpunkt der PCT-Reduktion bezeichnet. Sofern nach einer „PCT-Reduktion“ im weiteren zeitlichen Verlauf ein weiterer pathologischer PCT-Wert gemessen wurde, ist dies als weitere Episode gewertet worden. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden nur Patienten mit genau einer Episode untersucht, da ein erneuter Anstieg nach PCT-Reduktion vielfältige Ursachen (Superinfektion, Sepsis wegen völlig anderem Focus u. a.) haben kann.

### PCT-Reduktion innerhalb von 12 Tagen ab der 1. pathologischen PCT-Messung (PCT-Reduktion)

Als PCT-Reduktion wurde gewertet, wenn der letzte PCT-Wert um 80 % gegenüber dem höchsten Wert bzw. auf 0,25 ng/ml zurückgegangen ist; diese Definitionen finden sich in verschiedenen wissenschaftlichen Publikationen und stellen, wie z. B. in [7, 11] in ihren Metaanalysen gezeigt, praktikable Grenzwerte für das Absetzen eines Antibiotikums dar.

### Adhärenz an den 2011 publizierten Algorithmus

Anzahl der Patienten mit Sepsis, mindestens einem pathologischen PCT-Wert und einer Messreihe entlang des 2011 publizierten Algorithmus (s. **Abb. 1**).

Eine erste Überprüfung ergab, dass nur sehr wenige Patienten ( $n = 116$  von 1778 Patienten mit Sepsis, pathologischem PCT und 1 Episode) bereits PCT-

K. F. Bodmann · M. Schenker · W. Heinlein · M. H. Wilke

## Procalcitonin als Instrument zur Erfolgsmessung der Therapie einer schweren Sepsis. Eine Untersuchung mit klinischen Routinedaten

### Zusammenfassung

**Einführung.** Procalcitonin (PCT) ist ein Biomarker zur Erkennung schwerer bakterieller Infektionen und zur Beurteilung des Erfolgs einer antibiotischen Therapie. Es existiert gute Evidenz aus Studien. Die hier vorgestellte Untersuchung hat die Anwendung von PCT bei Sepsis auf dem Boden von Routinedaten evaluiert.

**Material und Methoden.** Aus 7 Kliniken wurden 358.763 Falldatensätze übermittelt. Von 3584 Fällen mit einem ICD-Code für Sepsis wurden 1778 Fälle mit pathologischem PCT und einer Infektionsepisode selektiert. Von 671 Fällen mit geeigneter Messreihe wurden nach „propensity score matching“ 2 Gruppen mit und ohne PCT-Reduktion mit je 211 Fällen gebildet.

**Ergebnisse.** Es ergab sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit PCT-Reduktion (146/211 vs. 17/211;  $p < 0,0001$ ). Das Risiko für das Versterben bei „keine PCT-Reduktion vs. PCT-Reduktion“ beträgt 25,64 ( $p < 0,0001$ ; 95 %-CI: 14,49–45,45). PCT-Besserung trat im Mittel nach 6,2 Tagen ein. **Diskussion.** Das hohe Risiko zu versterben, falls kein Abfall des PCT-Werts erfolgt, steht im Einklang mit anderen Arbeiten. Die Ergebnisse bestätigen sich in dieser Untersuchung auch in der Gruppe der Patienten mit abdominellen Eingriffen. Subgruppenanalysen hinsichtlich möglicher methodischer Verzerrungen ergaben keine Erkenntnisse. In den verfügbaren Daten war die tatsächliche Antibiotikatherapie nicht enthalten.

**Zusammenfassung.** Die Daten aus dem klinischen Alltag bestätigen, dass die PCT-Reduktion ein starker Prädiktor für das Überleben ist. Es zeigt sich aber auch, dass PCT nur bei einer kleinen Zahl von Sepsispatienten in geeigneter Form Anwendung findet. Im Rahmen von Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programmen sollten Kliniken PCT leitliniengerecht einsetzen und den Nutzen mit ihren individuellen Daten evaluieren.

### Schlüsselwörter

Sepsis · Therapie · Intensivmedizin · PCT · Therapiesteuerung

## Procalcitonin as a tool for the assessment of successful therapy of severe sepsis. An analysis using clinical routine data

### Abstract

**Introduction.** Procalcitonin (PCT) is a well-evaluated biomarker for the detection of severe bacterial infections and monitoring effectiveness of antibiotic therapy. This study aims to evaluate the usefulness of PCT in a clinical routine setting.

