

Aus der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Korrelation von Procalcitonin und positiven Blutkulturen bei Intensivpatienten mit dem Verdacht auf eine Infektion

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von:

Melanie Katharina
Kalinowski

geb. am: 01.06.1992
in: Hamburg

Dekan: Prof. Dr. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. med. Matthias Gründling

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter

Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald (SR 10.0.16)

Tag der Disputation: 16.08.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung	6
1.1 Definition	6
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	12
1.4 Diagnostik.....	16
1.5 Therapie	22
2 Fragestellung	24
3 Methoden	26
3.1 Studienablauf	26
3.2 Blutkulturabnahme	28
3.3 Procalcitonin-Bestimmung.....	28
3.5 Ethikvotum.....	32
3.6 Bildung von Subgruppen/Definition der Variablen.....	32
3.7 Statistik	34
3.8 Literatur	35
3.9 Abbildungen	35
4 Ergebnisse	36
4.1 Patienten	36
4.1.1 Patientenkollektiv	36
4.1.2 Sepsisschwere.....	36
4.1.3 SOFA-Score und GCS.....	37
4.2 Blutkulturdiagnostik	42
4.2.1 Ergebnis der Blutkulturen	42
4.2.2 Erregernachweis Blutkulturen	42
4.3 Vergleich der Procalcitonin-Werte in den einzelnen Subgruppen	44
4.3.1 Procalcitonin nach Positivität	44
4.3.2 Procalcitonin nach Blutkulturergebnis.....	45
4.3.3 Vergleich der Procalcitonin-Werte in Bakteriengruppen	46
4.3.4 Vergleich der Procalcitonin-Werte nach Sepsisfokus	47
4.3.5 Vergleich der Procalcitonin-Werte in Bezug auf den Schweregrad der Sepsis	48

4.4 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse des Procalcitonins	51
4.4.1 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen	52
4.4.2 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei Ausschluss potenziell kontaminierter Blutkulturen	53
4.4.3 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von gramnegativen Blutkulturergebnissen	54
4.4.4 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von Enterobakterien in positiven Blutkulturen.....	55
4.4.5 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion des Fokus ‚Abdomen‘	56
4.4.6 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion des Fokus ‚Urosepsis‘ ...	57
4.4.7 ROC-Analyse Procalcitonin zur Unterscheidung bei potenziell kontaminierten Keimen, ob eine positive oder eine kontaminierte Blutkultur vorliegt	58
4.4.8 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion einer Sepsis	59
4.5 Sensitivität und Spezifität nach Cut-off.....	60
5 Diskussion.....	63
5.1 Ergebnisdiskussion	63
5.1.1 Kohortenbeschreibung.....	63
5.1.2 Ergebnis der Blutkulturen	65
5.1.3 Procalcitonin-Werte	67
5.2 Leitfrage und Nebenaspekte	71
5.2.1 Prädiktion von Blutkulturergebnissen durch das Procalcitonin	71
5.2.2 Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei positiven Blutkulturen mit gramnegativen Bakterien und Enterobakterien durch das Procalcitonin ...	75
5.2.3 Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei positiven Blutkulturen mit dem Fokus ‚Abdomen‘ und ‚Urosepsis‘	77
5.2.4 Prädiktion von Blutkulturergebnissen zur Unterscheidung bei potenziell kontaminierten Keimen, ob eine positive oder eine kontaminierte Blutkultur vorliegt	79
5.2.5 Prädiktion einer Sepsis durch Procalcitonin	80
5.3 Methodendiskussion und Limitationen	82
5.4 Fazit.....	85
6 Zusammenfassung	86

7 Publikation	88
8 Literaturverzeichnis	89
9 Abbildungsverzeichnis	103
10 Tabellenverzeichnis	105
11 Abkürzungsverzeichnis	106
12 Anhang.....	108
12.1 Eidesstaatliche Erklärung.....	108
12.2 Lebenslauf.....	109
12.3 Danksagung	111

1 Einleitung

Die Sepsis ist eine Erkrankung, die bereits seit Jahrhunderten bekannt ist und gefürchtet wird und die trotz moderner Medizin und intensiver Forschung eine hohe Sterblichkeit aufweist. Im Volksmund häufig als Blutvergiftung bezeichnet, ist die Sepsis nach dem heutigen Verständnis eine, durch eine Infektion ausgelöste, überschießende Immunreaktion, die zu einer lebensbedrohlichen Dysfunktion der Organe führt. Hauptverursacher sind hierbei Bakterien und in seltenen Fällen Pilze oder Viren. Die Sepsis tritt in allen medizinischen Fachdisziplinen auf und kann jeden betreffen: Menschen jeder Altersgruppe, Gesunde und chronisch Kranke.

1.1 Definition

Die Sepsis wird als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer dysregulierten, generalisierten Reaktion des Körpers auf eine Infektion definiert (1)(2)(3)(4). Um die Organdysfunktion zu klassifizieren und die Sterblichkeit einzuschätzen, wird der 2016 von einem Expertengremium erarbeitete SOFA-Score (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score) genutzt (1)(2)(3). Dieser Score basiert auf einem Punktesystem, bei dem verschiedene Organsysteme betrachtet werden und die Organeinschränkung in den Vordergrund gerückt wird. Bei stärkerer Einschränkung der Funktion wird ein höherer Score vergeben. Bei einem SOFA-Score ≥ 2 ist von einer Organeinschränkung und einer erhöhten Sterblichkeit auszugehen (1). Zusätzlich muss eine Infektion nicht nachgewiesen werden, allein der Verdacht reicht aus. Die Kriterien des septischen Schocks sind bei Vorliegen einer Sepsis, einem katecholamingestützten mittleren arteriellem Blutdruck ≥ 65 mmHg und einem Serumlactatspiegel > 2 mmol/l erfüllt.

1 Einleitung

Punktzahl nach Organdysfunktion	0	1	2	3	4
Atmung	≥ 400	< 400	< 300	< 200 mit Atemhilfe	< 100 mit Atemhilfe
Blutgerinnung	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 – 5,9	6 – 11,9	> 12
Herz-Kreislaufsystem	≥ 70	< 70	Dopamin < 5	Dopamin 5,1 - 15 Noradrenalin ≤ 0,1 Adrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Noradrenalin > 0,1 Adrenalin > 0,1
ZNS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere	< 1,2	1,2 -1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 < 500	> 5,0 < 200

Atmung:	P _a O ₂ /FiO ₂ mmHg
Blutgerinnung:	Thrombozyten in 10 ³ /μl
Leberfunktion:	Bilirubin in mg/dl
Herzkreislauffunktion:	MAP, mittlerer arterieller Druck
ZNS (Zentrales Nervensystem):	Glascow-Coma-Scale
Nierenfunktion:	Kreatinin mg/dl; Urinausscheidung

Tabelle 1: Sepsis-related organ failure assessment (SOFA), The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (1)

Zur patientennahen Sofortbeurteilung außerhalb von Intensivstationen wurde vom Expertengremium der qSOFA (quick SOFA) entwickelt. Bei Erfüllung von mindestens zwei der drei Kriterien ist ein erhöhtes Risiko für eine Sepsis vorhanden und eine umfassende Diagnostik einzuleiten (1)(2):

- Atemfrequenz > 22/min
- verändertes Bewusstsein
- systolischer Blutdruck < 100 mmHg

Der SOFA-Score an sich definiert nicht die Sepsis, sondern objektiviert die Organdysfunktion im Rahmen der Sepsis, hält an, weitere diagnostische Maßnahmen durchzuführen, und zeigt die Sterblichkeit (1)(2)(3). Neuere Studien zur Beurteilung zeigen jedoch, dass der qSOFA zwar eine hohe Spezifität zeigt, die Sensitivität jedoch gering ist (5). Die neuen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign 2021 sprechen sich gegen die alleinige Verwendung des qSOFA im Vergleich zu anderen Screening-Tools wie dem NEWS aus (6).

Das britische Royal College of Physicians entwickelte bereits 2012 den NEWS. Im Jahr 2017 erfolgte die Etablierung des NEWS 2. Dieser dient dazu, die Dringlichkeit medizinischer Maßnahmen abzuschätzen (7). Es werden die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung, der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, die Körpertemperatur und die Vigilanz berücksichtigt und Abweichungen vom Normwert je nach Schweregrad anhand eines Punktesystems beurteilt. Abhängig von der Summe der Punkte müssen bestimmte definierte Maßnahmen ergriffen werden (7).



Abbildung 1 Kriterien Sepsisscreening (Sepsisdialog)

Der NEWS zeigt eine höhere Sensitivität und Spezifität als der SOFA-Score. Des Weiteren können durch den NEWS die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und die Sterblichkeit genauer abgeschätzt werden (8)(9). Bis 2016 galten die Sepsiskriterien mit der Unterscheidung in SIRS (systemic immune response syndrome), Sepsis, schwere Sepsis und

septischer Schock (10)(11). Diese wurden neben dem SOFA-Score ebenfalls in unserer BEMIDIA-Studie erhoben.

SIRS

Im Rahmen der frühen klinischen Diagnostik im Hinblick auf eine mögliche Sepsis werden die SIRS-Kriterien herangezogen (10)(11):

- Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$)
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ / beziehungsweise $\leq 33 \text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12\,000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

Die SIRS-Kriterien können bei Sepsis-Patienten vorliegen. Ungefähr 12 % der Patienten mit Sepsis erfüllen jedoch auch keines dieser Kriterien (12). Im postoperativen Verlauf, bei Traumata und Verbrennungen kann ein nichtinfektiöses SIRS mit Erfüllung der Kriterien auftreten (11)(13).

Sepsis

Bei Erfüllung mindestens zweier SIRS-Kriterien und einer positiven Blutkultur oder Erfüllung aller SIRS-Kriterien und einer vermuteten Infektion liegt eine Sepsis vor (10)(11).

Schwere Sepsis

Die Diagnose einer schweren Sepsis wird bei einer Sepsis mit Organdysfunktion erfüllt. Dabei gilt Folgendes als Organdysfunktion (10)(11):

- Akute Enzephalopathie
- Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100\,000/\mu\text{l}$ oder Thrombozytenabfall $> 30\%$ in 24 Stunden)
- Arterielle Hypoxämie (75 mmHg unter Raumluft; $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ 250 mmHg)
- Arterielle Hypotension (SAP (systolic arterial pressure) $< 90 \text{ mmHg}$ oder MAP $< 70 \text{ mmHg}$ über mindestens eine Stunde)

- renale Dysfunktion (Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/Stunde; Anstieg des Serum-Kreatinins > 2 x über den Referenzbereich)
- metabolische Azidose

Als Ursache der Organdysfunktion müssen Vorerkrankungen und Medikamente ausgeschlossen werden (10)(14). Nach dem heutigen pathophysiologischen Verständnis und den aktuellen Kriterien besteht bereits bei einer Sepsis eine Organdysfunktion (1).

Septischer Schock

Ein septischer Schock liegt bei einer persistierenden arteriellen Hypotonie (SAP < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg oder Einsatz von Vasopressoren) über der Dauer einer Stunde vor. Der Ausschluss anderer Ursachen (Blutung, Hypovolämie) ist Voraussetzung (10)(11).

1.2 Epidemiologie

Genauere aktuelle Zahlen zur Prävalenz der Sepsis in Deutschland fehlen, da es keine einheitlichen Register gibt, wie sie bei malignen Erkrankungen üblich sind. Das deutsche Kompetenznetzwerk Sepsis (Sep Net) ermittelte Prävalenzen von 12,4 % für die Sepsis und von 11 % für die schwere Sepsis und den septischen Schock auf den Intensivstationen in Deutschland. Somit erkrankten im Jahr circa 79 000 Menschen an der Sepsis und circa 75 000 an der schweren Sepsis oder am septischen Schock (15).

Die Insep-Studie errechnete eine Punktprävalenz von 17,9 % für den 4. November 2013 für Patienten mit schwerer Sepsis oder im septischen Schock (16). Bei Betrachtung der Abrechnungsdaten von 2010 bis 2015 zeigt sich eine Sepsisinzidenz von 280 bis 370 Fällen pro 100 000 Einwohner. Somit ist die Sepsis eine sehr häufige Erkrankung (17).

Seit 2016 gibt es die Definition einer schweren Sepsis nicht mehr, da jede Sepsis mit einer Organdysfunktion einhergeht. Die schwere Sepsis zählt nun zur Sepsis (1)(18).

Die Sepsis tritt mit ähnlicher Prävalenz in anderen europäischen Ländern und weltweit auf. Rudd et al. berichten in ihrer 2020 erschienenen Studie zur weltweiten Sepsisinzidenz von jährlich 48,9 Millionen Sepsisfällen weltweit (19). Innerhalb der verschiedenen Altersgruppen fallen zwei Altersgipfel auf, die der Neugeborenen und die der Menschen über 85 Jahren. Die Sepsishäufigkeit nimmt ab dem vierzigsten Lebensjahr stetig zu. Männer erkranken 1,8-fach häufiger als Frauen (20). Die Zahl an Sepsis erkrankter Patienten steigt jedes Jahr deutschlandweit und weltweit an (19). In Deutschland ist dies mit dem demographischen Wandel in der Gesellschaft sowie der Zunahme chronisch erkrankter und immunsupprimierter Patienten vereinbar (20). Bei der Studie des SepNet traten Mortalitätsraten von etwa 20 % bei Patienten mit Sepsis und von 55 % für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf (15). Weitere Studien zeigten Sterblichkeitsraten von 30–50 % (20)(21)(22)(17). In der Insep-Studie wird von einer 5,5-fach höheren Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und Patienten im septischen Schock im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis gesprochen (16).

2018 war die Sepsis mit jährlich 75 000 verstorbenen Patienten die dritthäufigste Todesursache in deutschen Krankenhäusern (17). Im Vergleich dazu verstarben im Jahr 2018 laut dem statistischen Bundesamt 46 207 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt (23).

Patienten, die eine Sepsis überleben, leiden häufig an psychischen, kognitiven und physischen Störungen. Als Risikofaktoren gelten hierfür besonders eine lange Beatmungsdauer oder ein Nierenersatzverfahren (24). Häufig sind diese Patienten nicht in der Lage, am Berufsleben teilzunehmen (18)(25)(26)(27)(24). Yende et al berichteten in ihrer 2016 veröffentlichten Studie, dass ein Drittel der vorher gesunden Patienten nach sechs Monaten nach überlebter Sepsis in stationärer Behandlung oder pflegebedürftig war (27). Neben dem persönlichen Schicksal der Betroffenen und ihrer Angehörigen verursacht die Sepsis hohe Behandlungskosten von durchschnittlich 27.467,92 €. Damit errechnen sich jährlich Behandlungskosten, Kosten für Folgebehandlungen und volkswirtschaftliche Kosten in Milliardenhöhe (20)(28) (25).

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Jede Infektion kann die Ursache einer Sepsis sein. Besonders häufig wird eine Sepsis durch eine Pneumonie ausgelöst (21). Auch nosokomiale Infektionen verursachen vielfach eine Sepsis (16). Chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder eine Immunsuppression sind prädisponierend. Trotzdem können auch junge, gesunde Menschen erkranken (29). Die Pathophysiologie der Sepsis ist komplex und in den vergangenen Jahren konnten neue Erkenntnisse zu Teilaspekten in der Pathophysiologie gewonnen werden.

Immunreaktion

Eine Sepsis entsteht durch eine Infektion mit Erregern wie Bakterien, Viren oder Pilzen (21). Der Körper leitet daraufhin eine Abwehrreaktion ein, die physiologisch den Körper schützt. Im Falle einer Sepsis verläuft diese Reaktion überschießend und führt zu einer Organdysfunktion (30). Krankheitserreger werden beim Eindringen in den Körper vom angeborenen Immunsystem erkannt und aktivieren Immunzellen. Zu den Zellen des angeborenen Immunsystems gehören neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Monozyten und natürliche Killerzellen. Diese Zellen besitzen Rezeptoren wie den Toll like receptor 4 (TLR4), die spezifisch sich wiederholende, nicht menschliche Oberflächenmuster, sogenannte ‚Pathogen associated molecular patterns‘ (PAMPS), an Erregern erkennen (30)(31)(32).

Gut erforscht sind Lipopolysaccharide (LPS) als Bestandteil der Zellmembran gramnegativer Bakterien, die als PAMP wirken. Der TLR4-Rezeptor bindet mit den Corezeptoren CD14 und MD2 an die LPS und aktiviert die Genexpression von nuclear factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells (NF- κ B) über eine Signalkaskade (29).

NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor zur Förderung der Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1 und IL-6. Toxine oder Bestandteile nicht menschlicher DNA/RNA können ebenfalls spezifische Rezeptoren aktivieren (31).

Neben proinflammatorischen Zytokinen werden zu Beginn der Immunreaktion antiinflammatorische Zytokine ausgeschüttet (33).

Des Weiteren lösen auch ‚damage associated molecular patterns‘ (DAMPS) eine Immunreaktion aus. Diese werden nach Verletzungen oder operativen Eingriffen, bei denen Nekrosen entstehen, freigesetzt. Sie scheinen im Zusammenhang mit einer postoperativen Sepsis zu stehen (29). Zu den

DAMPs gehören beispielsweise Heat-Shock-Proteine und mitochondriale DNA der zerstörten Zelle (34).

Die intrazellulären LPS können über NOD-like-Rezeptoren zur Aktivierung eines Inflammasoms führen. Ein Inflammasom ist ein Komplex unterschiedlicher Proteine, die weitere Zytokine und Caspasen aktivieren. Caspasen führen zur Nekrose und Freisetzung von DAMPs, die dann weitere Immunreaktionen auslösen und verstärken (29)(32).

In der Pathogenese der Sepsis scheint das angeborene Immunsystem entscheidend zu sein. Jedoch werden auch Zellen des erworbenen Immunsystems, wie Makrophagen und Endothelzellen, durch antigenpräsentierende Zellen aktiviert, mit zusätzlicher Stimulation von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen (29).

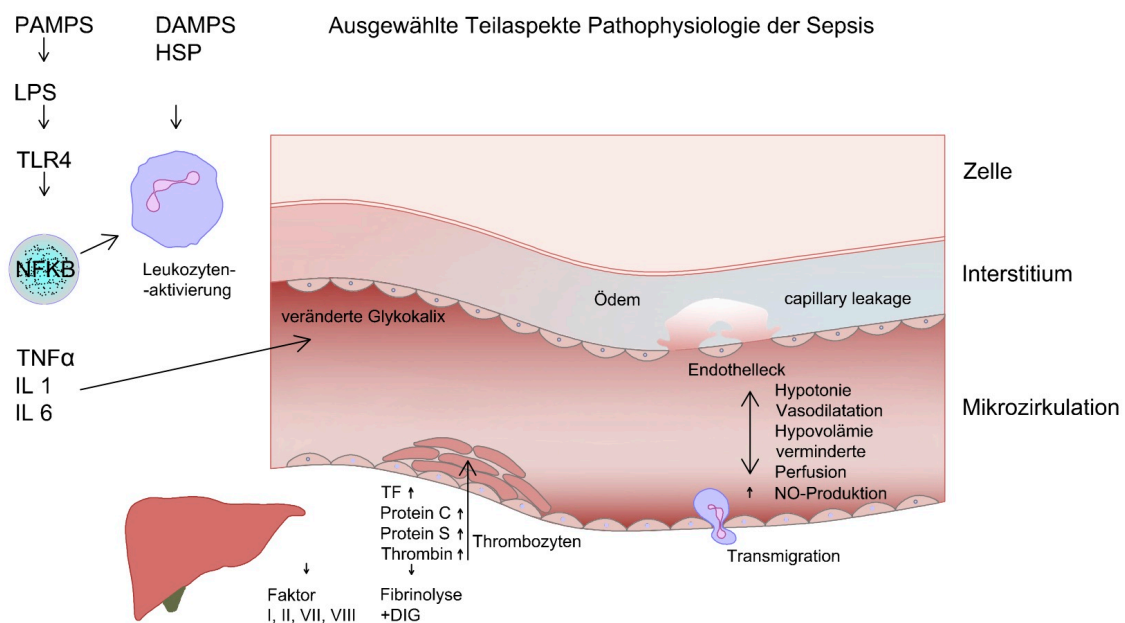


Abbildung 2 Ausgewählte Aspekte Pathophysiologie der Sepsis, eigene Abbildung modifiziert nach Sepsis and Septic Shock Harrison's Principles of Internal Medicine, 2018 (35)

Gerinnung

Neben der Rekrutierung der Zellen der Immunabwehr, beeinflussen proinflammatorische Zytokine die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber und die Blutgerinnung. Im Rahmen der Sepsis sind Tissue-Faktoren (TF) bedeutend (36)(37). Zytokine induzieren die Synthese von TF in den Endothelzellen und leiten bei Gewebeerkrankungen die Gerinnung durch die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren ein (37). Bei der Sepsis kommt es zu einer

massiven systemischen Induktion von TF durch Zytokine. Thrombin, ein Gerinnungsfaktor, der indirekt durch TF aktiviert wird, aktiviert wiederum die Proteine C und S. Diese hemmen die Blutgerinnung und fördern die Fibrinolyse. Zusätzlich aktivieren Zytokine (TNF- α) Plasmin, das Thromben auflöst. Diese Mechanismen führen zu einer überschießenden Fibrinolyse. Es folgt ein erhöhter Verbrauch von Gerinnungsfaktoren. Die Neusynthese dieser Faktoren ist häufig aufgrund der begleitenden Leberdysfunktion erheblich vermindert (36). Zytokine verändern die negativ geladene Glykokalix der Zellmembran der Endothelzellen und erleichtern die Anlagerung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren (37).

Zusammenfassend neigen Sepsis-Patienten zunächst zu einer vermehrten Blutgerinnung, im späteren Verlauf werden Mechanismen zur Thrombenauflösung induziert. Die dysregulierte Hämostase zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren kann zu einer Verbrauchskoagulopathie mit Mikrothromben und Blutungen führen.

