

M. Hochreiter¹ · T. Köhler¹ · A.-M. Schweiger² · F.S. Keck² · B. Bein³ · T. von Spiegel¹ · S. Schröder¹

¹ Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Westküstenklinikum Heide, Heide

² Medizinische Klinik, Westküstenklinikum, Heide

³ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

Antibiotikatherapie bei operativen Intensivpatienten

Prokalzitonin zur Steuerung der Therapiedauer

Die frühzeitige Differenzierung einer Sepsis von einer nichtinfektiös bedingten systemischen Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) ist therapeutisch wichtig. Während Patienten mit einem SIRS eher keine antibiotische Therapie benötigen, ist für Patienten mit einer Sepsis der rasche Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie für das Überleben entscheidend [11]. Eine unnötig lange Therapiedauer mit Antibiotika ist jedoch nicht nur kostenrelevant, sondern birgt v. a. für die Patienten ein erhöhtes Maß an Komplikationen.

Hintergrund

Trotz der scheinbar klaren Sepsisdefinitionen [1] ist eine frühe Differenzierung von SIRS und Sepsis in der klinischen Praxis nicht immer einfach und eindeutig möglich. SIRS-Kriterien wie z. B. Tachykardie und Tachypnoe sind bei Intensivpatienten schnell erfüllt. Das Vorhandensein von Fieber ist sehr unspezifisch und bei unterschiedlichsten Krankheitsbildern zu beobachten. Teilweise sind Fieber und Leukozytose selbst bei klinisch manifester Sepsis nicht vorhanden [20, 21].

Ein weiteres Problem ist der Nachweis einer Infektion für die Diagnose der Sepsis. Bossinak et al. [2] konnten in einer prospektiven Untersuchung an 300 Krankenhauspatienten mit Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) zeigen, dass bei 95% der Patienten mindestens 2 SIRS-Kriterien vorlagen, bei 71% dieser Patienten der klinische Verdacht vorlag, aber nur 44% eine mikrobiologisch nachgewiesene Infektion hatten.

Es besteht neben klinischer Erfahrung der dringende Bedarf an Biomarkern, die es frühzeitig gestatten, SIRS von einer Sepsis zu unterscheiden. Mit Prokalzitonin (PCT) scheint jetzt ein laborchemischer Marker verfügbar zu sein [4]. Erhöhte PCT-Werte können mit einer hohen Sensitivität systemische bakterielle Infektionen anzeigen. Harbarth et al. [9] und Oberhoffer et al. [20] bestätigten in ihren Untersuchungen übereinstimmend, dass mit der PCT-Bestimmung eine Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis möglich ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung von PCT zur Therapieentscheidung über eine Antibiotikatherapie beitragen kann [4, 5, 19].

Über die Dauer einer Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen gibt es in der Literatur kei-

ne gesicherten Erkenntnisse. In der klinischen Praxis werden Therapieintervalle zwischen 10 und 14 Tagen favorisiert [27]. Eine unnötig lange Antibiotikagabe ist nicht nur kostenrelevant, sondern birgt v. a. ein erhöhtes Maß an Komplikationen für die Patienten. Medikamentennebenwirkungen wie allergische Reaktion, antibiotikaassoziierte Kolitis und das Risiko von lebensbedrohlichen Infektionen mit multiresistenten Keimen sind deutlich erhöht [3, 23, 29]. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Antibiotikagebrauch und Antibiotikaresistenz ist seit Langem bekannt [8]. Die Häufigkeit von multiresistenten Erregern ist bei Patienten mit langen Antibiotikatherapien deutlich gesteigert [3]. Insbesondere haben in diesem Zusammenhang neu aufgetretene Pilzinfektionen schon bei Antibiotikatherapien über 7-Tage-Dauer, auch bei immunkompetenten Patienten, an Bedeutung gewonnen [12].

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, inwieweit die tägliche PCT-Serum-Bestimmung zur Steuerung der Antibiotikatherapiedauer bei operativen Intensivpatienten geeignet ist.

Tab. 1 Demografische und klinische Daten

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

Mittelwert ± Standardabweichung. PCT Prokalzitonin; SAPS II Simplified Acute Physiology Score II.

Tab. 2 Häufigkeit der verwendeten Antibiotika und Therapiedauer

	Kontrollgruppe	PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie	p
Antibiotikasubstanzklassen [%]			>0,05
Acylaminopenicillin + BLI	51,8	55,2	
Acylaminopenicillin + Nitroimidazol	19,6	15,5	
Carbapenem	8,8	10,4	
Aminobenzylpenicillin + BLI	5,4	6,9	
Fluorchinolon	5,4	5,2	
Cephalosporin der Gruppe 3b	5,4	3,4	
Andere	3,6	3,4	
Antibiotikatherapiedauer [Tage]	7,9±0,5	5,9±1,7	<0,001

Mittelwert ± Standardabweichung.
BLI β -Lactamaseinhibitor.