**Materials and methods.** Of 358,763 clinical cases from 7 German hospitals in 2012 and 2013, 3854 cases had an ICD-10 code representing sepsis. A total of 1778 cases had pathologic PCT and one episode of infection. Of those, 671 showed a series of measures that was suitable to assess treatment success using PCT reduction. Propensity score matching was used to create two comparable groups with 211 patients in each group.

**Results.** The group with PCT reduction within 12 days showed a highly significant better proportion of survival (146/211 vs. 17/211;  $p < 0.0001$ ). The odds ratio for death according to PCT reduction vs. nonreduction is 25.64 ( $p < 0.0001$ ; 95 % CI: 14.49–45.45). PCT was normalized after an average of 6.2 days. **Discussion.** The difference in survival implicates that PCT reduction is a suitable surrogate parameter to indicate successful antimicrobial therapy. Successful antibiotic therapy is a proven predictor for survival in sepsis. This study also showed concordant results in the group of patients with sepsis after abdominal surgery. Results from subgroup analyses confirm the initial findings.

PCT reduction was used as surrogate for therapy success, as the antimicrobial therapy was not electronically available. **Conclusion.** PCT reduction is a strong predictor for survival. However, the data show that overall use of PCT to monitor sepsis therapy is not yet routinely established. Hospitals should establish algorithms for sepsis treatment that include PCT for the assessment of adequacy and the monitoring of success of the antimicrobial therapy.

### Keywords

Sepsis · Therapy · Intensive care medicine · PCT · Therapy management

Messreihen aufweisen, die den Vorgaben dieses Algorithmus entsprechen.

### „Geeignete Messreihe“ als modifiziertes Verfahren zur Bestimmung einer geeigneten Abfolge von PCT-Messungen

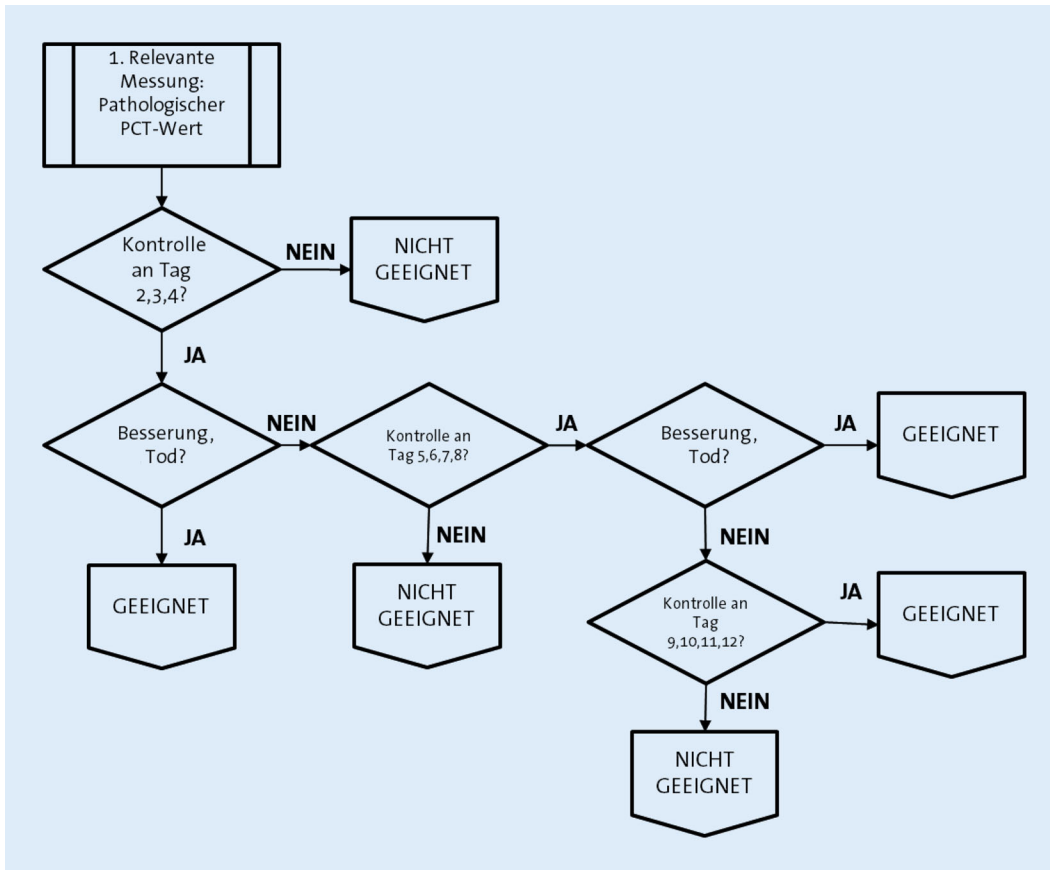
Die „geeignete Messreihe“ bildet die klinischen Erfahrungen und Anforderungen an eine suffiziente Antibiotikathera-

pie ab. Insbesondere sind folgende Erkenntnisse eingeflossen:

