

Evaluation des Stellenwerts von Procalcitonin zum Entzündungsfokus in der Sepsis

Isabelle Doreen Basset

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Tobias Lahmer
2. Priv.-Doz. Dr. Georg Lorenz

Die Dissertation wurde am 21.06.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 06.11.2024
angenommen.

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. Tobias Lahmer

Mentor: PD Dr. med. Georg Lorenz

Inhalt

1	Einleitung	8
1.1	Definition der Sepsis	8
1.2	Epidemiologie der Sepsis	9
1.3	Ätiopathogenese der Sepsis	10
1.4	Diagnostik und Therapie der Sepsis.....	12
1.5	Biomarker in der Sepsis	14
1.5.1	Procalcitonin.....	15
1.5.2	C-reaktives Protein.....	17
1.5.3	Weitere Biomarker	17
1.6	Zielsetzung der vorliegenden Studie	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Patienten und Studiendesign	21
2.1.1	Studiendesign	21
2.1.2	Definition der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe.....	21
2.1.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien für Studiengruppe und Vergleichsgruppe	22
2.1.4	Primäre und sekundäre Endpunkte.....	22
2.2	Erhobene Daten	23
2.2.1	Berechnung des SOFA-Score.....	24
2.2.2	Methoden zur quantitativen Bestimmung von Procalcitonin und C-reaktivem Protein.....	26
2.3	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Häufigkeitsverteilung der erhobenen Parameter und Vergleich der Gruppen	28
3.1.1	Patientencharakteristik.....	28
3.1.2	Vorerkrankungen.....	29
3.1.3	Intensivaufenthalt: Antibiotikatherapie, Fokusdiagnostik und -behandlung.....	30
3.1.4	Laborparameter.....	32
3.1.5	Mikrobiologische Befunde	34
3.1.6	Entzündungsfokus der Sepsis.....	37
3.2	Zusammenhänge zwischen der Höhe der Procalcitonin-Konzentration und dem Entzündungsfokus.....	39
3.2.1	Relevante Entzündungsfoci - Procalcitonin.....	39

3.2.2	Spezifische abdominelle Entzündungsfoci - Procalcitonin	43
4	Diskussion.....	45
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	45
4.1.1	Diskussion der Patientencharakteristik	45
4.1.2	Diskussion der Vorerkrankungen	47
4.1.3	Diskussion der Laborparameter	48
4.1.4	Diskussion der Mikrobiologische Befunde.....	52
4.1.5	Diskussion des Entzündungsfokus.....	55
4.1.6	Diskussion der Zusammenhänge zwischen der Höhe der Procalcitonin- Konzentration und dem Entzündungsfokus	56
4.2	Limitationen.....	59
4.3	Ausblick.....	60
5	Zusammenfassung.....	62
6	Literaturverzeichnis	64
7	Anhang.....	74
8	Danksagung.....	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sepsis-Definitionen im Vergleich, adaptiert nach Ljungström et al., 2017	8
Abbildung 2: Pathophysiologie der Sepsis, adaptiert nach Dreger et al., 2015 ...	11
Abbildung 3: SCC Hour-1 Bundle, adaptiert nach Evans et al., 2021	13
Abbildung 4: Induktion von PCT, adaptiert nach Großmann 2021.....	15
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentrationen von Procalcitonin, CRP, IL-6 und Presepsin nach Induktion. Schematische Darstellung, adaptiert nach Aulin et al. 2022, Meisner 2010	16
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte am ersten Tag auf Intensivstation nach Gruppe.....	33
Abbildung 7: Positive Blutkulturen nach Gruppe.....	34
Abbildung 8: Positive Urinkulturen nach Gruppe	35
Abbildung 9: Gramfärbung der Keime in Blutkulturen nach Gruppe.....	36
Abbildung 10: Gramfärbung der Keime in Urinkulturen nach Gruppe.....	36
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Foci nach Gruppe.....	37
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der abdominalen Foci nach Gruppe.....	38
Abbildung 13: PCT- Werte an Tag 1 des Intensivaufenthalts nach relevanten Foci, PCT- Gruppe, n = 88	39
Abbildung 14: Klassifikationsbaum zur Bestimmung eines PCT- Grenzwerts, PCT- Gruppe.....	40
Abbildung 15: PCT-Werte an Tag 1 des Intensivaufenthalts nach relevanten Foci, Vergleichsgruppe, n=119.....	41
Abbildung 16: Klassifikationsbaum zur Bestimmung eines PCT- Grenzwerts, Vergleichsgruppe.....	42
Abbildung 17: PCT-Werte an Tag 1 des Intensivaufenthalts nach spezifischem abdominalem Fokus, PCT-Gruppe, n=26.....	44
Abbildung 18: Freisetzung von PCT in Abhängigkeit des Erregertyps, nach Gao, 2008.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score), adaptiert nach Vincent et al., 1996	25
Tabelle 2: Patientencharakteristik.....	28
Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten	29
Tabelle 4: Weitere Maßnahmen zur Fokusdiagnostik und -behandlung.....	30
Tabelle 5: CT-Bildgebung des Entzündungsfokus.....	31
Tabelle 6: Laborparameter an Tag 1, 3 und 7 des Intensivaufenthalts.....	32
Tabelle 7: Mikrobiologische Befunde.....	34
Tabelle 8: Paarweise Vergleiche der Procalcitoninwerte der relevanten Entzündungsfoci - PCT-Gruppe.....	39
Tabelle 9: Paarweise Vergleiche der Procalcitoninwerte der relevanten Entzündungsfoci - Vergleichsgruppe	41
Tabelle 10: Paarweise Vergleiche der Procalcitoninwerte der abdominalen Entzündungsfoci - PCT-Gruppe.....	43

Abkürzungsverzeichnis

CD14	<i>Cluster of Differentiation 14</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DAMP	<i>damage associated molecular pattern</i>
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
FiO ₂	<i>inspiratorische Sauerstofffraktion</i>
GCS	<i>Glasgow Come Score</i>
IL-6/-8	<i>Interleukin-6/-8</i>
INF-beta	<i>Interferon beta</i>
ITS	<i>Intensivstation</i>
Konsensus-Kriterien	<i>Sepsis-Kriterien der Konsensuskonferenz des "American College of Chest Physicians" und der "Society of Critical Care Medicine"</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
MAD	<i>arterieller Mitteldruck</i>
MSC	<i>Mid-German Sepsis Cohort</i>
PAMP	<i>pathogen associated molecular pattern</i>
PaO ₂	<i>Sauerstoffpartialdruck</i>
PCT	<i>Procalcitonin</i>
PRR	<i>pattern recognition receptor</i>
qSOFA-Score	<i>quick Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
ROS	<i>reaktive Sauerstoffspezies</i>
SEPSIS-2	<i>zweite Fassung der Konsensuskriterien von 2001</i>
SEPSIS-3	<i>dritte Fassung der Konsensus-Kriterien von 2016</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammation Response Syndrome</i>
SOFA-Score	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
SSC-Leitlinie	<i>Leitlinie der "Surviving Sepsis Campaign"</i>
TLR2/4	<i>Toll-like-receptor 2/4</i>
TNF alpha	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>
WHO	<i>World Health Organisation - Weltgesundheitsorganisation</i>

1 Einleitung

1.1 Definition der Sepsis

„[We recognize that] sepsis as a syndromic response to infection is the final common pathway to death from most infectious diseases worldwide.“
(World Health Assembly, 2017)

Die Weltgesundheitsorganisation [WHO] erklärte die Sepsis 2017 mit der Veröffentlichung einer ersten Resolution zu diesem Krankheitsbild zur „Global Health Priority“ (Reinhart et al., 2017). Die WHO reagierte damit auf Ergebnisse einer Studie des „Global Burden of Disease“ Projekts, der ersten umfassenden Studie zur Inzidenz und Mortalität der Sepsis in insgesamt 195 Ländern, nach der weltweit fast jeder fünfte Todesfall mit Sepsis assoziiert ist (Rudd et al., 2020).

Die Resolution thematisierte neben dem Bedarf an Maßnahmen zur Prävention der Sepsis auch die Notwendigkeit einer schnellen Diagnose und Therapie. (World Health Assembly, 2017) Eine Basis für die Diagnose der Sepsis bilden die Kriterien der Konsensuskonferenz des „American College of Chest Physicians“ und der „Society of Critical Care Medicine“ [Konsensus-Kriterien], nach denen sich auch die Deutsche Sepsis-Gesellschaft richtet. Die Konsensus-Kriterien wurden erstmals 1992 publiziert, 2001 modifiziert [SEPSIS-2] und seit 2016 gilt die dritte, überarbeitete Fassung [SEPSIS-3-Kriterien] (siehe Abbildung 1).

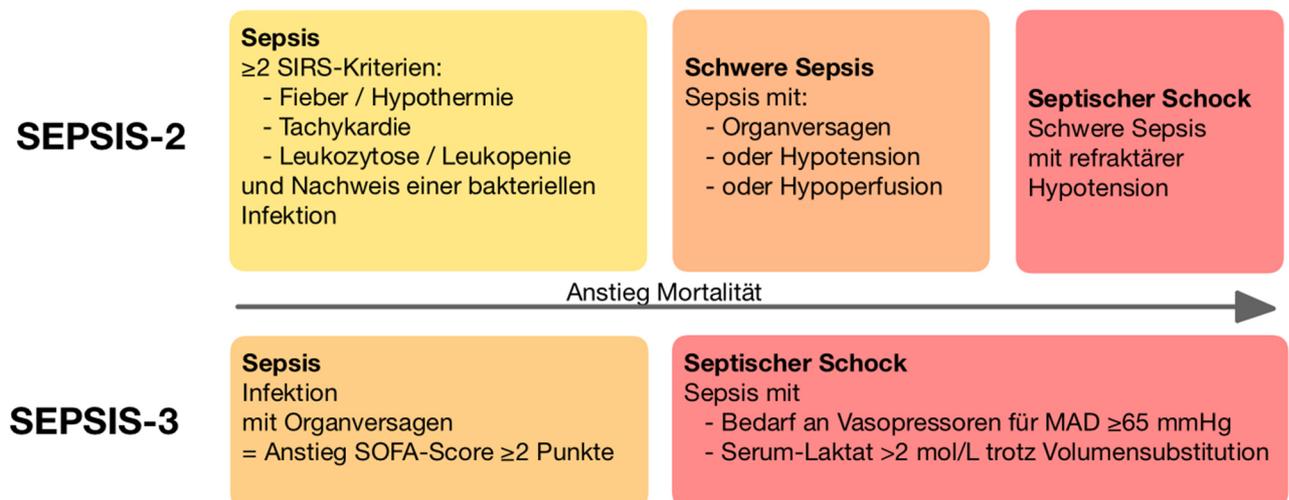


Abbildung 1: Sepsis-Definitionen im Vergleich, adaptiert nach Ljungström et al., 2017
SIRS = Systemic Inflammation Response Syndrome, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, MAD = arterieller Mitteldruck

In den SEPSIS-3-Kriterien ist die Sepsis als „lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine maladaptive Immunantwort auf eine Infektion“ definiert (Singer et al., 2016). Damit wurde neuesten Forschungsergebnissen Rechnung getragen, nach denen die maladaptive Immunantwort auf eine Infektion nicht nur durch eine Überaktivierung des Immunsystems, sondern auch durch immunsuppressive sowie individuelle prädisponierende Faktoren wie Alter oder Vorerkrankungen geprägt sein kann. Diese Faktoren schädigen im Zusammenspiel das körpereigene Gewebe und führen zu Organdysfunktionen. (Singer et al., 2016)

Als Messwert für die Organdysfunktion wird der „Sequential Organ Failure Assessment Score“ [SOFA-Score] herangezogen. Der SOFA-Score ist ein in der Notfall- und Intensivmedizin etablierter Parameter (Vincent et al., 1996). Er dient dazu, die Organdysfunktionen eines Patienten zu quantifizieren sowie im Verlauf beobachten und einschätzen zu können. Außerdem dient er als prognostischer Parameter: so besteht zwischen der Höhe des SOFA-Scores bei Aufnahme auf die Intensivstation und der Mortalität ein signifikanter linearer Zusammenhang (Ferreira et al., 2001).

Ein „septischer Schock“ ist ein Zustand schwerwiegender homöostatischer Maladaptation auf zellulärer Ebene, der mit einer Krankenhaussterblichkeit von bis zu 40% assoziiert ist. Er kann bei Patienten mit Sepsis über eine therapierefraktäre Hypotonie und erhöhten Serumlaktatspiegel diagnostiziert werden. (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016)

1.2 Epidemiologie der Sepsis

Die Therapie der Sepsis stellt heutzutage eine der größten Herausforderungen für die Intensivmedizin weltweit dar. Besonders vulnerable Gruppen sind Kinder, alte und multimorbide Patienten sowie Patienten im globalen Süden. (Rudd et al., 2020)

Eine systematische Meta-Analyse von 2020 berechnete eine Sepsis-Letalitätsrate auf Intensivstationen [ITS] von 41,9%. Dabei stammten 46 der 51 untersuchten Studien in der Meta-Analyse aus Ländern mit hohem Einkommen (Fleischmann-Struzek et al., 2020). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Sepsis-Therapie auch für die hochentwickelte Medizin im globalen Norden nach wie vor eine große Herausforderung darstellt.

So auch in Deutschland: Im November 2013 lag die Punktprävalenz von Sepsis-Patienten auf ITS bei 17,9 % (SepNet, 2016). Weiterhin ergab eine Analyse aus Daten der „Diagnosis-Related-Groups“-Statistik [DRG-Statistik] von 2010 bis 2015 eine Zunahme der Sepsis-Inzidenz in Deutschland um jährlich 7,9 %, wobei auch das Durchschnittsalter und die mittlere Anzahl der Komorbiditäten in diesem Zeitraum zunahmen. (Fleischmann-Struzek, Schwarzkopf, et al., 2021) Aktuellen Zahlen der Sepsis-Stiftung zufolge sind in Deutschland jährlich mittlerweile über 500.000 Menschen von Sepsis betroffen (Sepsis-Stiftung, 2024).

Die steigende Inzidenz der Sepsis verursacht hohe Kosten für das Gesundheitssystem. So wurden die Kosten für die Behandlung der Sepsis in Deutschland für 2013 auf 7,7 Milliarden Euro extrapoliert (Fleischmann et al., 2016). Zudem ergab eine Analyse aus Krankenkassen-Daten von 23 Millionen Patienten in Deutschland, dass 31,5 % der Sepsis-Überlebenden im Anschluss pflegebedürftig wurden. Die Gesamtkosten für die Gesundheitsversorgung von Sepsis-Überlebenden in den ersten drei Jahre nach Krankenhausbehandlung beliefen sich im Mittel auf rund 29.000 €/Patient. (Fleischmann-Struzek, Rose, et al., 2021)

1.3 Ätiopathogenese der Sepsis

In der Sepsis ist der Organismus nicht mehr in der Lage, adäquat auf eine Infektion zu reagieren und diese auf ihren lokalen Fokus zu begrenzen (siehe Abbildung 2).

Die Gründe für diese fehlerhafte Immunantwort sind divers und teilweise noch unbekannt. So spielen beispielsweise prädisponierende genetische Faktoren und Vorerkrankungen eine Rolle, ebenso wie das auslösende Pathogen (Marshall, 2014).

Zu Beginn der Immunreaktion erkennen Zellen des angeborenen Immunsystems die mikrobiellen Erreger als körperfremd. Diese Immunzellen verfügen über Mustererkennungsrezeptoren (pattern-recognition-receptors, [PRR]), mit denen sie an bestimmte Oberflächenstrukturen der Erreger, sogenannte „pathogen-associated-molecular-patterns“ [PAMPs], binden. In der Folge werden verschiedene pro- und anti-inflammatorische Signalkaskaden aktiviert (siehe Abbildung 2).

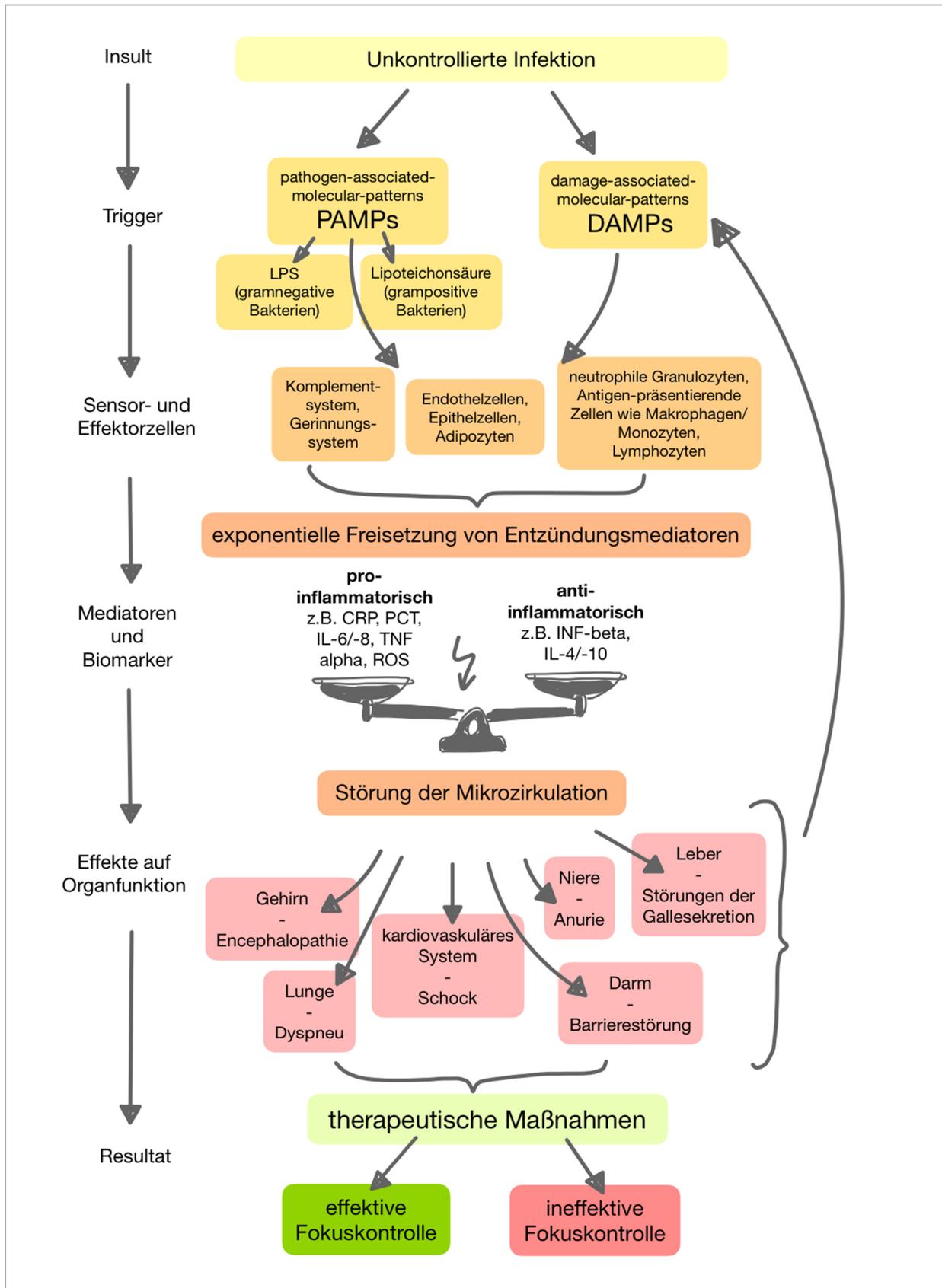


Abbildung 2: Pathophysiologie der Sepsis, adaptiert nach Dreger et al., 2015

LPS = Lipopolysaccharide,
 IL-x = Interleukin-x,
 ROS = reaktive Sauerstoffspezies,

CRP = C-reaktives Protein,
 TNF alpha = Tumornekrosefaktor alpha,
 INF-beta = Interferon beta

PCT = Procalcitonin,

Der Weg von der septischen Immunreaktion zum (Multi-)Organversagen führt über Störungen der Mikrozirkulation: Durch Entzündungsmediatoren, die Migration von Immunzellen und erhöhten oxidativen Stress kommt es zur Schädigung des endothelialen Gewebes.

Dabei gehen Zellen nekrotisch zu Grunde und Zellbestandteile gelangen in den Extrazellulärraum. Sie werden dort, analog zu PAMPs, als „damage-associated molecular patterns“ [DAMPs] erkannt und bedingen so die weitere Rekrutierung von Immunzellen und mehr oxidativen Stress. Zu Beginn kann die Immunantwort einer exponentiellen Reaktion gleichen, einem sogenannten Zytokinsturm (Chousterman et al., 2017). Die geschädigte endotheliale Barriere wird durchlässig, es kommt zu einem Verlust von Volumen und Proteinen ins Interstitium und zur Ödembildung. Gleichzeitig entsteht durch die Dilatation der Arteriolen ein Kurzschluss („shunting“) des Blutflusses in den Kapillargefäßen. Der kapilläre Stoffaustausch von Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und Stickstoff ist gestört, es kommt zum Funktionsverlust der Organe. (Werdan, 2016)

Für eine erfolgreiche Immunreaktion auf eine Infektion ist ein Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen und immunsuppressiven Prozessen essenziell. Störungen in diesem Gleichgewicht führen entweder zu einer überschießenden Immunantwort im Sinne einer „persistent septic inflammation“ oder einer verstärkten Immunsuppression („sepsis induced immunosuppression“) mit folglich höherer Anfälligkeit für Sekundärinfektionen. (Otto et al., 2011; Werdan, 2016)

1.4 Diagnostik und Therapie der Sepsis

Die SEPSIS-3-Kriterien definieren Sepsis nicht als spezifisches Krankheitsbild, sondern als Syndrom, dem eine in Teilen noch unverstandene Pathophysiologie zugrunde liegt. Aus diesem Grund existiert bisher kein diagnostischer Goldstandard, vielmehr kann die Sepsis über eine Reihe klinischer Kriterien und mikrobiologischer Tests diagnostiziert werden. (Singer et al., 2016)

Ein Anstieg des SOFA-Scores um 2 Punkte, vom Vorwert oder von Null, kann als klinischer Hinweis auf ein drohendes Organversagen herangezogen werden (Singer et al., 2016). Um bei Verdacht auf eine Infektion Patienten mit hohem Risiko für eine Sepsis schnell zu identifizieren, wurde mit den SEPSIS-3-Kriterien außerdem der „quick“-SOFA-Score [qSOFA] etabliert (Seymour et al., 2016).

Er soll eine schnelle, patientennahe und laborunabhängige Einschätzung anhand der drei klinischen Parameter Veränderung der Vigilanz, Tachypnoe und Hypotonie ermöglichen. Allerdings spricht sich die aktuelle internationale Leitlinie der „Surviving-Sepsis-Campaign“ [SSC-Leitlinie] aufgrund mangelnder Sensitivität gegen die alleinige Nutzung des qSOFA als Screening-Instrument für die Sepsis aus. (Evans et al., 2021)

Hour-1 Surviving Sepsis Campaign Therapiemaßnahmen

- **Laktat** messen. Reevaluation falls Laktat >2 mmol/L
- **Blutkulturen** abnehmen vor antibiotischer Therapie
- Gabe von **Breitspektrum-Antibiotika**
- Gabe von 30 ml/kg KG **kristalloider Lösung** falls Hypotonie oder Laktat >4 mmol/L (innerhalb der ersten 3 Stunden)
- gegebenenfalls Gabe von **Vasopressoren** für MAD \geq 65 mmHg

Abbildung 3: SCC Hour-1 Bundle, adaptiert nach Evans et al., 2021

MAD = arterieller Mitteldruck

Die SSC-Leitlinie versteht Sepsis als einen medizinischen Notfall, eine Therapie sollte unverzüglich eingeleitet werden. Das „1-Hour SSC Bundle of Care“ fasst diejenigen Therapiemaßnahmen zusammen, welche bei Verdacht auf septisches Geschehen mit vorrangiger Priorität eingeleitet werden sollten (siehe Abbildung 3). (Evans et al., 2021)

Zudem sollten kritisch kranke Patienten innerhalb von 6 Stunden auf eine ITS aufgenommen werden und falls nötig supportive Therapie, wie beispielsweise eine invasive Beatmung, erhalten.