Patienten und Methoden

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrecht-Universität Kiel (A 158/05) wurden Patienten von der operativen Intensivstation des Westküstenklinikums Heide beim Vorliegen von mindestens 2 SIRS-Kriterien [1] mit dem Start einer Antibiotikatherapie bei gesichertem oder hochgradigem Verdacht auf eine bakterielle Infektion in die Untersuchung aufgenommen.

Die Patienten wurden per Losverfahren entweder der PCT-gesteuerten Gruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Für beide Gruppen wurden bei gesichertem oder hochgradigem Verdacht auf eine bakterielle Infektion Antibiotika ausgewählt, die das zu erwartende Keimspekt-

rum abdecken. In den Gruppen wurden täglich mit der morgendlichen Routineblutentnahme Bestimmungen von Interleukin- (IL-)6, C-reaktivem Protein (CRP), PCT und der Leukozytenzahl durchgeführt. Zusätzlich erfolgte die tägliche Bestimmung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores [25] als Ausdruck der Erkrankungsschwere im Verlauf.

Beim Rückgang der klinischen Zeichen und Symptome einer Infektion und einem PCT-Wert von ≤ 1 ng/ml wurde die Antibiotikatherapie in der PCT-gesteuerten Gruppe beendet. Die Antibiotikatherapie wurde auch beendet, wenn der PCT-Wert > 1 ng/ml, aber über 3 Tage auf 25–35% des Ausgangswerts gesunken war. Die Kontrollgruppe wurde mit einer standardisierten Therapiedauer von 8 Tagen mit

Antibiotika behandelt. Der behandelnde Arzt hatte jederzeit die Möglichkeit, unabhängig von den Vorgaben für die Untersuchung, die Antibiotikatherapie bei klinischer Begründung fortzusetzen bzw. anzupassen.

Die Laboranalytik des IL-6 erfolgte mit dem ACCESS® Immunoassay (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland), des CRP mit dem Vitros Chemistry System® 5,1 FF (Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, Deutschland) nach den jeweiligen Vorgaben des Herstellers. Die Leukozytenzahl wurde mit dem Sysmex Hämatologiegerät (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) bestimmt. Für die laborchemische Bestimmung von PCT wurde der Brahms PCT LIA® (B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft, Hennigsdorf, Deutschland) verwendet. Die Untersuchungen wurden nach der Empfehlung des Herstellers durchgeführt. Für die untersuchten Parameter werden vom Kliniklabor die folgenden Referenzbereiche angegeben: IL-6 < 15 pg/ml, CRP $< 0,7$ mg/dl, PCT $< 0,5$ ng/ml, Leukozyten $4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Für die Studie wurden bei allen Patienten Alter, Geschlecht und der Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II als Ausdruck für die Erkrankungsschwere bei Aufnahme in die Untersuchung sowie Diagnosen, Liegedauer auf der Intensivstation und Zeitdauer der Antibiotikatherapie erhoben. Zusätzlich wurden die verwendeten Antibiotikasubstanzklassen registriert und das Outcome untersucht.

Für die deskriptive Statistik wurde die Darstellung mithilfe des Mittelwerts und der Standardabweichung gewählt, wenn nicht anders angeführt. Die vergleichende Statistik erfolgte mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test. Nur die Verteilung von Geschlecht, Diagnosen und Antibiotikaklassen sowie klinischem Ergebnis hinsichtlich Überleben und Tod wurde mit dem χ^2 -Test geprüft. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum von Januar 2006 bis März 2007 erfüllten 110 von 395 untersuchten Patienten alle Kriterien zur Aufnahme in die Untersuchung. Bei diesen Patienten lagen mindestens 2 SIRS-

Kriterien mit dem Start einer Antibiotikatherapie bei gesichertem oder hochgradigem Verdacht auf eine bakterielle Infektion vor. Patienten mit fehlender Einwilligung in die Untersuchung, mit außerhalb der Intensivstation gestarteter Antibiotikabehandlung und mit Therapiebegrenzungen wurden von vornherein ausgeschlossen. Per Losverfahren wurden 57 Patienten der PCT-gesteuerten Gruppe und 53 der Kontrollgruppe zugeteilt.

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten und offenen Studie war die Gruppe mit der PCT-gesteuerten Antibiotikatherapiedauer mit der Kontrollgruppe hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung, Diagnosen, Erkrankungsschwere, ausgedrückt mit dem SAPS II und Outcome, vergleichbar (■ **Tab. 1**). Die Verteilung der verwendeten Antibiotikaklassen war ebenfalls vergleichbar (■ **Tab. 2**). Die Behandlungsdauer mit Antibiotika war in der PCT-gesteuerten Gruppe mit $5,9 \pm 1,7$ Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $7,9 \pm 0,5$ Tagen signifikant kürzer ($p < 0,001$) und zwar ohne nachteilige Auswirkungen auf den Behandlungserfolg (■ **Tab. 1, 2**). Dabei war in der PCT-Gruppe die Behandlungsdauer auf der Intensivstation mit $15,5 \pm 12,5$ Tagen knapp signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe mit $17,7 \pm 10,1$ Tagen ($p = 0,046$; ■ **Tab. 1**).