- Jede Antibiotika- bzw. antiinfektive Therapie soll spätestens innerhalb von 72 h nach Therapiebeginn evaluiert werden [12].
- Bei suffizienter (wirksamer) antibiotischer Therapie sollte spätestens nach 12 Tagen ab der 1. pathologischen PCT-Messung eine „PCT-Reduktion“ eingetreten sein.

- Demnach sollte die Messung des PCT in Intervallen von 72–96 h nach Erreichen des höchsten gemessenen Werts erfolgen, um den Erfolg der Therapie bewerten zu können.
- PCT als Parameter ist immer dann sinnvoll eingesetzt, wenn mehrere Messungen erfolgen [13].

Um aus der Vielzahl von unterschiedlichen Messfolgen die Fälle mit „geeignete-



**Abb. 2** ◀ Verfahren zur Bestimmung, ob eine „geeignete Messreihe“ vorliegt oder nicht

ten“ Messreihen zu identifizieren, wurde das in **Abb. 2** dargestellte Verfahren zur Bestimmung einer geeigneten Messreihe angewendet.

Im Ergebnis werden Fälle mit mindestens 2, 3, 4 Messungen oder mehr (je nach Verlauf) als Fälle mit „geeigneter Messreihe“ gezählt.

### Patientenkollektiv

Alle Patienten, die einem ICD-10-Code für Sepsis aufwiesen, einen pathologischen PCT-Wert im Verlauf hatten und nach den bereits beschriebenen Verfahren eine „geeignete“ Messreihe aufwiesen. Patienten mit mehr als einer Episode wurden ausgeschlossen. Die ICD-10-Codes sind in **Tab. 1** aufgeführt.

### Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 19 (IBM, Ehningen, Deutschland) sowie einem Modul aus R zum Durchführen des „propensity score

matching“. Die statistische Betrachtung des primären Endpunkts, nämlich des Überlebens der Patienten, erfolgte mittels des  $\chi^2$ -Tests nach Pearson sowie der Ermittlung der Odds-Ratio und deren 95 %-Intervall.

Das „propensity score matching“ ist ein häufig genutztes statistisches Verfahren, um bei retrospektiven Betrachtungen historischer Kohorten eine gute Balance zwischen beobachteten Kovarianten zu erreichen [14, 15]. Mittels des Verfahrens gelingt es, das Bias durch die Nutzung von Routinedaten wirksam zu reduzieren [16].

Um die behandelten Sepsisfälle trotz des heterogenen Krankheitsbilds vergleichbar zu machen, wurden für jeden Fall zunächst Faktoren ermittelt, die den Schweregrad repräsentieren: Aus den DRG-Ergebnissen waren dies der PCCL, die Summe der CCL aller Nebendiagnosen und die DRG-Partition (operativ, andere, medizinisch). Als gutes Prognoseinstrument für das Überleben gilt die Anzahl der im Rahmen der Sepsis

versagenden Organe [17, 18]. Aus der Codierung der Fälle wurde die Häufigkeit von Organversagen getrennt für Kreislauf, Niere, Atmung und Gerinnung ermittelt. Die verwendeten ICD-10- und OPS-Codes sind in **Tab. 2** aufgeführt.

Nach linearen Regressionsanalysen der zusätzlichen Schweregradkriterien auf den Endpunkt „Überleben“ wurden die in **Tab. 3** aufgeführten Parameter für das Matching ausgewählt:

Es erfolgt ein „propensity score matching“ nach dem Nearest-neighbour-Verfahren unter Verwendung eines „caliper“ von 0,2 [19, 20], um den Einfluss der bereits als signifikant ermittelten Confounder zu minimieren.