Wichtig ist die Sicherung der Diagnose der Sepsis durch Erregernachweis oder der Ausschluss einer Infektion. Dazu wird die Abnahme mikrobiologischer Kulturen, in der Regel Blutkulturen, empfohlen. Alternativ zu Blutkulturen werden aktuell auf Next-Generation-Sequencing basierende Verfahren entwickelt, welche eine deutlich schnellere Erregerdiagnostik ermöglichen könnten (Grumaz et al., 2020). Bei Ausschluss einer bakteriellen Infektion sollten die Breitspektrum-Antibiotika wieder abgesetzt werden.

Die Kontrolle des Infektionsfokus sollte „so schnell wie medizinisch und logistisch umsetzbar“ erfolgen, idealerweise innerhalb von 6-12 Stunden nach Diagnose. Für die Fokussuche stehen neben der Anamnese und klinischen Untersuchung bildgebende Verfahren wie die Sonographie oder Computertomographie [CT] zur Verfügung (Richter et al., 2019). Es wird davon abgeraten, nach initialen Therapiemaßnahmen aber vor einer systematischen Fokussuche eine weitere Stabilisierung des klinischen Zustands erreichen zu wollen (Solomkin et al., 2010). Eine Verbesserung des Zustands ist bei kritisch kranken Patienten ohne eine adäquate Fokuskontrolle nicht zu erreichen. (Evans et al., 2021)

Die Kenntnis des Entzündungsfokus bestimmt nicht nur die weitere Therapie, sondern kann auch Informationen zur Prognose des Patienten liefern: Pulmonale und abdominelle Infektionsfoci sind mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert als beispielsweise eine Urosepsis oder Katheter-assoziierte Sepsis (Cohen et al., 2004; Tillmann & Wunsch, 2018). Darüber hinaus unterscheiden sich auch die Faktoren, welche das Mortalitätsrisiko beeinflussen, zwischen unterschiedlichen Infektionsfoci. So erhöht beispielsweise eine Hypertonie das Mortalitätsrisiko bei abdominellem Fokus um fast das Dreifache, während die Notwendigkeit einer Beatmung keinen signifikanten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko hat. Bei pulmonalem oder urogenitalem Fokus ist das Mortalitätsrisiko bei Notwendigkeit einer Beatmung hingegen fast um das Doppelte erhöht. (Pieronni et al., 2022)

Obgleich mit Instrumenten wie dem SOFA- oder qSOFA-Score Hilfen zur Verfügung stehen, bleibt die Diagnose einer Sepsis eine klinische Herausforderung.

Ergebnisse von Blutkulturen sind erst nach frühestens 24 Stunden erhältlich (van Nieuwkoop et al., 2010) und in etwa zwei Drittel der Fälle negativ (Brunkhorst et al., 2012; Werdan, 2016). Aus diesem Grund sind verschiedene Biomarker Gegenstand aktueller Forschung. Sie könnten nicht nur die Diagnose einer Sepsis erleichtern, sondern auch der Verlaufsbeurteilung dienen.

1.5 Biomarker in der Sepsis

Die Bestimmung von Biomarkern kann dabei helfen, die Stärke und Kinetik einer Entzündungsreaktion besser einzuschätzen, als dies allein durch klinische Beobachtung möglich ist (Werdan, 2016). In der klinischen Praxis sind bisher vor allem

die Parameter Procalcitonin [PCT], C-reaktives Protein [CRP] und Interleukin-6 [IL-6] etabliert (Ma et al., 2016). Weitere Biomarker wie beispielsweise Presepsin sind Gegenstand aktueller Forschung.

1.5.1 Procalcitonin

Procalcitonin ist der am meisten untersuchte Biomarker bei Sepsis-Patienten (Kyriazopoulou et al., 2021). Es ist die Vorstufe des Schilddrüsenhormons Calcitonin und wird in der Schilddrüse in Unterprodukte aufgespalten, weshalb es beim gesunden Patienten nicht im Blut nachweisbar ist (Paudel et al., 2020). Assicot et al. beschrieben 1993 erstmals erhöhte Serumkonzentrationen von PCT im Rahmen von Infektionen (Assicot et al., 1993).

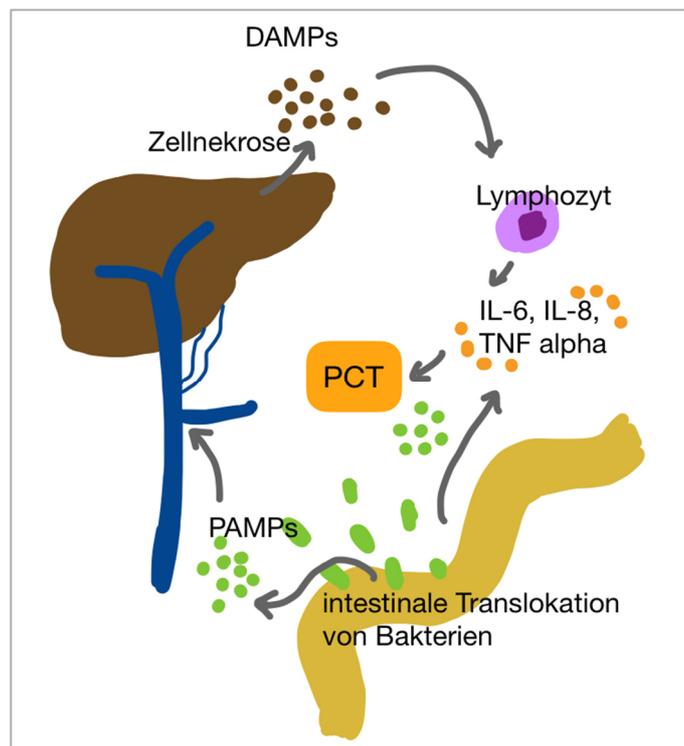


Abbildung 4: Induktion von PCT, adaptiert nach Großmann 2021

PAMPs = pattern-associated-molecular-patterns,
DAMPs = damage-associated-molecular-patterns,

IL-6/8 = Interleukin 6/8,
TNF alpha = Tumornekrosefaktor alpha,

PCT = Procalcitonin

Während systemischer Entzündungsreaktionen wird PCT in einer Vielzahl von Geweben produziert und gelangt in den Blutstrom (siehe Abbildung 4). (Meisner, 2010) PCT wird durch Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha [TNF alpha], Interleukin-6 [IL-6] und Interleukin-beta [IL-beta] aktiviert (Maruna et al., 2000) und fungiert als

sogenanntes Chemokin, indem es die Immunantwort amplifiziert und modifiziert (Maruna et al., 2000; Wiedermann et al., 2002) (siehe Abbildung 4).

Erhöhte Werte von Procalcitonin sind vor allem im Rahmen systemischer bakterieller Infektionen beschrieben. Infektionen durch gramnegative Erreger sind hierbei durch höhere Werte von PCT gekennzeichnet als Infektionen durch grampositive Erreger (Charles et al., 2008; Guo et al., 2015; Leng et al., 2019; Osamura et al., 2022; Thomas-Ruddel et al., 2018; Yan et al., 2017; Yunus et al., 2018). Auch eine Pilzinfektion kann einen PCT-Anstieg bedingen. Bei einem viralen Infektionsgeschehen hemmen Interferone die PCT-Synthese und es kann nicht in relevant hohen Konzentrationen nachgewiesen werden. (Großmann et al., 2021)

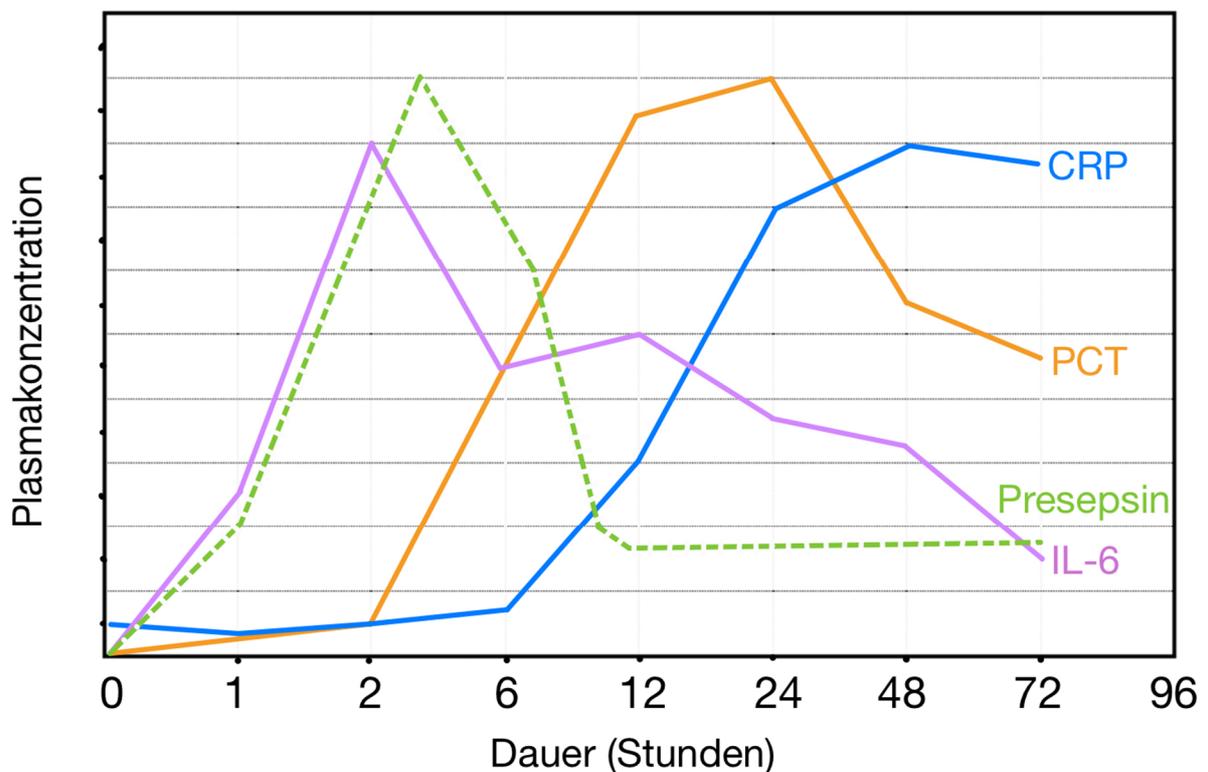


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentrationen von Procalcitonin, CRP, IL-6 und Presepsin nach Induktion. Schematische Darstellung, adaptiert nach Aulin et al. 2022, Meisner 2010

CRP = C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6, PCT = Procalcitonin

Es sind keine Plasmaenzyme beschrieben, die PCT analog zum Spaltungsprozess in der Schilddrüse abbauen, weshalb PCT im Blut mit einer Halbwertszeit von 25-30 Stunden unverändert nachweisbar bleibt (Paudel et al., 2020). PCT ist mit einer Latenzzeit von 2-4 Stunden nach Eintreten der Sepsis messbar und erreicht seine maximalen Konzentrationen 24-48 Stunden später (Meisner, 2014). Die Sensitivität

von PCT zur Diagnose einer Sepsis liegt laut Metaanalysen im Bereich von 77-82% und die Spezifität bei 78-79% (Cong et al., 2021; Wacker et al., 2013). Seine für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung günstige Kinetik hebt PCT im Vergleich zu anderen Biomarkern hervor (siehe Abbildung 5).

1.5.2 C-reaktives Protein

Das **C-reaktive Protein [CRP]** ist ein akute-Phase-Protein, dass im Rahmen einer Entzündungsreaktion vermehrt in der Leber gebildet wird. Die Bestimmung von CRP als Entzündungsmarker ist im klinischen Alltag fest etabliert (Fan et al., 2016). Erhöhte Serumspiegel von CRP sind bei infektiösen und nicht-infektiösen Inflammationen gleichermaßen zu finden, sowie beispielsweise nach Trauma, Verbrennungen oder bei Autoimmunerkrankungen (Bloos & Reinhart, 2014; Pepys & Hirschfield, 2003).

Ab etwa 6 Stunden nach Beginn der Entzündungsreaktion lassen sich erhöhte Serumkonzentrationen von CRP messen. Die Halbwertszeit von CRP beträgt etwa 24 Stunden, Höchstkonzentrationen werden nach 36-48 Stunden erreicht (siehe Abbildung 5). (Clyne & Olshaker, 1999)

Tan et al. berechneten in einer Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 80% für CRP, um eine Sepsis zu diagnostizieren. Die Spezifität lag bei 77%. (Tan et al., 2019) Unter praktischen Aspekten scheint CRP dennoch weniger zur Diagnose einer Sepsis geeignet als PCT, da der verzögerte Anstieg nach Entzündungsbeginn nicht mit einer möglichst zeitnahen Therapie vereinbar ist (Paudel et al., 2020). Gleichermäßen scheint es aufgrund seiner trägen Kinetik ungeeignet, um einen Therapieerfolg zu quantifizieren. In der aktuellen SSC-Leitlinie zur Sepsis findet es keine Erwähnung (Evans et al., 2021).

1.5.3 Weitere Biomarker

Interleukin-6 [IL-6] ist ein Zytokin, dass im Rahmen der akute-Phase-Reaktion bei Entzündungen, aber auch in der Blutbildung und Krebsentstehung, eine Rolle spielt (Kishimoto, 2010). Im Rahmen der akute-Phase-Reaktion steigt IL-6 innerhalb von einer Stunde an und erreicht Spitzenkonzentrationen nach 2 Stunden (Oda et al., 2005), was es zu einem wichtigen diagnostischen Parameter bei einer Neugeborenen-

sepsis macht (Eichberger et al., 2022).

Nach Cong et al. liegen die gepoolte Sensitivität mit 72% und Spezifität mit 70% von IL-6 für die Diagnose einer Sepsis unter der von PCT (Cong et al., 2021). In der Sepsis kann IL-6 auf das 1000fache seines Normwerts (5 pg/ml) ansteigen. Der Verlauf von IL-6 erlaubt Aussagen über die Prognose (Ricarte-Bratti et al., 2017), jedoch müssen starke interindividuelle Schwankungen bedacht werden (Werdan, 2016).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Interleukin-6-Werte bei Infektionen mit gramnegativen Erregern höher sind als bei grampositiven (Guan et al., 2020), dennoch scheint es nicht hilfreich zu sein, um zuverlässig zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Entzündungsreaktionen zu differenzieren (Tsalik et al., 2012).

Erhöhtes **Laktat** ist in der Sepsis ein Zeichen für die Mikrozirkulationsstörung in den Organen. Es spielt in der Diagnostik der Sepsis vor allem eine Rolle, um Patienten mit Risiko für die Entwicklung eines septischen Schocks rasch zu identifizieren und den Grad der Perfusionsstörung abzuschätzen.

Jedoch kann Laktat, als Stoffwechselendprodukt der anaeroben Glykolyse, aus vielen anderen Gründen erhöht sein: beispielsweise nach Trauma, Krampfanfall oder sonstiger erhöhter Muskelaktivität. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass es für die Diagnose einer Sepsis in Sensitivität und Spezifität dem PCT unterlegen ist (Fan et al., 2016; Ljungstrom et al., 2017; Marik & Stephenson, 2020).

Presepsin ist ein Fragment von Cluster-of-Differentiation-14 [CD14], dem Ko-Rezeptor des PRR Toll-like-receptor 4 [TLR4], welcher bakterielle Lipopolysaccharide bindet (Kenny & O'Neill, 2008). Es wird angenommen, dass es Höchstkonzentrationen nach etwa 3 Stunden erreicht (Aulin et al., 2022; Hijma et al., 2020). Hypothesen zufolge soll Presepsin spezifischer für die Diagnose einer Sepsis sein als andere Biomarker, da seine Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis gut untersucht ist. Ein aktuelles Review beschreibt für Presepsin eine Überlegenheit in der diagnostischen Genauigkeit für Sepsis gegenüber CRP, nicht jedoch gegenüber PCT. Noch ist unklar, inwiefern Presepsin eine Verbesserung der Diagnostik im klinischen Alltag bewirken könnte, auch, da eine Möglichkeit zur Messung im Gegensatz zu PCT bisher nicht allgemein verfügbar ist. (Velissaris, Zareifopoulos, Karamouzos, et al., 2021)

1.6 Zielsetzung der vorliegenden Studie

Sepsis ist eines der häufigsten Krankheitsbilder weltweit und mit einer hohen Letalität und hohen Behandlungskosten assoziiert (Fleischmann-Struzek, Rose, et al., 2021; Fleischmann et al., 2016; Rudd et al., 2020). Vorrangiges Ziel ist es daher, neben supportiven Maßnahmen eine zeit- und zielgerichtete Therapie einzuleiten. Grundlage hierfür ist die Identifikation des Sepsis-Fokus.

Für die Sepsis existiert kein etablierter diagnostischer Goldstandard (Evans et al., 2021). Der mikrobiologische Nachweis einer der Sepsis zu Grunde liegenden Infektion gelingt selten vor Therapiebeginn und die Anamnese und klinische Untersuchung sind beim kritisch kranken Patienten oftmals erschwert (Velissaris, Zareifopoulos, Lagadinou, et al., 2021). Umso relevanter erscheint vor diesem Hintergrund die Identifikation möglicher diagnostischer Marker, um den Fokus des Infektionsgeschehens einzugrenzen.

Procalcitonin ist ein gut untersuchter Biomarker in der Sepsis-Diagnostik. Es unterscheidet zuverlässig zwischen bakteriellen und nicht-bakteriellen Infektionen. PCT-Serumkonzentrationen sind bei Infektionen mit gramnegativen Erregern höher als bei grampositiven Erregern (Charles et al., 2008; Guo et al., 2015; Leng et al., 2019; Yan et al., 2017; Yunus et al., 2018). Die Verlaufsbeobachtung von PCT erlaubt eine Einschätzung der Prognose des Patienten (Bloos et al., 2017; Choe et al., 2016; Großmann et al., 2021; Meisner, 2014; Peschanski et al., 2016).

Während sich viel mit dem Nutzen von PCT als Entscheidungshilfe für den Beginn oder das Beenden antibiotischer Therapien beschäftigt wurde (Branche et al., 2019; Evans et al., 2021; Schuetz et al., 2011; Schuetz et al., 2019; Wolfisberg et al., 2022), hat PCT bisher trotz seiner Vorteile noch keinen festen Stellenwert in der Diagnostik der Sepsis (Azzini et al., 2020; Velissaris, Zareifopoulos, Lagadinou, et al., 2021).

Unklar war bislang, inwiefern unterschiedlich hohe Konzentration von Procalcitonin für unterschiedliche Entzündungsfoci sprechen könnten. Aufgrund klinischer Beobachtungen bei Sepsis-Patienten auf der internistischen Intensivstation vermuteten wir eine Assoziation zwischen Infektionen mit abdominellem oder urogenitalem Entzündungsfokus und signifikant höheren PCT-Konzentrationen. Die Ergebnisse erster Studien zu dieser Frage stützen diese Hypothese (Osamura et al., 2022; Thomas-Ruddel et al., 2018).

Ziel der vorliegenden Studie war es, mit Hilfe einer retrospektiven Analyse von Patientendaten der internistischen Intensivstation den Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration und dem Sepsis-Fokus zu evaluieren. Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Durch welche klinischen Charakteristika zeichnen sich Patienten mit außergewöhnlich erhöhten PCT-Konzentrationen (über 50ng/ml) aus und wie unterscheiden sie sich hinsichtlich dieser Charakteristika von Patienten mit niedrigeren PCT-Konzentrationen?
2. Unterscheiden sich Sepsis-Patienten mit unterschiedlich hohen PCT-Wertebereichen hinsichtlich des primären Entzündungsfokus?
3. Gibt es Grenzwerte von PCT, die mit bestimmten Entzündungsfoci assoziiert sind und lassen sich daraus Vorhersagen ableiten?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Studiendesign

2.1.1 Studiendesign

Das Studienprojekt wurde als monozentrische retrospektive Studie auf der internistischen Intensivstation [ITS] mit 14 Betten des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt. Der therapeutische Schwerpunkt der internistischen Intensivstation liegt in der Behandlung von gastroenterologischen, hepatologischen und infektiologischen Patienten mit Multiorganversagen. Für diese Studie wurden Patienten betrachtet, die dort im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2019 mit der Diagnose Sepsis behandelt wurde. Die Diagnose einer Sepsis wurde der Patientendokumentation entnommen und basiert auf den zum jeweiligen Behandlungszeitraum gültigen Diagnosekriterien. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Behandlung mindestens 18 Jahre alt.

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte im Zeitraum von September 2020 bis Oktober 2021, die statistische Auswertung wurde im Juli 2022 durchgeführt. Die Patientendaten wurden der digitalisierten Krankenakte oder, im Fall von Laborwerten und mikrobiologischen Befunden, der Patientenmanagement-Software des Klinikums Rechts der Isar entnommen. Falls vorhanden, wurden auch Befunde der computertomographischen Bildgebung [CT] mit einbezogen.

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligt (Ethikvotumnr.: 2024-64-S-SB). Auf eine Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurde mit Hinweis auf Artikel 27 des Bayerischen Krankenhausgesetzes verzichtet.

2.1.2 Definition der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe

Diese Studie vergleicht zwei Gruppen von Patienten mit der Diagnose einer Sepsis und jeweils unterschiedlich hohen Procalcitonin-Konzentrationen [PCT]. Die Studiengruppe umfasst Patienten, bei denen während der Behandlung auf der Intensivstation maximale PCT-Konzentrationen von 50ng/ml und höher gemessen wurden. Sie wird im Folgenden als „PCT-Gruppe“ bezeichnet.

Für die Vergleichsgruppe wurden Patienten ausgewählt, deren maximale PCT-Konzentrationen während des Intensivaufenthalts höchstens 15ng/ml betrugten.

2.1.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien für Studiengruppe und Vergleichsgruppe

Alle Patienten, die im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2019 mit der Diagnose Sepsis und einem maximalen PCT-Wert von über 50ng/ml auf der ITS behandelt wurden, wurden in die PCT-Gruppe eingeschlossen. Aus diesem primär definierten Patientenkollektiv (n=138) wurden zunächst diejenigen Patienten ausgeschlossen, für die aufgrund fehlender Patientenakten oder Laborbefunde nicht alle relevanten Daten erhoben werden konnten (n=8). Ein Patient hatte 2 Intensivaufenthalte mit PCT-Werten über 50ng/ml, jeweils in den Jahren 2015 und 2016. Hier wurde nur der erste Aufenthalt in die Auswertung mit einbezogen.

Patienten, bei denen der PCT-Wert schon über 72 Stunden vor Aufnahme auf die Intensivstation über 50ng/ml lag (n=2) oder der PCT-Wert erst nach 40 oder mehr Tagen Liegedauer auf der Intensivstation auf Werte über 50ng/ml angestiegen war (n=4), wurden ausgeschlossen. Für die Datenanalyse standen somit final Daten von 123 Patienten in der PCT-Gruppe zur Verfügung.

Für die Vergleichsgruppe wurden Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2019 auf der internistischen Intensivstation behandelt wurden und bei denen während des Aufenthalts eine PCT-Messung erfolgte über die klinische Chemie mit entsprechendem Suchmuster sortiert. Es wurden Patienten mit einem maximalen PCT von höchstens 15ng/ml eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer Sepsis der Patientenakte entnommen werden konnte (n=132). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine vollständige Dokumentation aller relevanten Daten vorhanden war.

2.1.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie waren die Höhe der gemessenen PCT-Konzentrationen innerhalb der für die jeweilige Gruppe definierten Bereiche und der ermittelte Fokus der Sepsis.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Laborparameter C-reaktives Protein [CRP] und Leukozytenzahl erhoben, relevante Vorerkrankungen, Liegedauer, Mortalität, Sequential-Organ-Failure-Score [SOFA-Score], sowie die Ergebnisse von mikrobiologischen Untersuchungen (Blutkulturen, Urinkulturen, Bronchiallavagen). Außerdem wurden diagnostische und interventionelle Maßnahmen zur Fokusermittlung und Antibiotikatherapie, sowie das Vorliegen einer Nieren- oder Leberinsuffizienz erfasst.