Der SOFA-Score als Ausdruck der Erkrankungsschwere der Intensivpatienten, die Leukozytenwerte, sowie die IL-6-, CRP- und PCT-Konzentrationen unterschieden sich zu keinem der ausgewerteten Zeitpunkte signifikant zwischen der Gruppe mit PCT-gesteuerter Antibiotikatherapie und der Kontrollgruppe mit standardisierter Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage (■ **Abb. 1, 2, 3, 4, 5**). In der Gruppe mit PCT-gesteuerter Antibiotikatherapiedauer waren die PCT-Werte ab dem vierten Tag im Vergleich zum Ausgangswert signifikant niedriger (■ **Abb. 6**).

Diskussion

Erfüllte SIRS-Kriterien als Zeichen einer systemischen Inflammation müssen nicht immer Folge einer systemischen Infektion sein, sondern können aufgrund einer allgemeinen Schädigung des menschlichen Organismus auftreten [7]. Daher ist die

Anaesthesist 2008 · 57:571–577 DOI 10.1007/s00101-008-1379-x
© Springer Medizin Verlag 2008

M. Hochreiter · T. Köhler · A.-M. Schweiger · F.S. Keck · B. Bein · T. von Spiegel · S. Schröder Antibiotikatherapie bei operativen Intensivpatienten. Prokalcitonin zur Steuerung der Therapiedauer

Zusammenfassung

Die Resistenzentwicklung infizierender Keimspesies gibt Anlass, Indikation und Applikation zur Verfügung stehender Antibiotika zu überdenken. Gerade der Einsatz hochpotenter Substanzen im Intensivbereich bedarf der adäquaten Indikationsstellung und Therapiedauer. Bislang existierte kein laborchemischer Parameter, der spezifisch eine bakterielle Infektion von viralen oder nicht-infektiösen Entzündungsreaktionen anzuzeigen vermochte. Mit Prokalcitonin (PCT) scheint nun ein solcher Parameter verfügbar zu sein. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, ob PCT zur Steuerung der Therapiedauer von Antibiotika bei operativen Intensivpatienten geeignet ist. In die Untersuchung wurden 110 Patienten einer operativen Intensivstation aufgenommen, die eine Antibiotikatherapie bei einer gesicherten Infektion oder dem hochgradigen Verdacht auf eine Infektion erhielten.

Bei 57 dieser Patienten wurde täglich nach PCT-Bestimmung im klinischen Kontext beim Rückgang allgemeiner klinischer Zeichen und Symptome der Infektion über die Fortführung der Antibiotikatherapie neu entschieden. Als Kontrollgruppe dienten 53 Patienten mit einer standardisierten Behandlungsdauer der Antibiotikatherapie über 8 Tage. Die demografischen und klinischen Daten sind in beiden Gruppen vergleichbar. Die Behandlungsdauer mit Antibiotika ist in der PCT-gesteuerten Gruppe mit $5,9 \pm 1,7$ Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $7,9 \pm 0,5$ Tagen signifikant kürzer ($p < 0,001$), ohne nachteilige Auswirkungen auf den Behandlungserfolg zu haben.

Schlüsselwörter

Sepsis · „Systemic inflammatory response syndrome“ · Prokalcitonin · Antibiotika · Therapiedauer · Intensivmedizin

Antibiotic treatment of surgical intensive care patients. Procalcitonin to guide duration of therapy

Abstract

The development of resistance by infective bacterial species is an incentive to reconsider the indications and administration of available antibiotics. Correct recognition of the indications and duration of therapy are particularly important for the use of highly potent substances in the intensive care situation. There has as yet been no clinical chemical parameter which is capable of specifically distinguishing a bacterial infection from a viral or non-infectious inflammatory reaction, but it now appears that procalcitonin (PCT) offers this possibility. The present study was intended to clarify whether PCT can be used to guide antibiotic therapy in surgical intensive care patients. A total of 110 patients in a surgical intensive care ward receiving antibiotic therapy after confirmed infection or a high grade suspicion of infection were enrolled in

this study. In 57 of these patients a new decision was reached each day as to whether the antibiotic therapy should be continued after daily PCT determination and clinical assessment. The control group consisted of 53 patients with a standardized duration of antibiotic therapy over 8 days. Demographic and clinical data were comparable in both groups. However, in the PCT group the duration of antibiotic therapy was significantly shorter compared to controls (5.9 ± 1.7 vs. 7.9 ± 0.5 days, $p < 0.001$) without unfavorable effects on clinical outcome.