Im Rahmen der Untersuchung erhielten wir von 7 verschiedenen Krankenhäusern §21-Daten von insgesamt 358.763 behandelten und anonymisierten Fällen. Zusätzlich erhielten wir zu jedem Patienten, falls gemessen, die PCT-Werte mit Datum, Uhrzeit und Messwert in ng/ml.

Tab. 1 Übersicht der verwendeten ICD-Codes zum Auffinden der „Sepsis“	
ICD-10-Code	Beschreibung
A02.1	Salmonellensepsis
A20.7	Pestsepsis
A21.7	Generalisierte Tularämie
A22.7	Milzbrandsepsis
A26.7	Erysipelothrixsepsis
A32.7	Listeriensepsis
A39.2	Akute Meningokokkensepsis
A39.3	Chronische Meningokokkensepsis
A39.4	Meningokokkensepsis, nicht näher bezeichnet
A40.0	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe A
A40.1	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe B
A40.2	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe D
A40.3	Sepsis durch <i>Streptococcus pneumoniae</i>
A40.8	Sonstige Sepsis durch Streptokokken
A40.9	Sepsis durch Streptokokken, nicht näher bezeichnet
A41.0	Sepsis durch <i>Staphylococcus aureus</i>
A41.1	Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken
A41.2	Sepsis durch nicht näher bezeichnete Staphylokokken
A41.3	Sepsis durch <i>Haemophilus influenzae</i>
A41.4	Sepsis durch Anaerobier
A41.51	Sepsis: <i>Escherichia coli</i> ( <i>E. coli</i> )
A41.52	Sepsis: <i>Pseudomonas</i>
A41.58	Sepsis: sonstige gramnegative Erreger
A41.8	Sonstige näher bezeichnete Sepsis
A41.9	Sepsis, nicht näher bezeichnet
A42.7	Aktinomykotische Sepsis
B37.7	Kandidasepsis
R57.2	Septischer Schock
R65.0	Systemisches inflammatorisches Responsesyndrom (SIRS) infektiöser Genese ohne Organkomplikationen
R65.1	Systemisches inflammatorisches Responsesyndrom (SIRS) infektiöser Genese mit Organkomplikationen

Tab. 2 Kriterien zur Definition des Organversagens		
ICD-10-/OPS-Code	Organversagen	Beschreibung
N17.0*	Niere	Akutes Nierenversagen mit Tubulusnekrose
N17.1*	Niere	Akutes Nierenversagen mit akuter Rindennekrose
N17.2*	Niere	Akutes Nierenversagen mit Marknekrose
N17.8*	Niere	Sonstiges akutes Nierenversagen
N17.9*	Niere	Akutes Nierenversagen, nicht näher bezeichnet
	Atmung	Beatmung > 24 Stunden
D65.1	Gerinnung	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG, DIC)
D69.5*	Gerinnung	Sekundäre Thrombozytopenie
D69.6*	Gerinnung	Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet
R57.2	Kreislauf	Septischer Schock

\* alle verfügbaren fünfstelligen Codes des gekennzeichneten 4-Stellers (Bsp.: N17.1\* umfasst: N17.11, N17.12, N17.13, N17.19)

## Ergebnisse

Nach Selektion der Fälle gemäß dem Schema in **Tab. 4** verblieben 422 Fälle für die statistische Analyse.

Die Fälle zeigen sich nach dem Matching mittels „propensity score“ in den Einflussgrößen auf den Endpunkt „Überleben“ (Confounder) weitestgehend homogen, wie **Tab. 5** zeigt.

Die statistische Auswertung der Todes-, respektive Überlebensfälle in **Tab. 6** zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten, die eine PCT-Reduktion aufweisen.

Von 211 Patienten mit PCT-Reduktion verstarben 65, 146 überlebten den Krankenhausaufenthalt. Bei 211 Patienten ohne PCT-Reduktion verstarben 194 und nur 17 Patienten überlebten.

Die Odds-Ratio für das Überleben bezüglich „keine PCT-Reduktion vs. PCT-Reduktion“ beträgt 0,039 ( $p = 0,000$ ; 95 %-CI: 0,022–0,069). Das bedeutet: Tritt keine PCT-Reduktion ein, ist das Risiko zu versterben 25,6-mal höher als bei Fällen, bei denen die PCT-Reduktion beobachtet wird.

## Diskussion

Die hier vorgestellten Ergebnisse stellen Daten aus dem klinischen Routinebetrieb dar, die nicht aus Extrapolationen von Studien stammen.