Mikrozirkulation

Ein weiterer Nebeneffekt der veränderten Glykokalix ist die Auflockerung der Tight Junctions (Zell-Zell-Verbindungen der Endothelzellen). Diese Auflockerung der Tight Junctions ist bei lokal begrenzten Immunreaktionen wünschenswert, um den Immunzellen den Weg zum Infektionsherd zu erleichtern. Bei der Sepsis ist die Endothelintegrität systemisch gestört, sodass es zu einem massiven Austritt von Flüssigkeit („capillary leakage“) in den Extravasalraum kommt. Damit nimmt das intravasale Volumen weiter ab, die Fließeigenschaften des Blutes verändern sich, der Blutdruck nimmt ab und die Organe werden vermindert perfundiert (37)(38).

Die Hypotonie und die verminderte Perfusion führen zu einer Stase in den Kapillaren und die wenig verformbaren Erythrozyten pseudoagglutinieren (29). Die Ursachen der Hypotonie sind neben dem verminderten intravasalen Volumen, die durch Zytokine (TNF- α und C5a) verminderte Myokardkontraktilität (29)(39), sowie die Dilatation der Kapillaren. Die Dilatation der Kapillaren wird durch eine erhöhte NO-Produktion in den Endothelzellen hervorgerufen. NF κ B induziert die NO-Synthese (40). Zusätzlich schädigt das NO durch seine Nebenprodukte die Zellen, wirkt proinflammatorisch und

induziert die Bildung von TF. Auf Zellebene vermindert es die Sauerstoffverwertungsfähigkeit der Mitochondrien (29)(32). All diese beschriebenen Mechanismen führen schließlich zu Mikrozirkulationsstörungen mit Minderperfusion, Hypoxie und letztendlich über ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch zur Organdysfunktion. Im Krankheitsverlauf kommt es ebenfalls zur einer Immunsuppression. Antiinflammatorische Zytokine (IL-4, IL-13) werden sezerniert, um die Immunreaktion zu begrenzen und in T-Zellen, B-Zellen sowie dendritischen Zellen die Apoptose auszulösen. Infolgedessen werden vermindert proinflammatorische Zytokine synthetisiert. Das Ziel dieser Mechanismen ist die Begrenzung der Immunreaktion. Patienten mit Sepsis sind nicht fähig, eine ausreichende Immunantwort aufrechtzuerhalten. Der Verlust der proinflammatorischen Immunzellen kann so zu Sekundärinfektionen führen (33).

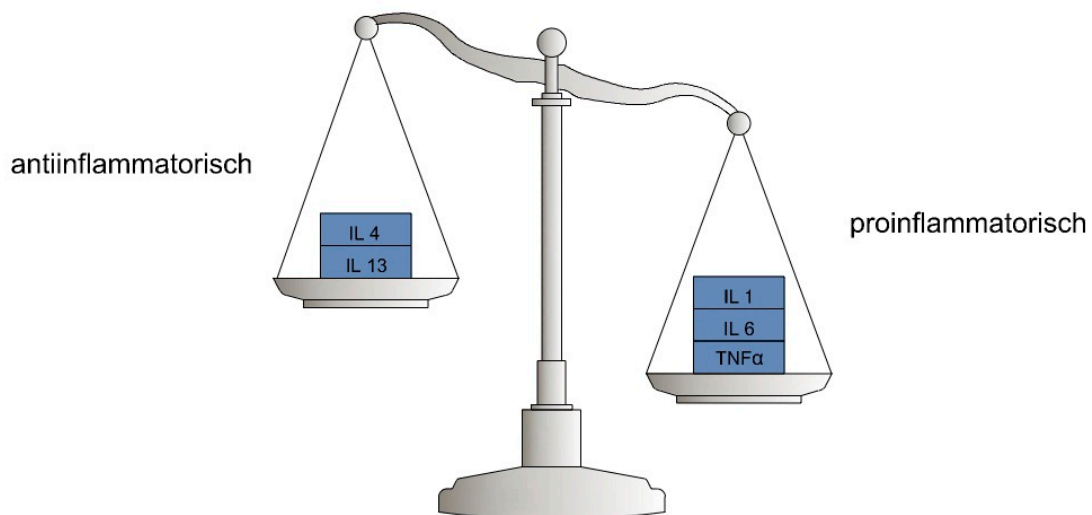


Abbildung 3 Beeinträchtigung der Homöostase der Immunantwort bei Sepsis, eigene Abbildung

Physiologisch strebt der Körper eine Balance zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Reaktionen an.

Bei Patienten mit Sepsis ist das dynamische Zusammenspiel der proinflammatorischen und der antiinflammatorischen Zytokine zur lokalen Begrenzung und zur Eliminierung der Infektion, unter Schutz des umgebenden Gewebes, gestört.

1.4 Diagnostik

Es gibt keinen alleinigen Parameter, anhand dessen die Diagnose einer Sepsis gestellt wird. Vielmehr umfasst die Diagnostik die Suche nach dem Infektionsfokus, die Feststellung der Erregerspezies und die Ermittlung der Laborparameter zur Einschätzung der Organdysfunktion. Da die Sepsissymptomatik unspezifisch sein kann, werden klinikinterne Screening-Programme von der Surviving Sepsis Campaign (SSC) und den S3-Leitlinien zur Sepsisdiagnostik und -therapie empfohlen (41)(42). Die Sepsis ist ein Notfall und muss zeitnah diagnostiziert und therapiert werden (42)(43)(44). Im klinischen Alltag ist die Diagnose aufgrund von unspezifischen Symptomen wie

- Fieber, Schüttelfrost,
- Tachykardie, Hypotonie,
- Tachypnoe und Dyspnoe,
- quantitativen Bewusstseinsstörungen,
- Hautveränderungen (Exanthem, Marmorierung, Petechien),
- Anurie und
- massivem Krankheitsgefühl teilweise schwierig (45)

Zudem sind weitere Symptome durch unterschiedliche Infektionsherde vielfältig. Zahlreiche Patienten sind in einem sehr schlechten Allgemeinzustand. Insbesondere ältere Patienten zeigen vielfach einen leicht veränderten Mentalstatus mit einem sonst unauffälligen Krankheitsverlauf. Durch Vorerkrankungen und das Alter kann das Immunsystem weniger effektiv arbeiten als im jüngeren Alter (33).

Junge, gesunde erwachsene Patienten können ebenfalls unauffällig wirken, da der Körper die Organdysfunktion zunächst kompensieren kann (46). Eine schnelle Diagnose und Therapieeinleitung ist wesentlich, da die Sterblichkeit jede Stunde ohne adäquate antiinfektive Therapie steigt (43).

In zahlreichen Studien wurden Scores entwickelt, um die Organdysfunktion zu beurteilen. Dazu gehören der bereits vorgestellte SOFA-Score und für die patientennahe Soforteinschätzung in der Notaufnahme der qSOFA-Score (1). Die Nützlichkeit und die Zuverlässigkeit sind umstritten. In den neuesten Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign wird die Nutzung des NEWS 2 empfohlen.

Mikrobiologische Diagnostik

Leitliniengerecht werden als Goldstandard für die Diagnostik des Erregers Blutkulturen genutzt. Die Abnahme erfolgt idealerweise vor Beginn einer antiinfektiven Therapie, jedoch nur, wenn der Einsatz der antiinfektiven Therapie nicht verzögert wird. Dafür werden mindestens zwei, idealerweise drei, Blutkulturflaschensets entnommen, jeweils eine aerobe und eine anaerobe Flasche. Diese Blutkulturflaschen werden bebrütet und bei Wachstum mikrobiologisch untersucht (41)(42). Das Verfahren ist zeitaufwändig. Unterschiedlichen Studien zeigen, dass 10–50 % der Blutkulturen trotz systemischer Infektion positiv sind (47)(48). Die Ursachen sind vielfältig. Die Indikationsstellung bei der Abnahme einer Blutkultur ist häufig sehr weit gefasst, da die Gefahr, eine lebensbedrohliche Infektion zu übersehen, groß ist. Zum einen gibt es eine klare Indikationsstellung wie beim Vorliegen klinischer Sepsiskriterien, einer Neutropenie und des Verdachts einer Endokarditis. Bei zahlreichen Patienten sind die klinischen Kriterien einer Sepsis jedoch nicht erfüllt, sodass häufig bei Fieber oder auffälligen Leukozytenwerten Blutkulturen abgenommen werden, ohne dass diese Parameter eine hohe Korrelation zur Positivität einer Blutkultur nachweisen. Erst im Zusammenhang mit der Anamnese und weiteren Symptomen kann eine höhere Vortestwahrscheinlichkeit erreicht werden (49)(47)(50). Einige Pathogene lassen sich schwer nachweisen oder nur langsam anzüchten, wie anaerobe Keime und Pilze. Eine bereits laufende antiinfektive Therapie, das Vorliegen mehrerer Pathogene und eventuelle Abnahmefehler wie eine Hautkontamination beeinflussen die geringe Positivität ebenfalls(51). Große Vorteile der Blutkulturen sind die Erkennung eines Keims und die Möglichkeit eines Antibiogramms, um eine gezielte antiinfektive Therapie einzuleiten, ebenso wie eine Deeskalation von einem empirischen auf ein kalkuliertes Antibiotikum. Ebenfalls wird jegliches anderes Körpermaterial, je nach vermutetem Infektionsfokus, wie ein Trachelabstrich, Liquor, Sputum, Urin oder Abstriche von Hautwunden, mikrobiologisch auf Erreger untersucht. Bei möglich septischen Patienten mit einliegenden Fremdmaterialien wie zentralen Venenkathetern (> 48 Stunden) sollte auch hier eine Blutkultur entnommen werden (41).

Fokussuche

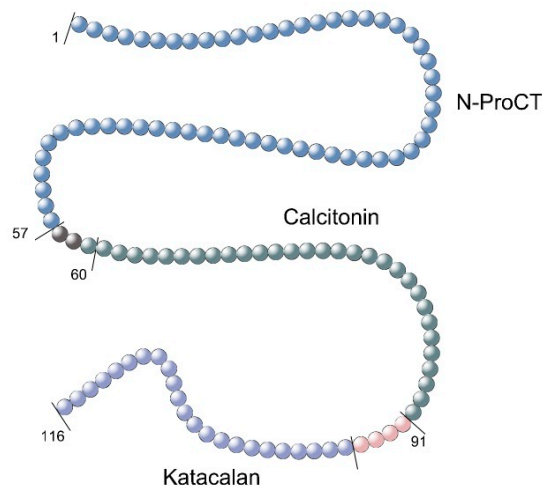
Zur Fokussuche werden bildgebende Verfahren wie die Sonografie, das Röntgen, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie durchgeführt. Die bedeutsamsten Ursachen einer Sepsis sind Infektionen von Lunge, Abdomen, Harnwegen, Wunden und Kathetern. Besonders sollte während der klinischen Untersuchung auf Fremdmaterialien geachtet werden und deren eventuelle Neuanlage sollte geprüft werden. Sonstige Entzündungszeichen und Wunden am gesamten Körper des Patienten müssen als eventueller Fokus in Betracht gezogen werden. Bei einer Pneumonie kann auch eine Bronchoskopie zur Probengewinnung erfolgen. Es sollte eine Urinkultur abgenommen werden (52).

Labor

Laborchemische Untersuchungen dienen zur Beurteilung der Organfunktion. Von zentraler Bedeutung sind die Bestimmung der Leukozytenzahl, das Differentialblutbild und die bereits erwähnte Blutkulturentnahme. Hinweisgebend auf eine Sepsis können eine Leukozytose, eine Linksverschiebung im Differentialblutbild, eine Neutropenie und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) als Entzündungsmarker sein, besonders bei klinisch unauffälligen Patienten. Das Laktat kann ein Hinweis für eine Minderperfusion mit Hypoxie der Zellen sein und ist ein Kriterium für die Diagnose des septischen Schocks. Neben den üblichen Gerinnungsparametern sollten D-Dimere und Antithrombin erhoben werden, um eine disseminierte intravasale Gerinnung früh zu erkennen. Zur Ermittlung des SOFA-Scores werden die entsprechenden Laborparameter ausgewählt (1)(44)(14). Zur schnelleren und unkomplizierteren Diagnostik werden verschiedene Biomarker erprobt. Durch diese soll zuverlässig eine Sepsis diagnostiziert werden und sie können auch zur Verlaufskontrolle dienen (53)(54).

Procalcitonin

Das Procalcitonin ist ein 116-Aminosäuren-Protein. Physiologisch wird es in den C-Zellen der Schilddrüse als Vorstufe des Calcitonins ohne hormonelle Wirkung gebildet (55)(56).



Endopeptidase Spaltung

Abbildung 4 Struktur Procalcitonin, eigene Abbildung modifiziert nach LeMoulllec et al The complete sequence of human procalcitonin, 1984 (57)

Das Calcitonin dient zur Regulation des Calciumhaushaltes und wird bei erhöhten Calcium-, Glukokortikoid- und Glukagonspiegeln sezerniert. Das Procalcitonin wird unter physiologischen Bedingungen kaum bis nicht sezerniert und ist im Blutserum gesunder Patienten mit einem Spiegel von $< 0,05\text{--}0,1$ ng/ml kaum messbar (54)(58).

Das Calcitonin und das Procalcitonin sind auf dem CALC-1-Gen des Chromosoms 11 in Schilddrüsenzellen und neuroendokrinen Zellen kodiert (59). Die Konversion wird durch Proteolyseenzyme ermöglicht. In den neuroendokrinen Zellen und im Blutplasma sind keine Enzyme bekannt, die die Konversion durchführen. Durch die veränderte Struktur ist das PCT nicht fähig, an den Calcitoninrezeptor zu binden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist kein Rezeptor bekannt, an den PCT binden kann (56)(60)(61).

Bei bakteriellen Infektionen wird vermehrt PCT gebildet. Lipopolysaccharide induzieren eine vermehrte Bildung (62) (63). Bei erhöhten $\text{TNF-}\alpha$ -, IL-1-, IL-2- und IL-6-Spiegeln ist ebenfalls ein erhöhter PCT-Spiegel messbar (59) (60) (64). Experimentell wurden in Studien nach Injektionen von Endotoxin erhöhte Spiegel nachgewiesen (65). Bei viralen Infektion dämpft Interferon γ die Induktion (61). Die genauen Mechanismen sind zum jetzigen Stand unbekannt. Bei Patienten, die systemisch auf eine Infektion reagieren, kann in zahlreichen Geweben Procalcitonin gebildet werden, insbesondere in neuroendokrinen Zellen des Darms und der Lunge (63). Die Eliminationswege für das PCT sind

unbekannt. Eventuell erfolgt der Abbau durch Proteolyse. Eine renale Ausscheidung ist eher unwahrscheinlich, da bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu nierengesunden Patienten keine unterschiedliche Eliminationsrate nachgewiesen werden konnte (66).

Die Funktionen des Procalcitonins werden diskutiert. Immunologische und vasomotorische Funktionen werden in Betracht gezogen. Das PCT scheint Einfluss auf die Ausschüttung von Zytokinen und die Induktion der Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase) zu haben (53).

In weiteren Hypothesen wird ein Zusammenhang mit dem Calciumhaushalt und analgetischen Effekten angenommen (60). Studien zeigen zudem eine positive Korrelation zwischen hohem PCT und der Sterblichkeit, sodass eine ätiologisch negative Funktion des PCT auf den Verlauf der Sepsis diskutiert wird (60).

Die Vorteile der Nutzung des PCT als Sepsismarker sind die hohe Sensitivität und Spezifität für die Sepsis und die positive Korrelation hoher PCT-Werte mit einem schweren Krankheitsverlauf beziehungsweise septischen Schock (58)(31)(56). Der frühe PCT-Anstieg (zwei Stunden nach Induktion) im Vergleich zu anderen Biomarkern ist hilfreich für eine zügige Diagnostik (31). Laborchemisch sind die hohe Biostabilität, die im Vergleich zum CRP kürzere Halbwertszeit von 24 Stunden und die vergleichsweise unkomplizierte Bestimmung vorteilhaft. Die Bestimmung im Labor ist jedoch relativ kostenintensiv (58).

Die Cut-off-Werte sind in den Publikationen unterschiedlich. Einige Autoren heben die Bedeutung von Verlaufsmessungen der PCT-Werte über mehrere Tage hervor (54).

Die meisten Autoren bedienen sich der folgenden Cut-off-Werte (55) (56):

- $< 0,5 \mu\text{g/L}$ – systemische Infektion sehr unwahrscheinlich
- $0,5\text{--}2 \mu\text{g/L}$ – systemische Infektion möglich
- $> 2 \mu\text{g/L}$ – Wahrscheinlichkeit einer Sepsis hoch

Harbarth et al. zeigten 2001 in ihrer Studie mit Intensivpatienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Infektion eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 78 % für das PCT zur Unterscheidung von Patienten mit SIRS von septischen Patienten (67). Wacker et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse eine Sensitivität von 0,77 und eine Spezifität von 0,79 für PCT Messungen zur

Diagnose einer Sepsis (68). In den S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft von 2010 wurde das Procalcitonin noch explizit zum Ausschluss oder zur Sicherung der Diagnose einer Sepsis empfohlen (69). In den neuen S3-Leitlinien zur Sepsis sowie in den internationalen Richtlinien der Surviving Sepsis Campaign hingegen werden PCT-Messungen für eine mögliche Verkürzung der antiinfektiven Therapiedauer empfohlen (42)(6).

Differentialdiagnostisch sind erhöhte PCT-Werte bei Patienten mit Polytrauma, mit Verbrennungen oder im hämorrhagischen oder kardialen Schock in Betracht zu ziehen (55). Bei Patienten mit bakteriellen Infektionen und Sepsis werden die höchsten Werte gemessen. Bei viralen und Autoimmunerkrankungen, außer bei rheumatischen Erkrankungen, sind die PCT-Werte tendenziell niedrig. Auch Neoplasien wie neuroendokrine Tumoren wie das medulläre Karzinom der Schilddrüsen und das kleinzellige Lungenkarzinom beeinflussen den PCT-Spiegel (53). Neben der Nutzung des PCT als Diagnostikmöglichkeit zeigen weitere Studien Erfolge bei der Steuerung und Deeskalation der antiinfektiven Therapie mithilfe des PCT, sodass dies in die S3-Leitlinie Sepsis aufgenommen wurde (42)(54)(63)(68)(70)(71). Die neuen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign 2021 sprechen sich inzwischen nur für eine PCT-Messung zur Steuerung der antiinfektiven Therapie aus (6).

CRP

Das C-reaktive Protein ist ein Entzündungsmarker. Es gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und wird von den Hepatozyten (Leber) freigesetzt. Es unterstützt das Immunsystem bei der Eradikation des Erregers. Der maximale Wert wird nach 24 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 48 Stunden. Das CRP ist wenig hilfreich für die zügige Diagnosestellung und die Überwachung des Entzündungsverlaufs. Der CRP-Spiegel ist auch bei leichten Infektionen und chronischen Erkrankungen erhöht, insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen. Das CRP eignet sich wenig für die Sepsisdiagnostik, da es unspezifisch ist. Bei sonstigen Infektionen kann die Bestimmung hilfreich sein (58).

1.5 Therapie

Da die Sepsis ein Notfall ist, ist eine Therapie zügig einzuleiten (6)(14)(41)(42).

Die Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign 2021 empfehlen, folgende Maßnahmen nach Sicherung der Vitalfunktionen durchzuführen (6)(14):

- Volumensubstitution mit kristalloider Infusion
 - 30 ml/kgKG innerhalb der ersten drei Stunden bei hypotonen Patienten oder Patienten im septischen Schock
- Verabreichung von Katecholaminen bei einem MAP \leq 65
 - vorzugsweise Noradrenalin
- Abnahme von Blutkulturen
 - wenn hierdurch keine Verzögerung der Gabe einer antiinfektiven Therapie erfolgt
- Verabreichung einer antiinfektiven Therapie
 - innerhalb einer Stunde bei Vorliegen eines septischen Schocks
 - innerhalb einer Stunde bei Patienten im Schock, bei denen ein septischer Schock möglich ist
 - innerhalb einer Stunde bei sicherem Vorliegen einer Sepsis
 - innerhalb von drei Stunden bei Patienten ohne Schock, bei denen eine Sepsis möglich ist

Diese Maßnahmen werden auch in der S3-Leitlinie Sepsis empfohlen (42).

Zu Beginn der Therapie wird eine empirische antiinfektive Therapie (Tarragona-Strategie) angesetzt. Im weiteren Therapieverlauf soll alle 24–48 Stunden die antiinfektive Therapie reevaluiert werden. Bei einem Keimnachweis mit einem Resistogramm wird ein kalkuliertes Antibiotikum eingesetzt und ohne Erregernachweis soll bei einer Verbesserung des klinischen Zustands des Patienten im stationären Aufenthalt ebenfalls evaluiert werden, ob eine Deeskalation möglich ist, um Medikamentennebenwirkungen und Resistenzbildungen zu vermindern (42)(72). Bei bekanntem Fokus wird eine Fokussanierung angestrebt, wie eine interventionelle Abszesspunktion, die chirurgische Sanierung von Wunden oder die Entfernung von infizierten Fremdmaterialien, zum Beispiel von Kathetern (41). Zur Kreislaufstabilisierung ist eine adäquate Volumentherapie notwendig. Teilweise sind zudem Vasopressoren, die Verabreichung von Blutprodukten wie

Erythrozytenkonzentraten, Fresh Frozen Plasma oder Thrombozytenkonzentraten notwendig (73)(72)(41). Neben der Fokustherapie und der Stabilisierung des Kreislaufs sind supportive Maßnahmen und die intensivmedizinische Überwachung des Patienten essenziell, um mögliche Organdysfunktionen zügig zu erkennen und zu therapieren. Bei Organdysfunktionen können Organersatzverfahren wie die Dialyse oder eine Beatmung notwendig werden (73). Weitere Therapiemaßnahmen beinhalten Analgesie, Sedierung, Thromboseprophylaxe, Insulintherapie bei Hyperglykämie von ≥ 180 mg/dl, eine Stressulkusprophylaxe und parenterale, gegebenenfalls enterale Ernährung des Patienten (6)(41).

2 Fragestellung

Die Sepsis ist ein Notfall, ähnlich wie ein Myokardinfarkt oder ein Apoplex. Eine schnelle Diagnosestellung ist für die weitere Prognose des Patienten entscheidend. Blutkulturen als wesentlicher Bestandteil der Diagnostik sind zeitintensiv und aufwändig. Die Positivitätsraten liegen zwischen 10–50 % (24)(48).