2.2 Erhobene Daten

Folgende Daten wurden für jeden Patienten anonymisiert in einer Microsoft-Excel-Tabelle erfasst:

- Alter und Geschlecht
- Vorerkrankungen bzw. das Vorliegen von:
Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung, chronische Nieren- und/oder Leberinsuffizienz, Immunsuppression durch maligne Grunderkrankung oder Therapie, eine oder mehrere abdominelle Erkrankungen in der Vorgeschichte (eingeteilt in: Leberzirrhose, Pankreaserkrankung, abdominelle Tumoren einschließlich Metastasen, Cholangitis oder Cholezystektomie, weitere abdominelle Erkrankungen), Urosepsis
- Klinische Daten:
SOFA-Score, Liegedauer, Mortalität, Grund der Aufnahme auf die Intensivstation, vermuteter Fokus bei Aufnahme, Vorliegen einer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz, antibiotische Therapie während des Intensivaufenthaltes
- Weitere Maßnahmen zur Fokusbestimmung / -behandlung:
Mechanische Ventilation, operative Fokussanierung (beispielsweise durch Debridement, Amputation, Laparoskopie), Wechsel des zentralen Venenkatheters, Punktion/Drainage eines Abszesses/Verhalts am Fokus, Pleurapunktion, Endoskopie/Ösophagoduodenogastroskopie, transösophageale Endosonografie, Wechsel des Urindrainagesystems

(Blasendauerkatheter, suprapubischer Blasenkathe- ter) oder Anlage einer Nierenfistel, endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie mit Stenting, Liquorpunktion, Portexplantation, Gelenkspunktion, Aszitespunktion, keine weiteren Maßnahmen

- Ermittelter Fokus der Sepsis (Kategorien adaptiert nach Thomas-Rueddel et al., 2018):
abdominell, pulmonal, urogenital, Knochen/Weichteile, andere, unklar, nicht ermittelbar
- Spezifische Informationen zum abdominellen Fokus, nach Organsystemen:
Cholangiosepsis, Darm, Leber, Pankreas, andere
- Vorliegen einer Computertomographie (CT) des Fokus: ja/nein
- Laborparameter: Werte für PCT (ng/ml), CRP (mg/gl) und Leukozytenzahl (G/l) an Tag 1, 3 und 7 des Intensiv Aufenthaltes, Wert und Zeitpunkt des maximalen PCT; falls für Tag 3 und/oder 7 keine Werte verfügbar waren, wurden die Werte von Tag 4 und/oder 8 erhoben
 - o Für die PCT-Gruppe: Zeitpunkt des erstmaligen Anstiegs von PCT über 50ng/ml, Werte für PCT (ng/ml), CRP (mg/gl) und Leukozytenzahl (G/l) an Tag 1, 3 und 7 nach erstmaligem Anstieg von PCT über 50ng/ml
- Mikrobiologische Befunde:
das Vorliegen und die Ergebnisse von Blutkulturen, Urinkulturen sowie Bronchiallavagen während des Intensiv Aufenthaltes, eingeteilt nach Gramverhalten der Keime sowie nach Subspezies

2.2.1 Berechnung des SOFA-Score

Der Sequential-Organ-Failure-Score [SOFA-Score] wird herangezogen, um die Organdysfunktionen eines Patienten quantifizieren und das damit verbundene Mortalitätsrisiko einschätzen zu können (Seymour et al., 2016).

Für die Organsysteme Respirationstrakt, kardiovaskuläres System, Gerinnungssystem, zentrales Nervensystem, Leber und Niere wird jeweils ein klinisch etablierter Parameter erhoben, um die Organfunktion zu beurteilen (siehe Tabelle 1). Dabei werden Punkte von 0 bis 4 in Abstufung von guten bis schlechten Werten vergeben. Insgesamt liegt der SOFA-Score zwischen 0 und 24 Punkten.

Für die vorliegende Studie wurden die Werte für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck [PaO₂], die Thrombozytenzahl, Bilirubin und Kreatinin anhand der Blutgasanalysen und Laborbefunde der einzelnen Patienten erhoben. Der Wert für die inspiratorische Sauerstofffraktion [FiO₂] zur Berechnung des Horovitz-Quotienten wurde bei nicht beatmeten Patienten analog des Modified-Marshall-Scores geschätzt (Banks et al., 2013).

Tabelle 1: Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score), adaptiert nach Vincent et al., 1996

Respirationstrakt: Horovitz-Quotient: PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	SOFA-Score
<400	1
<300	2
<200 und mechanische Beatmung	3
<100 und mechanische Beatmung	4
Gerinnung: Thrombozyten (x 10 ³ /mm ³)	
<150	1
<100	2
<50	3
<20	4
Leber: Bilirubin (mg/dl)	
1,2-1,9	1
2,0-5,9	2
6,0-11,9	3
>12,0	4
Kardiovaskuläres System: Hypotonie – MAP oder	
MAP <70mmHg	1
Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jegliche Dosis)	2
Dopamin >5 oder Epinephrin ≤0,1 oder Norepinephrin ≤0,1	3
Dopamin >15 oder Epinephrin >0,1 oder Norepinephrin >1	4
Zentrales Nervensystem: Glasgow Coma Scale	
13-14	1
10-12	2
6-9	3
<6	4
Niere: Kreatinin (mg/dL) oder Urinmenge	
1,2-1,9	1
2,0-3,4	2
3,5-4,9 oder <500 ml/Tag	3
>5,0 oder <200 ml/Tag	4

MAP = arterieller Mitteldruck, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion

Der arterielle Mitteldruck [MAP] und die maximale Katecholamin-Dosis wurden der Patientenkurve entnommen. Für jeden dieser Werte wurde der jeweils schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben. Der Glasgow-Coma-Score [GCS] (Glasgow, 2021) wurde aus Angaben in der ärztlichen Dokumentation erhoben. Falls dazu keine Angabe vorhanden war oder der Patient sediert war, wurde mit einem GCS von 15 gerechnet.

2.2.2 Methoden zur quantitativen Bestimmung von Procalcitonin und C-reaktivem Protein

PCT wird am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar mit Hilfe des Analysegeräts cobas 8000 (Firma Roche), e801-Modul, bestimmt. (Roche, 2024) Als Methode wird ein Elektrochemilumineszenz Immunoassay verwendet. Der technische Messbereich liegt bei 0,02-100ng/ml, für Ergebnisse oberhalb dieser Grenze muss die Probe im Verhältnis 1:4 mit negativem Patientenserum verdünnt werden. Der Referenzbereich von PCT liegt bei <0,1ng/ml.

Die Messung von CRP erfolgt mit dem c702-Modul von cobas 8000, als Methode wird die Immunturbidimetrie verwendet. Hier liegt der technische Messbereich bei 0,06-35,0mg/dl, der Referenzbereich von CRP liegt bei <0,5mg/dl.

Die Messung beider Parameter erfolgt aus Patientenserum.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung wurde mit IBM SPSS Statistics (Version 28.0.1.1) durchgeführt. Die Grafiken zur Darstellung der Ergebnisse wurden ebenfalls mit SPSS erstellt, Tabellen mit Microsoft-Word (Version 2209) und Abbildungen mit GoodNotes (Version 5.9.42).

Die deskriptive Statistik wurde anhand des kompletten Datensatzes erstellt. Die erhobenen Parameter wurden mit absoluter (n) und relativer (%) Häufigkeit bzw. Median und Interquartilsabstand beschrieben. Für Laborparameter wurde zusätzlich das Maximum und die Standardabweichung angegeben.

Alle metrischen Merkmale wurden mit Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet.

Es erfolgte ein Vergleich der Häufigkeitsverteilung aller relevanten Merkmale zwischen den Gruppen mithilfe von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Merkmale, bei einer erwarteten Häufigkeit <5 von über 20% wurde ein exakter Test nach Fisher berechnet. Für metrische, nicht normalverteilte Parameter wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet und für normalverteilte Parameter ein T-Test für unverbundene Stichproben.

Mittels Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben wurden die PCT-Werte am ersten Tag auf ITS zunächst für alle Fokuskategorien getestet. Dies erfolgte jeweils innerhalb der Studiengruppe (getrennt für alle Patienten mit PCT >50ng/ml an Tag 1 und Tag 1 oder 2 des Intensivaufenthalts) und der Vergleichsgruppe. Getestet wurde sowohl für die primären Entzündungsfoci bei allen Patienten als auch für die spezifischen abdominellen Foci bei Patienten mit abdominellen Entzündungsfokus.

Um die alpha-Fehler-Kumulierung bei multiplen Testen einzuschränken, wurde ein Kruskal-Wallis „paarweise Vergleich“ nur für Patienten mit einem relevanten Entzündungsfokus (abdominell, urogenital, pulmonal, Weichteile/Knochen), jeweils in beiden Gruppen, berechnet. Für die so ermittelten signifikanten Unterschiede wurde die Effektstärke nach Cohen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

Für die signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) in den PCT-Wertebereichen zwischen verschiedenen Foci wurden Klassifikationsbäume erstellt, um den besten Cut-Off-Wert zu ermitteln. Es wurde die CHAID-Methode mit Wachstumsbeschränkungen von mindestens 20 Fällen im übergeordneten Knoten und 5 Fällen im untergeordneten Knoten verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung der erhobenen Parameter und Vergleich der Gruppen

3.1.1 Patientencharakteristik

Tabelle 2: Patientencharakteristik

	Gesamt n=255		PCT-Gruppe n=123		Vergleichsgruppe n=132		<i>p-Wert^a</i>
	<i>Median / Anzahl</i> <i>(IQR / %)</i>		<i>Median / Anzahl</i> <i>(IQR / %)</i>		<i>Median / Anzahl</i> <i>(IQR / %)</i>		
Alter (Jahre)	65	(55-75)	65	(55-75)	65	(54-75)	0,577
Geschlecht							
weiblich	93	(36,5)	44	(35,8)	49	(37,1)	0,823
männlich	162	(63,5)	79	(64,2)	83	(62,9)	
SOFA-Score	11	(9-14)	12	(10-15)	11	(8-14)	<0,001
Intensivaufenthalt (Tage)	9	(3-17)	9	(3-19)	8	(4-14)	0,685
Mortalität	115	(45,1)	59	(48,0)	56	(42,4)	0,374
<u>Vermuteter Entzündungsfokus bei Aufnahme</u>							
unbekannt	101	(39,6)	51	(41,5)	50	(37,9)	0,420
pulmonal	70	(27,4)	36	(29,3)	34	(25,7)	
abdominell	51	(20,0)	18	(14,6)	33	(25,0)	
urogenital	19	(7,5)	10	(8,1)	9	(6,8)	
andere	9	(3,5)	6	(4,9)	3	(2,3)	
Knochen/Weichteile	5	(2,0)	2	(1,6)	3	(2,3)	
Niereninsuffizienz	202	(79,2)	98	(79,7)	104	(78,8)	0,879
Leberinsuffizienz	154	(60,4)	73	(59,3)	81	(61,4)	0,742

^a zweiseitige Signifikanz, p-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen

SOFA = Sequential-Organ-Failure-Assessment

Für die statistische Auswertung standen Patientendaten von 123 Patienten in der PCT-Gruppe (Sepsis-Patienten mit einem maximalen Procalcitonin [PCT] von über 50ng/ml) und 132 Patienten in der Vergleichsgruppe (Sepsis-Patienten mit einem maximalen PCT von 5-15ng/ml) zur Verfügung (siehe Tabelle 2).

In beiden Gruppen waren fast doppelt so viele männliche wie weibliche Patienten (79 Männer / 44 Frauen in der PCT-Gruppe und 83 Männer / 49 Frauen in der Vergleichsgruppe). Die Länge des Intensivaufenthalts betrug in der PCT-Gruppe im Median 9 Tage, in der Vergleichsgruppe im Median 8 Tage. Patienten in der PCT-Gruppe hatten im Median einen Sequential-Organ-Failure-Score (SOFA-Score) von 12 Punkten, während der mediane SOFA-Score in der Vergleichsgruppe bei 11 Punkten lag. Die Mortalität der Patienten war in beiden Gruppen hoch: so verstarben in der PCT-Gruppe 48% und in der Vergleichsgruppe 42,4% der Patienten.

In beiden Gruppen gab es für die meisten Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) keinen Verdacht auf einen konkreten Entzündungsfokus.

Die beiden untersuchten Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der für die Patientencharakteristik erhobenen Parameter nicht signifikant. Sowohl für Alter und Geschlecht der Patienten als auch für die Mortalität, Liegedauer auf ITS, den vermuteten Entzündungsfokus bei Aufnahme oder das Auftreten einer passageren Leber- und/oder Niereninsuffizienz konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Für den SOFA-Score ergab ein Mann-Whitney-U Test mit $p < 0,001$ einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings lässt sich mit Blick auf den Korrelationskoeffizienten ($r = 0,23$) eine niedrige Effektstärke für diesen Unterschied feststellen.

3.1.2 Vorerkrankungen

Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten

	PCT-Gruppe		Vergleichsgruppe		p-Wert ^a
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Diabetes mellitus Typ 2	32	(26,0)	28	(21,2)	0,366
Hypertonus	50	(40,7)	53	(40,2)	0,935
Koronare Herzerkrankung	79	(64,2)	83	(62,9)	0,641
chronische Niereninsuffizienz	35	(28,5)	24	(18,2)	0,052
chronische Leberinsuffizienz	12	(9,8)	26	(19,7)	0,026
Immunsuppression	21	(17,1)	25	(18,9)	0,699
<u>Abdominelle Erkrankung/Operation:</u>					<0,001
keine abdominelle Erkrankung	80	(65,0)	79	(59,8)	
abdominelle Tumorerkrankung	12	(9,8)	11	(8,3)	
Galle/Gallenwege	12	(9,8)	13	(9,8)	
Leber	12	(9,8)	1	(0,8)	
Pankreas	2	(1,6)	8	(6,1)	
andere	5	(4,1)	20	(15,2)	
weitere abdominelle Erkrankung/Operation	5	(4,1)	3	(2,3)	0,331
Urosepsis	6	(4,9)	14	(10,6)	0,089

^a zweiseitige Signifikanz, p-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen

Die häufigste Vorerkrankung der Patienten in beiden Gruppen war ein arterieller Hypertonus (40,7% in der PCT-Gruppe und 40,2% in der Vergleichsgruppe). In der

PCT-Gruppe hatten 28,5% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz, in der Vergleichsgruppe waren es 18,2%.

Der Vergleich der Häufigkeiten von Vorerkrankungen in beiden Gruppen mithilfe eines Chi-Quadrat-Test nach Pearson / Fishers Exakt Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen tatsächlicher und erwarteter Häufigkeitsverteilung zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 3) außer hinsichtlich des Vorliegens einer chronischen Leberinsuffizienz oder weiteren abdominellen Erkrankungen.

3.1.3 Intensivaufenthalt: Antibiotikatherapie, Fokusdiagnostik und -behandlung

Tabelle 4: Weitere Maßnahmen zur Fokusdiagnostik und -behandlung

	PCT-Gruppe		Vergleichsgruppe		p-Wert ^a
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
mechanische Ventilation	90	(73,2)	86	(65,2)	0,166
operative Fokussanierung	16	(13,0)	19	(14,4)	0,748
Wechsel des zentralen Venenkatheters	13	(10,6)	22	(16,7)	0,157
Punktion/Drainage eines Abszesses/Verhalts zur Fokussanierung	10	(8,1)	31	(23,5)	<0,001
Pleurapunktion	7	(5,7)	7	(5,3)	0,892
Endoskopie/ÖGD	6	(4,9)	31	(23,5)	<0,001
Transösophageale Endosonographie	6	(4,9)	11	(8,3)	0,269
Wechsel des Urindrainagesystems	4	(3,3)	13	(9,8)	0,035
ERCP mit Stenting	4	(3,3)	3	(2,3)	0,741
Liquorpunktion	4	(3,3)	2	(1,5)	0,433
Portexplantation	2	(1,6)	3	(2,3)	1
Gelenkpunktion	1	(0,8)	0	(0)	0,482
Aszitespunktion	1	(0,8)	23	(17,4)	<0,001
Keine Maßnahmen	0	(0)	42	(31,8)	<0,001

^a zweiseitige Signifikanz, p-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen

ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, ERCP = endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie

Die Patienten der Vergleichsgruppe erhielten im Rahmen der Fokusdiagnostik signifikant öfter eine Punktion/Drainage ihres Entzündungsfokus ($p < 0,001$), eine Endoskopie/Ösophagogastroduodenoskopie ($p < 0,001$), einen Wechsel des Urindrainagesystems ($p = 0,035$) oder eine Aszitespunktion ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 4).

Insgesamt wurden bei den Patienten der Vergleichsgruppe jedoch signifikant weniger diagnostische/interventionelle Maßnahmen zur Fokussanierung durchgeführt ($p < 0,001$). So wurden 31,8% der Patienten in dieser Gruppe keinen weiteren diagnostischen oder interventionellen Maßnahmen unterzogen.

Alle Patienten erhielten während des Aufenthalts auf ITS eine antibiotische Therapie, mit Ausnahme eines Patienten in der Vergleichsgruppe. Die in beiden Gruppen am häufigsten genutzten Antibiotikaklasse waren Carbapeneme (Meropenem/Imipenem), Oxazolidinone (Linezolid), Acylaminopenicillin mit Betalaktamaseinhibitor (Piperacillin/Tazobactam) und Makrolide. (Eine Übersicht über die verwendeten Antibiotikaklassen sowie über die Anzahl der verwendeten Antibiotika bei den einzelnen Patienten findet sich im Anhang.)

Tabelle 5: CT-Bildgebung des Entzündungsfokus

Computertomographische Bildgebung	PCT-Gruppe n=123	Vergleichsgruppe n=132	<i>p-Wert</i>
	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>	
gesamt	67 (54,5)	86 (65,2)	0,082
<u>bei Entzündungsfokus:</u>			0,413
abdominell	20 (16,3)	31 (23,5)	
pulmonal	32 (26,0)	43 (32,6)	
urogenital	6 (4,9)	3 (2,3)	
Knochen/Weichteile	5 (4,1)	5 (3,8)	
andere/unklar/nicht ermittelbar	4 (3,2)	4 (3,0)	

In der Vergleichsgruppe wurde mit 65,2% aller Patienten häufiger der Entzündungsfokus mittels einer CT-Bildgebung bestätigt als bei den Patienten der PCT-Gruppe (54,5%), jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der verschiedenen Entzündungsfoci unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant darin, wie oft eine CT-Bildgebung durchgeführt wurde ($p = 0,413$). Insgesamt war bei Patienten mit abdominellem oder pulmonalem Entzündungsfokus öfter eine CT durchgeführt worden als bei Patienten mit anderen Foci ($p < 0,001$).

3.1.4 Laborparameter

Für die Laborparameter PCT, C-reaktives Protein [CRP] und Leukozytenzahl am ersten Tag auf Intensivstation waren die Daten von allen Patienten verfügbar. Die Anzahl der Patienten, für die auch Werte am dritten bzw. siebten Tag erhoben werden konnten, ist der Tabelle „Verfügbare Labordaten“ im Anhang zu entnehmen. Der Grund für die abnehmende Anzahl an Patienten über die Zeit ist, dass die Patienten teilweise von der Intensivstation entlassen wurden oder verstarben.

Tabelle 6: Laborparameter an Tag 1, 3 und 7 des Intensivaufenthalts

	PCT-Gruppe		Vergleichsgruppe			p-Wert ^b	
	Median (IQR)	Max. ^a	Median	IQR)	Max. ^a		
PCT Tag 1	74,9	(33,7-136,7)	552,3	6,4	(3,0-10,1)	14,7	
PCT Tag 3	60,6	(28,1-102,1)	1046,4	3,2	(3,2-7,9)	14,1	
PCT Tag 7	10,2	(25,3-246,3)	246,3	0,8	(3,7-12,7)	12,7	
PCT Maximum^c	95,1	(69,8-165,8)	1046,4	6,7	(12,4-15,0)	15,0	
CRP Tag 1	21,1	(10,5-31,0)	58,7	14,6	(7,2-24,5)	11,4	0,002
CRP Tag 3	22,0	(13,0-31,1)	51,0	12,6	(6,8-23,7)	11,0	<0,001
CRP Tag 7	7,9	(4,3-16,5)	36,2	6,2	(3,5-10,8)	7,8	0,205
Leukozyten Tag 1	11,48	(4,18-19,84)	61,56	13,26	(8,12-21,12)	109,37	0,191
Leukozyten Tag 3	12,70	(5,47-20,50)	83,95	12,07	(8,55-21,40)	120,26	0,379
Leukozyten Tag 7	10,38	(3,59-20,55)	53,01	11,77	(7,41-17,71)	62,84	0,553

^a Maximum

^b zweiseitige Signifikanz, p-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen

^c maximale Procalcitonin-Konzentrationen über den gesamten Aufenthalt auf Intensivstation

PCT = Procalcitonin (ng/ml), CRP = C-reaktives Protein (mg/dl), Leukozyten = Leukozytenzahl (G/l)

Bei den Patienten in der PCT-Gruppe wurde am ersten Tag des Intensivaufenthalts eine mediane PCT-Konzentration von 74,9ng/ml gemessen, in der Vergleichsgruppe betrug der Median 6,4ng/ml. In beiden Gruppen nahm das PCT im Verlauf des Aufenthalts auf der ITS ab: in der PCT-Gruppe betrug die mediane Konzentration am dritten Tag 60,6ng/ml, am siebten Tag 10,2ng/ml. In der Vergleichsgruppe konnte eine Abnahme des PCT-Werts von 5,3ng/ml am dritten zu 1,7ng/ml am siebten Tag beobachtet werden (siehe Tabelle 6).

Für die Patienten der PCT-Gruppe lag der Median der (für die jeweiligen Patienten) maximalen Konzentrationen bei 95,1 ng/ml (IQR 69,8- 165,8), in der Vergleichsgruppe

bei 8,6 ng/ml (6,7-12,4).

Die höchste gemessene Konzentration von PCT bei einem einzelnen Patienten betrug 1046,4 ng/ml in der PCT-Gruppe und 15 ng/ml in der Vergleichsgruppe.

In beiden Gruppen wurde bei den meisten Patienten der maximale Wert von PCT am ersten Tag des Intensivaufenthalts gemessen (siehe Tabelle „zusätzlich erhobene Parameter zu PCT nach Gruppe“ im Anhang.)

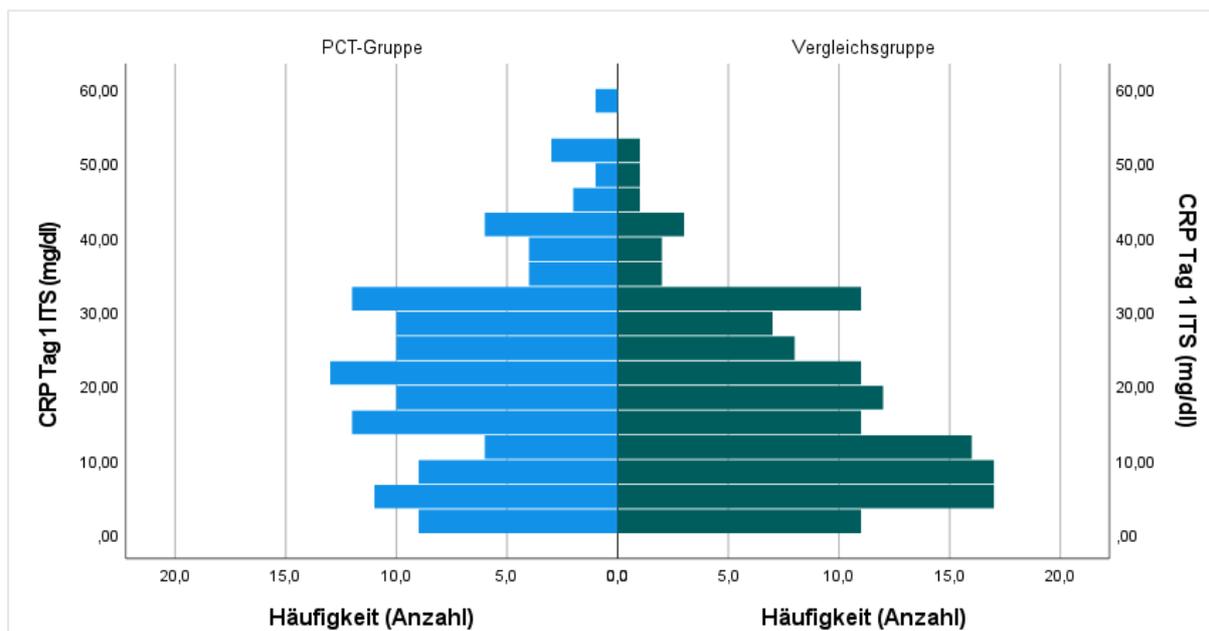


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte am ersten Tag auf Intensivstation nach Gruppe

CRP = C-reaktives Protein, ITS = Intensivstation

Ein T-Test für unverbundene Stichproben ergab, dass die Patienten in der PCT-Gruppe am ersten und dritten Tag des Aufenthalts auf Intensivstation signifikant höhere CRP-Werte aufwiesen ($p=0,002$ bzw. $p<0,001$, siehe Abbildung 6).