Gerade die Nutzung des PCT-Verlaufs zur Bewertung des Therapieerfolgs wird übereinstimmend als sinnvoll beschrie-

ben [7, 21]. Hohn et al. zeigen diese Effekte auch bei klinischen Routinepopulationen [22]. Außerdem zeigen die meisten Arbeiten, dass man bei normalem PCT und klinischer Besserung die Antibiotikatherapie komplikationslos beenden werden kann, ohne eine erhöhte Sterblichkeit zu riskieren. Der Beginn der Therapie wird in der Regel von einer ganzen Reihe klinischer Einschätzungen getrieben. Ein erhöhtes PCT ist hier lediglich die Bestätigung, dass höchstwahrscheinlich eine bakterielle Infektion vorliegt. In einer im Jahr 2015 veröffentlichten Arbeit wurde zudem gezeigt, dass die Antibiotikaverbrauchsichte im Rahmen eines Antibiotic-Stewardship-Programms unter Nutzung von PCT signifikant gesenkt werden konnte [23].

Die vorliegende Arbeit zeigt nun, dass ein Nichtabfall des PCT mit einer dramatisch erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Sicher liegt dies nicht an der Tatsache des regelmäßigen Messens. Auch wenn die tatsächliche Antibiotikatherapie in den untersuchten Routedaten nicht verfügbar war, muss davon ausgegangen werden, dass der ausbleibende Abfall des PCT eine inadäquate Antibiotikatherapie anzeigt. Andere Arbeiten, in denen der Zusammenhang zwischen inadäquater Antibiotikatherapie bei Sepsis mit dem Überleben untersucht wurde, zeigen Sterberaten bei nichtadäquater Therapie von bis zu 90 % [24, 25]. PCT ist bekanntermaßen auch ein Prädiktor für das Outcome bei schweren Infektionen [26].

**Tab. 3** Übersicht der relevanten Confounder auf den Endpunkt Überleben mit Ergebnissen der linearen Regressionsanalyse

Faktor	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Signifikanz
Organversagen Kreislauf	0,144	0,000
Organversagen Atmung	0,090	0,000
Organversagen Niere	0,061	0,000
Alter	0,042	0,000
Summe CCL	0,034	0,000
Organversagen Gerinnung	0,001	0,195
Partition	-0,001	0,792
Geschlecht	-0,001	0,563

**Tab. 4** Patientenselektion

<b>358.763 Fälle in der Datenbank</b>
3854 Fälle mit kodierter Sepsis
2317 Fälle mit mindestens 1 PCT-Messung
2101 Fälle mit mindestens 1 pathologischen Messung
1778 Fälle mit genau einer Episode
671 Fälle mit einer geeigneten Messreihe
422 Fälle nach „propensity score matching“
Je 211 Fälle mit und ohne PCT-Reduktion

**Tab. 5** Gruppenverteilung und Charakteristiken der untersuchten Gruppen. Keine signifikanten Unterschiede bei den relevanten Einflussgrößen auf den primären Endpunkt

	PCT-Reduktion?	
	ja	Nein
Fallzahl	211	211
Geschlecht (m/w)	133/78	124/87
Alter m/w	67,4/65,9	70,1/73,3
SUM_CCL	25,04	22,50
Organversagen Atmung	171	159
Organversagen Gerinnung	23	27
Organversagen Kreislauf	113	113
Organversagen Niere	102	114
Mittlere Anzahl Organversagen	1,94	1,96

Eine von Jung et al. im Jahr 2013 [27] in *Critical Care* publizierte Arbeit kommt zu dem Schluss, dass PCT nicht geeignet ist, einen Therapieerfolg im perioperativen Setting bei Patienten mit septischem Schock als Folge einer intraabdominellen Infektion zu beurteilen. Diese Arbeit ist mit großen methodischen und inhaltlichen Limitationen belegt. Die von den Autoren getroffenen Aussagen sind in keiner Weise möglich, da PCT-Bestimmungen über den Tag 5 hinaus nicht durchgeführt wurden. Weiterhin stehen die von Jung et al. publizierten Ergebnisse nicht im Widerspruch zu bisher publizierten Studien. Die Hauptprobleme dieser Publikation liegen in der 5-tägigen Limitation und der Definition eines Therapieversagens. Eine Subgruppenanalyse dieses Kollektivs in den hier untersuchten Daten zeigte keine Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die zu Beginn durchgeführte lineare Regressionsanalyse für das Merkmal „Bauchoperation“ wies auf keine signifikante Beeinflussung des Outcomeparameters „Versterben“ hin. Eine ebenfalls vorgenommene Analyse zum Vergleich der Sterbe-/Überlebensraten entsprach den Ergebnissen der Gesamtpopulation mit 422 Fällen.