Keywords

Sepsis · Systemic inflammatory response syndrome · Procalcitonin · Antibiotics · Duration of therapy · Intensive care medicine

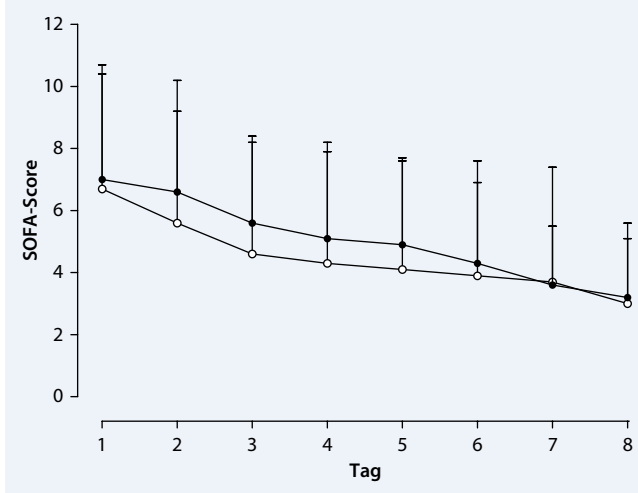


Abb. 1 ◀ Sequential Organ Failure Assessment- (SOFA-) Score (Mittelwert ± Standardabweichung). *Offene Kreise* Gruppe mit prokalzitoningesteuerter Antibiotikatherapie; *geschlossene Kreise* Kontrollgruppe mit standardisierter Antibiotikatherapie-dauer über 8 Tage

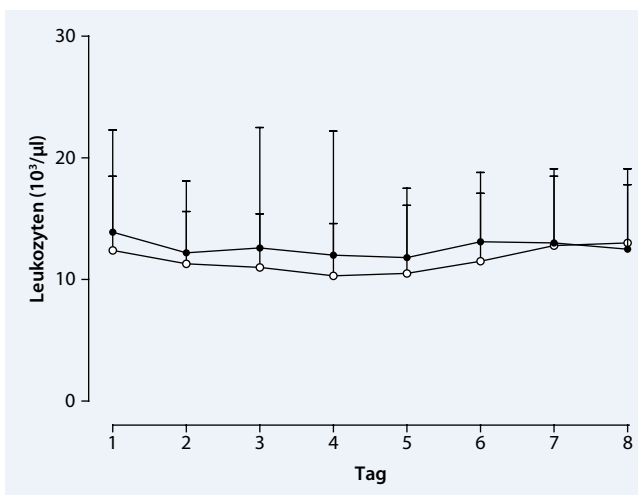


Abb. 2 ◀ Leukozytenwerte (Mittelwert ± Standardabweichung). *Offene Kreise* Gruppe mit prokalzitoningesteuerter Antibiotikatherapie; *geschlossene Kreise* Kontrollgruppe mit standardisierter Antibiotikatherapie-dauer über 8 Tage

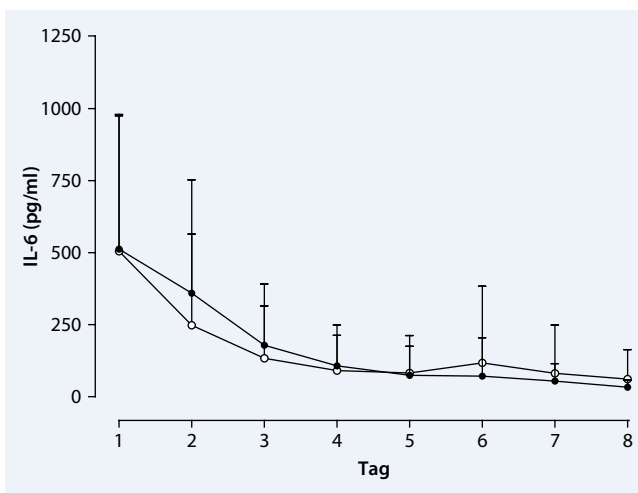


Abb. 3 ◀ Interleukin- (IL-)6-Konzentration (Mittelwert ± Standardabweichung). *Offene Kreise* Gruppe mit prokalzitoningesteuerter Antibiotikatherapie; *geschlossene Kreise* Kontrollgruppe mit standardisierter Antibiotikatherapie-dauer über 8 Tage

klinische Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis oftmals sehr schwierig. Laborchemische Marker, wie IL-6, und Akute-Phase-Proteine, wie das CRP, lassen sich nur eingeschränkt zur Infektionsdiagnose verwenden, da sie in erster Linie den Ausprägungsgrad der systemischen In-

flammation widerspiegeln und nicht beweisend für eine Infektion sind [26]. Zusätzlich weist das CRP ein Profil auf, das bei bekannter Trägheit ein ungeeigneter Parameter zur Beurteilung der Dynamik einer Inflammation ist [13]. Gleiches gilt für die Leukozytenzahl [20].