Das bei den Patienten beider Gruppen am siebten Tag des ITS-Aufenthalts gemessene CRP und die Leukozytenzahlen an den Tagen 1, 3, und 7 des ITS-Aufenthalts unterschieden sich nicht signifikant.

3.1.5 Mikrobiologische Befunde

Tabelle 7: Mikrobiologische Befunde

	PCT-Gruppe		Vergleichsgruppe		p-Wert ^a
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Blutkultur abgenommen	120	(97,6)	130	(98,5)	0,675
- davon positiv	69	(57,5)	51	(39,1)	0,004
Färbung ^b					<0,001
- gramnegativ	37	(53,6)	7	(13,7)	
- grampositiv	27	(39,1)	36	(70,6)	
- gemischt	5	(7,3)	8	(15,7)	
Urinkultur abgenommen	82	(66,7)	92	(69,7)	0,687
- davon positiv	39	(47,6)	22	(23,9)	<0,001
Färbung ^b					0,023
- gramnegativ	22	(56,4)	10	(45,5)	
- grampositiv	10	(25,7)	9	(40,9)	
- gemischt	7	(17,9)	3	(13,6)	
Bronchiallavage durchgeführt	78	(63,4)	86	(65,2)	0,795
- davon positiv	48	(61,5)	43	(50,0)	0,158
Färbung ^b					0,358
- gramnegativ	28	(58,3)	24	(55,8)	
- grampositiv	14	(29,2)	9	(20,9)	
- gemischt	6	(12,5)	10	(23,3)	

^a zweiseitige Signifikanz, p-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen

^b 100 % = alle positiven Blutkulturen / Urinkulturen / Bronchiallavagen

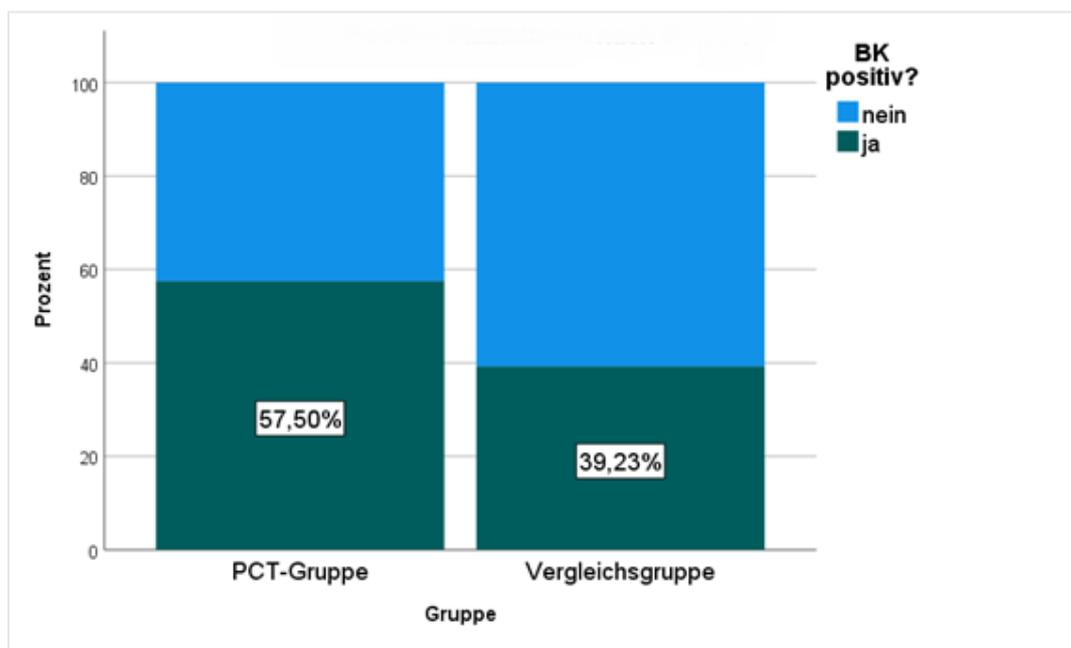


Abbildung 7: Positive Blutkulturen nach Gruppe

BK = Blutkultur, 100 % entsprechen allen Patienten der jeweiligen Gruppe

Während in beiden Gruppen bei fast allen Patienten Blutkulturen abgenommen wurden (97,6% PCT-Gruppe bzw. 98,5% Vergleichsgruppe), waren diese in der PCT-Gruppe signifikant häufiger positiv ($p=0,002$). (siehe Tabelle 7 und Abbildung 7)

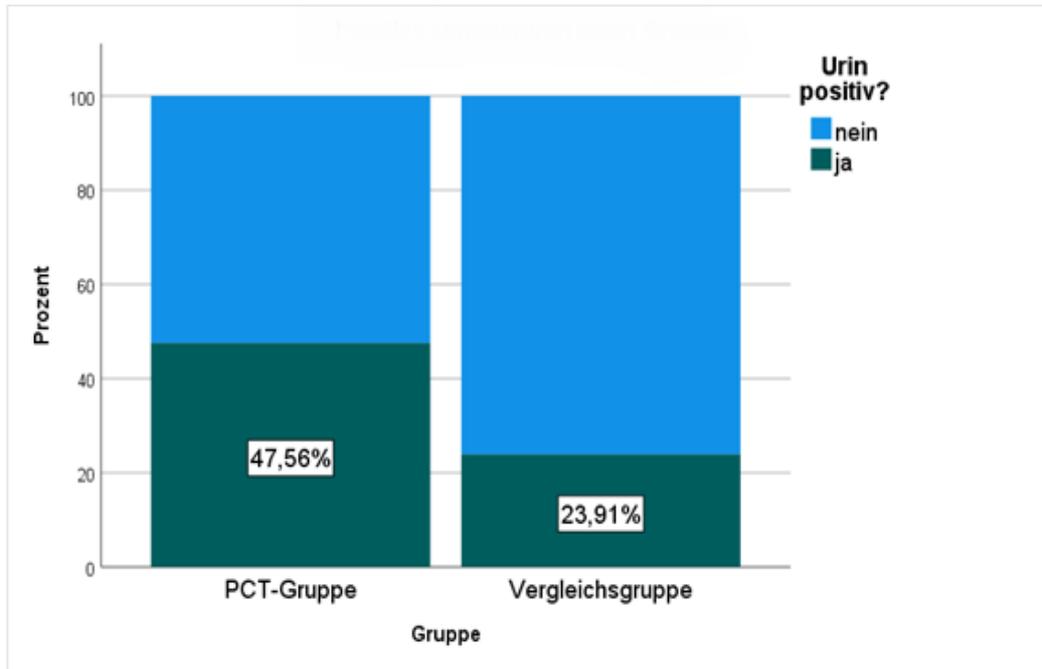


Abbildung 8: Positive Urinkulturen nach Gruppe

Urin = Urinkultur, 100% entsprechen allen Patienten der jeweiligen Gruppe

Bei den Urinkulturen ließ sich eine ähnliche Verteilung beobachten (siehe Abbildung 8). Auch hier wurden in beiden Gruppen ähnlich häufig Urinkulturen angelegt (66,7% PCT-Gruppe, 69,7% Vergleichsgruppe), in der PCT-Gruppe waren jedoch signifikant mehr Urinkulturen positiv ($p<0,001$).

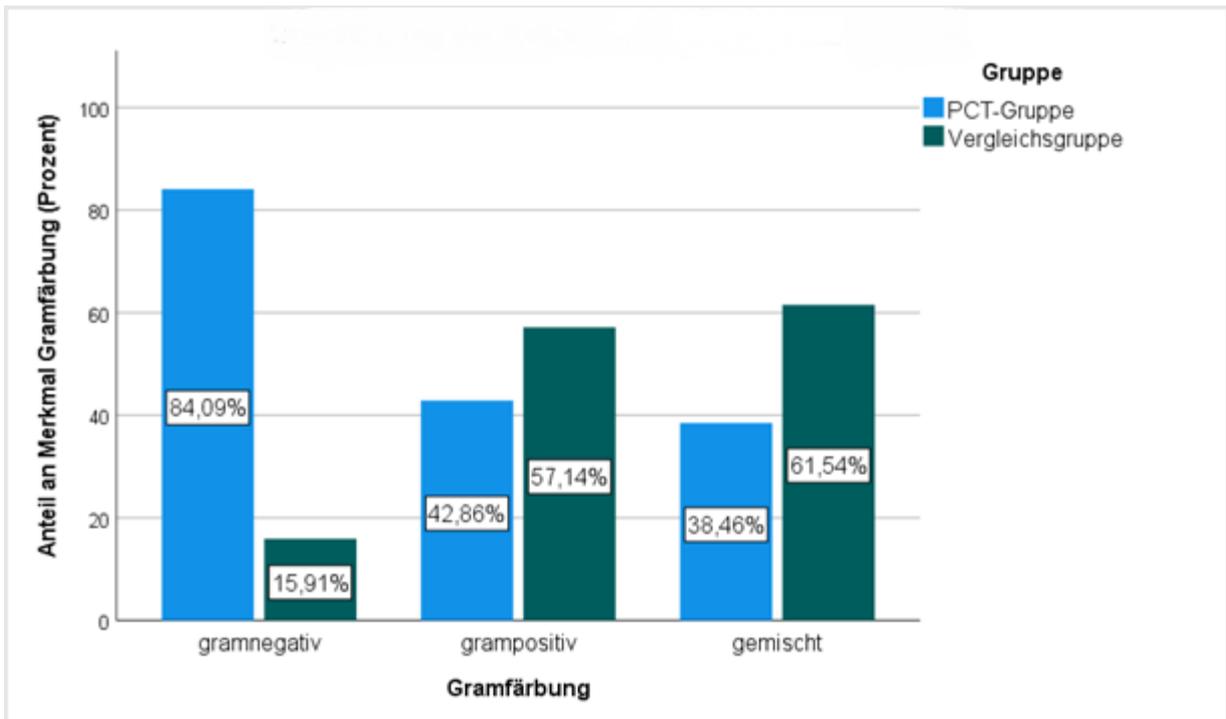


Abbildung 9: Gramfärbung der Keime in Blutkulturen nach Gruppe
100% je Kategorie entsprechen dem Gesamtkollektiv

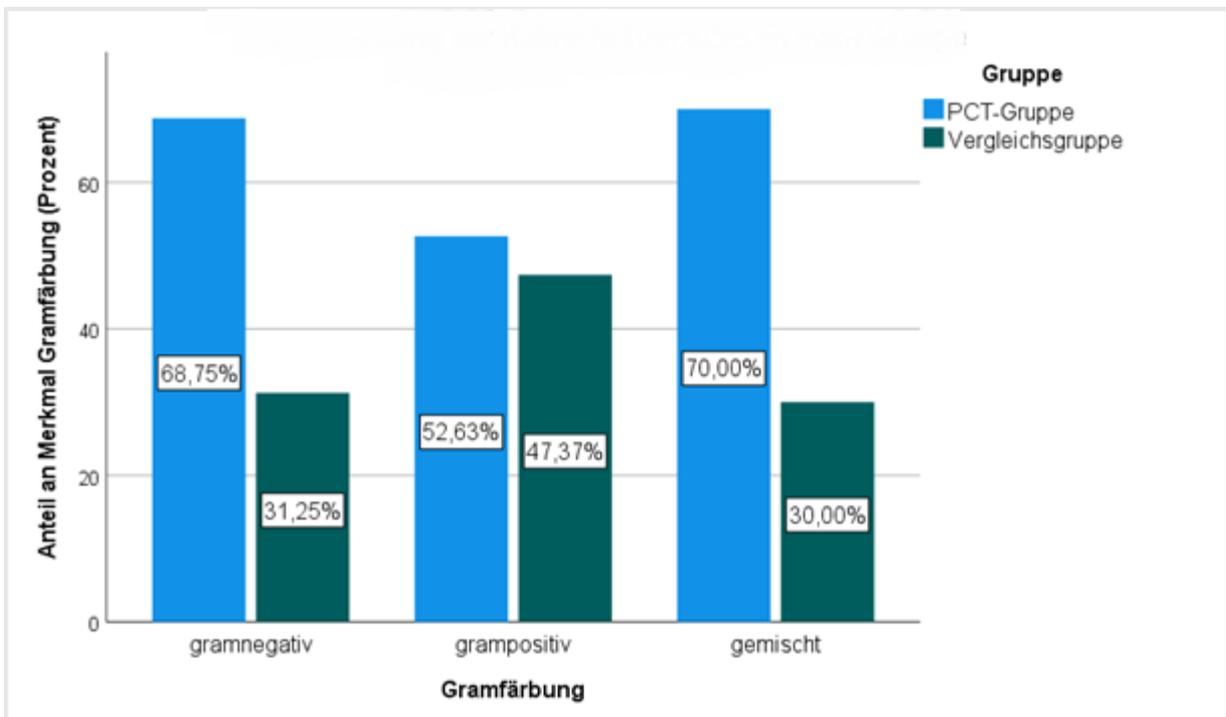


Abbildung 10: Gramfärbung der Keime in Urinkulturen nach Gruppe
100% je Kategorie entsprechen dem Gesamtkollektiv

Sowohl in Blut- als auch Urinkulturen waren bei der PCT-Gruppe signifikant mehr gramnegative Erreger nachzuweisen als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$ (Blut) bzw. $p = 0,025$ (Urin)) (siehe Abbildung 9 und 10). In den Blutkulturen der PCT-Gruppe wurden signifikant häufiger die Keime *Escherichia coli* und "weitere Enterobakteriae (außer *Escherichia coli*)" nachgewiesen ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,05$) als in der Vergleichsgruppe, sowie in den Urinkulturen signifikant mehr "weitere Enterobakteriae (außer *Escherichia coli*)" ($p = 0,035$).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen darin, wie oft Bronchiallavagen bei den Patienten durchgeführt wurden. Es ließen sich auch hier Hinweise für mehr positiven Befunde bei höherem PCT (61,5% positive Bronchiallavagen in der PCT-Gruppe vs. 50% in der Vergleichsgruppe) und für mehr gramnegative Erreger erkennen (22,8% vs. 18,2% in der Vergleichsgruppe).

3.1.6 Entzündungsfokus der Sepsis

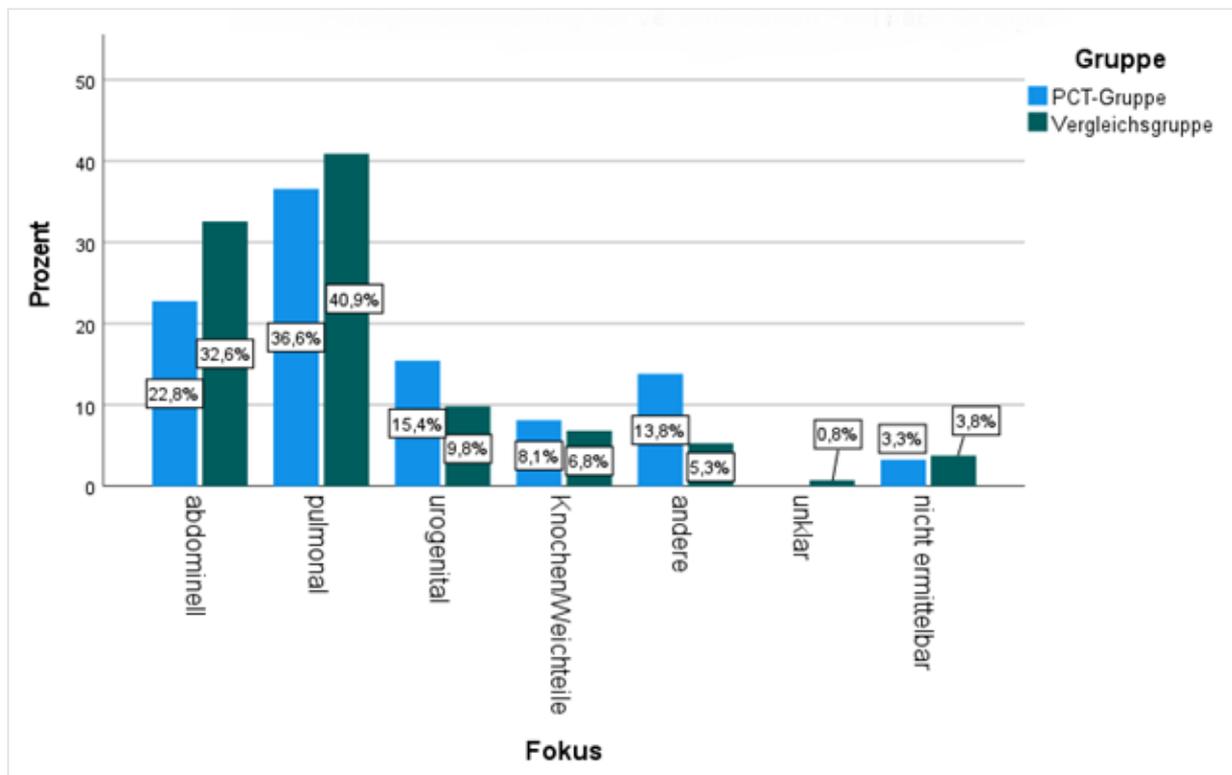


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Foci nach Gruppe

Hinsichtlich der diagnostizierten Entzündungsfoci unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,101$). Jedoch hatten die Patienten mit PCT-Konzentrationen über 50ng/ml öfter einen Entzündungsfokus im Urogenitaltrakt (15,4% vs. 9,8% in der Vergleichsgruppe) oder im Bereich der Knochen/Weichteile (8,1% vs. 6,8% in der Vergleichsgruppe). Patienten mit niedrigeren PCT-Konzentrationen wiesen dagegen vergleichsweise öfter einen abdominellen (32,6% vs. 22,8% in der PCT-Gruppe) oder pulmonalen Fokus (40,9% vs. 36,6% in der PCT-Gruppe) auf (siehe Abbildung 11).

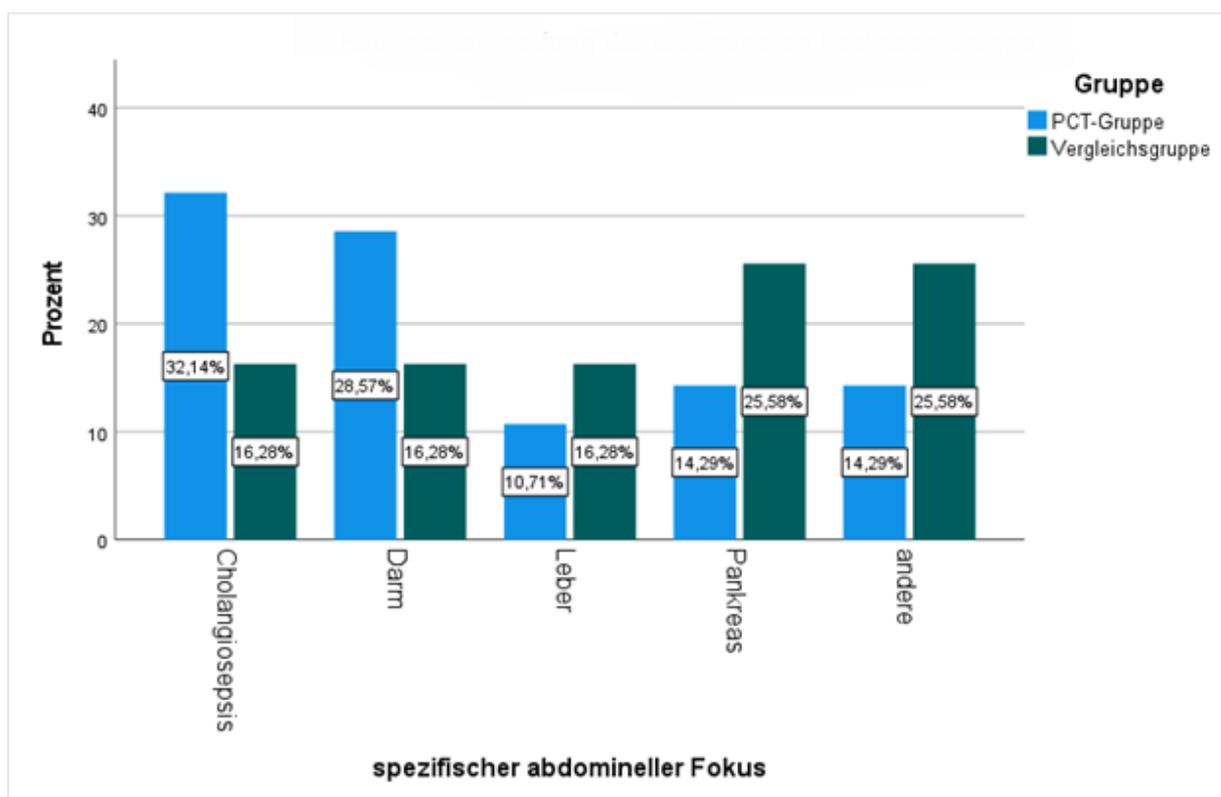


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der abdominellen Foci nach Gruppe

Auch die spezifischen abdominellen Entzündungsfoci unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,138$), es ließ sich jedoch ein Trend in der PCT-Gruppe zu mehr Cholangiosepsis und intestinalem Fokus bzw. in der Vergleichsgruppe zu mehr Pankreas- und Leberfoci feststellen (siehe Abbildung 12).

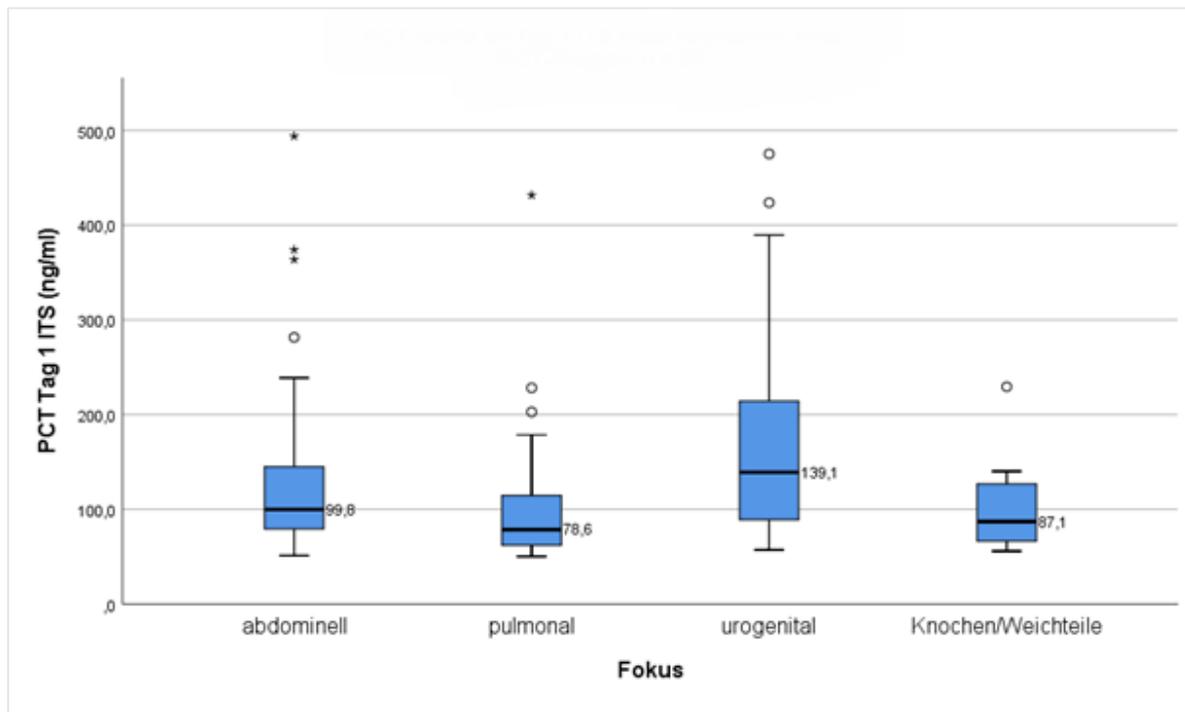
3.2 Zusammenhänge zwischen der Höhe der Procalcitonin-Konzentration und dem Entzündungsfokus

3.2.1 Relevante Entzündungsfoci - Procalcitonin

Tabelle 8: Paarweise Vergleiche der Procalcitoninwerte der relevanten Entzündungsfoci - PCT-Gruppe

Kategorie 1- Kategorie 2	Teststatistik	Standard- Fehler	Standardtest- statistik	Signifikanz	angepasste Signifikanz ^a
pulmonal - Knochen/Weichteile	-3,486	9,521	-0,366	0,714	1
pulmonal - abdominell	14,298	6,575	2,175	0,030	0,178
pulmonal - urogenital	-22,228	7,518	-2,957	0,003	0,019
Knochen/Weichteile - abdominell	10,812	9,880	1,094	0,274	1
Knochen/Weichteile - urogenital	18,742	10,531	1,780	0,075	0,451
abdominell - urogenital	-7,930	7,968	-0,995	0,320	1

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Kategorie 1 und Kategorie 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,050.
^a Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.