Die hier vorgelegte Untersuchung ist trotz der beeindruckenden Ergebnisse mit einigen Einschränkungen versehen. Nimmt man die Zahl der Patienten, bei denen „Sepsis“ codiert wurde (s. Auswahl der ICD-10-Codes, [Tab. 1](#) und [Tab. 2](#)), so fällt auf, dass weniger als 2 Drittel dieser Patienten überhaupt eine PCT-Messung erhalten (2317 von 3854). Der Großteil davon (2101 Patienten) zeigt dann – im Einklang mit der Literatur – pathologische Messwerte. Von den 1778 Patienten mit einer Episode erhalten lediglich 671 eine geeignete Messreihe, davon haben 116 eine Messreihe gemäß des im Jahr 2011 publizierten Algorithmus. Zudem basiert diese Untersuchung weitestgehend auf der Analyse von Routinedaten. Zwar wurden in allen Kliniken Peer Reviews der Fälle durchgeführt und es konnte an den Stichproben ( $n = 20$  pro Klinik) festgestellt werden, dass Fälle mit fehlender PCT-Reduktion auch Fehler in

der Antibiotikatherapie aufwiesen und umgekehrt. Dennoch sind die Stichproben klein und es kann nicht 100%ig auf alle Fälle schlussgefolgert werden.

Die Definition selbst könnte ein Bias enthalten und überzufällig häufig verstorbene Patienten einschließen, die vor Erreichen einer PCT-Reduktion bereits als „geeignet“ bezeichnet werden. In der Untersuchung zeigt sich ein dramatisch hoher Anteil von Verstorbenen in der Gruppe „keine PCT-Reduktion“. Durch die Matched-pair-Analyse nach vorheriger linearer Regression konnten die beiden Gruppen von ihren Einflussfaktoren her, die auf den Endpunkt „Überleben“ wirken, sehr gut gepaart werden. Die Gruppenvergleiche zeigen nirgends signifikante Unterschiede in den relevanten Parametern, insbesondere Organversagen und DRG-Partition. Alle Fälle mit geeigneter Messreihe, die nach dem Matching in die Untersuchung eingeflossen sind, weisen somit ein vergleichbares Risikoprofil hinsichtlich „Versterben“ auf, sodass das Erreichen der „PCT-Reduktion“ als wesentlicher Einflussfaktor auf das Überleben bewertet werden kann.

Um ein etwaiges Bias zu überprüfen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, in dem alle Patienten, die an den Tagen 1, 2 und 3 verstarben, eliminiert wurden. Es verblieben 337 Patienten im Kollektiv. Die durchgeführte Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte weiterhin einen hochsignifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens, veranschaulicht in [Abb. 3](#) und [Tab. 7](#).

Die Analyse der Subgruppe bestätigt somit die gefundenen Ergebnisse und ein Bias kann ausgeschlossen werden.

Die Untersuchung auf PCT-Reduktion als Korrelat für eine erfolgreiche Antibiotikatherapie ist nahezu gleichbedeutend mit einer Untersuchung auf PCT-Reduktion über die gesamte Verweildauer. In der Gruppe mit „geeigneter Messreihe“ ( $n = 671$ ) hatten 406 Patienten eine PCT-Reduktion innerhalb von 12 Tagen ab der 1. pathologischen PCT-Messung und 412 Patienten insgesamt eine PCT-Reduktion. Somit konnte auch gezeigt werden, dass die PCT-Reduktion des PCT aufgrund einer suffizienten Therapie tatsächlich innerhalb der ers-

Tab. 6 Statistische Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts			
	PCT-Reduktion innerhalb von 12 Tage ab der 1. pathologischen PCT-Messung		
	Ja	Nein	p-Wert ( $\chi^2$ -Test nach Pearson)
Anzahl (n)	211	211	
Überlebende (Anzahl, n)	146	17	< 0,001
Überlebende (%)	69,2	8,1	

Tab. 7 Test auf Überleben mit oder ohne PCT-Reduktion für Patienten mit einer Verweildauer von mehr als 3 Tagen			
	PCT-Reduktion innerhalb von 12 Tage ab der 1. pathologischen PCT-Messung		
	Ja	Nein	p-Wert ( $\chi^2$ -Test nach Pearson)
Anzahl (n)	205	132	
Überlebende (Anzahl, n)	141	17	< 0,001
Überlebende (%)	68,8	12,9	