Die Sepsis ist nach wie vor die wesentlichste Ursache von Morbidität und – in ihrer schweren Verlaufsform (schwere Sepsis, septischer Schock und Multiorgan-dysfunktion) – auch der Mortalität von Intensivpatienten [6]. Die Therapie ist in der Regel am effektivsten, wenn sie ohne Zeitverzug nach den gültigen Empfehlungen begonnen wird [27]. Damit ist eine rasche und sichere Infektionsdiagnose unverzichtbar.

Harbarth et al. konnten zeigen, dass PCT-Werte zwischen Patienten mit SIRS und Sepsis in ihren unterschiedlichen Ausprägungsformen differenzieren können. Des Weiteren korrelieren sie, wie auch IL-6, mit dem Schweregrad der systemischen Inflammation [9]. In derselben Arbeit wurde auch gezeigt, dass erfolgreich therapierte Patienten ein im Verlauf sich dem Referenzwert annäherndes PCT aufwiesen und Patienten mit einem SIRS ohne Infektion in der Regel PCT-Werte <1 ng/ml hatten.

Neuere Untersuchungsergebnisse legen die Vermutung nahe, dass ein PCT-basierter Algorithmus die Dauer einer Antibiotikatherapie ohne Nachteile auf den Behandlungserfolg verkürzen kann [5, 19].

Aufgrund der Literaturdaten wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Antibiotikatherapiedauer bei Patienten einer operativen Intensivstation mithilfe der täglichen PCT-Bestimmung günstig beeinflusst und verkürzt werden kann. Zur optimalen Therapiedauer mit Antibiotika bei Sepsispatienten gibt es in der Literatur keine gesicherten Erkenntnisse. Chastre et al. [3] verglichen in einer Studie eine 8- und 15-tägige Therapie mit Antibiotika bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie und septischen Krankheitsverläufen und konnten kein unterschiedliches Ergebnis zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Behandlungserfolgs finden. Allerdings war die Rückfallrate für Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* in der Therapiegruppe mit 8 Tagen größer, wohingegen in der Patientengruppe mit 15 Therapietagen in 60% der Reinfektionen ein deutlich höherer Anteil an multiresistenten Erregern nachgewiesen wurde als in der Vergleichsgruppe. Micek et al. [18] untersuchten ebenfalls die Antibiotikatherapiedauer bei beatmungsassoziierter Pneumonie und postulierten, dass

bei klinischem Ansprechen der Antibiotikatherapie eine Therapiedauer von 7–8 Tagen ausreichend sei. Christ-Crain et al. [5], die über 300 Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie untersuchten, konnten das Antibiotikatherapieintervall mithilfe eines PCT-basierten Algorithmus von 12 auf 5 Tage reduzieren. Nobre et al. [19] verkürzten die Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit Sepsis unter Verwendung eines PCT-basierten Algorithmus ohne Nachteile für die Patienten von im Median 10 auf 6 Tage. Aufgrund dieser Studiendaten und eigener Erfahrungen bei der Bewertung von PCT-Verläufen bei operativen Intensivpatienten mit Infektionen, bei denen das PCT bei adäquater Behandlung an Tag 8 und früher innerhalb des Referenzbereichs bestimmt wurde, erschien eine maximale Therapiedauer mit Antibiotika von 8 Tagen in der Kontrollgruppe als ausreichend und sicher.

Eine Schwierigkeit in der Intensivmedizin besteht darin, frühzeitig Patienten mit SIRS und Sepsis zu differenzieren. Dies gelingt häufig erst im klinischen Verlauf und oftmals nur durch zusätzliche Untersuchung von Inflammations- und Infektionsmarkern. Trotzdem darf dieser Umstand nicht zu einem verzögerten Start der Antibiotikatherapie führen. Eine Studie aus den USA konnte an Patienten mit einer ventilatorassoziierten Pneumonie zeigen, dass die Patienten, die erst 24 h nach Diagnosestellung eine Antibiotikatherapie erhielten, eine ungefähr 7-fach höhere Mortalitätsrate aufwiesen als Patienten, die früher adäquat therapiert wurden [10]. Kumar et al. [11] zeigten in ihrer Studie, dass die Hospitalsterblichkeit von Patienten mit septischem Schock mit jeder Stunde einer verspäteten Antibiotikagabe um ca. 7% zunahm.