Weiterhin werden zu wenig Blutkulturen entnommen. Einerseits erschwert dies die Sepsisdiagnostik. Andererseits gilt die Empfehlung im Rahmen des Patient Blood Management, die Indikation zur Blutentnahme möglichst restriktiv zu stellen. Bei der Entnahme eines Blutkulturflaschensets werden etwa 60 ml entnommen. So akkumuliert die Entnahmemenge bei häufiger Entnahme. Das Procalcitonin ist in der Sepsisdiagnostik etabliert, benötigt nur wenige Milliliter EDTA-Blut und lässt sich zeitnah im Labor bestimmen.

Verschiedene Studie weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer Bakteriämie und dem Procalcitonin hin. Im Rahmen der Literaturrecherche fanden sich einige Studien zur Prädiktion von Blutkulturen oder Bakteriämie durch das PCT. Die einzelnen Studien unterscheiden sich im Hinblick auf die Patientenkohorte, häufig Notaufnahmepatienten oder auf bestimmte Erkrankungen. Des Weiteren schlossen einige Studien nur Teilaspekte ein, zum Beispiel eine PCT-Abnahme bei einer bestimmten Erkrankung, einem bestimmten Fokus oder einer bestimmten Erregerart.

Im Rahmen dieser Dissertation wird sich daher mit der Möglichkeit der Prädiktion von Blutkulturergebnissen durch das Procalcitonin bei Intensivpatienten befasst. So kann die Effektivität und die Positivitätsrate optimiert werden, sowie festgelegt werden, welche Patienten von einer Blutkulturentnahme profitieren und bei welchen Patienten sich auf eine Entnahme verzichtet werden kann.

Besonders bezugnehmend auf das Patient Blood Management ist die Entnahme nicht nötiger Blutkulturen bei kritisch kranken Patienten bedeutsam. Neben den klinischen Kriterien könnte das Procalcitonin als Parameter zur Indikationsstellung einer Blutkulturentnahme genutzt werden, mit dem Ausblick auf weitere Einsatzmöglichkeit, beispielsweise als Screening in bestimmten Patientengruppen. Ein weiterer Vorteil der effizienteren Blutkulturentnahme wäre die Einsparung von Material und Personalressourcen.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

1. Gibt es eine Korrelation zwischen Procalcitonin-Werten und positiver Blutkultur?
2. Ist eine Prädiktion des Blutkulturergebnisses durch eine Procalcitoninbestimmung möglich?
3. Gibt es bezüglich der Procalcitonin-Werte Unterschiede in den Subgruppen?
4. Welcher Cut-off sollte genutzt werden?
5. Kann durch eine vorherige Procalcitonin-Bestimmung eine erhöhte Positivität der Blutkultur erreicht werden?

3 Methoden

Die Patienten dieser Dissertation rekrutierten sich aus der prospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie BEMIDIA (bedside vs standard microbiological diagnostics, BEMIDIA ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03000049). Primäres Ziel der BEMIDIA-Studie war die Zeit bis zur Enddifferenzierung der Mikroorganismen (Resistogramm) aus positiven Blutkulturen. Ein sekundäres Ziel der BEMIDIA-Studie und Gegenstand dieser Dissertation war die Korrelation von PCT-Werten und positiven Blutkulturen. Eingeschlossen wurden alle Patienten der Intensivstation I der Universitätsmedizin Greifswald im Zeitraum vom 14.11.2016 bis zum 17.12.2017, die klinisch eine Indikation zur Entnahme von Blutkulturen boten. Die klinische Indikation zur Blutkulturentnahme war nach den Studienkriterien bei einem Verdacht auf eine Sepsis, eine schwere Sepsis und einen septischen Schock gegeben. Die Studie endete mit der Entlassung des Patienten. Die Einschlusskriterien waren neben der Indikation zur Blutkulturentnahme ein Alter von mindestens 18 Jahren und die Aufnahme als Patient der Intensivstation I (Klinik für Anästhesiologie; Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin der Universitätsmedizin Greifswald). Die Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 Jahren, ein fehlendes Einverständnis und eine primäre Therapiebeschränkung.

3.1 Studienablauf

- Blutkulturentnahme in drei Sets, 1 ml EDTA für PCT-Bestimmung
- Transfer der Blutkulturen in den Blutkulturschrank auf der Intensivstation
- Routinediagnostik der Blutkulturen und PCT-Messung

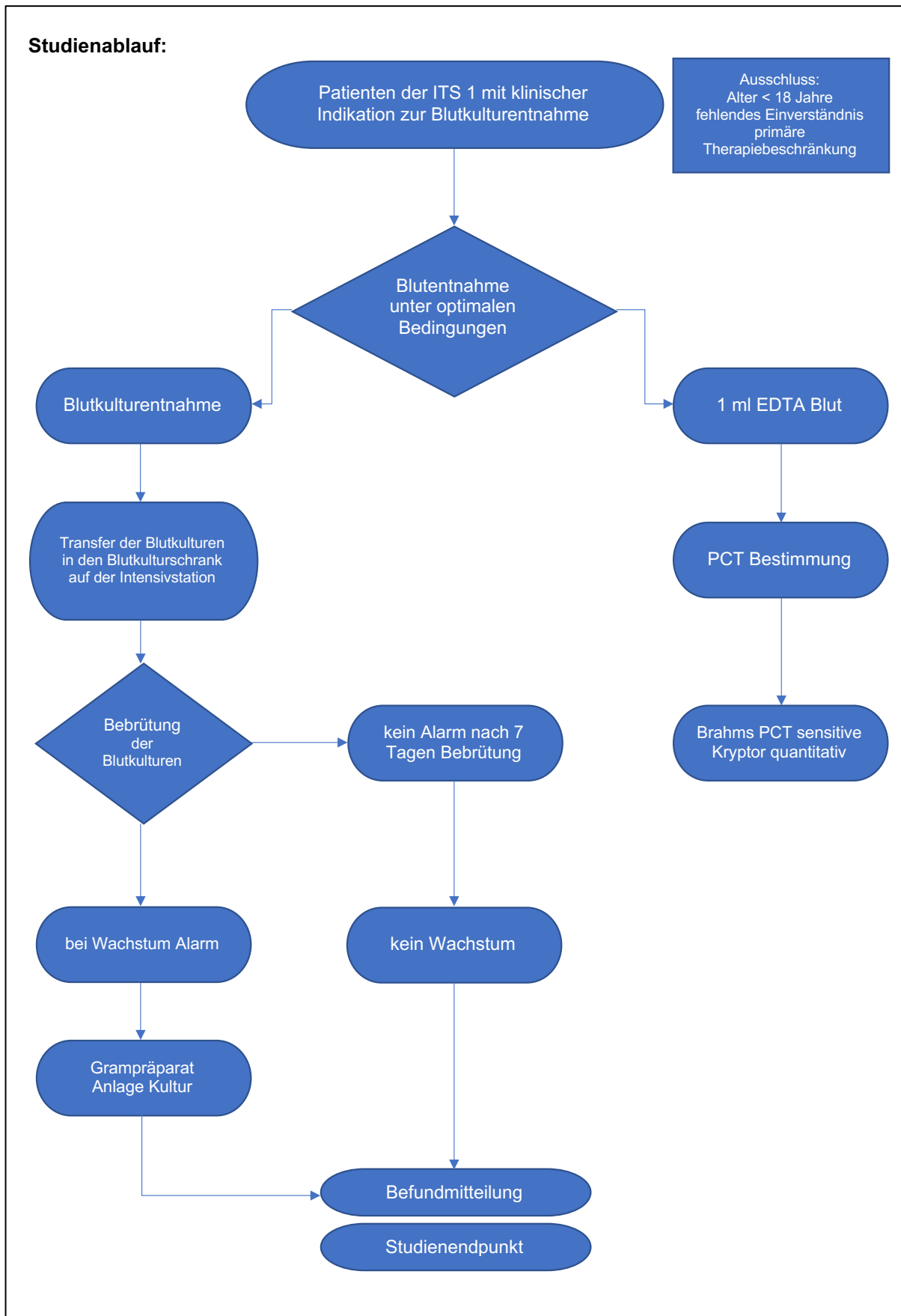


Abbildung 5 Studienablauf

3.2 Blutkulturabnahme

Die Blutkulturentnahme erfolgte nach klinischer Indikation (siehe oben). Es wurden drei Sets Blutkulturen abgenommen. Ein Set besteht aus einer aeroben und einer anaeroben Flasche BD BACTEC™ blood culture system, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA.

- Abnahme der BK unter optimalen Bedingungen (Desinfektion, Hygiene)
 - optimalerweise vor Beginn einer antiinfektiven Therapie
 - Abnahme von 3 Blutkultursets
 - Mindestmenge an Blutvolumen Erwachsene 2 × 20 ml

Der Erregernachweis in den Blutkulturen erfolgt nach der Arbeitsanweisung „Erregernachweis aus Konserven mit Blutprodukten mittels Vermehrung in Blutkulturflaschen und Anzucht“ des Friedrich Loeffler-Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsmedizin Greifswald. Die Vermehrung der Keime erfolgt in aeroben und anaeroben Blutkulturflaschen im Blutkulturautomaten (BACTEC System) der Firma BD Diagnostic Systems bei 36 °C. Die BACTEC-Diagnostik erkennt die CO₂-Freisetzung der in den Blutkulturflaschen wachsenden Mikroorganismen und signalisiert dies durch einen Alarm oder bei negativem Wachstum nach 7 Tagen Bebrütung. Nach dem Alarm werden ein Grampräparat und Kulturen (Columbia-Agar, MacConkey-Agar, Schokoladen-Agar, Schaedler-Agar, Sabouraud-Agar, CHROMagar Candida) angelegt. Alle negativen und positiven Befunde werden durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter validiert und als schriftlicher Befundbericht übermittelt. Bei positiven Befunden wird telefonisch der entsprechende Arzt informiert.

3.3 Procalcitonin-Bestimmung

Die PCT-Bestimmung erfolgte mit dem Brahms PCT sensitive Kryptor aus dem zusätzlich gewonnenen 1 ml EDTA Plasma und Rückstellproben durch die Firma Thermo Fisher Scientific (Neuendorfstr. 25, 16761 Hennigsdorf, Deutschland). Die pseudonymisierte Datenbank wurde der Firma zur Verfügung gestellt. Eine Zuordnung ist nur mit dem Pseudonymisierungsschlüssel im Studienzentrum möglich.

Das PCT wird im Brahms PCT sensitive Kryptor quantitativ mittels automatisiertem Immunfluoreszenz-Assay aus Humanserum oder

Humanplasma bestimmt. Die Messung erfolgt mittels Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE)-Technologie. Die TRACE-Technologie misst Signale mit Zeitverzögerung, die durch Immunkomplexe ausgesendet werden. Das PCT als Antigen wird sandwichartig von zwei Antikörpern am Calcitoninteil und am Katalcalcinteil gebunden. An den polyklonalen anti-Calcitonin-Antikörper Schaf ist ein Europiumion gebunden (Kryptat) und an den monoklonalen anti-Katalcalcine-Antikörper Maus ist ein modifiziertes, lichtsammelndes Algenprotein gebunden (XL 665) (74). Die Anregung des Immunkomplexes erfolgt mittels Nitrogenlaser bei 337 nm. Das ungebundene Kryptat sendet Millisekunden dauernde Fluoreszenzsignale bei 620 nm aus. Das ungebundene XL 665 sendet Fluoreszenzsignale bei 665 nm aus. Die Dauer dieser Signale liegt im Nanosekundenbereich (74). Bei Bildung des Immunkomplexes sind das Kryptat und das XL 665 räumlich aneinander angenähert. Dadurch beeinflussen sie sich gegenseitig, sodass das Signal verstärkt und die Dauer der Signalemission verlängert wird. Es wird ein Signal bei 665 nm im Mikrosekundenbereich ausgesendet. Weitere möglicherweise störende Signale werden ausgeblendet, da diese nicht nur eine andere Wellenlänge aufweisen, sondern auch von kürzerer Dauer sind. Die Messung des ungebundenen Kryptats erfolgt bei 620 nm und dient als Kontrolle (74). Folgende Referenzwerte gelten zur Diagnose einer bakteriellen Infektion/Sepsis mittels Brahms PCT sensitive Kryptor (74):

Procalcitonin in µg/L	Analyse
< 0,5	lokale Infektion möglich, systemische Infektion unwahrscheinlich
≥ 0,5 und < 2	systemische Infektion möglich
≥ 2 und < 10	systemische Infektion wahrscheinlich
≥ 10	wichtige systemische Entzündungsreaktion, fast ausschließlich durch bakterielle Sepsis

Tabelle 2 Procalcitoninwerte und Infektionswahrscheinlichkeit (74)

Störfaktoren

Die Messung kann beispielsweise durch erhöhte Bilirubinwerte ($> 20 \text{ mg/dl}$) oder niedrige Albuminwerte von (1 g/dl) beeinflusst werden. Auch Medikamente können bei hohem Serumspiegel die Messung beeinflussen.

3.4 Erhebung der Patientencharakteristika

Es wurden klinische Daten, Vitalparameter und Laborwerte anonymisiert in einer Datenbank erfasst. Die Unterscheidung zwischen einer infektionsbedingten Organdysfunktion und einer Organdysfunktion mit einer anderen Ursache, die Diagnose der Sepsis sowie die Einteilung der Sepsisschwere und der Sepsiszeitpunkte wurden im Rahmen der BEMIDIA-Studie durch Studienschwestern vorgenommen.

Die klinischen Daten und die Vitalparameter wurden durch das pflegerische und das ärztliche Personal der ist ITS I mit dem ICM, einem klinischen, papierlosen Dokumentationssystem, erhoben.

Ermittlung folgender Daten:

Alter

Geschlecht

Sepsis-Zeitpunkt

Schweregrad

Blutkulturentnahme Datum und Uhrzeit

Ergebnis der Blutkultur

Status des Patienten bei Blutkulturentnahme

Herzfrequenz (-48 Stunden, 0, +48 Stunden)

Atemfrequenz (-48 Stunden, 0, +48 Stunden)

Temperatur (-48 Stunden, 0, +48 Stunden)

Leukozyten (-48 Stunden, 0, +48 Stunden)

Statusänderung, klinische Zeichen

Infektion als SIRS-Ursache

Fokus ‚Sepsis‘

Aufnahme Krankenhaus

Todeszeitpunkt

Barcode

Bactec
PCT-Wert
Pro-ADM-Wert

Maschinelle Auslesung für den SOFA-Score:

Atmung (PaO₂/FiO₂, gegebenenfalls Beatmung)
Blutdruck (MAP, gegebenenfalls Einsatz von Noradrenalin)
Leberfunktion (Bilirubin)
Nierenfunktion (Kreatinin)

Die Glasgow Coma Scale (GCS) wurde retrospektiv aus den elektronischen Patientenakten erhoben. Es wurden ärztliche und pflegerische Dokumentationen im ICM berücksichtigt. Die GCS wurde möglichst zeitnah zur Blutkulturentnahme erhoben. Zeitliche Abweichungen waren möglich, da die klinische Untersuchung des Patienten zum Teil nicht zum gleichen Zeitpunkt erfolgte wie die Blutkulturentnahme. Bei intubierten Patienten wurde die GCS anhand des Zustands zum Zeitpunkt kurz vor der Intubation bewertet (75). Bei Vorlage eines Notarztprotokolls oder Erhebung der GCS durch ärztliches Personal in der Dokumentation wurde diese GCS gewertet.

Bewertung mittels GCS für Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen (76):

Öffnen der Augen	Punkte
Spontan	4
Bei Aufforderung	3
Bei Schmerzreiz	2
Keine Reaktion	1
Verbale Reaktion	
Orientiert und konversationsfähig	5
Desorientiert, aber konversationsfähig	4
Unzusammenhängende Wörter	3
Unverständliche Laute	2
Keine Reaktion	1
Motorische Reaktion	
Befolgt Aufforderungen	6
Reagiert gezielt auf Schmerzreize	5

Reagiert ungezielt auf Schmerzreize	4
Reagiert mit Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
Reagiert mit Streckesynergismen auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion	1

ICM

Der ICM (Integrated Care Manager) der Firma Dräger, Lübeck, ist ein klinisches, papierloses Dokumentationssystem. Es werden alle relevanten Patientendaten, Verordnungen, Berichte und pflegerischen Maßnahmen dokumentiert.

Labor

Das LAURIS Order Communication System der Firma nexus/swisslab, Berlin, ermöglicht eine Erfassung und Darstellung von Laborbefunden. Es wurde zur Datenübermittlung zwischen dem Institut für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Greifswald und der ITS 1 der Universitätsmedizin genutzt. Die Laborwerte der Patienten zur Ermittlung des SOFA-Scores wurden aus dem Programm LAURIS erhoben.

3.5 Ethikvotum

Die Genehmigung der Ethik-Kommission liegt vor. Die BEMIDIA-Studie (Registrierungsnummer BB 076/16, Beobachtungsstudie BEMIDIA (bedside vs standard microbiological diagnostics, BEMIDIA ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03000049) wird nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (Version 2008, Seoul) durchgeführt. Die Aufklärung und die Einwilligung des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers wurden eingeholt. Die Daten wurden pseudonymisiert in der Datenbank gespeichert.

3.6 Bildung von Subgruppen/Definition der Variablen

Zur Auswertung der Patienten wurden verschiedene Subgruppen definiert. Dabei wurden folgende Einteilungen vorgenommen:

 Bildung von Subgruppen

Schweregrad	keine Sepsis Sepsis schwere Sepsis septischer Schock	Infektion oder SIRS möglich, keine Erfüllung der Sepsiskriterien
Blutkulturergebnis	positiv negativ kontaminiert	Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus Staphylococcus pettenkoferi Staphylococcus saccharolyticus Staphylococcus hominis Streptokokken Propionibacterium acnes
Gramverhalten	grampositiv gramnegativ	
Erreger	Staphylokokken	Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus Staphylococcus pettenkoferi Staphylococcus saccharolyticus Staphylococcus hominis
	Enterobakterien	Escherichia coli Klebsiella spp. Serratia spp. Morganella morganii
	Enterokokken	Enterococcus faecalis Enterococcus faecium Enterococcus avium
	Clostridien Streptokokken Propionibakterien Nonfermenter	Pseudomas aeruginosa
	Bacteroides andere	Listeria monocytogenes Parabacteroides distasonis Shewanella putrefaciens
	Pilze	Saccharomyces cerevisiae Candida glabrata
Fokus	abdominell	Ileus, Peritonitis Cholezystitis

	Perforationen intraabdomineller Organe Anastomoseninsuffizienz
Pulmo	Pneumonie
Knochen und Weichteilgewebe	Phlegmone spinaler Abszess Spondylodiszitis Osteomyelitis
Urosepsis Meningitis CRBSI	Infektionen von Kathetern (ZVK, PVK)
andere unklar	

Tabelle 3 Bildung von Subgruppen und Definition der Variablen

Nach Definition des Robert Koch-Instituts wird eine Blutkultur des KNS-Erregerspektrums als kontaminiert gewertet, wenn sich ein KNS-Keim in nur einer Blutkulturflasche nachweisen lässt. Bei mehreren positiven Blutkulturflaschen wurde die Blutkulturen als richtig positiv definiert (77).

3.7 Statistik

Für die Datenerhebung wurde Excel (Microsoft Excel Version 16.33 2016 Chicago) genutzt. Die deskriptive Statistik, die Darstellung der Daten in Form von Diagrammen oder Tabellen sowie statistische Tests und Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0 Standard Grad Pack for Students, Armonk, NY: IBM Corp.) und Excel durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Daten mithilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten, Mittelwerten mit Standardabweichungen und Medianen mit Angabe der Perzentilen 25 und 75 dargestellt. Es wurden Minima und Maxima ermittelt. Die Darstellung der Procalcitonin-Werte bezüglich der Subgruppen erfolgte mit benutzerdefinierten Tabellen.

Aufgrund der breiten Streuung wurden die Procalcitonin-Werte logarithmiert, um eine Normalverteilung zu erreichen. Nach dem Shapiro-Wilk-Test und dem Kolmogorov-Smirnov-Test waren die Procalcitonin-Werte nicht normalverteilt

($p < 0,001$). Dennoch wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt, da der Test robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung ist (78). Es ergaben sich signifikante Unterschiede innerhalb der Subgruppen, sodass anschließend eine Post-hoc-Analyse nach Bonferroni durchgeführt wurde.

Zur Prüfung der Korrelation zwischen dem Procalcitonin und der positiven Blutkultur wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Damit lassen sich die Sensitivität und die Spezifität ermitteln. Mithilfe des Youden-Index wurde der optimale Cut-off zur Unterscheidung negativer und positiver Blutkulturen ermittelt. Es wurden Cut-off-Werte und Optimierungsmöglichkeiten geprüft. Weitere Analysen wurden in Subgruppen der oben genannten signifikanten Ergebnisse durchgeführt. Als Mindestanforderung wurde eine area under the curve (AUC) von 0,7 vorausgesetzt (79). Der ermittelte Cut-off für die gesamte Kohorte und weitere aus der Literatur ermittelte Cut-offs wurden zum Vergleich auf ihre Sensitivität, Spezifität, positive Likelihood Ratio, negative Likelihood Ratio, den positiv prädiktiven Wert und den negativ prädiktiven Wert untersucht. Für alle Tests und Analysen wurde ein Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt. Das Ergebnis $p < 0,001$ wurde als hochsignifikant festgelegt.

3.8 Literatur

Zur Literatursuche wurden PubMed, die Cochrane Library und Google Scholar genutzt. Zur Verwaltung der Literatur wurde das Programm Mendeley genutzt.

3.9 Abbildungen

Die Abbildungen wurden mittels AutoCAD (Autodesk Released 2017, AutoCAD 2017), sowie mittels Word (Microsoft Word Version 16.58 2019 Chicago) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 14.11.2016 bis zum 17.12.2017 wurden 500 Patienten der Intensivstation 1 mit einer klinischen Indikation zur Blutkulturentnahme in die BEMIDIA-Studie aufgenommen. Sechs Patienten wurden aufgrund fehlender Blutkulturentnahme sekundär ausgeschlossen. Zum gleichen Zeitpunkt wurde ein EDTA-Plasma-Röhrchen für die PCT-Bestimmung entnommen. Die Patienten waren im Alter von 21 bis 94 Jahren. Das mittlere Alter betrug 66,8 Jahre ($\pm 14,5$). Es fand sich eine Prädominanz männlicher Personen (63 %, 311 Patienten). Die Sterblichkeit betrug 33,6 % (166 Patienten).