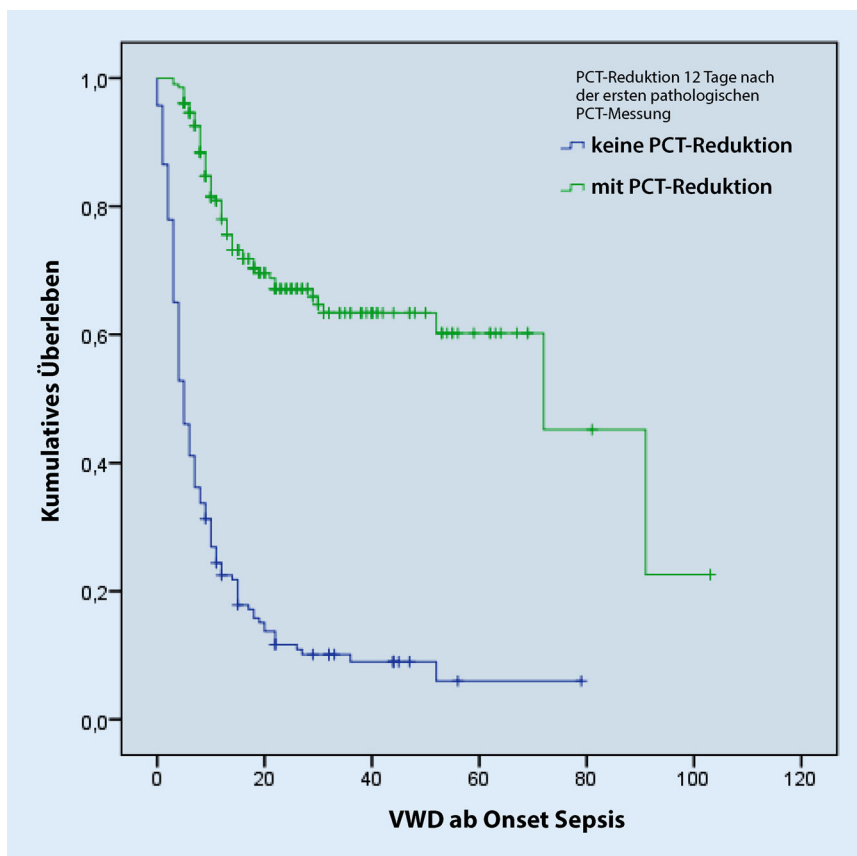


Abb. 3 ▲ Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Subgruppe „Verweildauer > 3 Tage“

ten 12 Tage ab der 1. pathologischen PCT-Messung eintritt. Neuere Arbeiten propagieren sogar eine Therapiedauer von 5–7 Tagen, dann müsse bereits eine PCT-Reduktion eingetreten sein [28, 29]. Die frühere Beendigung der

Antibiotikatherapie ist zu dem eine der Stärken von PCT. In der vorliegenden Arbeit trat die PCT-Reduktion in der Gruppe mit Reduktion im Mittel nach 6,2 Tagen ein.

## Fazit für die Praxis

Auf der Basis von Daten aus der klinischen Anwendungsroutine zeigt sich PCT geeignet zur Überwachung des Erfolgs der Therapie bei Sepsis. Allerdings sieht man auch, dass in der klinischen Routine viel zu wenige Patienten mit Sepsis ausreichend viele Messungen in der richtigen Frequenz erhalten, um PCT für genau diese Überwachung zu nutzen. Eine Anwendung entlang publizierter Algorithmen oder mindestens entlang der beschriebenen „geeigneten Messreihe“ ist unter dem Gesichtspunkt des Nutzens von PCT zu empfehlen. Kliniken sollten eigene Standards für die Messung definieren oder vorhandene übernehmen, die Adhärenz regelmäßig evaluieren und die Antibiotikatherapiesteuerung im Rahmen von Antibiotic-stewardship-Programmen (ABS) etablieren.