*Abbildung 13: PCT- Werte an Tag 1 des Intensivaufenthalts nach relevanten Foci, PCT- Gruppe, n = 88
 ITS = Intensivstation*

Für den Zusammenhang zwischen Entzündungsfokus und PCT-Konzentrationen zeigte im Vergleich der relevanten Foci (abdominell, pulmonal, urogenital und Knochen/Weichteile), dass in der PCT-Gruppe die PCT-Konzentrationen von Patienten mit urogenitalem Fokus signifikant höher waren als bei Patienten mit pulmonalem Fokus ($p=0,019$). (siehe Tabelle 8 und Abbildung 13) Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug $r=0,41$, was einer mittleren Effektstärke entspricht.

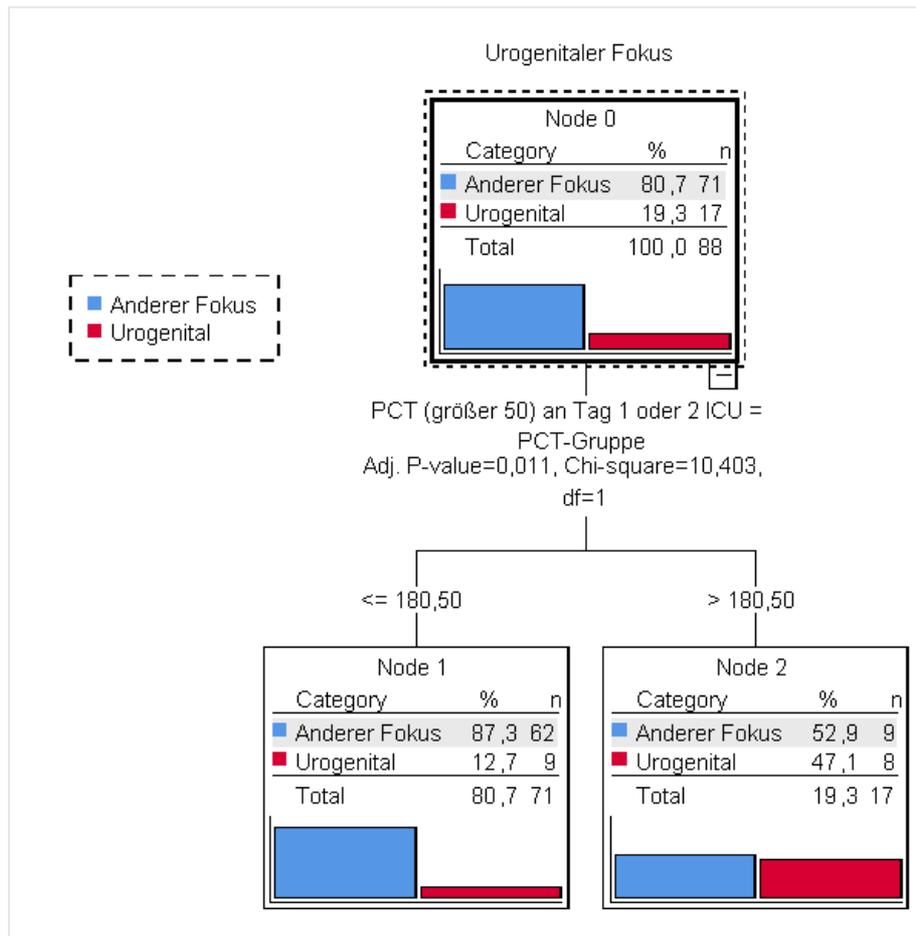


Abbildung 14: Klassifikationsbaum zur Bestimmung eines PCT- Grenzwerts, PCT-Gruppe

ICU = Intensivstation, Adj. P-value = adjustierter p-Wert, n = Anzahl

Mithilfe eines Klassifikationsbaums konnte ein Grenzwert von PCT ermittelt werden, der zwischen urogenitalem Fokus und anderen Foci bei Patienten mit maximalen PCT-Konzentrationen von über 50ng/ml unterscheidet. Dieser lag bei 180,5ng/ml ($p=0,011$). In 87,3% der Fälle hatten Patienten mit einem maximalen PCT kleiner als 180,5 ng/ml an Tag 1 oder 2 des ITS-Aufenthalts keinen urogenitalen Entzündungsfokus. Bei PCT-Werten über 180,5ng/ml betrug die Wahrscheinlichkeit für einen

urogenitalen Entzündungsfokus 47,1%. (siehe Abbildung 14)

Tabelle 9: Paarweise Vergleiche der Procalcitoninwerte der relevanten Entzündungsfoci - Vergleichsgruppe

Kategorie 1- Kategorie 2	Teststatistik	Standard- Fehler	Standardtest- statistik	Signifikanz	angepasste Signifikanz ^a
pulmonal - Knochen/Weichteile	-4,416	12,331	-0,358	0,720	1
pulmonal – urogenital	-13,626	10,586	-1,287	0,198	1
pulmonal - abdominell	19,576	7,020	2,789	0,005	0,032
Knochen/Weichteile - abdominell	9,209	14,832	0,621	0,535	1
Knochen/Weichteile - urogenital	15,160	12,538	1,209	0,227	1
abdominell - urogenital	5,951	1,0826	0,550	0,583	1

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Kategorie 1 und Kategorie 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,050.

^a Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

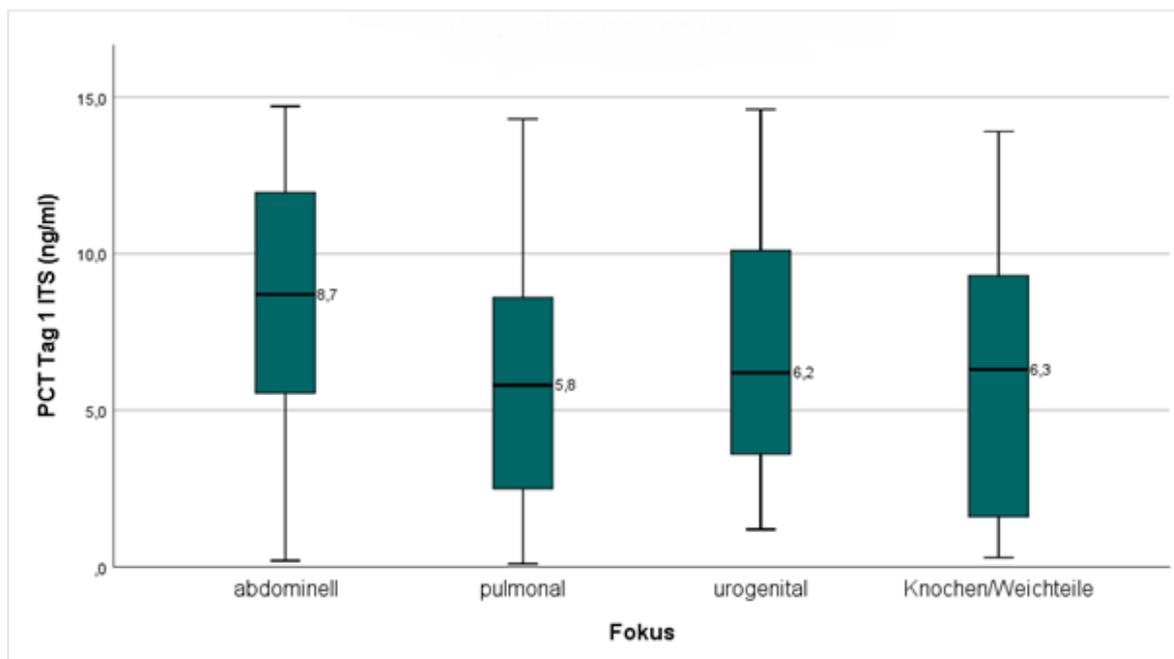


Abbildung 15: PCT-Werte an Tag 1 des Intensivaufenthalts nach relevanten Foci, Vergleichsgruppe, n = 119

ITS = Intensivstation

Bei den Patienten in der Vergleichsgruppe zeigte sich ein Unterschied zwischen den PCT-Werten für abdominellen Fokus (höhere Werte) und pulmonalem

3.2.2 Spezifische abdominelle Entzündungsfoci - Procalcitonin

Tabelle 10: Paarweise Vergleiche der Procalcitoninwerte der abdominellen Entzündungsfoci - PCT-Gruppe

Kategorie 1- Kategorie 2	Teststatistik	Standard-Fehler	Standardtest-statistik	Signifikanz	angepasste Signifikanz ^a
Pankreas - Leber	3,333	6,245	0,534	0,594	1
Pankreas - Darm	3,917	5,178	0,756	0,449	1
Pankreas - Cholangiosepsis	5,111	5,099	1,002	0,316	1
Pankreas - andere	-15,667	6,245	-2,509	0,012	0,121
Leber - Darm	0,583	5,178	0,113	0,910	1
Leber - Cholangitis	1,778	5,099	0,349	0,727	1
Leber - andere	-12,333	6,245	-1,975	0,048	0,483
Darm - Cholangitis	1,194	3,717	0,321	0,748	1
Darm - andere	-11,750	5,178	-2,269	0,023	0,233
Cholangitis - andere	-10,556	5,099	-2,070	0,038	0,384

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Kategorie 1 und Kategorie 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,050.
^a Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

Im Vergleich der PCT-Konzentrationen von Patienten mit spezifischem abdominellem Entzündungsfokus ergaben sich in der PCT-Gruppe Unterschiede der PCT-Konzentrationen zwischen der Kategorie „andere“ und allen weiteren Kategorien. Diese Unterschiede waren allerdings nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 10).

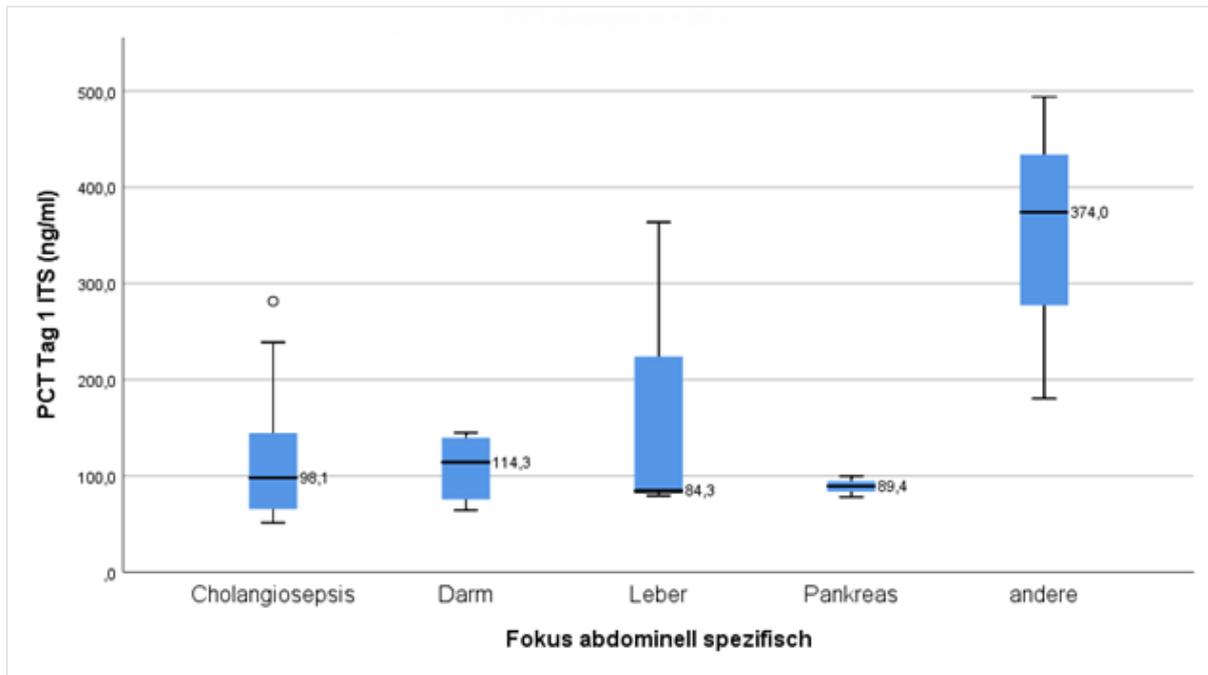


Abbildung 17: PCT-Werte an Tag 1 des Intensivaufenthalts nach spezifischem abdominellem Fokus, PCT-Gruppe, n=26
ITS = Intensivstation

Bei einer Anzahl von n=26 Patienten mit abdominellem Fokus in der PCT-Gruppe waren in der Kategorie „andere“ drei Patienten zusammengefasst. Die Entzündungsfoci dieser Patienten waren: perforiertes Ulcus ventriculi und inkarzerierte Nabelhernie, Verdacht auf Anastomosen-Insuffizienz bei Entzündungen im gesamten Gastrointestinaltrakt und entzündliche Veränderungen des Rektums. (siehe Abbildung 17).

In den Vergleichen der PCT-Werte bei unterschiedlichen abdominellen Foci in der Vergleichsgruppe ergaben sich keine relevanten Unterschiede.

4 Diskussion

Diese Studie untersuchte als eine der ersten den Zusammenhang zwischen stark erhöhten Procalcitonin-Werten [PCT] und dem primären Entzündungsfokus in der Sepsis. Dazu wurde eine Gruppe von Sepsis-Patienten mit außergewöhnlich hohen Procalcitonin-Konzentrationen ($>50\text{ng/ml}$, PCT-Gruppe) mit einer Vergleichsgruppe (PCT $<15\text{ng/ml}$) hinsichtlich des primären Entzündungsfokus und weiterer klinischer Daten verglichen.

Die vorliegende Studie fand einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Wertebereichen von Procalcitonin und bestimmten Entzündungsfoci der Sepsis. Es wurden erstmals konkrete Grenzwerte zur Diskriminierung zwischen primär urogenitalem oder abdominellem Entzündungsfokus und anderen Infektionsherden vorgeschlagen.

Im Folgenden sollen diese neuen Aspekte der diagnostischen Möglichkeiten von PCT beleuchtet werden.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Diskussion der Patientencharakteristik

Die in dieser Studie untersuchten Gruppen unterschieden sich in ihrer Patientencharakteristik nicht signifikant hinsichtlich des medianen Alters und der Geschlechterverteilung ($p=0,577$ bzw. $p=0,823$). Auch das Vorerkrankungsprofil der Patienten war, mit Ausnahme der abdominellen Vorerkrankungen, nicht signifikant unterschiedlich. Diese Homogenität ist ein Vorteil, da so die beobachteten Unterschiede in den klinischen Daten eher auf die unterschiedlichen PCT-Konzentrationen in den beiden Gruppen zurückgeführt werden können.

Das hier untersuchte Studienkollektiv ähnelt mit einem medianen Alter von 65 Jahren und einem Anteil männlicher Patienten von rund 64% den Patientenkollektiven vergleichbarer internationaler Studien zur Sepsis; das Patientenalter betrug dort im Median 61,5 - 72 Jahre bei einem Anteil männlicher Patienten von 60 - 63,3% (Charles et al., 2008; Guo et al., 2015; Osamura et al., 2022; Sakr et al., 2018; Thomas-Ruddel et al., 2018; Yan et al., 2017).

Auch Fleischmann et al. beschrieben 2021 in der Patientencharakteristik von 3210

Sepsis-Patienten der Mid-German-Sepsis-Cohort [MSC] ähnliche Ergebnisse zu medianem Alter und der Geschlechterverteilung. Die im MSC-Kollektiv untersuchten Patienten glichen zudem hinsichtlich der Verweildauer auf Intensivstation [ITS] dem hier untersuchten Studienkollektiv, der Zeitraum betrug jeweils 9 Tage. (Fleischmann-Struzek, Schwarzkopf, et al., 2021)

Vergleichbare Zahlen ermittelte zudem die SepNet-Studie der Deutschen Sepsis Gesellschaft zur Inzidenz von Sepsis und septischem Schock auf deutschen ITS: Die mediane Verweildauer der dort untersuchten Patienten auf ITS betrug 11 Tage (SepNet, 2016).

Die Mortalitätsrate der Patienten der vorliegenden Studie unterschied sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen mit 48% in der PCT-Gruppe und 42,4% in der Vergleichsgruppe deutlich, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,374$). Damit war die Mortalitätsrate in der PCT-Gruppe deutlich höher als die in der SepNet-Studie ermittelten 34,3% oder die von Thomas-Rüddel und Kollegen berichteten 30,6% (SepNet, 2016; Thomas-Rüddel et al., 2018).

Diese Unterschiede lassen sich zum einen durch den medianen SOFA-Score der jeweiligen Studienkollektive erklären: Es ist bekannt, dass ein hoher SOFA-Score bei Aufnahme auf die ITS mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (Ferreira et al., 2001). Der SOFA-Score lag in den genannten Studien im Median bei 9 Punkten (SepNet, 2016) bzw. 9-10 Punkten (Thomas-Rüddel et al., 2018). Dagegen lag er bei dem in dieser Studie untersuchten Studienkollektiv bei 12 Punkten (PCT-Gruppe) bzw. 11 Punkten (Vergleichsgruppe). Eine systematische Analyse von 184.875 Intensivpatienten ergab für einen SOFA-Score von 9 Punkten eine Mortalitätsrate von rund 30%, bei 11 Punkten von über 40% und bei 12 Punkten von über 50% (Raith et al., 2017). Die in dieser Studie, bei Thomas-Rüddel et al. und in der SepNet-Studie beobachteten Mortalitätsraten decken sich mit den Ergebnissen der systematischen Analyse von Raith et al. und vor diesem Hintergrund erscheinen die Mortalitätsraten für das in dieser Studie untersuchte Kollektiv plausibel.

Zum anderen weisen die Ergebnisse dieser Studie auf einen Zusammenhang zwischen höheren initialen PCT-Konzentrationen und der Schwere des Organversagens in der Sepsis sowie der Mortalitätsrate hin. Ein solcher Zusammenhang wurde in der Literatur bereits beschrieben: Yunus und Kollegen zeigten eine positive Korrelation zwischen SOFA-Score und höheren PCT-Konzentrationen, wenngleich mit niedriger Effektstärke (Yunus et al., 2018). In einer

weiteren, multinationalen, prospektiven Analyse zeigte sich außerdem der initiale PCT-Wert als starker, unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage Mortalität (Sager et al., 2017). Zudem berichten Osamura et al. über einen signifikanten Unterschied im 14-Tage-Überleben zwischen Patienten mit einem PCT von 2-100ng/ml (85,2% Überlebensrate) im Vergleich zu Patienten mit PCT-Werten über 100ng/ml (71,7%). Auch hier könnte der Unterschied in der Schwere des Organversagens bei Aufnahme begründet sein, zumindest spricht die im Vergleich signifikant schlechtere glomeruläre Filtrationsrate der Patienten mit PCT-Werten über 100ng/ml für eine schlechtere Nierenfunktion dieser Patienten. (Osamura et al., 2022) Der SOFA-Score bei Aufnahme oder Daten zur Einschätzung weiterer möglicher akuter Organ-dysfunktionen wurde in der genannten Studie nicht erhoben, weshalb kein differenzierter Vergleich der dort beobachteten Überlebensrate mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie möglich ist.

4.1.2 Diskussion der Vorerkrankungen

Auch der Vergleich von Häufigkeiten bestimmter Vorerkrankungen zwischen verschiedenen Studien zu PCT in der Sepsis ist durch die Heterogenität der publizierten Daten erschwert. Studien zum Vergleich unterschiedlicher PCT-Konzentrationen mit Blick auf das klinische Outcome oder das auslösende Pathogen sind gekennzeichnet durch unterschiedlich große Studienkollektive sowie verschiedene Auswahl und Anzahl der dokumentierten Vorerkrankungen (Bassetti et al., 2020; Watanabe et al., 2016; Yunus et al., 2018). Dazu sind in einigen Studien die Patienten lediglich zu einem teilweise geringen Anteil von ITS rekrutiert worden oder das Versorgungslevel der behandelnden Station wurde nicht dokumentiert (Bassetti et al., 2020; Guo et al., 2015; Leng et al., 2019; Osamura et al., 2022; Watanabe et al., 2016; Yan et al., 2017; Yunus et al., 2018). In den beiden zuvor zitierten Studien zu unterschiedlichen PCT-Konzentrationen bei verschiedenen Entzündungsfoci wurden keine Vorerkrankungen der Patienten dokumentiert (Osamura et al., 2022; Thomas-Ruddel et al., 2018), so dass mit dieser Studie erstmals Daten zu dieser Fragestellung vorliegen.

In der MSC-Studie zu Sepsis-Patienten auf deutschen ITS wurden unter anderem Daten zu Diabetes mellitus, Herz- Nieren- und Lebererkrankungen erhoben. Im Vergleich dazu war das hier besprochene Studienkollektiv etwas weniger von Diabetes

mellitus betroffen, hingegen litten die hier untersuchten Patienten öfter an einer chronischen Niereninsuffizienz. Es ließ sich ein deutlicher, wenn auch statistisch nicht signifikanter ($p=0,052$) Unterschied zwischen PCT-Gruppe und Vergleichsgruppe beobachten: die Patienten der PCT-Gruppe litten zu 28,5% an einer chronischen Niereninsuffizienz, in der Vergleichsgruppe waren es 18,2%. Es ist beschrieben, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz höhere PCT-Werte aufweisen, was die diagnostische Genauigkeit beeinträchtigen könnte (Grace & Turner, 2014; Level et al., 2001; Yunus et al., 2018). Aus diesem Grund wurden für diese Patienten höhere Grenzwerte von PCT zur Diagnose einer Infektion vorgeschlagen, beispielsweise $>0,5$ ng/ml (Grace & Turner, 2014). Jedoch lagen die PCT-Konzentrationen am ersten Tag des ITS-Aufenthalts bei den hier untersuchten Patienten in deutlich höheren Bereichen von 6,4 ng/ml in der Vergleichsgruppe bzw. 74,9 ng/ml in der PCT-Gruppe, welche das Vorliegen einer Sepsis zusätzlich zur klinischen Diagnose mit hoher Spezifität bestätigen (Jaimes et al., 2013; Kim et al., 2019; Wacker et al., 2013; Wiwatcharagoses & Kingnakom, 2016).

Da PCT zwar bei einer hochgradigen Niereninsuffizienz oder Anurie verlangsamt abgebaut wird, aber nicht akkumuliert (Meisner, 2010), sind die erhöhte Werte nicht allein durch das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz zu begründen. Jedoch könnte der Grad der akuten Niereninsuffizienz im Sinne eines schwereren Organversagens zu signifikant höheren PCT-Werten beitragen, wie auch die Daten von Osamura et al. vermuten lassen (Osamura et al., 2022).

4.1.3 Diskussion der Laborparameter

Diese Studie erhob Werte für PCT, C-reaktives Protein [CRP] und Leukozytenzahl jeweils am ersten, dritten und siebten des ITS-Aufenthalts.

Aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften gewann PCT in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung im Management der Sepsis. Dabei wird sein Nutzen vor allem hinsichtlich dreier Anwendungsgebiete diskutiert: der Diagnose oder dem Ausschluss einer Sepsis, der Verlaufsbeurteilung und Prognose der Sepsis sowie dem Beginn oder Beenden von antibiotischer Therapie.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zu Sensitivität und Spezifität von PCT für die Diagnose Sepsis. Für einen Grenzwert von 0,5 ng/ml wurden

Sensitivitäten im Bereich von 60-90% beschrieben (Aikawa et al., 2005; Al-Nawas et al., 1996; Bossink et al., 1999; Latour-Pérez et al., 2010; Oshita et al., 2010), für 2 ng/ml Sensitivitäten im Bereich von 65-97% (Meynaar et al., 2011; Sakr et al., 2008; Suprin et al., 2000). Wacker et al. berechneten in einer viel zitierten Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 77% und Spezifität von 79% (Wacker et al., 2013). Eine aktuellere Metaanalyse von 54 Studien berechnete für PCT eine gepoolte Sensitivität von 82% und Spezifität von 78% (Cong et al., 2021). Für die Diagnose eines septischen Schocks ermittelten Yunus et al. eine Sensitivität von 63% bei einer Spezifität von 65% (Yunus et al., 2018).