Die zunehmende Entstehung von Resistenzen gegenüber Standardantibiotika drängt dazu, das Handeln bezüglich Indikationsstellung und Therapiedauer regelmäßig zu überprüfen. Aktuelle Daten belegen, dass es seit Jahren eine drastisch zunehmende Resistenzentwicklung der infizierenden Keimspezies gegen Antibiotikagruppen gibt [16]. Es gibt in der Literatur Hinweise dafür, dass eine Antibiotikatherapie, die länger als 7 Tage vorgenommen wird, das Risiko von Pilzinfektionen

Abb. 4 ▶ C-reaktives Protein- (CRP-)Konzentration (Mittelwert ± Standardabweichung). Offene Kreise Gruppe mit prokalzitoningesteuerter Antibiotikatherapie; geschlossene Kreise Kontrollgruppe mit standardisierter Antibiotikatherapie über 8 Tage

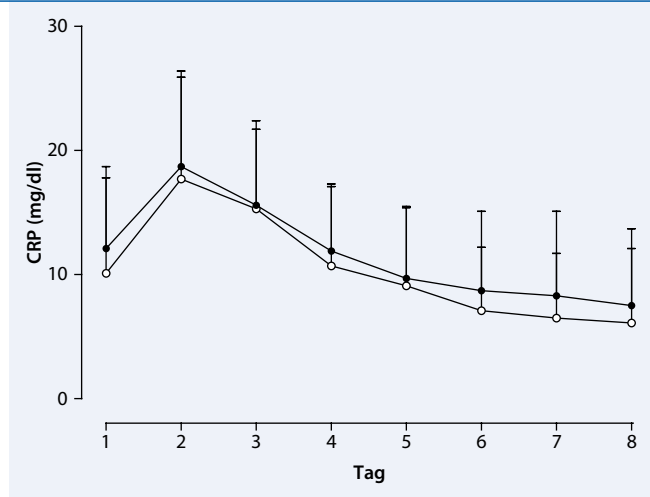
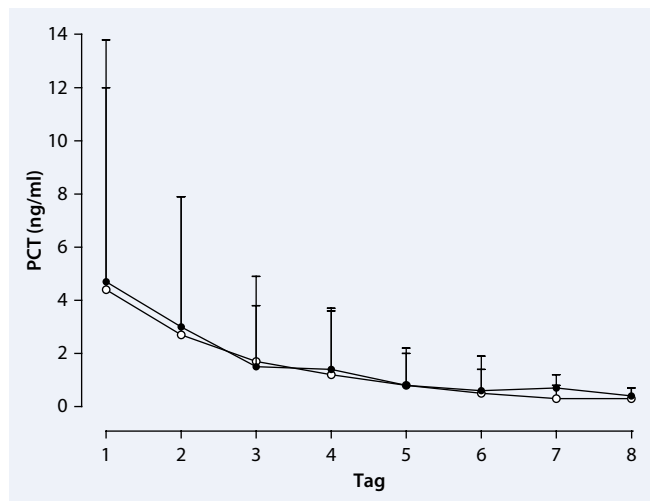


Abb. 5 ▶ Prokalzitonin- (PCT-)Konzentration (Mittelwert ± Standardabweichung). Offene Kreise Gruppe mit prokalzitoningesteuerter Antibiotikatherapie; geschlossene Kreise Kontrollgruppe mit standardisierter Antibiotikatherapie über 8 Tage



[12] und länger als 10 Tage die Resistenzentwicklung von Erregern signifikant steigert [27]. Einer der Hauptgründe für die steigende Resistenzrate ist der unkontrollierte Antibiotikaverbrauch mit zu langen Therapieintervallen auf den Intensivstationen. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Verbrauch und der Resistenz ist belegt [8, 28]. Die Resistenzbildung selber ist stark von den verwendeten Antibiotikaklassen an sich sowie dem Bakterium abhängig und dauert zwischen einem Tag und drei Jahrzehnten. Einmal aufgetretene Resistenzen sind auch nach Veränderungen des Selektionsdrucks nur langsam oder gar nicht mehr reversibel [8]. Deshalb wird postuliert, dass nicht nur die frühe Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie, sondern auch die ständige Überprüfung der Notwendigkeit einer Weiterführung der antimikrobiellen Therapie im Verlauf einen vorteilhaften Einfluss auf diese Entwicklung hat.

Singh et al. [23] untersuchten Intensivpatienten mit einer Pneumonie und konnten zeigen, dass ein Therapieabbruch nach 3 Tagen bei fehlendem Infektionsverdacht zu keiner Verschlechterung des Outcome führte. Auf diese Weise konnten Resistenzenentwicklungen reduziert werden. Dabei können PCT-basierte Algorithmen helfen, die Dauer der Antibiotikatherapie ohne nachteilige Auswirkungen auf den Behandlungserfolg zu verkürzen; dies wird durch aktuelle Arbeiten und eigene Ergebnisse gut belegt [5, 19].