## Korrespondenzadresse

Dr. K. K. F. Bodmann

Klinik für internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Werner-Forßmann-Krankenhaus, Klinikum Barnim GmbH  
Rudolf-Breitscheid-Str. 100, 16225 Eberswalde, Deutschland  
med-intensiv@klinikum-barnim.de

**Danksagung.** Die Autoren danken den Ärztinnen und Ärzten sowie den Controllern und IT-Mitarbeitern und den Geschäftsführungen der beteiligten Kliniken für die Bereitstellung der Daten und die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung dieser Untersuchung. Insbesondere danken die Autoren den ärztlichen Kollegen, die verantwortlich am Peer Review der Fälle bzw. der gemeinsamen Bewertung der Hauseergebnisse mitgewirkt haben: Prof. Dr. med. Stefan Schroeder, Düren; Frau Dr. med. Andrea Schindler, Düsseldorf (3 Häuser); Dr. med. Akhil Chandra, Wolfsburg; Thomas Daehler, Dortmund; Prof. Dr. Dr. Dipl.-Psych. Thomas Uhlig, DEAA/EDIC, Lüdenschied.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K.F. Bodmann, M. Schenker, W. Heinlein und M.H. Wilke geben an, dass diese Untersuchung über eine Forschungszuwendung der Firma Thermofisher Scientific BRAHMS Biomarker GmbH, Hennigsdorf, Deutschland finanziert wurde.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B (2015) Biomarker-guided personalised emergency medicine for all – hope for another hype? *Swiss Med Wkly* 145. doi:10.4414/sm.w.2015
2. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF (2001) Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:396–404
3. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012.
4. AWMF. S3 Leitlinie zur Behandlung der tiefen Atemwegsinfektionen.
5. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE et al (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396–402
6. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P (2011) In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011:1–6. doi:10.1155/2011/594645
7. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W (2009) Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 37:497–507
8. Wilke MH, Grube RF, Bodmann KF The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients – a DRG-based simulation model. – PubMed – NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112361>. Zugegriffen: 29. Juli 2015
9. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger A, Keck FS, Bein B, Spiegel T von et al (2008) Antibiotikatherapie bei operativen Intensivpatienten. *Anaesthesist* 57:571–577
10. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise J et al (2009) Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 13:R38
11. Schuetz P, Albrich W, Mueller B (2011) Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 9:107
12. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E (2013) Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care* 17:R115
13. Bodmann K (2014) Diagnostische Marker und Effektivitätsbewertung in der antibakteriellen Therapie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:187–190
14. Thoemmes FJ, Kim ES (2011) A systematic review of propensity score methods in the social sciences. *Multivariate Behav Res* 46:90–118
15. Rosenbaum PR, Rubin DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70:41–55
16. Austin PC (2008) The performance of different propensity-score methods for estimating relative risks. *J Clin Epidemiol* 61:537–545
17. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L et al (2008) Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a spanish multicentre study. *Crit Care* 12:R158
18. Montmollin E de, Annane D (2011) Year in review 2010: critical care-multiple organ dysfunction and sepsis. *Crit Care* 15:236
19. Austin PC (2011) Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 10:150–161
20. Austin PC (2009) Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. *Biom J* 51:171–184
21. Bouadma L, Luyt C, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:463–474
22. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K et al (2013) Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *Bmc Infect Dis* 13:158
23. Hohn A, Heising B, Hertel S, Baumgarten G, Hochreiter M, Schroeder S (2015) Antibiotic consumption after implementation of a procalcitonin-guided antimicrobial stewardship programme in surgical patients admitted to an intensive care unit: a retrospective before-and-after analysis. *Infection* 43:405–412
24. Kumar K, Mohindra S, Raj M, Choudhuri G (2014) Procalcitonin as a marker of sepsis in alcoholic hepatitis. *Hepato Int* 8:436–442
25. Frakking FJ, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, Hattem JM van, Hees BC van, Kluytmans JAJW et al (2013) Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing bacteria. <http://aac.asm.org/content/57/7/3092>. Zugegriffen: 21. August 2015
26. Wilhelm J, Hettwer S, Hammer D, Schürmann M, Christoph A, Amoury M et al (2012) Outcome prediction using clinical scores and biomarkers in patients with presumed severe infection in the emergency department. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107:558–563
27. Jung B, Molinari N, Nasri M, Hajje Z, Chanques G, Jean-Pierre H et al (2013) Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock. *Crit Care* 17:R255
28. Albrich WC, Harbarth S (2015) Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med*. doi:10.1007/s00134-015-3978-8
29. Timsit J, Soubirou J, Voiriot G, Chemam S, Neuville M, Mourvillier B et al (2014) Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infect Dis* 14:489