Auch hinsichtlich der Grenzwerte für eine Diagnose ist die Datenlage heterogen. Grenzwerte für die Diagnose einer „schweren Sepsis“ (oder „Sepsis“ nach den SEPSIS-3-Kriterien) reichen von 0,41 ng/ml bis 4,07 ng/ml (Jaimes et al., 2013; Kim et al., 2019; Nakamura et al., 2019; Wiwatcharagoses & Kingnakom, 2016), als klinischer Richtwert hat sich ein Wert von 2 ng/ml etabliert (Meisner, 2014; Wacker et al., 2013). Für den Ausschluss einer Sepsis wurden Werte von 0,1 ng/ml bis 0,25 ng/ml vorgeschlagen (Julián-Jiménez et al., 2019; Kim et al., 2015; Levine et al., 2018; Riedel et al., 2011). Wichtig ist zu bedenken, dass PCT auch im Rahmen nicht-inflammatorischer Prozesse erhöht sein kann, weshalb in diesen Fällen höhere Grenzwerte von Nutzen sein könnten. Wie bei der chronischen Niereninsuffizienz zeigen sich beispielsweise auch im Rahmen von multiviszeralen Operationen und Lebertransplantationen erhöhte Werte von PCT (Richter et al., 2019). Höchstwerte erreicht PCT ca. 72 Stunden postoperativ. Wenn es danach nicht signifikant abfällt, sollte dies als Zeichen für eine Sekundärinfektion gewertet werden (Großmann et al., 2021). Gleichzeitig können bei lediglich lokalem bakteriellen Entzündungsgeschehen, wie einer Endokarditis, normale PCT-Werte vorliegen (Meisner, 2014), was PCT als Marker für ein disseminiertes Entzündungsgeschehen hervorhebt.

PCT eignet sich zur Verlaufsbeurteilung des septischen Krankheitsgeschehens und erlaubt eine Einschätzung der individuellen Prognose des Patienten. Niedrigere Werte korrelieren mit einem besseren klinischen Outcome, während stark erhöhte Werte einen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität darstellen (Bloos et al., 2017; Choe et al., 2016; Großmann et al., 2021; Meisner, 2014; Peschanski et al., 2016; Velissaris, Zareifopoulos, Lagadinou, et al., 2021).

Am hilfreichsten für die Verlaufsbeurteilung scheint der Abfall der PCT-Konzentration

über die Zeit zu sein. Steigt PCT nach Therapiebeginn weiter an, spricht dies für ein höheres Mortalitätsrisiko. Ein signifikanter Abfall der Konzentration (um >30% pro Tag) spricht dagegen für einen Rückgang der systemischen Inflammation und bildet die Grundlage für PCT-basierte Algorithmen zum Absetzen einer antibiotischen Therapie. (Branche et al., 2019; Meisner, 2014; Schuetz et al., 2011; Schuetz et al., 2019)

In beiden in dieser Studie untersuchten Gruppen konnte ein signifikanter Rückgang der PCT-Konzentrationen erst am siebten Tag des ITS-Aufenthalts beobachtet werden; zwischen dem ersten und dritten Tag sanken die PCT-Konzentrationen nur um jeweils 19% in der PCT-Gruppe bzw. 17% in der Vergleichsgruppe. Die hohe Mortalitätsrate in dieser Studie von im Mittel 45,1% könnte mit einem zu langsamen Abfall der PCT-Konzentration assoziiert sein. Die „Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis“ (MOSES) Studie beschrieb eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate, wenn die PCT-Konzentration nicht innerhalb der ersten vier Tage nach Aufnahme um 80% zurück ging. So lag die Mortalitätsrate bei Patienten mit einem PCT-Abfall von weniger als 80% bis zum vierten Tag des ITS-Aufenthalts bei 29,5%, während sie bei Patienten mit einem PCT-Rückgang von über 80% nur 18,9% betrug (Schuetz et al., 2017).

Der Nutzen von PCT für die Steuerung der antibiotischen Therapie bei Sepsis wird kontrovers diskutiert. Die Autoren der internationalen Leitlinie sprechen sich gegen die Nutzung von PCT für die Entscheidung über den Beginn einer antibiotischen Therapie aus. Empfohlen wird jedoch, PCT zusätzlich zur klinischen Einschätzung für die Entscheidung heranzuziehen, wann eine antibiotische Therapie zu beenden ist. (Evans et al., 2021) Eine solche Empfehlung findet sich auch in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (Brunkhorst et al., 2020). Ob eine PCT-gestützte Therapie einen positiven Einfluss auf die Mortalität hat, konnte bisher nicht zweifelsfrei belegt werden (Wolfisberg et al., 2022). Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass das Miteinbeziehen von PCT in einen Antibiotic-Stewardship-Handlungsalgorithmus die Dauer der antibiotischen Therapie ohne Anstieg der Mortalität oder längeren Krankenhausaufenthalt signifikant reduziert (Fugit et al., 2023; Tian et al., 2023). Vor dem Hintergrund, dass Intensivpatienten häufig länger als nötig antibiotisch therapiert werden, ist PCT somit ein hilfreiches Mittel, um dem weltweiten Anstieg von Antibiotikaresistenzen entgegenzuwirken (Evans et al., 2021; Schuetz et al., 2011).

Die Leukozytenzahl wird standardmäßig in der Diagnostik bei Sepsis-Patienten erhoben und kann Informationen über die Immunlage der Patienten liefern. Die Leukozytose war Bestandteil der Systemic-Inflammation-Response-Syndrome [SIRS]-Kriterien in älteren Sepsis-Definitionen, die mittlerweile aufgrund mangelnder Spezifität verlassen wurden. (Singer et al., 2016)

Die mediane Leukozytenzahl der Patienten beider Gruppen lag während des gesamten Intensivaufenthalts leicht über dem oberen Referenzwert von 10 G/l. Im von Thomas-Rüddel et al. untersuchten Studienkollektiv lag die mediane Leukozytenzahl mit 16,3 G/l höher (Thomas-Rüddel et al., 2018). Ursächlich für diesen Unterschied könnte sein, dass knapp 20% der in der vorliegenden Analyse untersuchten Patienten aufgrund einer Vorerkrankung immunsupprimiert waren, was den Median nach unten hin verzerrt haben könnte.

Darüber hinaus fällt auf, dass manche Patienten Leukozytenzahlen unterhalb des unteren Referenzwerts von 4 G/l hatten, während andere deutlich erhöhte Werte zeigten. So lagen beispielsweise die maximalen Werte an Tag drei bei 83,95 G/l in der PCT- Gruppe und bei 120,26 G/l in der Vergleichsgruppe. Diese Heterogenität entspricht aktuellen Erkenntnissen über die Pathogenese der Sepsis, demnach sowohl eine Leukozytose als auch eine Leukopenie im Rahmen der Immunreaktion in der Sepsis auftreten können (Barichello et al., 2022; Belok et al., 2021). Die Leukozytenzahl kann Hinweise darauf geben, ob pro- oder antiinflammatorische Faktoren in der Immunantwort überwiegen. Jedoch erlaubt sie, im Gegensatz zu PCT, keine Aussagen über die Prognose und den Verlauf der Entzündung.

CRP ist ein Entzündungsparameter, der routinemäßig bei allen Intensivpatienten mit Infektion oder Verdacht auf Infektion erhoben wird. Die vorliegende Studie untersuchte erstmals Patienten mit PCT-Konzentrationen über 50ng/ml gezielt hinsichtlich der CRP-Konzentration. Zwischen den Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied in den CRP-Konzentrationen an Tag 1 und 3: die Patienten der PCT-Gruppe hatten im Median 1,5- bis 2-fach höhere Werte als die Patienten der Vergleichsgruppe (22,0mg/dl vs. 12,6mg/dl an Tag 3). Diese Ergebnisse erscheinen im Rahmen einer starken proinflammatorischen Immunreaktion plausibel. Wie PCT wird auch CRP durch die Zytokine Tumornekrosefaktor alpha [TNFalpha], Interleukin 6 [IL-6] und Interleukin 1 beta [IL-1beta] aktiviert (Black et al., 2004; Hofer et al., 2012; Rhodes et al., 2011). Dies legt einen linearen Zusammenhang zwischen hohen PCT- und CRP-

Konzentrationen nahe.

Eine weitere mögliche Erklärung für die unterschiedlich hohen CRP-Werte in den beiden untersuchten Gruppen könnte ein Unterschied in der Art des verursachenden Pathogens sein. Einerseits fanden Thomas-Rüddel et al. keine signifikanten Unterschiede der CRP-Konzentrationen von Patienten mit gramnegativer oder grampositiver Sepsis (Thomas-Ruddel et al., 2018). Andererseits ermittelten Tang et al. in einem systematischen Review mit Metaanalyse doppelt so hohe CRP-Konzentrationen bei gramnegativer als bei grampositiver Infektion (Tang et al., 2018). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen damit überein: die Patienten in der PCT-Gruppe hatten signifikant öfter Infektionen mit gramnegativen Bakterien.

4.1.4 Diskussion der Mikrobiologische Befunde

Für diese Studie wurden mikrobiologische Befunde der Patienten aus Blut- und Urinkulturen sowie Bronchiallavagen erhoben.

Die Abnahme von Blutkulturen ist der vorrangige Schritt in der Diagnose einer Sepsis, auch wenn der Erregernachweis selbst unter kontrollierten Studienbedingungen regelmäßig nur in etwa einem Drittel der Fälle gelingt (Brunkhorst et al., 2012; Werdan, 2016).

Im hier untersuchten Studienkollektiv waren in der PCT-Gruppe knapp 60%, in der Vergleichsgruppe knapp 40% der Blutkulturen positiv. Im Gesamtkollektiv der Mid-German-Sepsis-Cohort erfolgte in 50% der Fälle ein Erregernachweis mittels Blutkultur (Fleischmann-Struzek, Kesselmeier, et al., 2021). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprechen somit im Mittel dem, was für Sepsis-Patienten auf deutschen Intensivstationen bisher beschrieben wurde.

In der PCT-Gruppe waren signifikant mehr Blutkulturen positiv als in der Vergleichsgruppe. Ein Zusammenhang zwischen höheren PCT-Konzentrationen und positiven Blutkulturen ist für PCT-Konzentrationen in niedrigerem Wertebereich (Median 2 ng/ml) bereits beschrieben (Oussalah et al., 2015; Watanabe et al., 2016; Webb et al., 2020). Osamura et al. zeigten erstmals einen Zusammenhang zwischen PCT-Konzentrationen >100 ng/ml und einer signifikant höheren Inzidenz positiver Blutkulturen auf (Osamura et al., 2022), was eine derartige Korrelation auch für die in dieser Studie untersuchten Wertebereiche plausibel erscheinen lässt.

Wichtig ist zu bedenken, dass ein negatives Blutkulturergebnis nicht die Abwesenheit einer Infektion bedeutet. Im Gegenteil geht die sogenannte „Culture-negative severe

sepsis“ mit höheren Risiken für Organversagen und Mortalität einher (Gupta et al., 2016). Das Ergebnis einer Blutkultur ist unter anderem von der Erregerlast abhängig. Eine niedrige Erregerlast kann zu falsch negativen Blutkulturen führen (Huber et al., 2020).

Die in dieser Studie erhobenen Daten stützen die Hypothese von van Nieuwkoop et al., wonach ein Zusammenhang zwischen der PCT-Konzentration und der bakteriellen Erregerlast einer Infektion besteht. In einer Studie zu Urosepsis-Patienten fanden die Autoren einen linearen Zusammenhang zwischen höheren PCT-Werten und einer kürzeren „time-to-positivity“ von Blutkulturen als Surrogatparameter für die Bakterienlast. (van Nieuwkoop et al., 2010). Die Patienten der PCT-Gruppe dieser Studie litten möglicherweise unter Infektionen mit größerer Bakterienlast. Dies könnte der Grund sein, warum häufiger positive Blutkulturen nachgewiesen wurden.

Darüber hinaus sind für Infektionen mit gramnegativen Erregern signifikant höhere PCT-Konzentrationen beschrieben als für solche mit grampositiven (Charles et al., 2008; Guo et al., 2015; Leng et al., 2019; Osamura et al., 2022; Tang et al., 2023; Thomas-Ruddel et al., 2018; Yan et al., 2017; Yunus et al., 2018). Eine Erklärung dafür könnte die Rolle von PCT in der Pathogenese der Sepsis sein: PCT wird durch Zytokine aktiviert, die in der Immunantwort als Reaktion auf Endotoxine wie Lipopolysaccharide [LPS] in der Zellwand gramnegativer Bakterien ausgeschüttet werden. Dabei korreliert die Höhe der PCT-Konzentration mit dem Grad der Endotoxämie. (van Langevelde et al., 2000)

Konkret werden die LPS gramnegativer Bakterien als „pathogen-associated-molekular-pattern“ [PAMP] von „toll-like-receptor-4“ [TLR4] erkannt, was (über die Regulierung bestimmter Gene), die vermehrte Ausschüttung von Zytokinen wie Interleukin 6 und schließlich PCT zur Folge hat (Abe et al., 2010; Prat et al., 2006).

Bei grampositiven Bakterien wird dagegen die Immunantwort vor allem über die Erkennung des PAMPs Lipoteichonsäure durch „toll-like-receptor-2“ [TLR2] initiiert, wobei sich die Art der folgenden Immunantwort vom TLR4-Signalweg unterscheidet. (Gao et al., 2008).

Eine höhere PCT-Konzentration könnte Indikator der Immunantwort auf eine größere quantitative Bakterienlast, vor allem gramnegativer Bakterien, sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen dies, in der PCT-Gruppe konnten signifikant mehr

gramnegative Erreger in Blutkulturen nachgewiesen werden (53,6% vs. 13,7% in der Vergleichsgruppe).

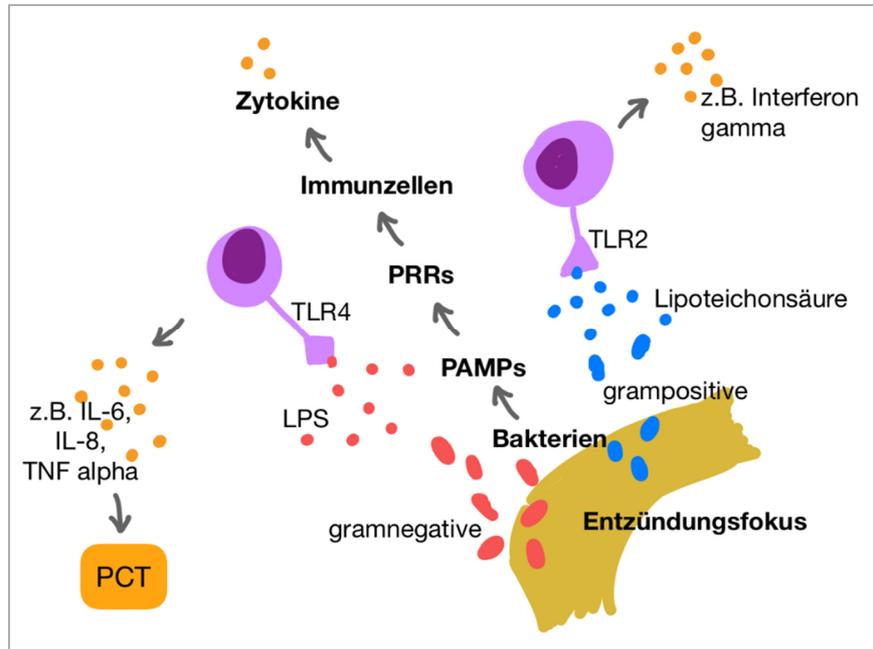


Abbildung 18: Freisetzung von PCT in Abhängigkeit des Erregertyps, nach Gao, 2008
PAMPs = pattern-associated-molecular-patterns, PRRs = pattern-recognition-receptors,
LPS = Lipopolysaccharide, TLR2/4 = Toll-like-receptor-2/4, IL-6/8 = Interleukin 6/8,
TNF alpha = Tumornekrosefaktor alpha, PCT = Procalcitonin

Einschränkend sei erwähnt, dass die über TLR aktivierten Signalwege nur ein Teil der Reaktion eines Organismus auf eine bakterielle Infektion sind. Nichtsdestotrotz legen die Ergebnisse experimenteller Studien am Mausmodell nahe, dass der TLR4-Signalweg in der Immunantwort bei gramnegativen, respektive der TLR2-Signalweg bei grampositiven Infektionen, überwiegt (Bernheiden et al., 2001; Gao et al., 2008; Takeuchi et al., 2000).

In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse von Urinkulturen erstmals in einer Studie zu PCT-Konzentrationen und dem Entzündungsfokus in der Sepsis berücksichtigt. Bei den Patienten der PCT-Gruppe fielen mit 47,6% mehr als doppelt so viele der abgenommenen Urinkulturen positiv aus als in der Vergleichsgruppe mit 23,9%. Mit Bezugnahme auf die oben ausgeführten Überlegungen zu Blutkulturen sind auch diese Ergebnisse durch den Zusammenhang zwischen höherem PCT und höherer Bakterienlast zu erklären. In den positiven Urinkulturen wurden in der PCT-Gruppe mit 56,4% auch signifikant öfter gramnegative Erreger nachgewiesen als in jenen der Vergleichsgruppe mit 45,5%. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigte

sich an dieser Stelle nicht so deutlich wie in den Ergebnissen der Blutkulturen. Infektionen des Urogenitaltrakts werden am häufigsten durch *Escherichia coli* und andere gramnegative Enterobakteriae verursacht, was sicherlich der Grund ist, weshalb gramnegative Infektionen in beiden Gruppen überwiegen. Auch bei den hier untersuchten Patienten konnten als häufigste Pathogene in den Urinkulturen Enterobakteriae nachgewiesen werden.

Die erhobenen Daten zu Bronchiallavagen bei der Diagnostik pulmonaler Infektionsfoci stützen die Hypothese, wonach PCT ein Indikator der Bakterienlast vor allem bei gramnegativen Infektionen ist. Auch hier ließen sich Tendenzen zu mehr positiven Befunden in der PCT-Gruppe und häufigeren Infektionen durch gramnegative Erreger erkennen.

4.1.5 Diskussion des Entzündungsfokus

Die Lunge ist der häufigste primäre Entzündungsfokus in der Sepsis, gefolgt von Infektionen des Abdomens. Sowohl multinationale epidemiologische Übersichtsarbeiten als auch monozentrische Studien zu Patientenkollektiven auf Intensivstation kamen bisher übereinstimmend zu diesem Ergebnis (Chang et al., 2018; Fleischmann-Struzek, Kesselmeier, et al., 2021; Kübler et al., 2015; Leligdowicz et al., 2014; SepNet, 2016; Shen et al., 2010; Thomas-Ruddel et al., 2018; Tillmann & Wunsch, 2018; Tolsma et al., 2014; Vincent et al., 2009)

Die hier vorgestellten Daten sind mit der Studienlage gut vereinbar: die Patienten der vorliegenden Studie hatten am häufigsten einen pulmonalen Entzündungsfokus (36,6% in der PCT-Gruppe und 40,9% in der Vergleichsgruppe), gefolgt von abdominellen Foci als zweit-häufigstem Infektionsherd (22,8% bzw. 32,6%).

Obgleich sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Foci nicht signifikant unterschieden, ließ sich für die PCT-Gruppe ein Trend zu mehr urogenitalen Entzündungsfoci zeigen (15,4% vs. 9,8% in der Vergleichsgruppe). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Osamura et al.: sie ermittelten einen Trend zu häufigerem urogenitalem Fokus bei Patienten mit einer PCT-Konzentration >100ng/ml als in einer Gruppe mit PCT-Konzentrationen von 2-100ng/ml (41,9% vs. 34,5%). Grund dafür, dass sich dieser Trend nicht klarer zeigte, könnte sowohl in der vorliegenden Studie als auch bei Osamura et al. die kleine Kohorte an Patienten mit sehr hohen PCT-Konzentrationen (n=127 für PCT >100ng/ml bei Osamura et al., 2022) oder die

gewählten Grenzwerte für die Studiengruppen sein. Der sich in beiden Studien zeigende Trend zu häufigeren urogenitalen Infektionen bei höheren PCT-Konzentrationen rechtfertigt zur Bestätigung eines Zusammenhangs weitere Studien, die bei einer größeren Anzahl an Patienten prospektiv die PCT-Konzentrationen und diagnostizierte Entzündungsfoci als primären Endpunkt erfassen.

4.1.6 Diskussion der Zusammenhänge zwischen der Höhe der Procalcitonin-Konzentration und dem Entzündungsfokus

Innerhalb der PCT-Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den PCT-Konzentrationen von Patienten mit urogenitalem und jenen mit pulmonalem Fokus gezeigt werden. Ein urogenitaler Fokus ging mit höheren PCT-Konzentrationen von im Median 139,1 ng/ml einher (78,6 ng/ml bei pulmonalem Fokus).

Diese Ergebnisse stimmen mit jenen aus zwei Studien überein, die PCT-Konzentrationen im Hinblick auf den primären Entzündungsfokus untersuchten. Yan et al. ermittelten für einen urogenitalen Entzündungsfokus signifikant höhere PCT-Konzentrationen als für Patienten mit Pneumonie, Katheterinfektion oder Endokarditis (Yan et al., 2017). Auch bei Thomas-Rüddel et al. war ein urogenitaler Entzündungsfokus mit über doppelt so hohen PCT-Konzentrationen assoziiert als ein pulmonaler Fokus oder eine Infektion im Bereich der Knochen oder Weichteile. Dabei zeigten die Patienten mit urogenitalem Infektionsfokus die höchsten PCT-Konzentrationen aller Kategorien (Thomas-Ruddel et al., 2018). Beide Studien gaben keine genauen PCT-Konzentrationen für die unterschiedlichen Foci an, was einen detaillierten Vergleich der Ergebnisse mit vorliegender Studie erschwert.

Die Hypothese, dass höhere Konzentrationen von PCT die quantitative Ausprägung der Entzündungsreaktion widerspiegeln, wird durch die Ergebnisse dieser sowie weiterer Studien bekräftigt. (Thomas-Ruddel et al., 2018; Velissaris, Zareifopoulos, Lagadinou, et al., 2021)

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob unterschiedliche Wertebereiche von PCT Aussagen über die qualitative Art der Entzündungsreaktion erlauben.

Dafür sprechen zum einen die bereits genannten Ergebnisse einer Reihe von Studien, wonach PCT bei gramnegativen Infektionen höhere Konzentrationen erreicht als bei grampositiven (Charles et al., 2008; Guo et al., 2015; Leng et al., 2019; Osamura et al., 2022; Thomas-Ruddel et al., 2018; Yan et al., 2017; Yunus et al., 2018) und sich

die Qualität der Entzündungsreaktion nach Art des Erregers unterscheidet (Gao et al., 2008). Zum anderen zeigten Thomas-Rüddel et al. in einer multivariaten Analyse ihrer Ergebnisse, dass der Effekt von signifikant höheren PCT-Konzentrationen bei urogenitalem und abdominellem Fokus unabhängig vom auslösenden Pathogen bestehen blieb (Thomas-Rüddel et al., 2018). Es ist also davon auszugehen, dass die PCT-Konzentration sowohl vom Pathogen als auch vom Entzündungsfokus abhängt. Dafür sprechen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie:

Mithilfe eines Klassifikationsbaums wurde in dieser Studie ein Grenzwert ermittelt, mit dessen Hilfe bei Patienten mit initialen PCT-Konzentrationen von über 50ng/ml zwischen urogenitalen und anderen Entzündungsfoci unterschieden werden konnte. Ein Wert unter 180,5ng/ml konnte einen urogenitalen Fokus in 87,3% der Fälle ausschließen, bei Werten über 180,5ng/ml zeigte sich mit 47,1% bei knapp der Hälfte der Patienten ein urogenitaler Fokus. Es können anhand eines solchen Grenzwerts sicherlich keine therapeutischen Entscheidungen, etwa über die Art der antibiotischen Therapie, getroffen werden. Jedoch könnte ein Grenzwert einen wichtigen Beitrag in der zeitkritischen Diagnostik leisten, die jeder Sepsis-Therapie vorangeht: Herausforderungen in der Diagnostik liegen bei kritisch kranken Patienten zum einen darin, dass multiple Organdysfunktionen das Eingrenzen eines primären Entzündungsfokus erschweren. So konnte beispielsweise im hier untersuchten Studienkollektiv bei Aufnahme auf ITS in knapp 40% der Fälle kein Verdacht auf einen bestimmten Entzündungsfokus erhoben werden. Zum anderen präsentieren sich septische Patienten häufig vigilanzgemindert, so dass die Anamnese der Symptome einer urogenitalen Infektion, wie eine Dysurie, Algurie oder Flankenschmerz bei Pyelonephritis, erschwert sein kann. Hinzu kommt, dass die Ergebnisse von Blutkulturen frühestens nach 24 Stunden zur Verfügung stehen, sollten sie positiv sein (van Nieuwkoop et al., 2010). Die Ergebnisse eines PCT-Assays, wie dem hier verwendeten, können hingegen nach nur 20 Minuten zur Verfügung stehen (Hoffmann, 2022). Das Ergebnis einer PCT-Messung bei Aufnahme auf ITS kann somit zu einer frühen Eingrenzung des primären Entzündungsfokus und folglich zu einer zielgerichteten weiterführenden Diagnostik beitragen. Gerade in der Urosepsis hat dies womöglich große Auswirkungen auf die Prognose des einzelnen Patienten: Dreger et al. schreiben in einer Übersichtsarbeit zur Ätiologie, Diagnose und Therapie der Urosepsis, dass die, im Vergleich zu anderen Foci, niedrige Mortalität bei Urosepsis auf die Möglichkeit einer schnellen minimalinvasiven Therapie wie zum

Beispiel inneres Stenting bei Harnleiterstriktur oder perkutane Nephrostomie zurückzuführen sei (Dreger et al., 2015; Wagenlehner et al., 2013).