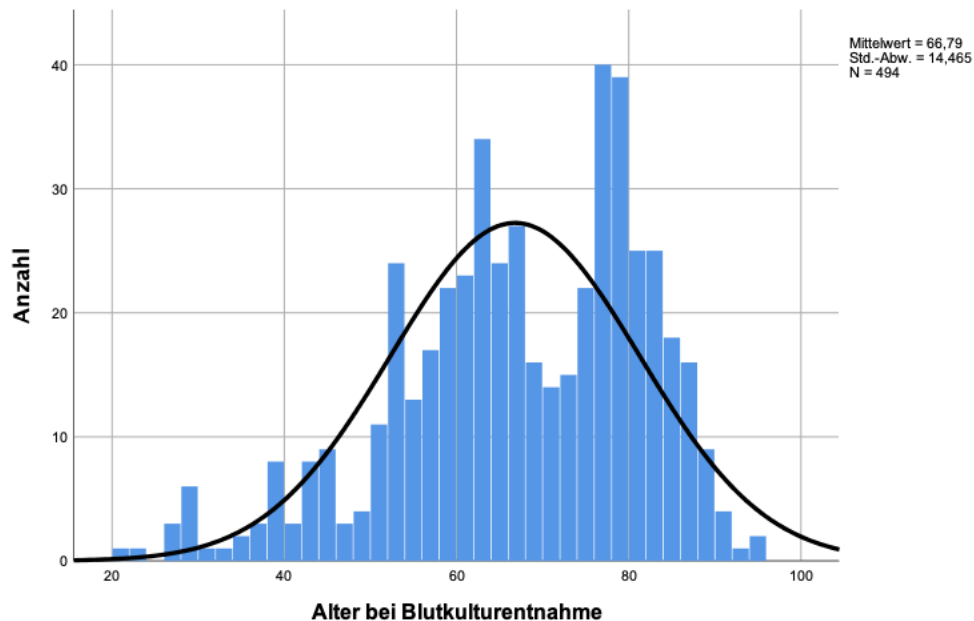


Abbildung 6 Alter zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme

4.1.2 Sepsisschwere

Die Patienten wurden in vier Kategorien aufgeteilt. Wie Abbildung 7 zeigt, erfüllten 208 Patienten (42,1 %) nicht die Sepsiskriterien. Diese wurden der Kategorie ‚keine Sepsis‘ zugeteilt, können jedoch trotzdem an einer Infektion leiden oder ein SIRS unterschiedlicher Genese haben. Von den Patienten erfüllten sieben Personen (1,4 %) die Sepsiskriterien (Sepsis), 54 Patienten (10,9 %) erfüllten die Kriterien der schweren Sepsis und 225 Patienten (45,5 %) erfüllten die Kriterien des septischen Schocks.

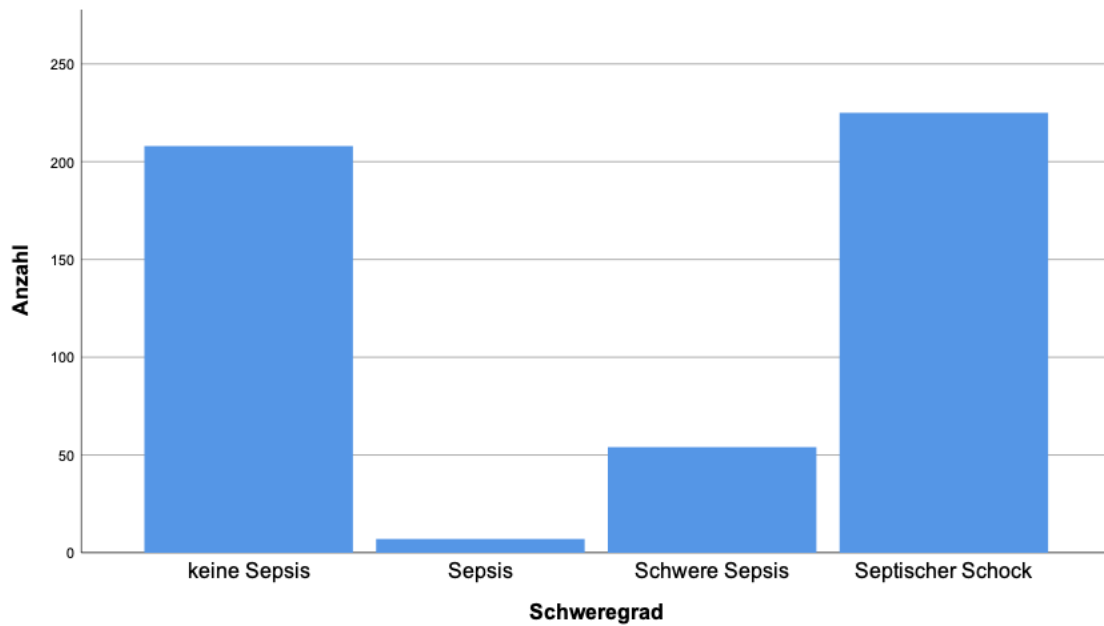


Abbildung 7 Verteilung der Sepsisschweregrade

4.1.3 SOFA-Score und GCS

Zur genaueren Beschreibung der Patienten wurde der SOFA-Score inklusive der GCS zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme erhoben.

Der GCS-Mittelwert lag bei $13,07 \pm 3,3$. Der Median lag bei 15 (IQR 25/75 13/15).

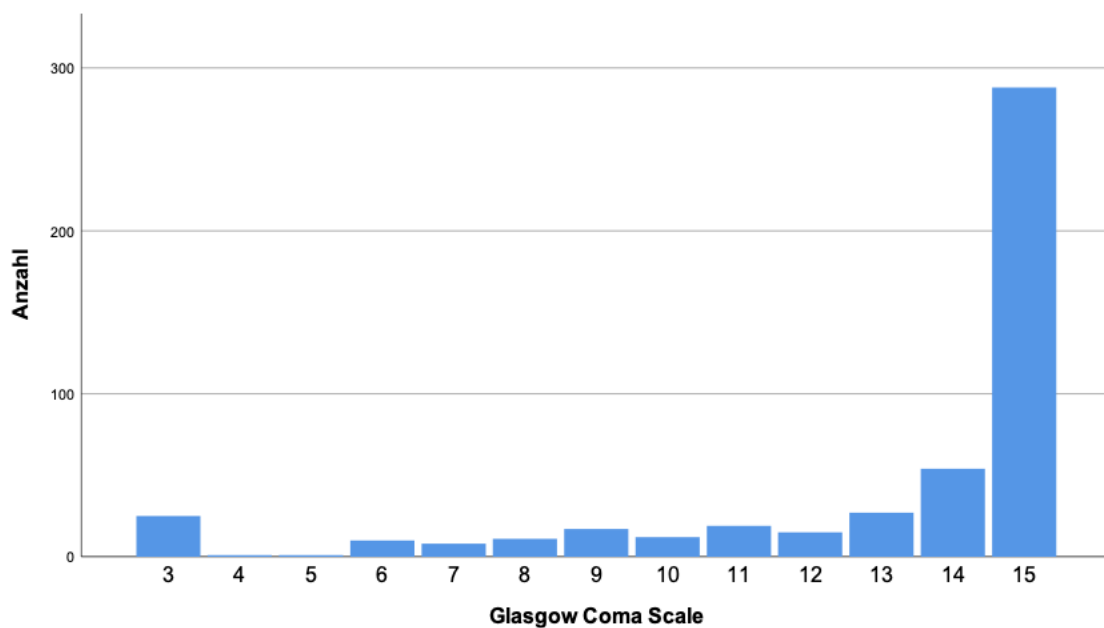


Abbildung 8 Verteilung der Glasgow Coma Scale

Der SOFA-Score wurde bei 319 Patienten erhoben. Für die restlichen Patienten lagen keine ausreichenden Daten vor. Wie in Abbildung 8 dargestellt, lag das

Minimum mit einem SOFA-Score von 0 vor und das Maximum lag mit einem SOFA-Score von 17 vor. Der Mittelwert betrug $6,93 \pm 3,3$. Der Median lag bei 7 (IQR 25/75 4/9).

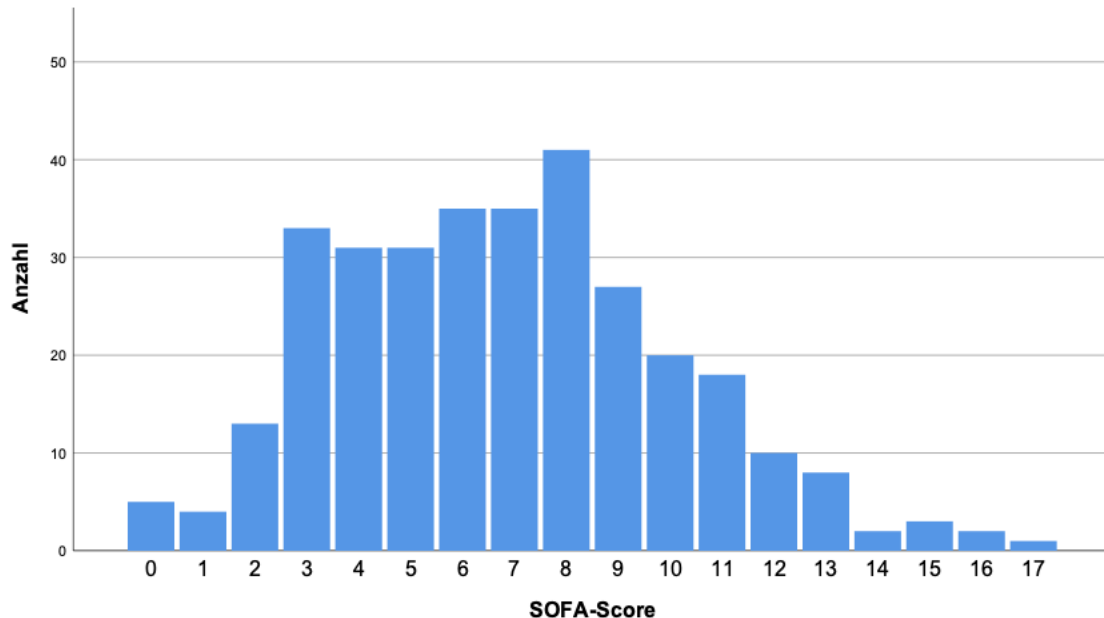


Abbildung 9 Verteilung der SOFA-Scores

Die GCS-Werte, die SOFA-Scores und die SOFA-Scores ohne Berücksichtigung des ZNS waren gemäß Shapiro-Wilk-Test und Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt ($p < 0,000$). Die GCS-Werte unterschieden sich signifikant zwischen den Sepsisschweregraden ($h^2 = 17,949$, $p < 0,000$, Kruskal-Wallis-Test) mit einem mittleren Rang von 216,85 für nicht septische Patienten ($n = 203$), 226,43 für septische Patienten ($n = 7$), 275,29 für Patienten mit schwerer Sepsis ($n = 54$) und 262,70 für Patienten mit septischem Schock ($n = 224$). Dabei unterschieden sich die durchschnittlich erreichten Werte der Gruppen ‚keine Sepsis‘ mit einer GCS von 12,5 und ‚septischer Schock‘ mit einer GCS von 13,38 hochsignifikant voneinander ($p < 0,000$). Die durchschnittlich erreichten GCS der Gruppen ‚keine Sepsis‘ mit GCS = 12,5 und ‚schwere Sepsis‘ mit GCS = 14,02 unterschieden sich ebenfalls signifikant ($p = 0,002$). Bei den SOFA-Scores gab es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede ($h^2 = 45,220$, $p < 0,000$, Kruskal-Wallis-Test) mit einem mittleren Rang von 126,99 für nicht septische Patienten ($n = 131$), 97,67 für septische Patienten ($n = 3$), 118,42 für Patienten mit schwerer Sepsis ($n = 30$) und 193,16 für Patienten mit septischem Schock ($n = 153$). Dabei unterschieden sich die

SOFA-Scores der Gruppen ‚ohne Sepsis‘ (M = 5,82) und ‚septischer Schock‘ (M = 8,19) hochsignifikant voneinander ($p < 0,000$). Die SOFA-Scores der Gruppen ‚schwere Sepsis‘ (MW = 5,63) und ‚septischer Schock‘ (MW = 8,19) unterschieden sich ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,000$). Zur besseren Darstellung ist in Abbildung 10 ein Boxplot mit der Verteilung der SOFA-Scores in Bezug auf die einzelnen Subgruppen gezeigt.

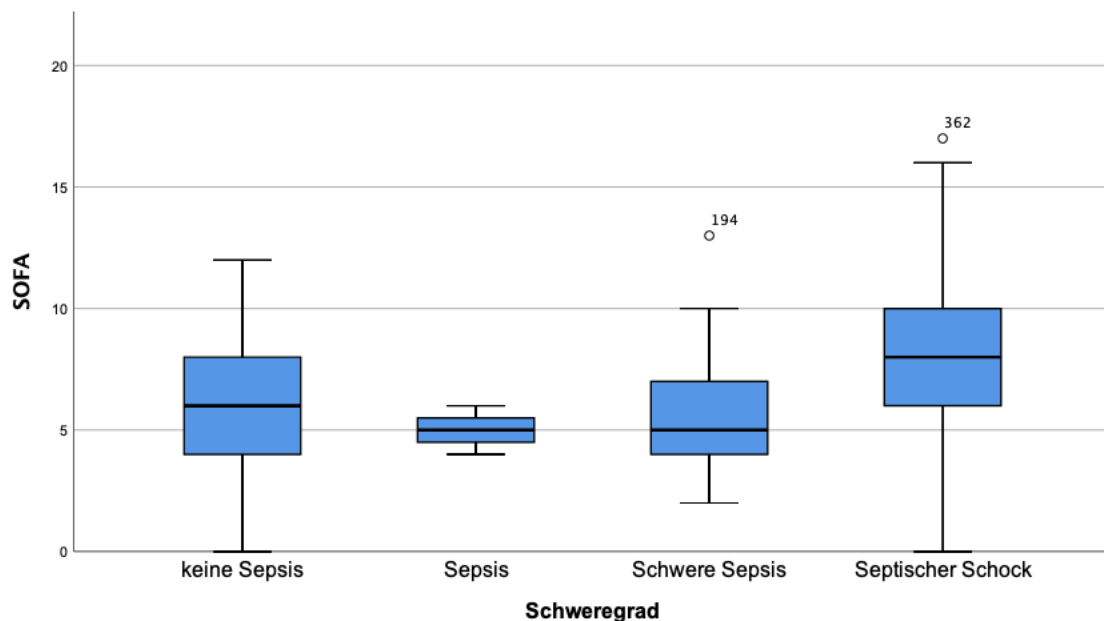


Abbildung 10 Boxplot der SOFA-Scores mit GCS nach Schweregrad

Bei den SOFA-Scores ohne Berücksichtigung der GCS (M = 5,94) gab es zwischen den Gruppen ebenfalls signifikante Unterschiede ($h^2 = 76,678$, $p < 0,000$, Kruskal-Wallis-Test) mit einem mittleren Rang von 112,11 für nicht septische Patienten ($n = 131$), 58,67 für septische Patienten ($n = 3$), 137,03 für Patienten mit schwerer Sepsis ($n = 30$) und 203,21 für Patienten mit septischem Schock ($n = 153$). Dabei unterschieden sich die SOFA-Scores der Gruppen ‚keine Sepsis‘ (M = 4,44) und ‚septischer Schock‘ (M = 7,46) hochsignifikant voneinander ($p < 0,000$). Die SOFA-Scores der Gruppen ‚schwere Sepsis‘ (M = 5,2) und ‚septischer Schock‘ (M = 7,46) unterschieden sich ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,000$). Die SOFA-Scores der Gruppen ‚Sepsis‘ (M = 3,00) und ‚septischer Schock‘ (M = 7,46) unterschieden sich signifikant ($p = 0,006$).

GCS und SOFA nach Schweregrad			
Schweregrad		GCS	SOFA
Insgesamt	N	488	314
	Mittelwert	13,07	6,93
	Median	15,00	7,00
	Maximum	15	17
	Minimum	3	0
Keine Sepsis	N	203	131
	Mittelwert	12,50	5,82
	Median	14,00	6,00
	Maximum	15	12
	Minimum	3	0
Sepsis	N	7	3
	Mittelwert	12,29	5,00
	Median	15,00	5,00
	Maximum	15	6
	Minimum	6	4
Schwere Sepsis	N	54	30
	Mittelwert	14,02	5,63
	Median	15,00	5,00
	Maximum	15	13
	Minimum	3	2
Septischer Schock	N	224	150
	Mittelwert	13,38	8,19
	Median	15,00	8,00
	Maximum	15	17
	Minimum	3	0

Tabelle 4 Deskriptive Darstellung des SOFA-Scores und der GCS in den Subgruppen ‚keine Sepsis‘, ‚Sepsis‘, ‚schwere Sepsis‘ und ‚septischer Schock‘ Vergleich der GCS und der SOFA-Scores bei den einzelnen Sepsisschweregraden

4.1.4 Sepsisfokus

Wie in Abbildung 11 ersichtlich, war die häufigste Ursache der Sepsis ein abdominaler Fokus (43,1 %). Weitere häufige Sepsisfokuse waren die Lunge (15,7 %) und Knochen-/Weichteilinfektionen (13,9 %).

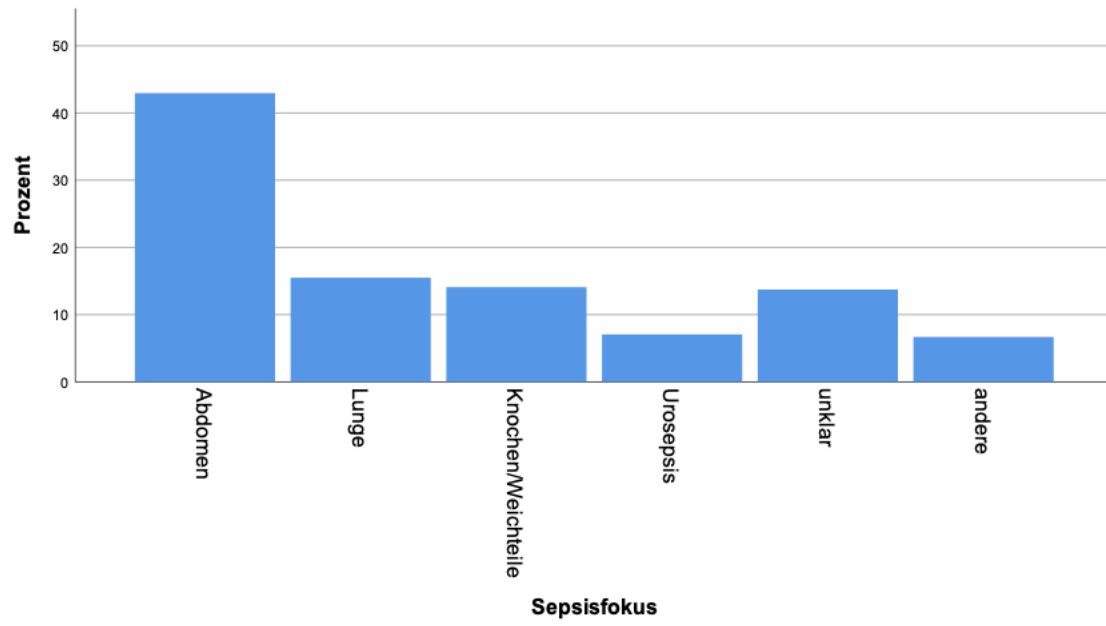


Abbildung 11 Verteilung der Sepsisfokusse

4.2 Blutkulturdiagnostik

4.2.1 Ergebnis der Blutkulturen

Nach Kultivierung der Blutkulturen waren 20,4 % (n = 101) der Blutkulturen positiv, 79,6 % (n = 393) der Blutkulturen verblieben negativ. In den 101 positiven Blutkulturen ließen sich in 13,4 % (n = 66) der Proben grampositive Bakterien, in 5,9 % (n = 29) gramnegative Bakterien und in 1,2 % (n = 6) Pilze nachweisen. Obligat anaerobe Bakterien wurden in 1,2 % (n = 6) der Blutkulturen nachgewiesen.

Bei Ausschluss kontaminierter Blutkulturen (*Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes* und weitere Koagulase-negative Staphylokokken) wurden 17,0 % der Blutkulturen (n = 84) positiv gewertet, 82,9 % (n = 410) Blutkulturen wurden als negativ bewertet, 3,4 % (n = 17) wurden als potenziell kontaminierte Blutkulturen gewertet. Als potenziell kontaminierte Blutkulturen wurden Blutkulturen mit Nachweis eines KNS-Erregers eingestuft. Weitere im Blutkulturentnahmeset erhaltene Blutkulturflaschen wurden mitanalysiert. Bei Nachweis von KNS-Erregern in nur einer Blutkulturflasche wurde die Blutkultur als kontaminiert eingestuft. Bei mehreren positiven Blutkulturflaschen wurde die Blutkultur als richtig positiv definiert (77).

4.2.2 Erregernachweis Blutkulturen

Die häufigsten Erreger waren mit 45,5 % Staphylokokken (n = 46). Dabei ließ sich der *Staphylococcus aureus* (21,8 %, n = 22) am häufigsten nachweisen. In zwei Fällen wurde die Methicillin-resistente Form (MRSA) nachgewiesen. Bei weiteren 18,8 % (n = 19) wurde das Bakterium *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Hierbei ist eine mögliche Kontamination in Betracht zu ziehen. Von diesen Blutkulturen wurden 31,6 % (n = 6) als kontaminiert gewertet. Nach der Definition des Robert Koch-Instituts wird eine Blutkultur des KNS-Erregerspektrums als kontaminiert gewertet, wenn ein KNS-Keim in nur einer Blutkulturflasche vorliegt. Bei mehreren positiven Blutkulturflaschen wurden die Blutkulturen als richtig positiv definiert (77).