Die engmaschige Verlaufsbeobachtung der Patientengruppe mit PCT-gesteuerter Antibiotikatherapie zum frühzeitigen Erkennen möglicher nachteiliger Auswirkungen einer verkürzten Therapiedauer wirkte sich zusätzlich vorteilhaft auf die Dauer der Intensivbehandlung aus. Die PCT-Gruppe hatte bei vergleichbaren demografischen und klinischen Daten eine knapp signifikant kürzere Verweildauer

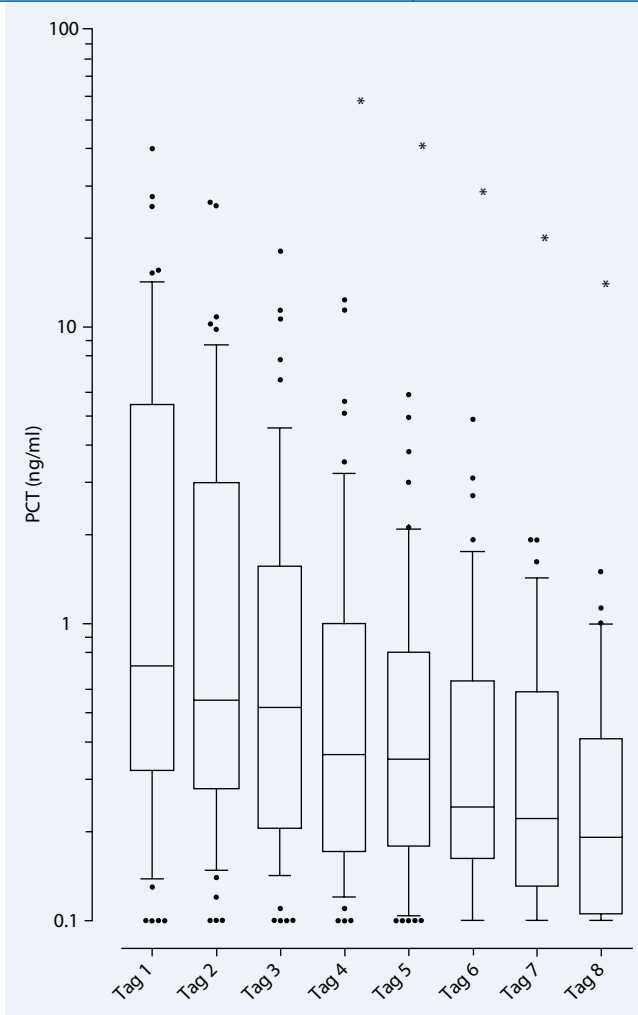


Abb. 6 In der Gruppe mit Procalcitonin (PCT) gesteuerter Antibiotikatherapiedauer sind die PCT-Werte ab dem vierten Tag im Vergleich zum Ausgangswert signifikant niedriger (Box-Plots mit unterem Quartil, Median und oberem Quartil, 0,1- und 0,9-Quantile für die Whiskerlänge und Ausreißern als Punktdarstellung)

er auf der Intensivstation als die Kontrollgruppe. In der Publikation von Nobre et al. [19] konnte unter Verwendung eines PCT-basierten Algorithmus neben der Dauer der Antibiotikatherapie auch die mittlere Liegezeit auf der Intensivstation um 2 Tage reduziert werden.

Fazit für die Praxis

Eine verspätete Diagnosestellung und eine inadäquate Antibiotikatherapie haben nachteilige Auswirkungen auf den Behandlungserfolg von Patienten mit einer Sepsis [3, 11, 12, 23, 29]. Andererseits begünstigt eine nichtangemessene und zu lange Therapie die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika [3, 8]. Die Therapiedauer richtet sich nach der Art der Infektion, den vermuteten bzw. nachgewiesenen Erregern und dem klinischen Verlauf mit Rückgang allgemeiner klinischer Zeichen und Symptome der Infektion. Die Behandlungsdauer sollte so

kurz wie möglich gehalten werden [27]. PCT-Werte im Verlauf können bei der Entscheidung über die Therapiedauer mit Antibiotika eine wichtige Hilfestellung geben. Dabei sollten die PCT-Werte nur im klinischen Kontext interpretiert werden. Dies kann zu einer verkürzten Antibiotikatherapiedauer führen und zwar mit möglicherweise vorteilhaften Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung und die Kosten in der Intensivmedizin.

Korrespondenzadresse

PD Dr. S. Schröder



Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin,
Westküstenklinikum Heide
Esmarchstraße 50, 25746 Heide
sschroeder@wkk-hei.de