In der Vergleichsgruppe zeigten sich im Gegensatz zur PCT-Gruppe keine signifikant unterschiedlichen PCT-Konzentrationen für urogenitale Foci; mit im Median 6,2ng/ml lagen diese im Bereich der Werte für pulmonale Infektionen (5,8ng/ml) und Infektionen der Knochen oder Weichteile (6,3ng/ml). Auch hatten die Patienten der Vergleichsgruppe mit unter 10% der Fälle insgesamt seltener einen urogenitalen Entzündungsfokus. Dies legt nahe, dass sich die PCT-Werte zwischen urogenitalen und anderen Entzündungsfoci erst in höheren Konzentrationen unterscheiden. Auch die Ergebnisse aus den Studien von Thomas-Rüddel et al. und Yan et al. sprechen dafür. Beide Studien zeigten in Diagrammen, dass sich die Wertebereiche von PCT für alle verschiedene Foci in niedrigen Konzentrationen überlappen. Jedoch wurden nur für urogenitale Entzündungsfoci Werte über 35ng/ml (Thomas-Ruddel et al., 2018) bzw. über 60ng/ml erfasst (Yan et al., 2017), mit Ausnahme von Ausreißern.

PCT scheint also je nach Entzündungsfokus zu nivellieren. Es erreicht die höchsten Konzentrationen bei urogenitalem Fokus; gleichzeitig konnte in dieser Studie ein eingrenzbarer Wertebereich ermittelt werden, bei dem Patienten mit überzufälliger Häufigkeit einen abdominellen Entzündungsfokus hatten.

Die Analyse der Daten der Vergleichsgruppe ergab einen signifikanten Unterschied in den PCT-Wertebereichen von Patienten mit abdominellem Entzündungsfokus mit im Median 8,7ng/ml gegenüber jenen mit pulmonalem Fokus mit medianen 5,8ng/ml. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Thomas-Rüddel et al., die ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen PCT-Konzentrationen für abdominellen und pulmonalen Entzündungsfokus fanden (Thomas-Ruddel et al., 2018). Auch Yan et al. maßen signifikante höhere PCT-Konzentrationen bei abdominellem Infektionsfokus im Vergleich zu denen bei Pneumonie oder Endokarditis (Yan et al., 2017).

Die Analyse mittels Klassifikationsbaum ergab für die Vergleichsgruppe einen Grenzwert von 9,4ng/ml, um zwischen abdominellen und anderen Entzündungsfoci zu unterscheiden. Unterhalb von 9,4ng/ml lag in 72% der Fälle ein anderer Fokus vor, darüber in 55,6% der Fälle ein abdomineller Fokus. Analog zu dem in der PCT-Gruppe ermittelten Grenzwert für Urosepsis liegen die Anwendungsmöglichkeiten auch hier in der Diagnostik als Basis für rechtzeitige therapeutische Maßnahmen. Eine möglichst frühe Fokuskontrolle beeinflusst, insbesondere bei Patienten mit intraabdomineller

Sepsis, maßgeblich die Mortalität (Tello et al., 2015), da hier häufig interventionelle Maßnahmen zur Fokussanierung zur Verfügung stehen. Eine aktuelle Studie kam zu dem Ergebnis, dass die 28-Tage Mortalität erhöht ist, wenn Maßnahmen zu Fokussanierung nicht innerhalb eines Zeitraumes von 6 Stunden erfolgen (Rüddel et al., 2022).

Schließlich bedürfen urogenitale und abdominelle Entzündungsfoci oftmals einer notfallmäßigen, interventionellen oder operativen Versorgung. Die aktuelle Leitlinie der Surviving-Sepsis-Campaign spricht sich für eine möglichst schnelle Identifikation beziehungsweise einen Ausschluss solcher notfallmäßig behandlungsbedürftigen Foci aus. Ohne eine adäquate Fokuskontrolle könne sich der Zustand vieler kritisch kranker Patienten trotz therapeutischer Maßnahmen weder stabilisieren, noch verbessern (Evans et al., 2021).

Grenzwerte wie die hier vorgeschlagenen können die Aufmerksamkeit der Kliniker frühzeitig hin zu einem urogenitalen oder intraabdominellen Fokus lenken, schnellere therapeutische Interventionen ermöglichen und so die Prognose der Patienten verbessern.

4.2 Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist das retrospektive Studiendesign. So waren nicht für alle Patienten alle Laborwerte für den dritten und siebten Tag des ITS-Aufenthalts verfügbar. Es konnte außerdem nicht nachvollzogen werden, ob die Abnahme von Blutkulturen stets vor Start einer antibiotischen Therapie erfolgte, was den Anteil positiver Blutkulturen verzerrt haben könnte. Auch konnte das Zeitintervall zwischen Symptombeginn der Sepsis und der ersten Messung der PCT-Konzentration nicht erhoben werden. Somit ist unklar, ob für jeden Patienten der tatsächliche maximale Wert von PCT erfasst wurde.

Der Grenzwert für einen Einschluss von Patienten in die Vergleichsgruppe von PCT <15ng/ml wurde aus praktischen Gründen gewählt, um auszuschließen, dass Patienten die Einschlusskriterien beider Gruppen erfüllen. Ein Selektionsbias ist hier anzunehmen. Allerdings gleicht die mediane PCT-Konzentration in der Vergleichsgruppe am ersten Tag des Intensivaufenthalts mit 6,4ng/ml der initialen PCT-Konzentration eines 4858 Sepsis-Patienten umfassenden, prospektiv erhobenen

Studienkollektivs von ebenfalls 6,4 ng/ml (Thomas-Ruddel et al., 2018). Das Ziel, eine Vergleichsgruppe mit für Sepsis-Patienten üblichen PCT-Konzentrationen zu erheben, um sie einer Gruppe von Patienten mit ungewöhnlich hohen Werten gegenüberzustellen, wurde also erreicht.

Im betrachteten Zeitraum von 2014 bis 2019 haben sich die Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Sepsis geändert (Singer et al., 2016). Diese heterogene Kodierung von unterschiedlichen Sepsis-Definitionen ist ein bekanntes Problem von Studien zur Sepsis; es schränkt bei der Diskussion epidemiologischer Charakteristika von Sepsis-Patienten die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien ein. (Fleischmann-Struzek et al., 2018; Fleischmann-Struzek, Schwarzkopf, et al., 2021; Tillmann & Wunsch, 2018)

Eine prospektive Folgestudie erscheint sinnvoll, in der die in der vorliegenden Studie beobachteten Ergebnisse validiert und die genannten Limitationen eingeschränkt werden können.

4.3 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Procalcitonin, über die reine Diagnose einer Sepsis hinaus, einen wertvollen Beitrag in der Eingrenzung des Entzündungsfokus und der Ätiologie der Sepsis leisten kann.

Die diagnostische Genauigkeit von PCT ist nach Einschätzung eines aktuellen Reviews aufgrund der heterogenen Datenlage schwer zu quantifizieren (Azzini et al., 2020). Weitere, prospektive Studien zu internistischen Intensivpatienten können in Zukunft zur Lösung dieses Problems beitragen.

Auch die Frage, ob unterschiedliche PCT-Wertebereiche zur Quantifizierung des Grades eines Organversagens geeignet sind, gilt es in weiteren Studien - beispielsweise anhand einer Verlaufsbeobachtung des SOFA-Scores - zu beantworten. Die Diagnose der Sepsis wird weiterhin eine differenzierte Evaluation des individuellen Patienten, seines aktuellen klinischen Zustands und seiner Prädisposition erfordern, da die komplexe Pathophysiologie der Sepsis mit nur einem Parameter nicht abzubilden ist. Verschiedene, gut validierte Parameter wie PCT können jedoch dazu beitragen, ein zunehmend klareres Bild der Diagnose zu zeichnen.

Zu diesem Zweck wurden in jüngster Zeit in einer Reihe von Publikationen verschiedene Kombinationen von Biomarkern, Vitalparametern und relevanten Vorerkrankungen vorgeschlagen (Barichello et al., 2022; Ljungstrom et al., 2017; Tsui et al., 2021; Yoon et al., 2023). Gao et al. schlugen beispielsweise eine Kombination von PCT mit verschiedenen Blutbildparametern vor, um besser zwischen gramnegativer und grampositiver Infektion unterscheiden zu können (Gao et al., 2021). Yu et al. konnten die Sensitivität des qSOFA-Scores auf bis zu 90% erhöhen, wenn verschiedene PCT-Konzentrationen mit 0, 1 oder 2 Punkten mit einberechnet wurden (Yu et al., 2019). Möglicherweise könnte ein Score aus Procalcitonin und weiteren klinischen Parametern in Zukunft auch die Abnahme von Blutkulturen ersetzen. Dies wäre zum Beispiel in der Diagnostik der neonatologischen Sepsis hilfreich, da für die Bestimmung von Biomarkern ein kleineres Blutvolumen benötigt wird als für Blutkulturen (Huber et al., 2020). Neueste Entwicklungen im Bereich der Point-Of-Care Diagnostik, beispielsweise mittels Biomarker-Panels und Microfluid-Technologie, lassen zudem auf eine in Zukunft noch raschere und genauere Diagnosestellung hoffen (Barshilia et al., 2024; Bradley & Bhalla, 2023).

5 Zusammenfassung

Die Sepsis ist eine durch Infektion und fehlgeleitete Immunreaktion verursachte, lebensbedrohliche Organdysfunktion (Singer et al., 2016) und mit erheblicher Mortalität und Morbidität assoziiert (Fleischmann-Struzek, Rose, et al., 2021; Rudd et al., 2020). Grundlage für eine erfolgreiche Therapie ist die Identifikation des Entzündungsfokus. Procalcitonin [PCT] ist ein spezifischer Biomarker für bakterielle Infektionen in der Sepsis. Ziel der vorliegenden Studie war es, Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen PCT-Wertebereichen und spezifischen Entzündungsfoci zu evaluieren.

In einer monozentrischen, retrospektiven Studie wurden zwei Gruppen von Sepsis-Patienten verglichen, welche im Zeitraum zwischen 01/2014 und 12/2019 auf die internistische Intensivstation [ITS] am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München aufgenommenen wurden. In die Studiengruppe (PCT-Gruppe) wurden Patienten mit maximalen PCT-Serumkonzentrationen über 50 ng/ml während des Intensivaufenthalts aufgenommen, in die Vergleichsgruppe Patienten mit Maximalkonzentrationen von PCT unter 15 ng/ml im Serum. Primärer Endpunkt der Studie war der ermittelte Entzündungsfokus, sekundäre Endpunkte waren die Laborparameter C-reaktives Protein [CRP] und Leukozytenzahl, der initiale Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score [SOFA-Score], das klinische Outcome, diagnostische und interventionelle Maßnahmen sowie die Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen. Die Häufigkeiten aller erhobenen Parameter wurden mittels Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Tests und Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Mithilfe eines Kruskal-Wallis-Tests wurde auf Unterschiede in den PCT-Wertebereichen bei verschiedenen Entzündungsfoci für beide Gruppen getrennt getestet. Klassifikationsbäume wurden genutzt, um Grenzwerte von PCT für die Unterscheidung zwischen verschiedenen Foci zu ermitteln.

Wichtige Ergebnisse waren:

1. Patienten der PCT-Gruppe hatten gegenüber der Vergleichsgruppe einen höheren SOFA-Score ($p < 0,001$), höhere CRP-Konzentrationen am ersten und dritten Tag des ITS-Aufenthalts ($p = 0,002$; $p < 0,001$) und häufiger positive Ergebnisse in Blut- und Urinkulturen ($p = 0,004$; $p < 0,001$) mit jeweils einem größeren Anteil gramnegativer Erreger ($p < 0,001$; $p = 0,023$).

2. Während sich die beiden Gruppen hinsichtlich des primären Entzündungsfokus nicht signifikant unterschieden ($p=0,101$), konnten innerhalb der PCT-Gruppe höhere PCT-Konzentrationen bei urogenitalem gegenüber pulmonalem Entzündungsfokus festgestellt werden ($p=0,019$, Median 139,1 ng/ml vs. 78,6 ng/ml). In der Vergleichsgruppe waren die Konzentrationen bei abdominalem Fokus höher als bei pulmonalem ($p=0,032$, Median 8,7 ng/ml vs. 5,8 ng/ml).
3. Für die PCT-Gruppe wurde ein Grenzwert von 180,5 ng/ml ermittelt. Bei niedrigeren Konzentrationen lag in 12,7% ein urogenitaler Fokus vor, bei höheren Werten in 47,1%. Für die Vergleichsgruppe konnte ein Grenzwert bei 9,4 ng/ml festgelegt werden. Er unterschied für abdominelle Entzündungsfoci in 28% der Fälle bei Werten unter 9,4 ng/ml und 55,6% bei Werten darüber.

Unterschiedliche PCT-Wertebereiche können auf verschiedene primäre Entzündungsfoci in der Sepsis hinweisen. Mittels prospektiver Studien validierte Grenzwerte könnten in Zukunft schnellere therapeutische Interventionen ermöglichen und die Prognose der Sepsis verbessern.

6 Literaturverzeichnis

- Abe, R., Oda, S., Sadahiro, T., Nakamura, M., Hirayama, Y., Tateishi, Y., Shinozaki, K., & Hirasawa, H. (2010). Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*, *14*(2), R27. <https://doi.org/10.1186/cc8898>
- 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. (2005). Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother*, *11*(3), 152-159. <https://doi.org/10.1007/s10156-005-0388-9>
- Al-Nawas, B., Krammer, I., & Shah, P. M. (1996). Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res*, *1*(7), 331-333.
- Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., & Bohuon, C. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, *341*(8844), 515-518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-n)
- Aulin, L. B. S., Kleijburg, A., Moerland, M., & van Hasselt, J. G. C. (2022). Characterizing the kinetics of presepsin and associated inflammatory biomarkers in human endotoxemia. *Inflamm Res*, *71*(9), 999-1001. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01610-1>
- Azzini, A. M., Dorizzi, R. M., Sette, P., Vecchi, M., Coledan, I., Righi, E., & Tacconelli, E. (2020). A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine. *Ann Transl Med*, *8*(9), 610. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1855>
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S., & Acute Pancreatitis Classification Working, G. (2013). Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, *62*(1), 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- Barichello, T., Generoso, J. S., Singer, M., & Dal-Pizzol, F. (2022). Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Crit Care*, *26*(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>
- Barshilia, D., Huang, J. J., Komaram, A. C., Chen, Y. C., Chen, C. D., Syu, M. Y., Chao, W. C., Chau, L. K., & Chang, G. E. (2024). Ultrasensitive and Rapid Detection of Procalcitonin via Waveguide-Enhanced Nanogold-Linked Immunosorbent Assay for Early Sepsis Diagnosis. *Nano Lett*, *24*(8), 2596-2602. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.3c04762>
- Bassetti, M., Russo, A., Righi, E., Dolso, E., Merelli, M., D'Aurizio, F., Sartor, A., & Curcio, F. (2020). Role of procalcitonin in predicting etiology in bacteremic patients: Report from a large single-center experience. *J Infect Public Health*, *13*(1), 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.06.003>
- Belok, S. H., Bosch, N. A., Klings, E. S., & Walkey, A. J. (2021). Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction. *PLoS One*, *16*(6), e0252206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252206>
- Bernheiden, M., Heinrich, J. M., Minigo, G., Schütt, C., Stelter, F., Freeman, M., Golenbock, D., & Jack, R. S. (2001). LBP, CD14, TLR4 and the murine innate immune response to a peritoneal Salmonella infection. *J Endotoxin Res*, *7*(6), 447-450.
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). C-reactive Protein. *J Biol Chem*, *279*(47), 48487-48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
- Bloos, F., & Reinhart, K. (2014). Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*, *5*(1), 154-160. <https://doi.org/10.4161/viru.27393>
- Bloos, F., Ruddel, H., Thomas-Ruddel, D., Schwarzkopf, D., Pausch, C., Harbarth, S., Schreiber, T., Grundling, M., Marshall, J., Simon, P., Levy, M. M., Weiss, M., Weyland, A., Gerlach, H., Schurholz, T., Engel, C., Matthaus-Kramer, C., Scheer, C., Bach, F., . . . group, M. s. (2017). Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*, *43*(11), 1602-1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4782-4>

- Bossink, A. W., Groeneveld, A. B., & Thijs, L. G. (1999). Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis*, *29*(2), 398-407. <https://doi.org/10.1086/520222>
- Bradley, Z., & Bhalla, N. (2023). Point-of-care diagnostics for sepsis using clinical biomarkers and microfluidic technology. *Biosens Bioelectron*, *227*, 115181. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115181>
- Branche, A., Neeser, O., Mueller, B., & Schuetz, P. (2019). Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*, *32*(2), 130-135. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000522>
- Brunkhorst, F. M., Oppert, M., Marx, G., Bloos, F., Ludewig, K., Putensen, C., Nierhaus, A., Jaschinski, U., Meier-Hellmann, A., Weyland, A., Gründling, M., Moerer, O., Riessen, R., Seibel, A., Ragaller, M., Büchler, M. W., John, S., Bach, F., Spies, C., . . . Welte, T. (2012). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *Jama*, *307*(22), 2390-2399. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5833>
- Brunkhorst, F. M., Weigand, M. A., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S. W., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weyland, A., Marx, G., Bucher, M., Gerlach, H., Salzberger, B., Grabein, B., Welte, T., Werdan, K., Kluge, S., Bone, H. G., Putensen, C., Rossaint, R., . . . Axer, H. (2020). [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, *115*(Suppl 2), 37-109. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00685-0> (S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Langfassung.)
- Chang, W., Zhu, S., Pan, C., Xie, J. F., Liu, S. Q., Qiu, H. B., & Yang, Y. (2018). Predictive utilities of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in severe sepsis. *Clin Chim Acta*, *481*, 200-206. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.020>
- Charles, P. E., Ladoire, S., Aho, S., Quenot, J. P., Doise, J. M., Prin, S., Olsson, N. O., & Blettery, B. (2008). Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis*, *8*, 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-38>
- Choe, E. A., Shin, T. G., Jo, I. J., Hwang, S. Y., Lee, T. R., Cha, W. C., & Sim, M. S. (2016). The Prevalence and Clinical Significance of Low Procalcitonin Levels Among Patients With Severe Sepsis or Septic Shock in the Emergency Department. *Shock*, *46*(1), 37-43. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000566>
- Chousterman, B. G., Swirski, F. K., & Weber, G. F. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*, *39*(5), 517-528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *J Emerg Med*, *17*(6), 1019-1025. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00135-3)
- Cohen, J., Cristofaro, P., Carlet, J., & Opal, S. (2004). New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med*, *32*(7), 1510-1526. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129973.13104.2d>
- Cong, S., Ma, T., Di, X., Tian, C., Zhao, M., & Wang, K. (2021). Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*, *21*(1), 384. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06064-0>
- Dreger, N. M., Degener, S., Ahmad-Nejad, P., Wöbker, G., & Roth, S. (2015). Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, *112*(49), 837-847; quiz 848. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0837>
- Eichberger, J., Resch, E., & Resch, B. (2022). Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*, *10*, 840288. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., . . . Levy, M. (2021).

- Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 47(11), 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Fan, S. L., Miller, N. S., Lee, J., & Remick, D. G. (2016). Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta*, 460, 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.07.002>
- Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286(14), 1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Fleischmann-Struzek, C., Kesselmeier, M., Ouart, D., Hartog, C. S., Bauer, M., Bercker, S., Bucher, M., Meier-Hellmann, A., Petros, S., Schreiber, T., Simon, P., Weidhase, L., Born, S., Braune, A., Chkirni, H., Eichhorn, C., Fiedler, S., Gampe, C., König, C., . . . Scherag, A. (2021). Mid-German Sepsis Cohort (MSC): a prospective observational study of sepsis survivorship. *BMJ Open*, 11(3), e043352. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043352>
- Fleischmann-Struzek, C., Mellhammar, L., Rose, N., Cassini, A., Rudd, K. E., Schlattmann, P., Allegranzi, B., & Reinhart, K. (2020). Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 46(8), 1552-1562. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x>
- Fleischmann-Struzek, C., Mikolajetz, A., Schwarzkopf, D., Cohen, J., Hartog, C. S., Pletz, M., Gastmeier, P., & Reinhart, K. (2018). Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med*, 44(11), 1826-1835. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5377-4>
- Fleischmann-Struzek, C., Rose, N., Freytag, A., Spoden, M., Prescott, H. C., Schettler, A., Wedekind, L., Ditscheid, B., Storch, J., Born, S., Schlattmann, P., Günster, C., Reinhart, K., & Hartog, C. S. (2021). Epidemiology and Costs of Postsepsis Morbidity, Nursing Care Dependency, and Mortality in Germany, 2013 to 2017. *JAMA Netw Open*, 4(11), e2134290. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34290>
- Fleischmann-Struzek, C., Schwarzkopf, D., & Reinhart, K. (2021). [Sepsis incidence in Germany and worldwide : Current knowledge and limitations of research using health claims data]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00777-5> (Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit : Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in Abrechnungsdaten.)
- Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., & Reinhart, K. (2016). Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 113(10), 159-166. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>
- Fugit, R. V., McCoury, J. B., & Bessesen, M. T. (2023). Procalcitonin for sepsis management: Implementation within an antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm*, 80(Suppl 2), S49-s54. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac341>
- Gao, H., Evans, T. W., & Finney, S. J. (2008). Bench-to-bedside review: sepsis, severe sepsis and septic shock - does the nature of the infecting organism matter? *Crit Care*, 12(3), 213. <https://doi.org/10.1186/cc6862>
- Gao, Q., Li, Z., Mo, X., Wu, Y., Zhou, H., & Peng, J. (2021). Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. *J Clin Lab Anal*, 35(9), e23927. <https://doi.org/10.1002/jcla.23927>
- Glasgow, R. C. o. P. a. S. o. (2021). GLASGOW COMA SCALE: Do it this way. In. <https://www.glasgowcomascale.org>: Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow.
- Grace, E., & Turner, R. M. (2014). Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*, 59(12), 1761-1767. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu732>
- Großmann, S., Schroll, S., & Pfeifer, M. (2021). [Procalcitonin in the intensive care unit : Differential diagnostic and differential therapeutic possibilities]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 116(7),