Nach Einteilung der Blutkulturen in Bakteriengruppen ließen sich, wie in Tabelle 5 dargestellt, neben Staphylokokken auch Enterobakterien (23,8 %, n = 25) und Enterokokken (11,9 %, n = 12) häufig nachweisen.

Ergebnis der positiven Blutkulturen

	Häufigkeit Anzahl = n	Prozent
Staphylokokken	46	45,54
Staphylococcus aureus	22	21,78
davon Staphylococcus aureus (MRSA)	2	1,98
Staphylococcus epidermidis	19	18,81
Staphylococcus haemolyticus	1	1,0
Staphylococcus hominis	2	1,98
Staphylococcus pettenkoferi	1	1,0
Staphylococcus saccharolyticus	1	1,0
Enterobakterien	25	24,75
Escherichia coli	11	10,9
Klebsiella spp.	5	4,95
davon Klebsiella pneumoniae (3MRGN/ESBL)	1	1,0
Morganella morganii	3	2,97
Serratia spp.	2	1,98
Enterobacter spp.	3	2,97
Hafnia alvei	1	1,0
Enterokokken	12	11,88
Enterococcus faecalis	7	6,93
Enterococcus faecium	4	3,96
Enterococcus avium	1	1,0
Propionibacterium acnes	3	2,97
Clostridium spp.	2	1,98
Streptococcus spp.	2	1,98
Bacteroides ovatus	1	1,0
Listeria monocytogenes	1	1,0
Parabacteroides distasonis	1	1,0
Pseudomonas aeruginosa	1	1,0
Shewanella putrefaciens	1	1,0
Pilze	6	5,9
Candida glabrata	5	5,0
Saccharomyces cerevisiae	1	1,0
Gesamt	101	

Tabelle 5 Erregerspektrum der positiven Blutkulturen

4.3 Vergleich der Procalcitonin-Werte in den einzelnen Subgruppen

Zur Analyse der PCT-Werte wurden die Werte in verschiedenen Gruppen und Subgruppen miteinander verglichen, um signifikante Unterschiede festzustellen, und es wurde eine einfaktorielle ANOVA nach Transformierung der PCT-Werte mittels Zehnerlogarithmus durchgeführt. Anschließend wurden die Werte zurücktransformiert. Die PCT-Werte werden als Mediane und als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Zeitgleich zur Blutkulturentnahme wurden Proben zur Bestimmung der PCT-Werte gewonnen. Der für die gesamte Kohorte ermittelte Median für das PCT lag bei 0,653 µg/l (0,19–4,02).

4.3.1 Procalcitonin nach Positivität

Die Blutkulturen (n=488) wurden in positive und negative Blutkulturen eingeteilt. 100 Blutkulturen waren positiv (M = 1,49; SD = 7,84) und 388 Blutkulturen verblieben negativ (M = 0,80; SD = 6,45). Im Vergleich der Blutkulturen zeigten sich ein PCT-Median von 0,58 µg/l (0,18/3,05) bei negativen Blutkulturen und ein PCT-Median von 1,25 µg/l (0,3–6,99) bei positiven Blutkulturen. Die PCT-Werte wurden mittels Zehnerlogarithmus transformiert. Die Varianzhomogenität war gemäß Levene-Test erfüllt ($p = 0,098$). Die Ergebnisse der positiven und der negativen Blutkulturen unterschieden sich statistisch signifikant in ihren PCT-Werten, ANOVA-Test $F(1;486) = 8,567$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,017$.

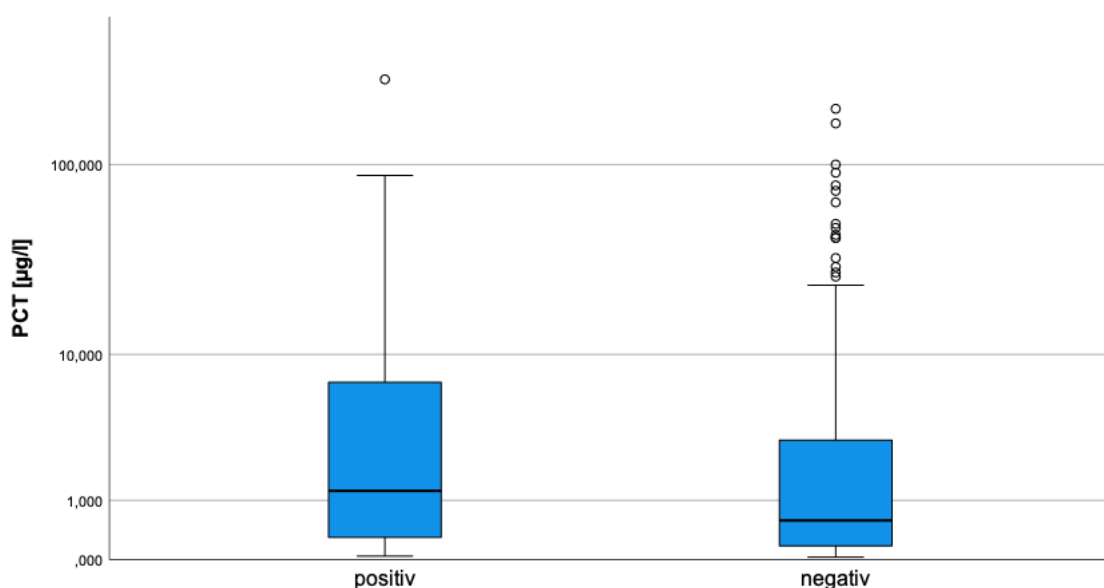


Abbildung 12: Boxplot der PCT-Mediane eingeteilt in Gruppen nach Blutkulturergebnis

4.3.2 Procalcitonin nach Blutkulturergebnis

Die Ergebnisse der Blutkulturen wurden in vier Gruppen eingeteilt und auf signifikante Unterschiede geprüft. In 29 Blutkulturen wurden gramnegative Bakterien nachgewiesen ($M = 4,98$, $SD = 5,01$). In 65 Blutkulturen wurden grampositive Bakterien nachgewiesen ($M = 0,844$, $SD = 7,86$). In sechs Blutkulturen wurden Pilze nachgewiesen ($M = 2,08$, $SD = 4,42$). Die restlichen 388 Blutkulturen ($M = 0,8$, $SD = 6,45$) verblieben negativ. Gramnegative Bakterien zeigten ein höheres PCT mit einem Median $6,17 \mu\text{g/l}$ ($2,1\text{--}13,01$) als grampositive Bakterien mit einem Median $0,5 \mu\text{g/l}$ ($0,18\text{--}3,42$). Die PCT-Werte wurden mittels Zehnerlogarithmus transformiert. Die Varianzhomogenität war gemäß Levene-Test erfüllt ($p = 0,337$). Die Ergebnisse der Blutkulturen unterschieden sich statistisch signifikant in ihren PCT-Werten, ANOVA-Test $F(3;484) = 9,020$, $p < 0,000$, $\eta^2 = 0,053$).

Die Bonferroni-Post-hoc-Analyse zeigte statistisch signifikante PCT-Unterschiede ($p > 0,000$) zwischen den Gruppen der negativen, der grampositiven und der gramnegativen Blutkulturen. Positive Blutkulturen mit dem Nachweis gramnegativer Bakterien zeigten im Vergleich zu negativen Blutkulturen signifikant ($p > 0,000$) höhere PCT-Werte ($6,25$; KI = $2,4$; $16,24$). Zudem erreichten die positiven Blutkulturen gramnegativer Bakterien im Vergleich zu positiven Blutkulturen mit grampositiven Bakterien signifikant höhere PCT-Werte ($5,90$; KI = $1,95$; $17,89$).

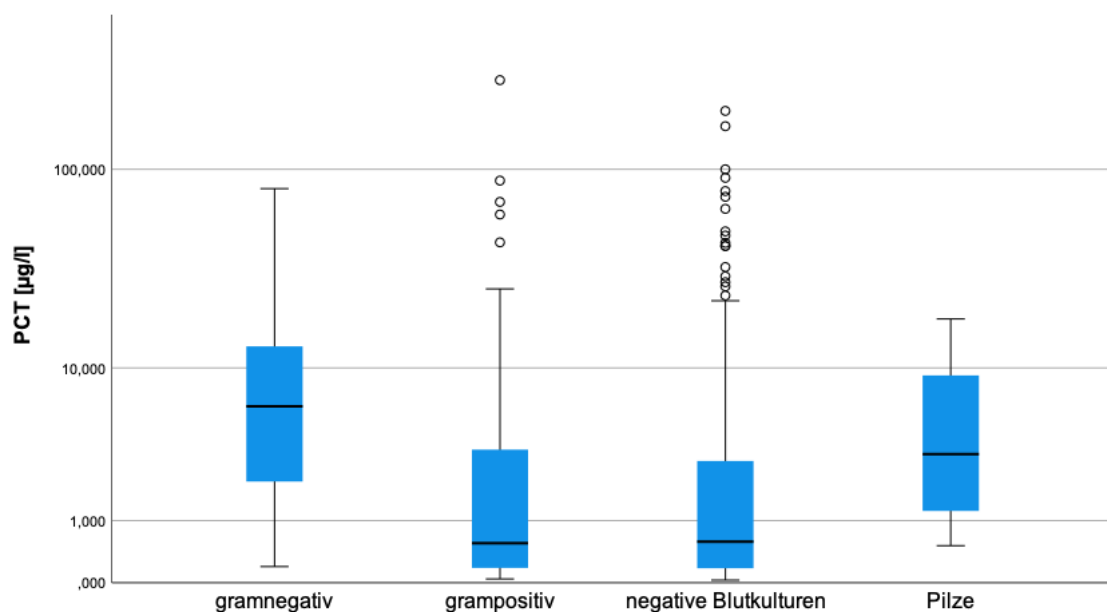


Abbildung 13 Boxplot der PCT-Mediane eingeteilt in Gruppen nach gramnegativ, grampositiv, negative Blutkulturen und Pilze.

4.3.3 Vergleich der Procalcitonin-Werte in Bakteriengruppen

Da sich die signifikanten Ergebnisse der Blutkulturen insbesondere bei gramnegativen Bakterien ergaben, wurden einzelne Bakteriengruppen hinsichtlich ihres PCT geprüft. In 25 Blutkulturen wurden gramnegative Enterobakterien (M = 5,94, SD = 4,36) nachgewiesen.

Bei den grampositiven Bakterien wurden Enterokokken in elf Blutkulturen nachgewiesen (M = 1,80, SD = 7,20). In 48 Blutkulturen wurden unterschiedliche Staphylokokken nachgewiesen (M = 0,74, SD = 7,64). In weiteren zehn Blutkulturen wurden andere Bakterien nachgewiesen (M = 0,93, SD = 10,18). In sechs Blutkulturen wurden Pilze nachgewiesen (M = 2,08, SD = 4,42). Die restlichen 388 Blutkulturen (M = 0,8, SD = 6,45) verblieben negativ. Bei Betrachtung der einzelnen Bakterien erreichten Bakterien der Gruppe ‚Clostridium spp.‘ (n = 2) einen PCT-Median von 30,10 µg/l (0,18–60,03). Ebenfalls hohe PCT-Werte wurden bei Infektionen mit Enterobakterien (n = 25) nachgewiesen: 6,94 µg/l (2,88–13,10). Die niedrigsten PCT-Werte innerhalb des Erregerspektrums lagen bei den Propionibakterien (n = 3) mit 0,09 µg/l (0,09–1,59) und bei Koagulase-negativen Staphylokokken (n = 24) mit 0,21 µg/l (0,9–0,93) vor. Im Vergleich lagen diese Mediane unterhalb des Medians der negativen Blutkulturen (n = 388) 0,58 µg/l (0,18–3,05). Die PCT-Werte wurden mittels Zehnerlogarithmus transformiert. Die Varianzhomogenität war gemäß Levene-Test erfüllt (p = 0,296). Die Ergebnisse der Blutkulturen unterschieden sich statistisch signifikant in ihren PCT-Werten, ANOVA-Test $F(5;482) = 6,053$; $p < 0,000$; $\eta^2 = 0,059$). Die Bonferroni-Post-hoc-Analyse zeigte statistisch signifikante PCT-Unterschiede ($p > 0,000$) zwischen den Gruppen ‚negative Blutkulturen‘, ‚Enterobakterien‘ und ‚Staphylokokken‘. Die PCT-Werte von Enterobakterien lagen höher ($p > 0,000$) als bei negativen Blutkulturen (7,44; KI = 2,38–23,24). Ebenso lagen höhere PCT-Werte bei Enterobakterien ($p > 0,000$) als bei Staphylokokken (8,06; KI = 2,07–31,46) vor.

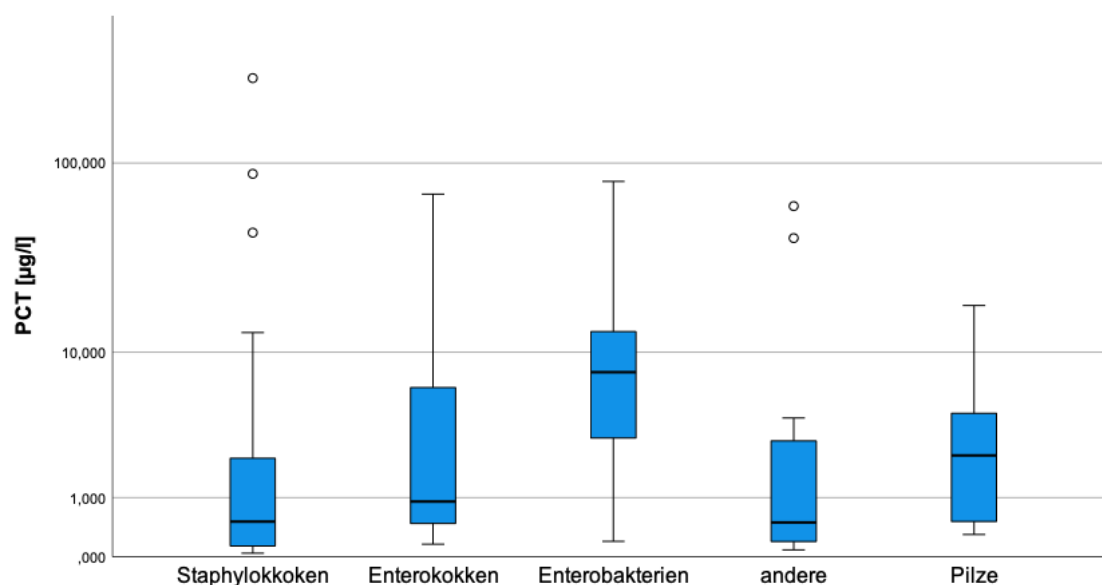


Abbildung 14 Boxplot der PCT-Werte ausgewählter Bakteriengruppen.

4.3.4 Vergleich der Procalcitonin-Werte nach Sepsisfokus

Zur Analyse der PCT-Werte in Bezug auf den Fokus der Sepsis wurden die Patienten nach ihrem Fokus eingeteilt. Bei 121 Patienten wurde der Sepsisfokus ‚Abdomen‘ nachgewiesen ($M = 2,98$, $SD = 5,48$). Die Lunge hatten 44 Patienten als Fokus ($M = 0,90$, $SD = 5,32$). Bei 39 Patienten wurden Infektionen der Knochen und der Weichteile als Sepsisfokus diagnostiziert ($M = 1,43$, $SD = 4,39$). Eine Urosepsis lag bei 21 Patienten ($M = 3,83$, $SD = 6,21$) vor. 18 Patienten hatten andere Sepsisfokuse ($M = 1,47$, $SD = 8,53$). Bei 38 Patienten konnte kein ursächlicher Fokus gefunden werden ($M = 1,96$, $SD = 5,54$). Bei Betrachtung der PCT-Werte bezüglich der Sepsisfokuse wurden die höchsten Werte mit $12,86 \mu\text{g/l}$ ($6,21\text{--}272,51$) bei der Endokarditis und $5,55 \mu\text{g/l}$ ($1,4\text{--}13,18$) bei der Urosepsis erreicht. Der maximale PCT-Wert $272,51$ wurde ebenfalls bei der Endokarditis nachgewiesen. Die niedrigsten PCT-Mediane erreichten der Fokus ‚Enzephalitis‘ mit $0,17 \mu\text{g/l}$ ($0,17$), der Fokus ‚Lunge‘ mit $0,62 \mu\text{g/l}$ ($0,2\text{--}3,67$) und die CRBSI mit $0,82 \mu\text{g/l}$ ($0,38\text{--}6,28$). Die PCT-Werte wurden mittels Zehnerlogarithmus transformiert. Die Varianzhomogenität war gemäß Levene-Test erfüllt ($p = 0,089$). Die Sepsisfokuse unterschieden sich statistisch signifikant in ihren PCT-Werten, ANOVA-Test $F(6,481) = 31,247$; $p < 0,000$; $\eta^2 = 0,280$). Die Bonferroni-Post-hoc-Analyse zeigte statistisch hochsignifikante PCT-Unterschiede ($p > 0,000$)

zwischen den Gruppen ‚Abdomen‘, ‚Knochen‘, ‚Urosepsis‘ und ‚unklarer Fokus‘. Die PCT-Werte bei Patienten mit dem Fokus ‚Abdomen‘ (9,94; KI = 5,61–17,62), ‚Knochen/Weichteile‘ (4,76; KI = 1,99–11,39), und ‚Urosepsis‘ (2,77; KI = 4,06–40,17) zeigten höhere PCT-Werte als Patienten in der Gruppe ‚unklarer Fokus‘ (6,55; KI = 2,71–15,85). Die Gruppe ‚andere Fokuse‘ zeigte signifikant höhere PCT-Werte ($p = 0,002$) als die Gruppe der Patienten ‚unklarer Fokus‘ (4,91; KI = 1,44–16,79) sowie Patienten mit dem Fokus ‚Lunge‘ (2,99; KI = 1,30–6,86) ($p = 0,001$). Patienten mit dem Fokus ‚Abdomen‘ (3,33; KI = 1,38–8,02) ($p = 0,001$) und dem Fokus ‚Urosepsis‘ (4,27; KI = 1,13–16,11) ($p = 0,019$) erreichten signifikant höhere PCT-Werte als Patienten mit dem Fokus ‚Lunge‘.

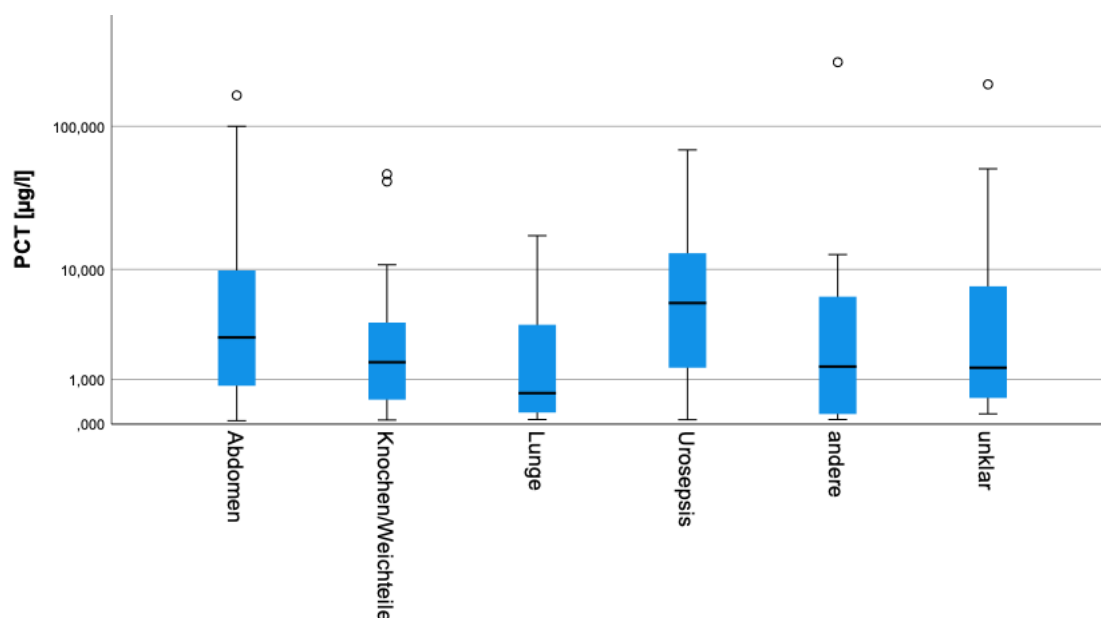


Abbildung 15 Boxplot der PCT-Werte nach Sepsisfokus.

4.3.5 Vergleich der Procalcitonin-Werte in Bezug auf den Schweregrad der Sepsis

Da in der Literatur vor allem PCT-Werte mit ihrer Korrelation zur Sepsis betrachtet werden, wurden die Patienten in vier Schweregrade nach der Sepsisdefinition eingeteilt und hinsichtlich ihrer PCT-Werte analysiert. 205 Patienten wurden der Gruppe ‚keine Sepsis‘ (M = 0,3, SD = 4,8) zugeteilt und erreichten einen PCT-Median von 0,21 µg/l (0,1–0,58). Die Kriterien der Sepsis erfüllten sechs Patienten (M = 0,58, SD = 10), ihr PCT-

Median lag bei 0,47 µg/l (0,1–0,81). Bei 54 Patienten lag eine schwere Sepsis (M = 1,02, SD = 4,3) mit einem PCT-Median von 1,26 µg/l (0,31–2,7) vor. Bei 223 Patienten lag ein septischer Schock (M = 2,5, SD = 5,9) vor. Diese Patienten erreichten einen PCT-Median von 2,1 µg/l (0,57–9,27). Die PCT-Werte wurden mittels Zehnerlogarithmus transformiert. Die Varianzhomogenität war gemäß Levene-Test nicht erfüllt, da das Testergebnis signifikant war ($p = 0,009$). Es wurde daher eine robuste Welch-ANOVA durchgeführt. Die Sepsisschweregrade unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer PCT-Werte, Welch-ANOVA-Test $F(3;23,294) = 54,285$; $p = 0,000$). Die anschließend durchgeführte Bonferroni-Post-hoc-Analyse zeigte statistisch hochsignifikante PCT-Unterschiede ($p > 0,000$) zwischen den Gruppen ‚keine Sepsis‘ und ‚schwere Sepsis‘ sowie ‚keine Sepsis‘ und ‚septischer Schock‘. Signifikante Ergebnisse lagen im Vergleich zwischen den Gruppen ‚schwere Sepsis‘ und ‚septischer Schock‘ vor. Patienten mit schwerer Sepsis hatten durchschnittlich höhere PCT-Werte als Patienten, die keine Sepsis hatten (3,37; KI = 1,73–6,61). Ebenso hatten Patienten im septischen Schock höhere Werte (8,12; KI = 5,31–12,40). Patienten im septischen Schock zeigten höhere PCT-Werte als Patienten mit schwerer Sepsis (2,4; KI = 1,24–4,67) ($p = 0,003$).