Danksagung. Die Autoren danken Herrn Burkhard Horn für seine hervorragende technische Assistenz im Labor bei der Durchführung der Untersuchung und Herrn Dr. Lutz Eric Lehmann bei der Unterstützung der Anfertigung der Grafiken.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass er für die B.R.A.H.M.S. Aktiengesellschaft Vorträge gehalten hat. Alle weiteren Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864–874
2. Bossink A, Groeneveld A, Hack C, Thijs L (1999) The clinical host response to microbial infection in medical patients with fever. *Clin Infect Dis* 29: 398–407
3. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290: 2588–2598
4. Christ-Crain M, Müller B (2005) Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 135: 451–460
5. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 84–93
6. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33: 606–618
7. Engelmann L, Schuster H-P (2006) Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. *Steinkopff, Darmstadt*, S 2–10
8. Harbarth S (2007) Antibiotikatherapie – Einfluss des Antibiotikaverbrauchs auf Resistenzbildung und -selektion. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2: 130–135
9. Harbarth S, Holecikova K, Froidevaux C et al. (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 6 and interleukin 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 396–402
10. Iregui M, Ward S, Sherman G et al. (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122: 262–268
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34: 1589–1596
12. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U et al.; Fungal Infection Network of Switzerland (2004) Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 38: 311–320
13. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and c-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 3: 45–50
14. Meisner M (2000) Procalcitonin (PCT) – Ein neuer, innovativer Infektionsparameter. *Biochemische und klinische Aspekte* 3. Thieme, Stuttgart, S 16–17

15. Meisner M (2000) Procalcitonin (PCT) – Ein neuer, innovativer Infektionsparameter. Biochemische und klinische Aspekte 3. Thieme, Stuttgart, S 34
16. Meyer E, Jonas D, Schwab F et al. (2004) SARI: surveillance of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units. Correlation between antibiotic use and the emergence of resistance. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 47: 345–351
17. Micek S, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2004) A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator associated pneumonia. Chest 125: 1791–1799
18. Micek S, Heuring TJ, Hollands JM et al. (2006) Optimizing antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Pharmacotherapy 26: 204–213
19. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D et al. (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. A randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 177: 498–505
20. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S et al. (1999) Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med 37: 363–368
21. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL (2004) Body temperature alterations in the critically ill. Intensive Care Med 30: 811–816
22. Reinhart K, Martin F (2007) S2-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Sepsis. Thieme, Stuttgart, S 2–7
23. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 162: 505–511
24. Trouillet J, Chastre J, Vuagnat A et al. (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 157: 531–539
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. (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: 707–710
26. Wahl HG, Herzum I, Renze H (2003) Sepsis und Sepsismarker – Update. J Lab Med 27: 431–439
27. Welte T (2004) Antibiotikatherapie bei Sepsis. Dtsch Med Wochenschr 129: 2609–2613
28. Welte T (2006) Die nosokomiale Pneumonie. Intensivmedizin 43: 301–309
29. Yu V, Singh N (2004) Excessive antimicrobial usage cause measurable harm to patients with suspected ventilator – associated pneumonia. Intensive Care Med 30: 735–738

Forschungstipendium 2008 der Fresenius-Stiftung vergeben

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) hat auf ihrem Jahreskongress in Nürnberg an zwei junge Wissenschaftler das DGAI-Forschungstipendium der Fresenius-Stiftung vergeben. Die mit 15.000 Euro dotierte Auszeichnung teilen sich Dr. Andreas Leffler von der Klinik für Anästhesiologie der Universität Erlangen und Dr. Peter Rosenberger von der Klinik für Anaesthesiologie der Universität Tübingen.

Leffler präsentierte auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI seine Studie „Propofol aktiviert nozizeptor-spezifische Membranrezeptoren der „Transient Receptor Potential“ Familie“. An Spinalganglienzellen transgener Mäuse wies er eine Aktivierung bestimmter Membranrezeptoren durch das Anästhetikum Propofol nach, die den Injektionsschmerz unter Gabe von Propofol verursachen könnte. Aus Folgestudien werden Erkenntnisse erwartet, wie Propofol während einer Vollnarkose die Schmerzentstehung moduliert und dadurch die Entstehung postoperativer Schmerzen beeinflusst.

Rosenberger stellte die Arbeit „Netrin-1 wird unter Hypoxie durch HIF-1alpha induziert und beeinflusst die Migration Neutrophiler Granulozyten durch den A2B Adenosin Rezeptor“ vor. Seine Arbeitsgruppe hat zusammen mit Forschern der Klinik für Neurologie der Charité Berlin und Mitarbeitern des Mucosal Inflammation Program, University of Colorado, Denver, an Mäusen untersucht, wie das endogene Protein

Netrin-1 durch entzündungsbedingte Hypoxie beeinflusst wird und welcher Rezeptor die antientzündliche Wirkung von Netrin-1 auf die Leukozyten vermittelt. Sie wiesen nach, dass unter Minderversorgung mit Sauerstoff die Netrin-1 Expression induziert wird und der Adenosin 2B Rezeptor die antientzündliche Wirkung vermittelt.

Das Forschungstipendium der Fresenius-Stiftung wird jährlich von der DGAI ausgeschrieben. Zur Bewerbung zugelassen sind junge Anästhesisten bis zur Habilitation. Die eingereichten Arbeiten werden auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI vorgestellt und von einer unabhängigen Jury bewertet.

Quelle: Fresenius SE, Dr. Bernd Ebeling (Bad Homburg v. d. H.)