- 561-569. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00703-1> (Procalcitonin auf der Intensivstation : Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie.)
- Grumaz, C., Hoffmann, A., Vainshtein, Y., Kopp, M., Grumaz, S., Stevens, P., Decker, S. O., Weigand, M. A., Hofer, S., Brenner, T., & Sohn, K. (2020). Rapid Next-Generation Sequencing-Based Diagnostics of Bacteremia in Septic Patients. *J Mol Diagn*, *22*(3), 405-418. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.12.006>
- Guan, J., Wang, Z., Liu, X., Jiang, Y., Gao, Q., Wu, Q., Lu, H., Wu, L., Zhang, Z., Lin, X., & Qian, J. (2020). IL-6 and IL-10 Closely Correlate with Bacterial Bloodstream Infection. *Iran J Immunol*, *17*(3), 185-203. <https://doi.org/10.22034/iji.2020.87266.1793>
- Guo, S. Y., Zhou, Y., Hu, Q. F., Yao, J., & Wang, H. (2015). Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*, *349*(6), 499-504. <https://doi.org/10.1097/maj.0000000000000477>
- Gupta, S., Sakhuja, A., Kumar, G., McGrath, E., Nanchal, R. S., & Kashani, K. B. (2016). Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest*, *150*(6), 1251-1259. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1460>
- Hijma, H. J., Moss, L. M., Gal, P., Ziagos, D., de Kam, M. L., Moerland, M., & Groeneveld, G. J. (2020). Challenging the challenge: A randomized controlled trial evaluating the inflammatory response and pain perception of healthy volunteers after single-dose LPS administration, as a potential model for inflammatory pain in early-phase drug development. *Brain Behav Immun*, *88*, 515-528. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.033>
- Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W., & Resch, B. (2012). An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, *102*(1), 25-36. <https://doi.org/10.1159/000336629>
- Hoffmann, F. (2022). *Elecsys® BRAHMS Procalcitonin (PCT)*. La Roche Ltd. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-brahms-procalcitonin-pct.html#productSpecs>
- Huber, S., Hetzer, B., Crazzolaro, R., & Orth-Höller, D. (2020). The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect*, *26*(2), 168-173. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.006>
- Jaimes, F. A., De La Rosa, G. D., Valencia, M. L., Arango, C. M., Gomez, C. I., Garcia, A., Ospina, S., Osorno, S. C., & Henao, A. I. (2013). A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis. *BMC Anesthesiol*, *13*(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-13-23>
- Julián-Jiménez, A., Yañez, M. C., González-Del Castillo, J., Salido-Mota, M., Mora-Ordoñez, B., Arranz-Nieto, M. J., Chanovas-Borras, M. R., Llopis-Roca, F., Mòdol-Deltell, J. M., & Muñoz, G. (2019). Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, *37*(1), 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.017> (Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo de los biomarcadores en los ancianos atendidos en Urgencias por infección.)
- Kenny, E. F., & O'Neill, L. A. (2008). Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine*, *43*(3), 342-349. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.010>
- Kim, S. J., Hwang, S. O., Kim, Y. W., Lee, J. H., & Cha, K. C. (2019). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med*, *37*(2), 272-276. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.05.047>
- Kim, S. Y., Jeong, T. D., Lee, W., Chun, S., & Min, W. K. (2015). Procalcitonin in the assessment of bacteraemia in emergency department patients: results of a large retrospective study. *Ann Clin Biochem*, *52*(Pt 6), 654-659. <https://doi.org/10.1177/0004563214568685>
- Kishimoto, T. (2010). IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*, *22*(5), 347-352. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq030>
- Kübler, A., Adamik, B., Durek, G., Mayzner-Zawadzka, E., Gaszyński, W., Karpel, E., & Duszyńska, W. (2015). Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009. *Anaesthesiol Intensive Ther*, *47*(1), 7-13. <https://doi.org/10.5603/ait.2015.0002>

- Kyriazopoulou, E., Poulakou, G., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2021). Biomarkers in sepsis: can they help improve patient outcome? *Curr Opin Infect Dis*, 34(2), 126-134. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000707>
- Latour-Pérez, J., Alcalá-López, A., García-García, M. A., Sánchez-Hernández, J. F., Abad-Terrado, C., Viedma-Contreras, J. A., Masiá, M., González-Tejera, M., Arizo-León, D., Porcar, M. J., Bonilla-Rovira, F., & Gutiérrez, F. (2010). Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*, 43(9), 720-724. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.03.001>
- Leligdowicz, A., Dodek, P. M., Norena, M., Wong, H., Kumar, A., & Kumar, A. (2014). Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 189(10), 1204-1213. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1875OC>
- Leng, Y., Chen, C., Zhang, Y., Luo, C., & Liu, B. (2019). Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection. *Ann Transl Med*, 7(7), 135. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.24>
- Level, C., Chauveau, P., Delmas, Y., Lasseur, C., Pellé, G., Peuchant, E., Montaudon, D., & Combe, C. (2001). Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*, 16(5), 980-986. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.5.980>
- Levine, A. R., Tran, M., Shepherd, J., & Naut, E. (2018). Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection. *Am J Emerg Med*, 36(11), 1993-1997. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.001>
- Ljungstrom, L., Pernestig, A. K., Jacobsson, G., Andersson, R., Usener, B., & Tilevik, D. (2017). Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*, 12(7), e0181704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181704>
- Ma, L., Zhang, H., Yin, Y. L., Guo, W. Z., Ma, Y. Q., Wang, Y. B., Shu, C., & Dong, L. Q. (2016). Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine*, 88, 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.033>
- Marik, P. E., & Stephenson, E. (2020). The ability of Procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. *J Crit Care*, 60, 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.026>
- Marshall, J. C. (2014). The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: toward a staging system for acute illness. *Virulence*, 5(1), 27-35. <https://doi.org/10.4161/viru.26908>
- Maruna, P., Nedelníková, K., & Gürlich, R. (2000). Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*, 49 Suppl 1, S57-61.
- Meisner, M. (2010). *Procalcitonin - Biochemie und klinische Diagnostik* (Vol. 1). UNI-MED Verlag AG.
- Meisner, M. (2014). Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*, 34(4), 263-273. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.4.263>
- Meynaar, I. A., 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, 594645. <https://doi.org/10.1155/2011/594645>
- Nakamura, Y., Hoshino, K., Kiyomi, F., Kawano, Y., Mizunuma, M., Tanaka, J., Nishida, T., & Ishikura, H. (2019). Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin concentrations in diagnosing sepsis in patients with and without acute kidney injury. *Clin Chim Acta*, 490, 200-206. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.09.013>
- Oda, S., Hirasawa, H., Shiga, H., Nakanishi, K., Matsuda, K., & Nakamura, M. (2005). Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*, 29(4), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.10.010>
- Osamura, Y., Nishiyama, H., Hattori, T., Gunji, M., & Yuasa, N. (2022). Clinico-bacterial and prognostic factors in patients with suspected blood stream infection and elevated serum procalcitonin levels. *Nagoya J Med Sci*, 84(2), 230-246. <https://doi.org/10.18999/nagjms.84.2.230>

- Oshita, H., Sakurai, J., & Kamitsuna, M. (2010). Semi-quantitative procalcitonin test for the diagnosis of bacterial infection: clinical use and experience in Japan. *J Microbiol Immunol Infect*, *43*(3), 222-227. [https://doi.org/10.1016/s1684-1182\(10\)60035-7](https://doi.org/10.1016/s1684-1182(10)60035-7)
- Otto, G. P., Sossdorf, M., Claus, R. A., Rödel, J., Menge, K., Reinhart, K., Bauer, M., & Riedemann, N. C. (2011). The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*, *15*(4), R183. <https://doi.org/10.1186/cc10332>
- Oussalah, A., Ferrand, J., Filhine-Tresarrieu, P., Aissa, N., Aimone-Gastin, I., Namour, F., Garcia, M., Lozniewski, A., & Guéant, J. L. (2015). Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection: An Observational Study of 35,343 Consecutive Patients (A STROBE-Compliant Article). *Medicine (Baltimore)*, *94*(44), e1774. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001774>
- Paudel, R., Dogra, P., Montgomery-Yates, A. A., & Coz Yataco, A. (2020). Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci*, *17*(3), 332-337. <https://doi.org/10.7150/ijms.39367>
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, *111*(12), 1805-1812. <https://doi.org/10.1172/jci18921>
- Peschanski, N., Chenevier-Gobeaux, C., Mzabi, L., Lucas, R., Ouahabi, S., Aquilina, V., Brunel, V., Lefevre, G., & Ray, P. (2016). Prognostic value of PCT in septic emergency patients. *Ann Intensive Care*, *6*(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0146-4>
- Pieroni, M., Olier, I., Ortega-Martorell, S., Johnston, B. W., & Welters, I. D. (2022). In-Hospital Mortality of Sepsis Differs Depending on the Origin of Infection: An Investigation of Predisposing Factors. *Front Med (Lausanne)*, *9*, 915224. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.915224>
- Prat, C., Domínguez, J., Andreo, F., Blanco, S., Pallarés, A., Cuchillo, F., Ramil, C., Ruiz-Manzano, J., & Ausina, V. (2006). Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*, *52*(3), 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.05.019>
- Raith, E. P., Udy, A. A., Bailey, M., McGloughlin, S., MacIsaac, C., Bellomo, R., & Pilcher, D. V. (2017). Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *Jama*, *317*(3), 290-300. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>
- Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*, *377*(5), 414-417. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>
- Rhodes, B., Fűrnrrohr, B. G., & Vyse, T. J. (2011). C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol*, *7*(5), 282-289. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.37>
- Ricarte-Bratti, J. P., Brizuela, N. Y., Jaime-Albarran, N., & Montrull, H. L. (2017). IL-6, MMP 3 and prognosis in previously healthy sepsis patients. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, *74*(2), 99-106. (IL-6, MMP-3 y pronóstico en pacientes con sepsis previamente sanos.)
- Richter, D. C., Heininger, A., Schmidt, K., Schmoch, T., Bernhard, M., Mayer, P., Weigand, M. A., & Brenner, T. (2019). Diagnostik der Sepsis – Teil 1: allgemeine Diagnostik und Fokussuche-/sanierung [Diagnostic Approaches in Sepsis – Part 1: General Diagnostic Principles, Focus Identification and Source Control]. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, *54*(01), 22-36.
- Riedel, S., Melendez, J. H., An, A. T., Rosenbaum, J. E., & Zenilman, J. M. (2011). Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*, *135*(2), 182-189. <https://doi.org/10.1309/ajcp1mfyinqlec2>
- Roche, R. D. H. G. (2024). *cobas e 801*. Retrieved 10.01.2024 from <https://www.roche.de/diagnostik/produkte-loesungen/systeme/cobas-e-801>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., . . . Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for

- the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 395(10219), 200-211.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- Rüddel, H., Thomas-Rüddel, D. O., Reinhart, K., Bach, F., Gerlach, H., Lindner, M., Marshall, J. C., Simon, P., Weiss, M., Bloos, F., & Schwarzkopf, D. (2022). Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care*, 26(1), 51.
<https://doi.org/10.1186/s13054-022-03901-9>
- Sager, R., Wirz, Y., Amin, D., Amin, A., Hausfater, P., Huber, A., Haubitz, S., Kutz, A., Mueller, B., & Schuetz, P. (2017). Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. *Clin Chem Lab Med*, 55(12), 1873-1880.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0144>
- Sakr, Y., Burgett, U., Nacul, F. E., Reinhart, K., & Brunkhorst, F. (2008). Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med*, 36(7), 2014-2022.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817b86e3>
- Sakr, Y., Jaschinski, U., Wittebole, X., Szakmany, T., Lipman, J., Namendys-Silva, S. A., Martin-Loeches, I., Leone, M., Lupu, M. N., Vincent, J. L., & Investigators, I. (2018). Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis*, 5(12), ofy313. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy313>
- 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.
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-107>
- Schuetz, P., Beishuizen, A., Broyles, M., Ferrer, R., Gavazzi, G., Gluck, E. H., González Del Castillo, J., Jensen, J. U., Kanizsai, P. L., Kwa, A. L. H., Krueger, S., Luyt, C. E., Oppert, M., Plebani, M., Shlyapnikov, S. A., Toccafondi, G., Townsend, J., Welte, T., & Saeed, K. (2019). Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*, 57(9), 1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
- Schuetz, P., Birkhahn, R., Sherwin, R., Jones, A. E., Singer, A., Kline, J. A., Runyon, M. S., Self, W. H., Courtney, D. M., Nowak, R. M., Gaieski, D. F., Ebmeyer, S., Johannes, S., Wiemer, J. C., Schwabe, A., & Shapiro, N. I. (2017). Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*, 45(5), 781-789. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002321>
- SepNet. (2016). Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*, 42(12), 1980-1989.
<https://doi.org/10.1007/s00134-016-4504-3>
- Sepsis-Stiftung. (2024). *Sepsis Stiftung fordert dringend Maßnahmen durch den Gesetzgeber*. Retrieved 07.02.2024 from <https://sepsis-stiftung.de/blog/sepsis-fordert-dringend-massnahmen-durch-den-gesetzgeber/>
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Shen, H.-N., Lu, C.-L., & Yang, H.-H. (2010). Epidemiologic Trend of Severe Sepsis in Taiwan From 1997 Through 2006. *Chest*, 138(2), 298-304.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1378/chest.09-2205>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

- Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., Rodvold, K. A., Goldstein, E. J., Baron, E. J., O'Neill, P. J., Chow, A. W., Dellinger, E. P., Eachempati, S. R., Gorbach, S., Hilfiker, M., May, A. K., Nathens, A. B., Sawyer, R. G., & Bartlett, J. G. (2010). Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, *50*(2), 133-164. <https://doi.org/10.1086/649554>
- Suprin, E., Camus, C., Gacouin, A., Le Tulzo, Y., Lavoue, S., Feuillu, A., & Thomas, R. (2000). Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*, *26*(9), 1232-1238. <https://doi.org/10.1007/s001340000580>
- Takeuchi, O., Hoshino, K., & Akira, S. (2000). Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol*, *165*(10), 5392-5396. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.10.5392>
- Tan, M., Lu, Y., Jiang, H., & Zhang, L. (2019). The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*, *120*(4), 5852-5859. <https://doi.org/10.1002/jcb.27870>
- Tang, A., Shi, Y., Dong, Q., Wang, S., Ge, Y., Wang, C., Gong, Z., Zhang, W., & Chen, W. (2023). Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, *27*(1), 467. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04750-w>
- Tang, J. H., Gao, D. P., & Zou, P. F. (2018). Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*, *51*(7), e6783. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20176783>
- Tellor, B., Skrupky, L. P., Symons, W., High, E., Micek, S. T., & Mazuski, J. E. (2015). Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect (Larchmt)*, *16*(6), 785-793. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.166>
- Thomas-Ruddel, D. O., Poidinger, B., Kott, M., Weiss, M., Reinhart, K., Bloos, F., & group, M. s. (2018). Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*, *22*(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2050-9>
- Tian, B., Agnoletti, V., Ansaloni, L., Coccolini, F., Bravi, F., Sartelli, M., Vallicelli, C., & Catena, F. (2023). Management of Intra-Abdominal Infections: The Role of Procalcitonin. *Antibiotics (Basel)*, *12*(9). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091406>
- Tillmann, B., & Wunsch, H. (2018). Epidemiology and Outcomes. *Crit Care Clin*, *34*(1), 15-27. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.001>
- Tolsma, V., Schwebel, C., Azoulay, E., Darmon, M., Souweine, B., Vesin, A., Goldgran-Toledano, D., Lugosi, M., Jamali, S., Cheval, C., Adrie, C., Kallel, H., Descorps-Declere, A., Garrouste-Orgeas, M., Bouadma, L., & Timsit, J.-F. (2014). Sepsis Severe or Septic Shock: Outcome According to Immune Status and Immunodeficiency Profile. *Chest*, *146*(5), 1205-1213. <https://doi.org/https://doi.org/10.1378/chest.13-2618>
- Tsalik, E. L., Jaggars, L. B., Glickman, S. W., Langley, R. J., van Velkinburgh, J. C., Park, L. P., Fowler, V. G., Cairns, C. B., Kingsmore, S. F., & Woods, C. W. (2012). Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med*, *43*(1), 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.072>
- Tsui, T. L., Huang, Y. T., Kan, W. C., Huang, M. S., Lai, M. Y., Ueng, K. C., & Shiao, C. C. (2021). A novel procalcitonin-based score for detecting sepsis among critically ill patients. *PLoS One*, *16*(1), e0245748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245748>
- van Langevelde, P., Joop, K., van Loon, J., Frölich, M., Groeneveld, P. H., Westendorp, R. G., & van Dissel, J. T. (2000). Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. *Clin Infect Dis*, *31*(6), 1343-1348. <https://doi.org/10.1086/317480>
- van Nieuwkoop, C., Bonten, T. N., van't Wout, J. W., Kuijper, E. J., Groeneveld, G. H., Becker, M. J., Koster, T., Wattel-Louis, G. H., Delfos, N. M., Ablij, H. C., Leyten, E. M., & van Dissel, J. T.

- (2010). Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care*, 14(6), R206. <https://doi.org/10.1186/cc9328>
- Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Karamouzos, V., Karanikolas, E., Pierrakos, C., Koniari, I., & Karanikolas, M. (2021). Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*, 13(5), e15019. <https://doi.org/10.7759/cureus.15019>
- Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Lagadinou, M., Platanaki, C., Tsiotsios, K., Stavridis, E. L., Kasartzian, D. I., Pierrakos, C., & Karamouzos, V. (2021). Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25(1), 466-479. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24416
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). 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 Med*, 22(7), 707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C., Sakr, Y., & Reinhart, K. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*, 302(21), 2323-2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
- Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M., & Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 13(5), 426-435. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
- Wagenlehner, F. M., Lichtenstern, C., Rolfes, C., Mayer, K., Uhle, F., Weidner, W., & Weigand, M. A. (2013). Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol*, 20(10), 963-970. <https://doi.org/10.1111/iju.12200>
- Watanabe, Y., Oikawa, N., Hariu, M., Fuke, R., & Seki, M. (2016). Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *Int J Gen Med*, 9, 325-331. <https://doi.org/10.2147/ijgm.S115277>
- Webb, A. L., Kramer, N., Stead, T. G., Mangal, R., Lebowitz, D., Dub, L., Rosario, J., Tak, M., Reddy, S., Lee, J. R., Adams, J., Banerjee, P. R., Wallen, M., & Ganti, L. (2020). Serum Procalcitonin Level Is Associated with Positive Blood Cultures, In-hospital Mortality, and Septic Shock in Emergency Department Sepsis Patients. *Cureus*, 12(4), e7812. <https://doi.org/10.7759/cureus.7812>
- Werdan, K., Werdan, U., Schuster, & Brunkhorst, F. (2016). *Sepsis und MODS* (Vol. 5). Springer Berlin Heidelberg.
- Wiedermann, F. J., Kaneider, N., Egger, P., Tiefenthaler, W., Wiedermann, C. J., Lindner, K. H., & Schobersberger, W. (2002). Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med*, 30(5), 1112-1117. <https://doi.org/10.1097/00003246-200205000-00025>
- Wiwatcharagoses, K., & Kingnakom, A. (2016). Procalcitonin under Investigation as a Means of Detecting Severe Sepsis, Septic Shock and Bacteremia at Emergency Department, Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai*, 99 Suppl 2, S63-68.
- Wolfisberg, S., Gregoriano, C., & Schuetz, P. (2022). Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 59(1), 54-65. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1975637>
- World Health Assembly. (2017). *Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis*. Geneva: World Health Organization Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275646>
- Yan, S. T., Sun, L. C., Jia, H. B., Gao, W., Yang, J. P., & Zhang, G. Q. (2017). Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*, 35(4), 579-583. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.12.017>
- Yoon, B. R., Seol, C. H., Min, I. K., Park, M. S., Park, J. E., & Chung, K. S. (2023). Biomarker-Based Assessment Model for Detecting Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *J Pers Med*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/jpm13081195>

- Yu, H., Nie, L., Liu, A., Wu, K., Hsein, Y. C., Yen, D. W., Lee, M. G., & Lee, C. C. (2019). Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine (Baltimore)*, *98*(23), e15981. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015981>
- Yunus, I., Fasih, A., & Wang, Y. (2018). The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*, *13*(11), e0206527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206527>

7 Anhang

- Berechnung der Effektstärke nach Cohen mittels folgender Formel: $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$

Antibiotikatherapie während des Intensivaufenthalts

		PCT-Gruppe		Vergleichsgruppe		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Antibiotikatherapie	ja	123	100,0%	131	99,2%	254	99,6%
	nein	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
Carbapenem		89	72,4%	82	62,1%	171	67,1%
Oxazolidinon		80	65,0%	80	60,6%	160	62,7%
Acylaminopenicillin/beta-Laktaminhibitor		53	43,1%	74	56,1%	127	49,8%
Makrolid		41	33,3%	39	29,5%	80	31,4%
Fluorchinolon		13	10,6%	6	4,5%	19	7,5%
Glykopeptid		12	9,8%	17	12,9%	29	11,4%
Sulfonamid		12	9,8%	5	3,8%	17	6,7%
Nitroimidazol		9	7,3%	9	6,8%	18	7,1%
Cephalosporin		8	6,5%	14	10,6%	22	8,6%
Lincosamid		8	6,5%	4	3,0%	12	4,7%
Isoxazolyl-Penicillin		4	3,3%	6	4,5%	10	3,9%
Aminoglykosid		2	1,6%	2	1,5%	4	1,6%
Tetrazyklin		2	1,6%	5	3,8%	7	2,7%
Aminopenicillin		1	0,8%	4	3,0%	5	2,0%
Penicillin		1	0,8%	2	1,5%	3	1,2%
Polymyxin		1	0,8%	1	0,8%	2	0,8%
Ansamycin		1	0,8%	2	1,5%	3	1,2%
cyclisches Lipopeptid		0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
Anzahl Antibiotika insgesamt	0	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
	1	11	8,9%	19	14,4%	30	11,8%
	2	45	36,6%	48	36,4%	93	36,5%
	3	37	30,1%	37	28,0%	74	29,0%
	4	22	17,9%	13	9,8%	35	13,7%
	5	8	6,5%	12	9,1%	20	7,8%
	6	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	7	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	8	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
9	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%	

Verfügbare Labordaten an Tag 1, 3 und 7 auf ITS

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
PCT Tag 1 (ng/ml)	254	,1	552,3	54,644	91,1333
PCT Tag 3 (ng/ml)	212	,3	1046,4	48,397	101,4120
PCT Tag 7 (ng/ml)	143	,2	246,3	11,379	25,9501
CRP Tag 1 (mg/dl)	254	,20	58,70	19,0964	12,52805
CRP Tag 3 (mg/dl)	211	,9	51,0	18,676	11,7918
CRP Tag 7 (mg/dl)	141	,6	36,2	9,928	8,4067
Leukozytenzahl Tag 1	254	,10	109,37	15,3816	14,29873
Leukozytenzahl Tag 3	211	,10	120,26	15,2216	13,69958
Leukozytenzahl Tag 7	142	,10	62,84	13,3465	10,54585
PCT Tag 1 > 50 ng/ml	123	50,2	552,3	127,241	100,7643
PCT Tag 3 > 50 ng/ml	93	5,6	619,8	89,166	103,4421
PCT Tag 7 > 50 ng/ml	62	,5	142,1	19,535	25,6384

Zusätzlich erhobene Parameter zu PCT nach Gruppe

	PCT-Gruppe			Vergleichsgruppe		
	Median	Q1 ^a	Q3 ^b	Median	Q1	Q3
PCT >50 ab Tag ^c	1	1	2	.	.	.
PCT >50 Dauer ^d	2	1	3	.	.	.
PCT Maximum	95,1	69,8	165,8	8,6	6,7	12,4
PCT Max. an Tag	1	1	3	1	1	3

PCT in ng/ml

- a. 1. Quartil, 25%
- b. 2. Quartil, 75%
- c. Anstieg von PCT über 50 ng/ml an Tag x des Intensivaufenthalts
- d. Dauer von PCT über 50 ng/ml in Tagen

8 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums Rechts der Isar zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt apl. Prof. Dr. med. Tobias Lahmer für die Überlassung des Themas und für die umfassende Betreuung meiner Doktorarbeit. Seine von unerschütterlichem Optimismus begleitete wissenschaftliche Unterstützung war mir insbesondere während der Covid-Pandemie eine unersetzliche Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich danke PD Dr. Georg Lorenz für die Begleitung der Doktorarbeit als Mentor. Mein herzlicher Dank gilt außerdem Dr. rer. nat. Victoria Kehl, die mir bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit geduldige Hilfe leistete.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für ihren stetigen Rückhalt und Zuspruch. Ihre liebevolle Unterstützung hat mir das Medizinstudium und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Liebe Mira, ich danke dir von Herzen für deine Freundschaft, deine unermüdliche Hilfsbereitschaft und Unterstützung in den letzten Jahren und vor allem bei dieser Arbeit.

Für ihre Hilfe und Unterstützung bei dieser Arbeit danke ich außerdem, in alphabetischer Reihenfolge: Hildegard Basset, Lars Basset, Udo Benz, Manal Hamdi, Pia Mönninghoff, Uta Noichl, Sengül Sancak und Leonie Schorrlepp.