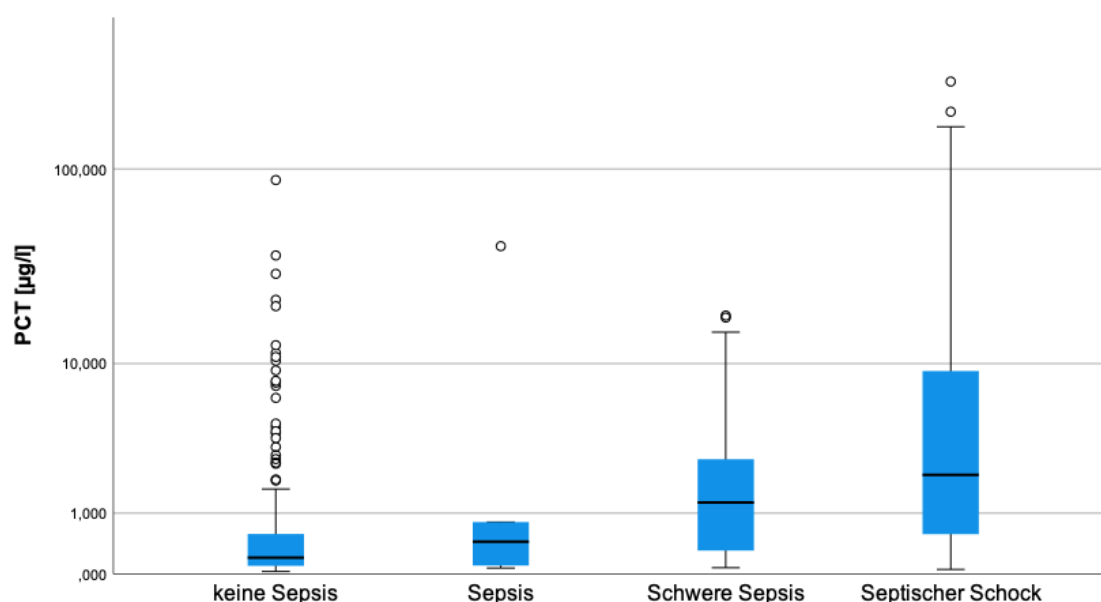


Abbildung 16 Boxplot der PCT-Werte nach Schweregrad der Sepsis.

Zur besseren Übersicht sind die PCT-Werte der einzelnen Subgruppen in Tabelle 6 dargestellt.

		PCT [$\mu\text{g/l}$]					
		Anzahl	Median	Perzentil		Min.	Max.
				25	75		
Positivität							
	negativ	388	0,58	0,18	3,05	0,03	192,97
	positiv	100	1,25	0,30	6,99	0,04	272,51
Gramverhalten							
	gramnegativ	29	6,17	2,10	13,01	0,20	80,51
	grampositiv	65	0,56	0,18	3,42	0,04	272,51
Bakterien-							
gruppen	Enterobakterien	24	6,94	2,88	13,10	0,20	80,51
	3MRGN	1	9,19	9,19	9,19	9,19	9,19
	Staphylokokken	20	0,81	0,46	4,95	0,07	272,51
	MRSA	2	0,78	0,04	1,51	0,04	1,51
	KNS	24	0,21	0,09	0,93	0,06	88,08
	Enterokokken	11	0,91	0,40	9,38	0,16	69,23
	Propionibakterien	3	0,09	0,09	1,59	0,09	1,59
	Clostridien	2	30,10	0,18	60,03	0,18	60,03
	Streptokokken	2	2,15	0,20	4,10	0,20	4,10
	Bacteroides	1	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
	Nonfermenter	1	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43
	Candida	5	2,28	0,51	2,90	0,30	4,38
	Hefe	1	18,02	18,02	18,02	18,02	18,02
	andere	3	,44	,27	40,93	,27	40,93
Sepsis-							
fokus	Abdomen	121	2,84	0,82	9,83	0,06	162,57
	Lunge	44	0,62	0,20	3,67	0,08	17,58
	Knochen/Weichteile	39	1,61	0,46	4,01	0,07	47,23
	Urosepsis	21	5,55	1,40	13,18	0,07	69,23
	Meningitis	9	1,28	0,13	1,74	0,08	10,41
	CRBSI	4	0,82	0,38	6,28	0,17	11,51
	Endokarditis	3	12,86	6,21	272,51	6,21	272,51
	Enzephalitis	1	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
	Mediastinum	1	3,83	3,83	3,83	3,83	3,83
	unklar	38	1,40	0,50	7,48	0,17	192,97
Schweregrad							
der	keine Sepsis	205	0,21	0,10	0,58	0,03	88,08
Sepsis	Sepsis	6	0,47	0,10	0,81	0,07	40,93
	schwere Sepsis	54	1,26	0,31	2,70	0,08	18,02
	septischer Schock	223	2,10	0,57	9,27	0,06	272,51

Tabelle 6 Deskriptive Darstellung der Procalcitoninwerte zur Übersicht

4.4 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse des Procalcitonin

Zur Aussagekraft des Procalcitonin bezüglich der Fragestellung der Korrelation zwischen dem Procalcitonin und einer positiven Blutkultur mit dem Procalcitonin als Prädiktor wurden Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analysen durchgeführt. Es wurden Sensitivität, Spezifität, Cut-off-Werte und Optimierungsmöglichkeiten geprüft. Der optimale Cut-off zwischen negativen und positiven Blutkulturen wurde mittels Youden-Index ermittelt. Weitere Analysen wurden in Subgruppen der oben genannten signifikanten Ergebnisse durchgeführt. Als Mindestanforderung wird eine AUC von 0,7 vorausgesetzt (79).

4.4.1 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen

Zur Darstellung der prognostischen Aussage von positiven Blutkulturen durch das Procalcitonin wurden 100 positive Blutkulturen und 388 negative Blutkulturen mit den jeweiligen PCT-Werten analysiert. Die AUC betrug 0,588. Das Ergebnis war signifikant, $p = 0,007$. Der optimale Cut-off nach Youden lag bei 2,72 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 41,0 % und einer Spezifität von 74,5 %.

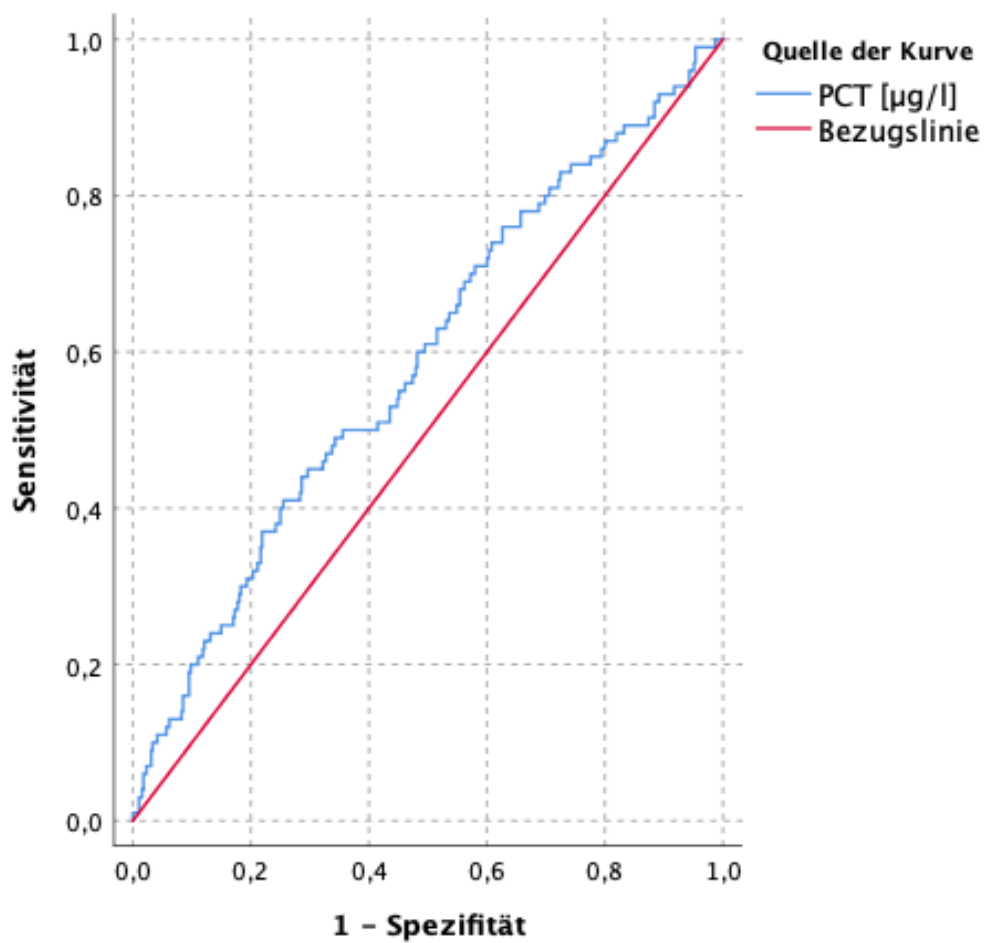


Abbildung 17 Receiver-Operating-Characteristics-Kurve PCT (AUC 0,588) zur Prädiktion von positiven Blutkulturen

4.4.2 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei Ausschluss potenziell kontaminierter Blutkulturen

Nach Ausschluss potenziell kontaminierter Blutkulturen wurde eine weitere ROC-Analyse durchgeführt (80). Eine Blutkultur wurde als kontaminiert gewertet, wenn ein Erreger des KNS-Spektrums in nur einer Blutkultur nachgewiesen wurde. Für Erreger des KNS-Spektrums ist der Nachweis von mindestens zwei positiven Blutkulturen nötig, um als positiv eingestuft zu werden (77). Die AUC betrug 0,643 mit signifikantem Ergebnis ($p < 0,000$). Der optimale Cut-off nach Youden lag bei 0,30 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 84,3 % und einer Spezifität von 38,5 %.

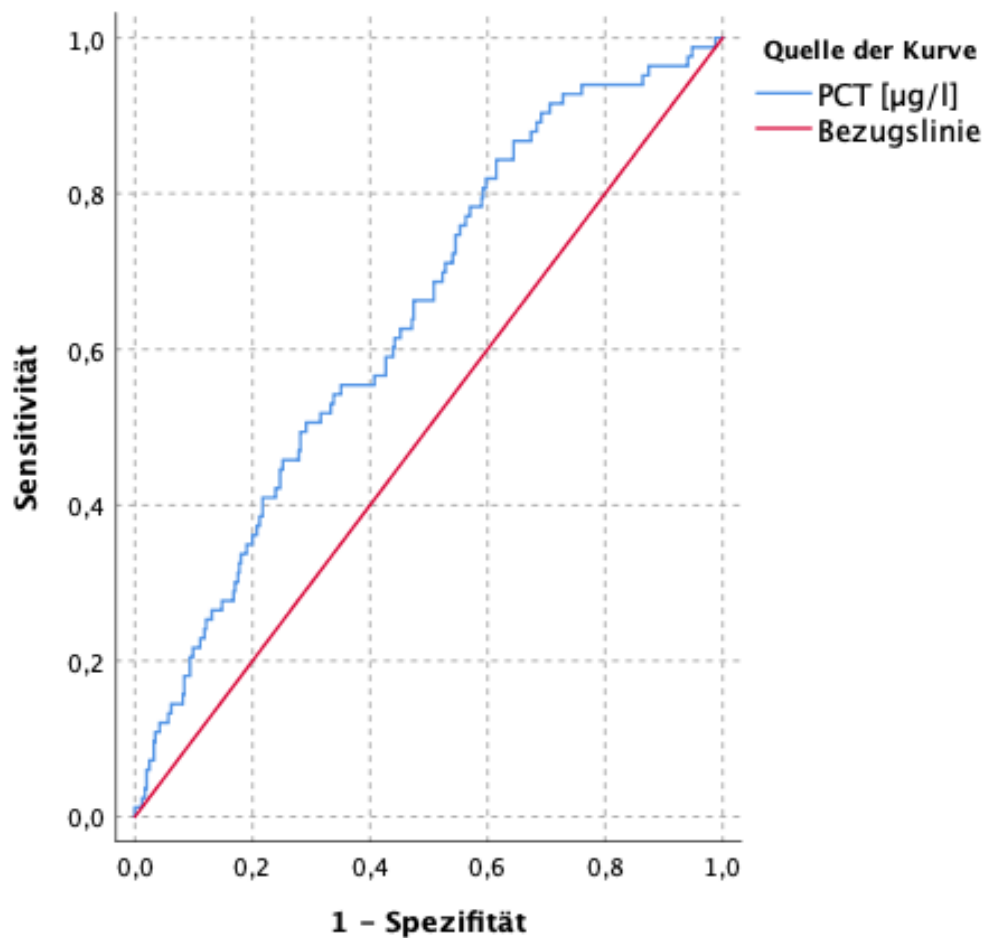


Abbildung 18 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen unter Ausschluss potenziell kontaminierter Blutkulturen

4.4.3 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von gramnegativen Blutkulturergebnissen

Zur Prädiktion von positiven Blutkulturen bei gramnegativen Keimen wurden 29 gramnegative Keime im Vergleich zu den restlichen Blutkulturen (N = 459) betrachtet. Die AUC lag bei 0,768. Das Ergebnis war signifikant $p < 0,001$. Der optimale Cut-off nach Youden lag bei 2,04 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 75,9 % und einer Spezifität von 71,0 %.

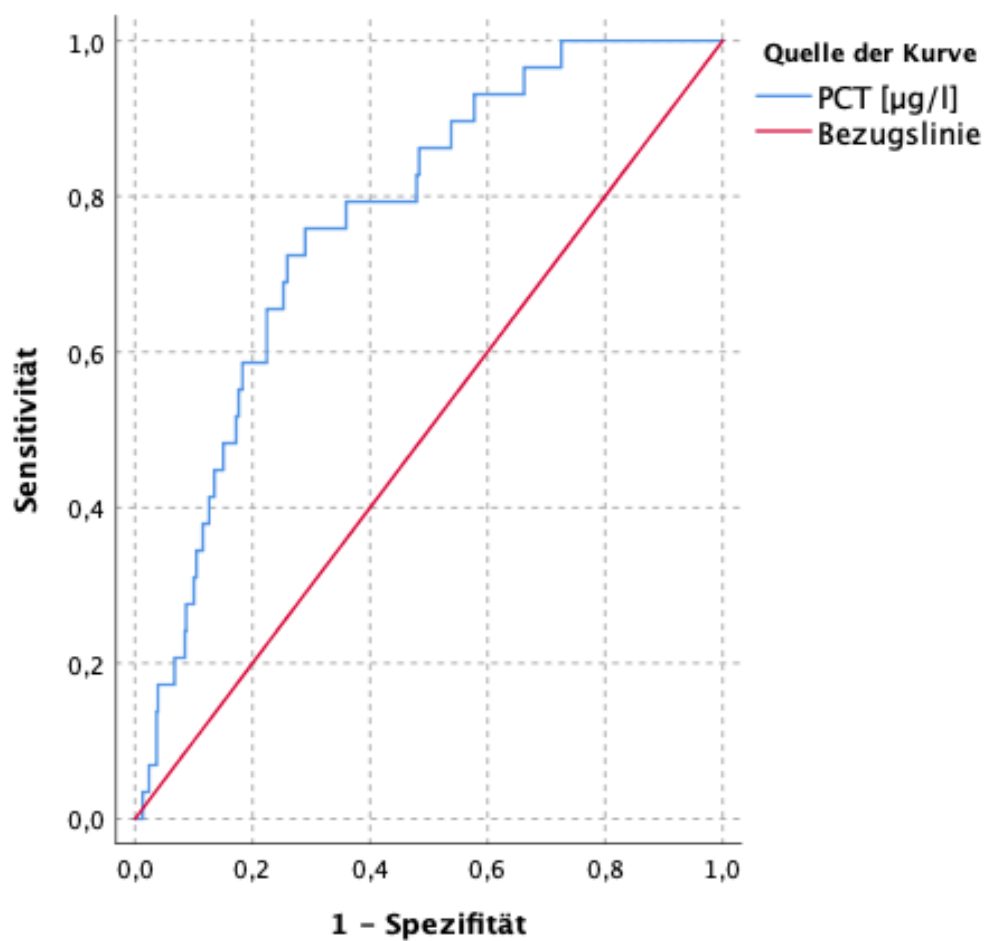


Abbildung 19 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen für gramnegative Bakterien

4.4.4 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion von Enterobakterien in positiven Blutkulturen

Zur Prädiktion einer positiven Blutkultur von Enterobakterien (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii*) wurden von 24 positiven Blutkulturen mit nachgewiesenen Enterobakterien (Rest, N = 464) die PCT-Werte analysiert. Es ergaben sich ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,000$) und eine AUC von 0,790. Der optimale Cut-off nach Youden-Index lag bei 2,04 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 70,9 %.

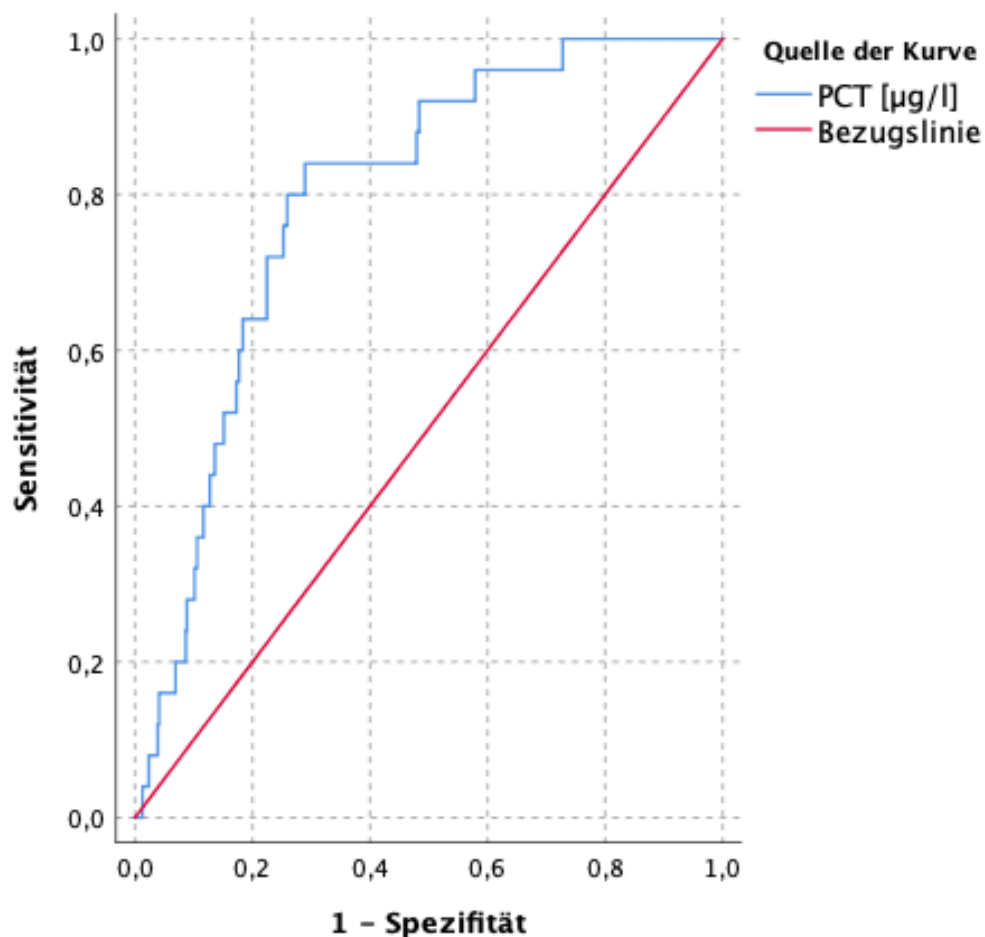


Abbildung 20 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen für Enterobakterien

4.4.5 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion des Fokus 'Abdomen'

Zur Prädiktion von positiven Blutkulturen beim Sepsispatienten mit dem Fokus 'Abdomen' wurde eine ROC-Analyse von 121 Patienten mit dem Abdomenfokus und 367 Patienten ohne einen Abdomenfokus durchgeführt. Das Ergebnis war hochsignifikant ($p < 0,000$) mit einer AUC von 0,744. Der optimale Cut-off nach Youden lag bei 0,71 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 77,7 % und einer Spezifität von 61,6 %.

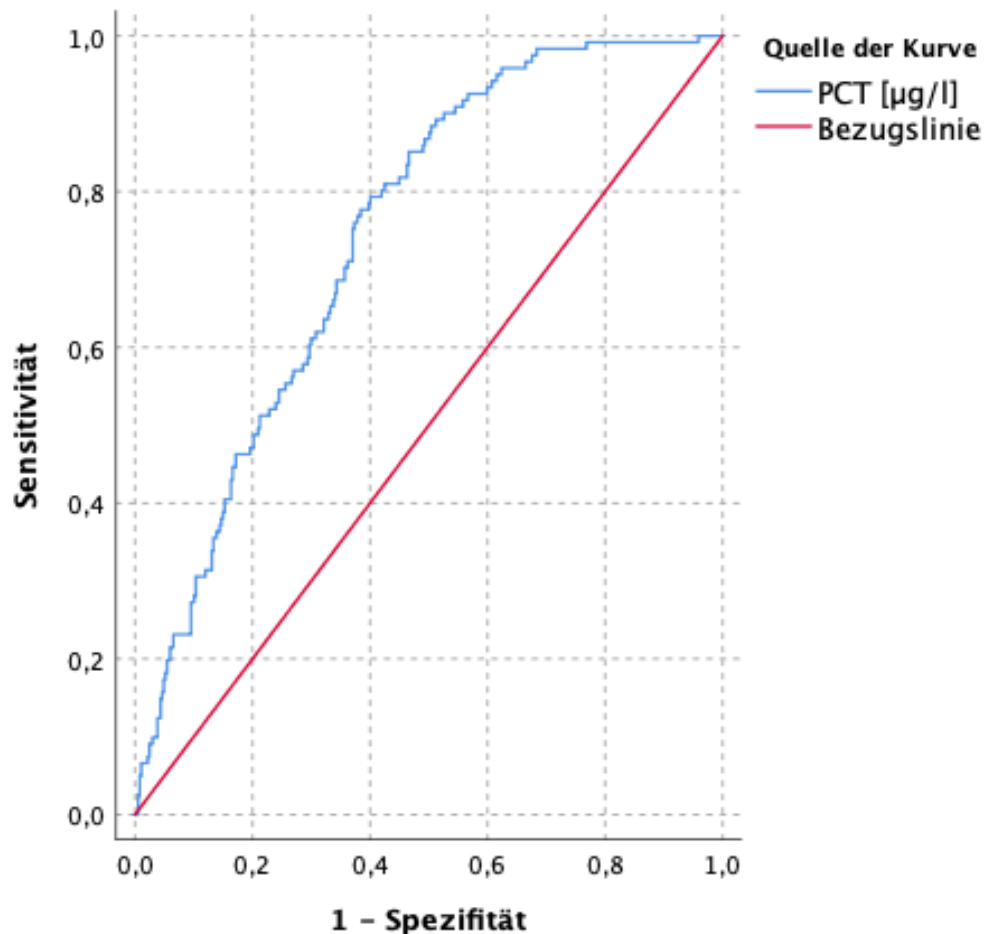


Abbildung 21 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen mit dem Fokus 'Abdomen'

4.4.6 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion des Fokus ‚Urosepsis‘

Zur Prädiktionsmöglichkeit des Fokus ‚Urosepsis‘ wurde ebenfalls eine ROC-Analyse durchgeführt. Dabei wurden die PCT-Werte von Patienten mit einer Urosepsis (n = 21) mit den PCT-Werten von Patienten ohne Urosepsis (n = 467) verglichen. Das Ergebnis war hochsignifikant ($p < 0,000$) mit einer AUC von 0,723. Der optimale Cut-off nach Youden lag bei 1,38 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 76,2 % und einer Spezifität von 63,0 %.

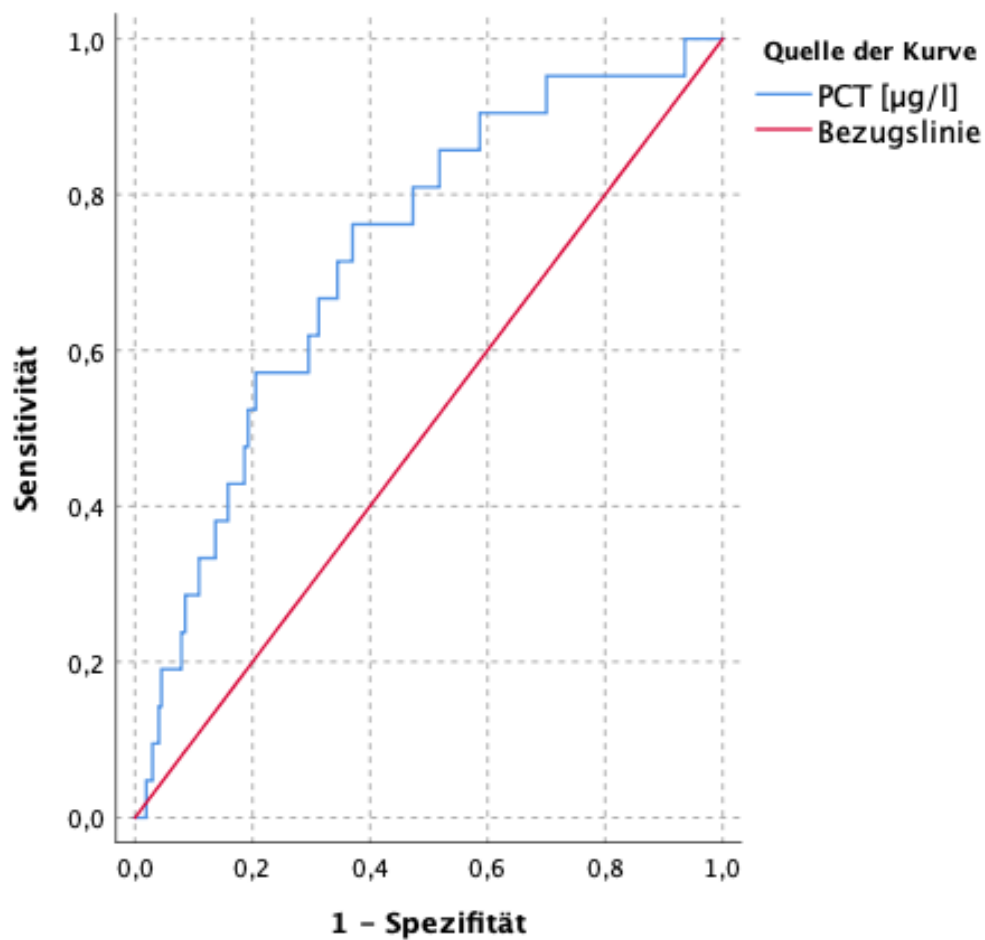


Abbildung 22 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen für den Fokus ‚Urosepsis‘

4.4.7 ROC-Analyse Procalcitonin zur Unterscheidung bei potenziell kontaminierten Keimen, ob eine positive oder eine kontaminierte Blutkultur vorliegt

Zur Prädiktionsmöglichkeit des PCT bezüglich einer möglichen Kontamination wurden die Blutkulturen der KNS-Keime analysiert. Eine Blutkultur wurde als kontaminiert gewertet, wenn ein KNS-Keim in nur einer Blutkulturflasche vorlag. Bei mehreren positiven Blutkulturflaschen wurde diese als richtig positiv definiert. Zur Prädiktion des Blutkulturergebnisses durch PCT-Werte ergab die ROC-Analyse bei elf positiven und zwölf kontaminierten (negativen) Blutkulturen eine AUC 0,629 als nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,285$). Der optimale Cut-off nach Youden lag bei $0,17 \mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 72,7 % und einer Spezifität von 66,7 %.

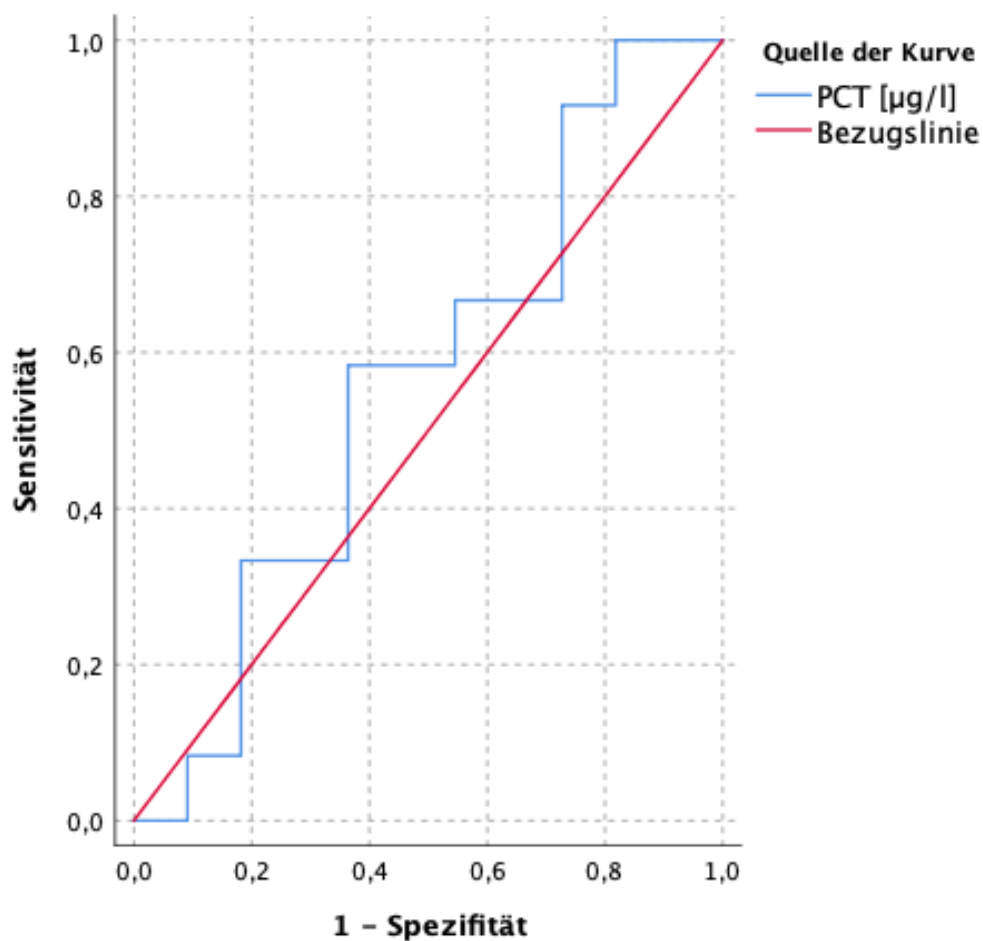


Abbildung 23 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Unterscheidung von positiven Blutkulturen und kontaminierten Blutkulturen

4.4.8 ROC-Analyse Procalcitonin zur Prädiktion einer Sepsis

Zur Prädiktion einer Sepsis, einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks gegenüber keiner Sepsis durch das Procalcitonin wurde in der untersuchten Kohorte eine AUC von 0,800 mit hoher Signifikanz ($p < 0,000$) errechnet. Der optimale Cut-off nach Youden lag bei 0,38 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 82,3 % und einer Spezifität von 66,3 %.

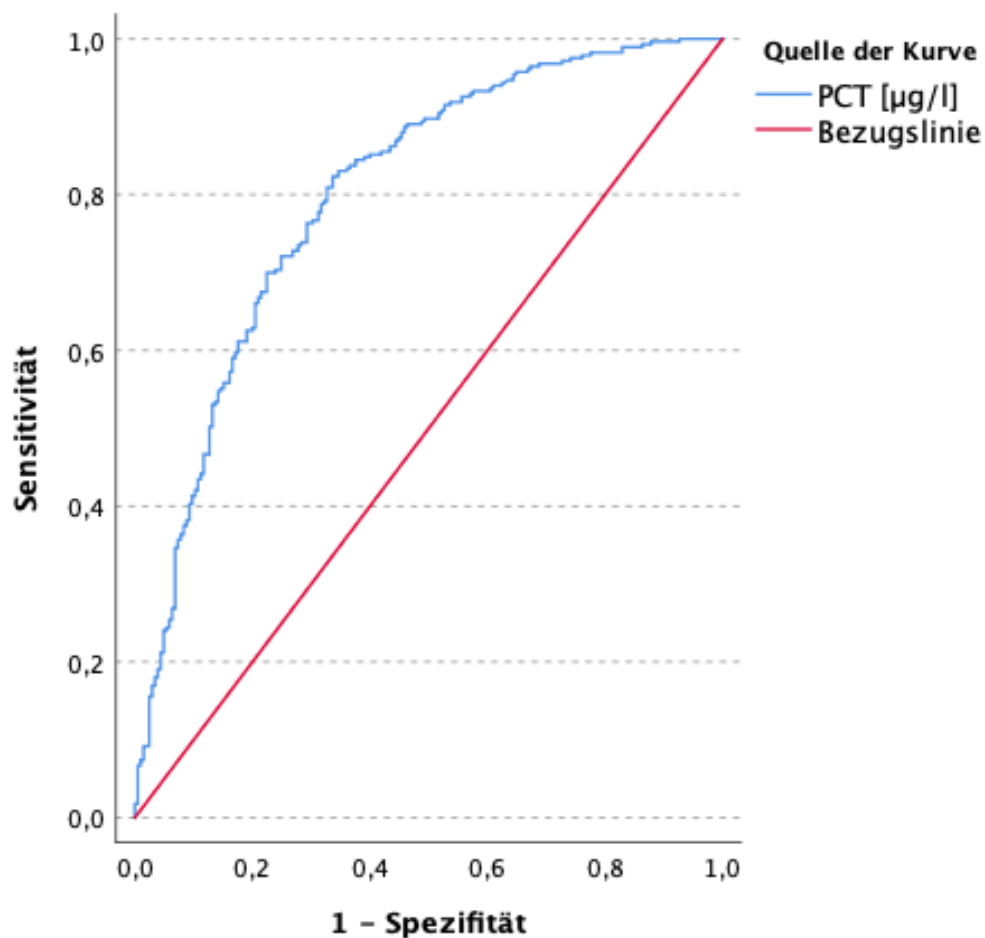


Abbildung 24 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von Sepsis

4.5 Sensitivität und Spezifität nach Cut-off

Zum Vergleich der Sensitivität und der Spezifität zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen wurden die Blutkulturen im Hinblick auf ihre Cut-off-Werte aus der ROC-Analyse untersucht. Zusätzlich erfolgte die Verwendung von Cut-off-Werte aus der Literatur. In der Literatur wurden die Cut-offs 0,1 µg/l, 0,5 µg/l, 2 µg/l und 10 µg/l zur Prädiktion einer Sepsis durch PCT verwendet (47)(56)(81). Diese Werte wurden auf ihre Sensitivität und ihre Spezifität zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen überprüft. Der von uns rechnerisch ermittelte optimale Cut-off lag bei 2,7 für die gesamte Kohorte.

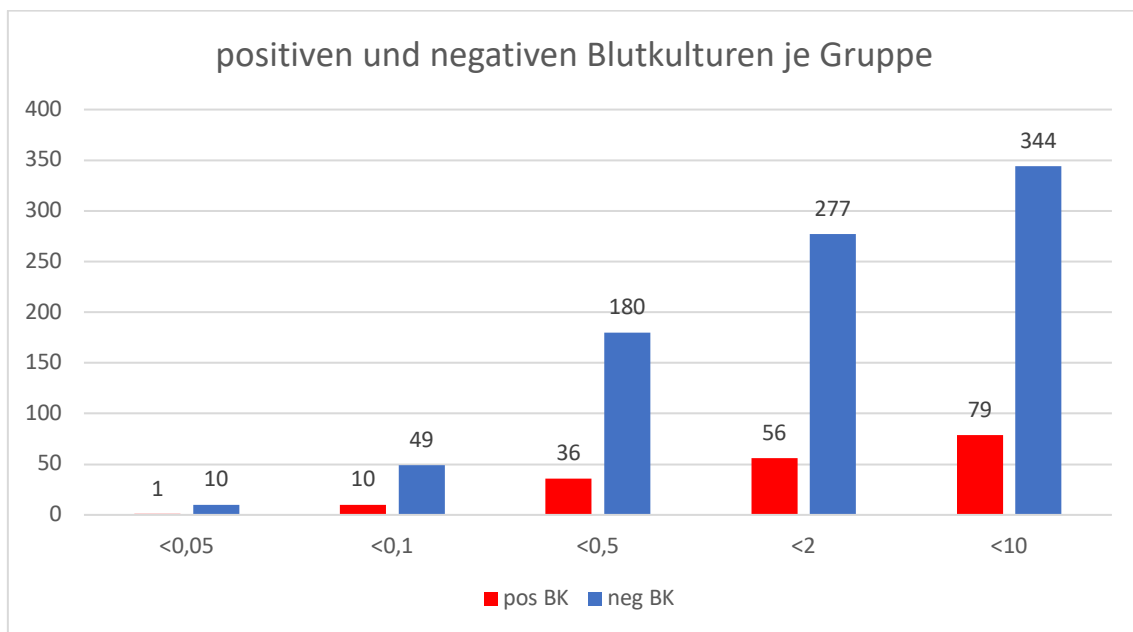


Abbildung 25 Anzahl der positiven und der negativen Blutkulturen nach Cut-off

Die höchste Sensitivität von 90 % wurde bei einem Cut-off von 0,1 erreicht, der negativ prädiktive Wert lag bei 99,87 %. Die Spezifität von 12,63 % war jedoch bei diesem Cut-off am niedrigsten. Der negativ prädiktive Wert war mit 99,87 % in allen Cut-off-Gruppen durchweg hoch, während der positiv prädiktive Wert im unteren Bereich lag.

	Blutkulturergebnis					Sepsis				
	>0,1	>0,5	>2	>2,7	>10	>0,1	>0,5	>2	>2,7	>10
Sensitivität										
(%)	90,00	64,00	44,00	41,00	21,00	97,53	74,91	46,29	42,05	19,79
Spezifität										
(%)	12,63	46,39	71,39	74,48	88,66	25,37	70,73	88,29	89,7	95,61
+LR	1,03	1,19	1,54	1,61	1,85	1,31	2,56	3,95	4,10	4,51
-LR	0,79	0,78	0,78	0,79	0,89	0,10	0,35	0,61	0,65	0,84
PPV (%)	20,98	23,53	28,39	29,29	32,31	64,34	77,94	84,52	85,00	86,15
NPV (%)	83,05	83,33	83,18	83,05	81,32	88,14	67,13	54,35	52,87	46,34

Tabelle 7 Sensitivität, Spezifität, positive Likelihood Ratio (+LR), negative Likelihood Ratio (-LR), positiv prädiktiver Wert (PPV), negativ prädiktiver Wert (NPV) nach verschiedenen PCT-Cut-offs

Für die Haupthypothese zur Betrachtung aller positiven Blutkulturen und ihrer Prädiktion durch das Procalcitonin ergab sich eine AUC von 0,588 mit signifikantem ($p = 0,007$) Ergebnis.

Bei weiterer Analyse der Subgruppen errechnete sich ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,000$) für die Prädiktion von positiven Blutkulturergebnissen für gramnegative Bakterien mit einer AUC von 0,768. Da insbesondere die Enterobakterien laut der Post-hoc-Analyse signifikant unterschiedliche Werte erreichten, wurden auch diese analysiert. Für die Enterobakterien ergab sich eine AUC von 0,790 ($p < 0,000$). Für die Prädiktion des PCT für die Sepsisfokusse Abdomen und Urosepsis ergaben sich ebenfalls hochsignifikante Ergebnisse mit einer AUC von 0,744 für das Abdomen und 0,732 für die Urosepsis.

Alle weiteren Analysen führten zu nicht signifikanten Ergebnissen oder es ergab sich eine geringe AUC.

ROC-Analysen								
	AUC	95 % Konfidenzintervall		p- Wert	Cut- off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Youden- Index
		Unter- grenze	Ober- grenze					
Positive BK	0,588	0,524	0,652	0,007	2,72	41,0	74,5	0,155
Positive BK (ohne Kontaminanten)	0,643	0,580	0,705	0,000	0,30	84,3	38,5	0,228
Gramnegative Bak.	0,768	0,691	0,844	0,000	2,04	75,9	71,0	0,469
Enterobakterien	0,790	0,713	0,867	0,000	2,04	83,3	70,9	0,542
Sepsis	0,800	0,760	0,840	0,000	0,38	82,3	66,3	0,486
Fokus ‚Abdomen‘	0,744	0,698	0,789	0,000	0,71	77,7	61,6	0,393
Fokus ‚Urosepsis‘	0,723	0,617	0,828	0,000	1,38	76,2	63,0	0,392
Unterschied Kontamination/ richtig positiv	0,629	0,393	0,865	0,285	0,17	72,7	66,7	0,394

Tabelle 8 Ergebnisse der ROC-Analysen

5 Diskussion

Die Studie zur Korrelation von Procalcitonin-Werten und Blutkulturen wurde auf der Intensivstation 1 der Universitätsmedizin Greifswald im Rahmen der BEMIDIA-Studie durchgeführt. In die Studie wurden 494 Patienten eingeschlossen. Diese wiesen einen SOFA-Score-Median von 7 (IQR 4–9) auf. Es wurden Blutkulturen und EDTA-Röhrchen für die PCT-Analyse abgenommen. Von den Blutkulturen waren 20,4 % positiv. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Staphylokokken (43,6 %). Der PCT-Median für die gesamte Kohorte lag bei 0,65 µg/l.

5.1 Ergebnisdiskussion

5.1.1 Kohortenbeschreibung

Das mittlere Alter unserer Patienten betrug 66,8 Jahre. Unsere Patienten waren damit älter als Patienten in anderen Studien. Vincent et al. beschreiben ein mittleres Alter von 60,9 Jahren (21). Das höhere Alter unserer Patienten kann durch die demographische Struktur Mecklenburg-Vorpommerns erklärt werden. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden von unserer Studie ausgeschlossen. Es fand sich eine Prädominanz männlicher Personen (63 %, 311 Patienten). Dies stimmt mit anderen Prävalenzstudien überein (16) (21) (82). Die Sterblichkeit betrug 33,6 % (166 Patienten). Fleischmann et al. errechneten ähnliche Werte für die Sterblichkeit von Sepsispatienten in Deutschland. In unserer Studie erfüllten 1,4 % (7) der Patienten die Sepsiskriterien, 10,9 % (54) erfüllten die Kriterien der schweren Sepsis und 45,5 % (225) der Patienten erfüllten die Kriterien des septischen Schocks. In vergleichbaren Studien erkrankten 55 % der Patienten an einer schweren Sepsis (83). Rüdell et al. beschrieben ebenfalls einen hohen Anteil an Patienten im septischen Schock (84). Die vergleichsweise geringe Anzahl an Sepsis Erkrankter im Vergleich zur hohen Anzahl an Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock kann auf eine mögliche Versorgung dieser Patienten auf den beiden anderen internistischen Intensivstationen oder der IMC hinweisen. Einige periphere Stationen der Universitätsmedizin Greifswald besitzen zudem eigene Überwachungsbetten. Die Zuweisung von Erkrankten aus externen Krankenhäusern erfolgt ebenso eher im fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

Der durchschnittliche SOFA-Score der Patienten dieser Arbeit lag bei 6,83. Und ist niedriger als in vergleichbaren Studien. Hier lag der SOFA-Score von Intensivpatienten bei 7,2 (21)(84). Diese Werte sind nicht exakt vergleichbar, da wir nur ein Teilkollektiv von Patienten einer Intensivstation mit der klinischen Indikation zur Blutkulturentnahme betrachteten. In der EPIC III-Studie berichteten Vincent et al. von einem SOFA-Score Median von 7 bei Sepsispatienten (85). Unsere Patienten im septischen Schock hingegen erreichten einen SOFA-Score Median von 8, der mit den Werten anderer Studien vergleichbar ist (16)(86)(87).

Auch bei Betrachtung des SOFA-Scores ohne Berücksichtigung der GCS (M = 5,94) fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Mittelwert der Patienten im septischen Schock war auch hier signifikant ($p < 0,000$) höher (M = 7,46) als der Mittelwert septischer Patienten (M = 3,0) und nicht septischer Patienten (M = 4,4). Der im Mittelwert höhere SOFA-Score der nicht septischen Patienten gegenüber den septischen Patienten ist eventuell durch die geringe Anzahl der Patienten ($n = 3$) erklärbar und nicht repräsentativ. Der GCS-Mittelwert lag bei 13,07. Patienten ohne Sepsis (GCS 12,5) erreichten signifikant geringere Werte als Patienten mit schwerer Sepsis (14,0) oder Patienten im septischen Schock (13,4).

Vergleichbare Studien zeigten niedrigere GCS-Scores bei Patienten auf Intensivstationen. So erreichten diese insgesamt einen neurologischen SOFA-Teil-Score von 2,5, der ungefähr 10–12 auf der GCS entspricht (88).

Sepsispatienten erreichten SOFA-Teil-Scores von 1,7, dies entspricht einer GCS von 13–14 (87), während Patienten mit schwerer Sepsis eine GCS von 11,5 erreichten (89). Die signifikant niedrigere GCS lässt sich möglicherweise auf einen hohen Anteil neurochirurgischer Patienten auf der ITS 1, mit häufig größerem neurologischen Defizit, zurückführen.

Die häufigste Ursache der Sepsis in unserer Patientengruppe war ein abdominaler Fokus (43,1 %). Die zweithäufigste Ursache der Sepsis waren Infektionen der Lunge (15,7 %), die dritthäufigste Knochen-/Weichteilinfektionen (13,9 %). Im Vergleich hierzu finden sich in epidemiologischen Studien als häufigste Ursache einer Sepsis Pneumonien und zweithäufigste Ursache abdominelle Erkrankungen(15)(16)(82)(84)(90). In vorherigen Studien der ITS 1 wurde eine ähnliche Fokusverteilung gefunden (48). Die ITS 1 der Universitätsmedizin Greifswald ist wie bereits erwähnt eine anästhesiologisch

geführte chirurgische Intensivstation. Der Fokus ‚Abdomen‘ ist ein häufiges chirurgisches Krankheitsbild. Neben der Intensivstation 1 werden auf der Intensivstation 2 der Universitätsmedizin Greifswald, die internistisch geführt wird und ein Zentrum für extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist, häufiger Pneumonien therapiert.

5.1.2 Ergebnis der Blutkulturen

Von den Blutkulturen waren 20,4 % positiv. Bei Ausschluss möglicher kontaminierter Blutkulturen (3,4 %) waren 17 % der Blutkulturen positiv. In Bezug auf die Koagulase-negativen Staphylokokken wurden nach den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (77) zwölf Blutkulturen als kontaminiert und elf Blutkulturen als positiv bewertet. Für andere mögliche Kontaminationsverursacher wie Propionibakterien lässt sich aus technischen Gründen keine Aussage treffen, da nur für Koagulase-negative Staphylokokken das Ergebnis zu allen drei Blutkulturpaaren vorliegt.

Am häufigsten ließen sich grampositive Bakterien nachweisen (65,3 %), gefolgt von gramnegativen Bakterien (28,7 %) und Pilzen (5,9 %).

Bassetti et al. konnten ebenfalls am häufigsten grampositive Bakterien kultivieren (91). Im Vergleich dazu wurden in der EPIC III-Studie und anderen epidemiologischen Studien vermehrt gramnegative Bakterien als Ursache für eine Sepsis gefunden (21)(92)(85).

In unserer Studie zeigte sich trotz hohem Anteil von Patienten mit abdominellem Fokus (n = 121) ein vor allem grampositives Keimspektrum. Zwar werden Sepsen mit den Fokussen ‚Abdomen‘ oder ‚Urosepsis‘ durch gramnegative Erreger verursacht, jedoch sind Mischinfektionen ebenfalls häufig (93). Auch stellten Lungen- (n = 44) und Knochen-/Weichteilinfektionen (n = 39) einen erheblichen Anteil dar. Hierbei war ein hoher Anteil von grampositiven Bakterien, insbesondere Staphylokokkus aureus, nachweisbar. Des Weiteren war bei einem hohen Anteil der Patienten der Fokus unklar (n = 38), sodass das Spektrum unterschiedlich ausfallen kann.

In drei Blutkulturen (2,9 %) wurden multiresistente Bakterien nachgewiesen. Bei zwei Patienten wurden in der Blutkultur MRSA nachgewiesen, damit sind 9 % der in Blutkulturen nachgewiesenen Staphylokokken resistent. Bei einem weiteren Patienten wurden MRGN nachgewiesen, somit sind 4 % der gramnegativen Stäbchenbakterien resistent.

In den 2012 publizierten Daten von Noll et al. zur Resistenzlage antiinfektiver Therapien in Deutschland zeigten sich bei in Blutkulturen nachgewiesenen Erregern 18,4 % der Staphylokokken resistent gegen Oxacillin sowie 10,3 % der *E. coli* und 12,6 % der *K. pneumoniae* resistent gegen Cefotaxim.

Auf Intensivstationen insgesamt zeigten sich 24,1 % der Staphylokokken resistent gegen Oxacillin und 14,0 % der *E. coli* und 13,8 % der *Klebsiella pneumoniae* resistent gegen Cefotaxim (94).

Im Jahr 2022 veröffentlichten Murray et al. ihre Studie zur weltweiten Multiresistenz von Bakterien im Jahr 2019. Zu den weltweit häufigsten resistenten Bakterien gehörten *Staphylokokkus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptokokkus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*, wobei sich hier erhebliche regionale Unterschiede bezüglich des Vorkommens zeigten. In den Industrienationen gehörte hierzu insbesondere der *Staphylokokkus aureus*, wie auch in unserer Studie (95).

Kohlenberg et al. wiesen 2009 in ihrer Studie darauf hin, dass in Deutschland regionale Unterschiede bezüglich des Vorkommens von multiresistenten Erregern gab. So zeigte sich in den nördlichen Bundesländern (Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen und Schleswig-Holstein) ein geringeres Auftreten von MRSA und ESBL als im Rest Deutschlands (96).

Hübner et al. werteten 2016 anhand der DRGs die Häufigkeit multiresistenter Erreger in sechs Krankenhäusern in Mecklenburg-Vorpommerns aus und wiesen bei 7,1 % aller Patienten eine Infektion oder Kolonisation mit multiresistenten Erregern nach (97).

Im Vergleich zu anderen Studien zeigten unsere Daten einen niedrigeren Anteil an multiresistenten Erregern (94)(98). Betrachtet man jedoch Studien, die sich insbesondere mit dem Nordosten Deutschlands befassen, stimmen unsere niedrigen Fallzahlen bezüglich multiresistenter Erreger im regionalen Vergleich überein (96)(97). Zu den häufigsten isolierten Erregern in unserer Studie gehörte der *Staphylokokkus aureus* mit 19,8 %. In 18,8 % aller positiven Blutkulturen wurde der *Staphylokokkus epidermidis* nachgewiesen, der sowohl eine echte Bakteriämie als auch eine Kontamination verursachen kann (77) (80). Bassetti et al. zeigten in ihren Ergebnissen eine ähnliche Verteilung in Bezug auf den *Staphylokokkus aureus*, koagulase-negative Staphylokokken wurden hingegen in niedrigerer Anzahl gefunden. Auch van Geest et al. zeigten eine ähnliche Häufigkeitsverteilung (99).

Im Gegensatz zu weiteren Studien, die häufig einen höheren Anteil an *E. coli* nachwiesen und diesen Keim oft als häufigsten Keim (63)(100) beschrieben, konnte *E. coli* in unserer Studie in 10,8 % der Blutkulturflaschen nachgewiesen werden. *Candida* ließ sich im Vergleich mit anderen Studie in ähnlicher Höhe nachweisen (91).

5.1.3 Procalcitonin-Werte

Der für die gesamte Kohorte ermittelte Median für das PCT lag bei 0,653 µg/l. Die PCT-Mediane anderer Studien variieren erheblich und hängen stark vom untersuchten Patientengut und vom Bestimmungszeitpunkt ab. Unser Median liegt im Mittelfeld (63)(100). Im Vergleich der Blutkulturen zeigte sich in unserer Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen positiven und negativen Blutkulturen ($p = 0,004$) mit einem PCT-Median von 0,58 µg/l für negative Blutkulturen und einem PCT-Median von 1,25 µg/l für positive Blutkulturen. Oussalah et al. fanden in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen positiven und negativen Blutkulturen mit einem PCT-Median von 0,3 ng/ml (= µg/l) für negative Blutkulturen und 1,5 ng/ml (= µg/l) für positive Blutkulturen. Die Daten dieser Studie basierten auf einer Datenbank aus 67 Kliniken der Universitätsmedizin Nizza und schlossen alle Patienten ($n = 35\,343$) von 2006 bis 2012 mit einer Blutkulturentnahme und einer PCT-Bestimmung innerhalb von zwölf Stunden nach Blutkulturentnahme ein (63).

Naffaa et al. wiesen bei allen septischen Patienten der Inneren Medizin eines Krankenhauses in Haifa, Israel, zwischen 2009 und 2010 einen PCT-Median von 0,49 ng/ml (= µg/l) für negative Blutkulturen und einen PCT-Median von 10,65 ng/ml (= µg/l) bei positiven Blutkulturen nach (100).

Zwar ist die Höhe der jeweiligen PCT-Mediane unterschiedlich, da sich die Studien in Bezug auf die Fallgruppen, das Erregerspektrum und die Fokusangabe unterscheiden. Die Unterschiede der PCT-Werte zwischen positiven und negativen Blutkulturen waren jedoch signifikant (63)(100).

In unseren Daten waren die PCT-Werte gramnegativer Bakterien mit 6,17 µg/l signifikant ($p < 0,000$) höher als die PCT-Werte der grampositiven Bakterien mit einem Median von 0,5 µg/l. Gramnegative Bakterien erreichten ebenfalls signifikant höhere PCT-Werte als negative Blutkulturen. Staphylokokken und weitere grampositive Erreger zeigten eher niedrigere PCT-Werte.

Zahlreiche weitere Studien zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den PCT-Werten gramnegativer und grampositiver Bakterien (63)(84)(91)(100)(101).

So wiesen etwa Oussalah et al. einen PCT-Median von 2,2 µg/ml bei Blutkulturen mit gramnegativen Bakterien und 1,3 µg/ml bei grampositiven Bakterien nach(63).

Rüddel et al. wiesen in der Medusa-Studie, in der zwischen 2011 und 2015 Patienten von verschiedenen Intensivstationen mit einer vermuteten Infektion und mindestens einem daraus resultierenden Organversagen eingeschlossen waren, ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) höhere PCT-Werte bei gramnegativer Bakteriämie mit einem PCT-Median von 26 µg/ml im Vergleich zu Patienten mit grampositiver Bakteriämie mit einem PCT-Median von 7,1 µg/ml nach(84).

Bassetti et al. wiesen bei einer retrospektiven Studien mit allen positiven Blutkulturen eines großen italienischen Krankenhauses 2016 einen PCT-Median von 26,1 µg/ml bei gramnegativer Bakteriämie und einen PCT-Median von 6,9 µg/ml bei grampositiver Bakteriämie nach (91).

Yan et al. wiesen retrospektiv bei septischen Patienten mit positiven Blutkulturen zwischen 2014 und 2015 ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) mit einem PCT-Median von 2,42 µg/ml für gramnegative Blutkulturen und 0,49 µg/ml für grampositive Blutkulturen nach (101).

Die höchsten PCT-Werte in unseren Daten erreichten Clostridien, jedoch bei geringer Fallzahl ($n = 2$) und sehr unterschiedlichen PCT-Werten mit 0,18 µg/l und 60 µg/l. Ein Vergleich dieses Ergebnisses mit der Literatur ist unserer Kenntnis nach nicht möglich und wir interpretieren diese Werte als Ausreißer. Die zweithöchsten PCT-Werte erreichten in unserer Auswertung die Enterobakterien mit 6,94 µg/l. Damit unterschieden sie sich signifikant von den PCT-Werten der Patienten mit negativer Blutkultur und den PCT-Werten von Patienten mit Staphylokokkennachweis in den Blutkulturen ($p < 0,000$). Auch Rüddel et al. zeigten signifikant höhere PCT-Werte bei Enterobakterien im Vergleich zu anderen Erregern (84).

Die niedrigsten PCT-Werte innerhalb des Erregerspektrums lagen bei den Propionibakterien mit 0,09 µg/l und bei den Koagulase-negativen Staphylokokken mit 0,21 µg/l vor. Im Vergleich lagen diese Mediane unterhalb des Medians von 0,58 µg/l der negativen Blutkulturen. Da sowohl Propionibakterien als auch Koagulase-negative Staphylokokken zu möglichen

Kontaminationskeimen gehören, können die niedrigen PCT-Werte auf eine Kontamination hinweisen. Kontaminationen führen nicht zur PCT-Stimulation. Negative Blutkulturen wiederum können aufgrund vielfältiger Faktoren wie schwerer Anzuchtbedingungen trotz Bakteriämie negativ verbleiben und trotzdem führen diese Bakterien im Körper des Patienten zur PCT-Stimulation. Unserer Kenntnis nach finden sich dazu keine vergleichbaren Daten. So konnten Rüdell et al. keine signifikanten Unterschiede der PCT-Werte zwischen negativen und kontaminierten Blutkulturen nachweisen (84). Unser Ergebnis, dass die PCT-Werte der kontaminierten Blutkulturen unterhalb der negativen Blutkulturen liegen, könnte zukünftig für die Unterscheidung von kontaminierten Blutkulturen von praktischer Relevanz sein. Dies müsste in größeren Studien genauer untersucht werden.

Bei Betrachtung der PCT-Werte bezüglich der Sepsisfokusse wurden die höchsten Werte mit 12,86 µg/l bei der Endokarditis und mit 5,55 µg/l bei der Urosepsis erreicht. Mueller et al. wiesen in ihrer Studie von 1999–2001 bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Endokarditis ebenfalls höhere PCT-Werte bei Patienten mit infektiöser Endokarditis nach als bei Patienten mit anderen Erkrankungen (102).

Patienten mit dem Fokus ‚Abdomen‘ (PCT-Median 2,84 µg/l ($p = 0,001$)) und dem Fokus ‚Urosepsis‘ (PCT-Median 5,55 µg/l ($p = 0,019$)) erreichten signifikant höhere PCT-Werte als Patienten mit dem Fokus ‚Lunge‘, die mit 0,17 µg/l die niedrigsten PCT-Mediane erreichten. Dies ist mit anderen Studien vergleichbar (84)(101). Retrospektiv zeigten auch Rüdell et al. bei Intensivpatienten mit einer vermuteten Infektion und mindestens einem daraus resultierenden Organversagen die höchsten PCT-Werte bei Patienten mit urogenitalen Infektionen, gefolgt von Patienten mit abdomineller Infektion. Wie in unseren Daten zeigten Lungeninfektionen die niedrigsten PCT-Werte (84).

Yan et al. wiesen retrospektiv bei septischen Patienten mit positiven Blutkulturen ebenfalls bei den Fokussen ‚Abdomen‘ (3,36 µg/ml) und ‚Urosepsis‘ (5,05 µg/ml) die höchsten PCT-Werte nach (101).

Die Procalcitonin-Werte der Sepsisschweregrade ‚keine Sepsis‘ und ‚schwere Sepsis‘ sowie ‚keine Sepsis‘ und ‚septischer Schock‘ unterschieden sich signifikant ($p > 0,000$). Patienten mit schwerer Sepsis (1,26 µg/l) und septischem Schock (2,1 µg/l) erreichten höhere PCT-Mediane als Patienten, die die Sepsis-Kriterien (0,21 µg/l) nicht erfüllten.

Harbarth et al. wiesen 2001 ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) unterschiedliche PCT-Werte bei neu aufgenommenen Intensivpatienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Infektion und der Erfüllung von mindestens zwei SIRS-Kriterien nach. Für SIRS ergab sich ein PCT-Median von 0,6 $\mu\text{g/ml}$, für septische Patienten ein PCT-Median von 3,5 $\mu\text{g/ml}$, für Patienten mit schwerer Sepsis ein PCT-Median von 6,2 $\mu\text{g/ml}$ und für Patienten im septischen Schock ein PCT-Median von 21,3 $\mu\text{g/ml}$. Insbesondere in Kombination mit der Klinik und weiteren Laborparametern empfahlen Harbarth et al. das PCT zur sicheren und schnellen Diagnose der Sepsis (67).

Laut Brunkhorst et al. schließt ein PCT $< 0,5 \mu\text{g/ml}$ eine schwere Sepsis aus, während Patienten mit einem PCT-Wert von 1–2 $\mu\text{g/ml}$ ein hohes Risiko für eine Sepsis haben und bei einem PCT $> 10 \mu\text{g/ml}$ eine fortgeschrittene Sepsis bestehe. Für Cut-offs von 1,1 bis 2,0 $\mu\text{g/ml}$ erreichten Brunkhorst et al. eine Sensitivität von 89 % bis 96 % und bei einem Cut-off von 1,1–2,0 $\mu\text{g/ml}$ erreichten sie eine Spezifität von 78 % bis 94 % (56).

Wacker et al. schreiben in Bezug auf eine 2012 durchgeführte Metaanalyse von 30 verschiedenen Studien mit 3244 kritisch kranken Patienten über PCT als Sepsismarker von einer Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 79 % (68). Das PCT wird im klinischen Gesamtkontext mit bildgebender und mikrobiologischer Diagnostik bereits seit Jahren zur Sepsisdiagnostik genutzt. Die PCT-Bestimmung wurde sowohl in den Leitlinien von 2006 als auch 2010 zum Ausschluss oder zur Sicherung der Diagnose einer Sepsis empfohlen (81)(69). In der S3-Leitlinie Sepsis Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Deutschen Sepsis-Gesellschaft von 2018 wird das PCT jedoch nur zur Steuerung der antiinfektiven Therapie empfohlen (42). Ebenso empfehlen die internationalen Richtlinien der Surviving Sepsis Campaign von 2021 PCT-Messungen lediglich zur möglichen Verkürzung der Dauer der antiinfektiven Therapie (6).

5.2 Leitfrage und Nebenaspekte

5.2.1 Prädiktion von Blutkulturergebnissen durch das Procalcitonin

Zur Prädiktion von positiven Blutkulturergebnissen durch das PCT errechnete sich eine AUC von 0,588 ($p < 0,007$) mit einem Cut-off von 2,72 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 41,00 % und einer Spezifität von 74,5 %. Die Mindestanforderungen der AUC werden mit 0,588 nicht erfüllt, sodass eine Prädiktion von positiven Blutkulturen durch PCT nicht möglich ist. Im Vergleich mit der Literatur finden sich Studien mit ähnlich geringer Sensitivität und Spezifität (103)(104)(105)(106).

Andere Studien hingegen zeigen eine hervorragende Prädiktion von Blutkulturergebnissen (63)(100)(91)(107)(108).

Insbesondere Laukemann et al. zeigten 2013 mit ihrer Arbeit eine hervorragende Prädiktion von positiven Blutkulturen durch das Procalcitonin. Die Patientenkohorte rekrutierte sich aus Patienten einer schweizerischen Notaufnahme eines Maximalversorgers mit dem Verdacht auf eine Infektion, denen Blutkulturen entnommen wurden. Zusätzlich wurden verschiedene Scores und Entzündungsparameter bestimmt. Dabei zeigten sich Prädiktionmöglichkeiten der Blutkulturen durch das Procalcitonin, insbesondere in Kombination mit einem klinischen Score (Shapiro-Score, der klinische und Laborparameter evaluiert) (109). Die Blutkulturentnahme wurde bei einem Shapiro-Score von 4 oder einem PCT-Cut-off von 0,1 $\mu\text{g/l}$ empfohlen. Bei diesem Cut-off wurde ein Patient mit einer Bakteriämie übersehen. Trotz hervorragender Ergebnisse betonten Laukemann et al., dass der Patient im klinischen Gesamtkontext betrachtet werden muss und trotz niedrigem PCT eine Blutkulturentnahme notwendig sein kann (108).

Van Geest et al. führten 2013 eine kontrollierte randomisierte Studie zur Blutkulturentnahme mit einem erhöhten PCT als Vorauswahlkriterium durch. Dafür wurden Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Infektion von vier Intensivstationen niederländischer Krankenhäuser rekrutiert. Jeweils zwei Intensivstationen befolgten das Standardverfahren mit einer Blutkulturabnahme und einer PCT-Bestimmung. Auf zwei weiteren Intensivstationen wurden zwar Blutkulturen und PCT gleichzeitig abgenommen, jedoch wurden die Blutkulturflaschen nur bei einem PCT von 0,25 $\mu\text{g/ml}$ zur mikrobiologischen Diagnostik weitergeleitet. Der Cut-off mit 0,25 $\mu\text{g/l}$ PCT hatte eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 20 %. Insgesamt ergab sich eine geringe

Ersparnis von 17 % bei der Blutkulturentnahmen, da sich Ärzte im Zweifel doch für das Einschicken der Blutkulturflaschen ins Labor entschieden haben. Den klinisch tätigen Ärzten schien der Verzicht auf eine Blutkulturentnahme zu riskant, da bei fehlender oder verspäteter Blutkultur ein Erregernachweis mit Erstellung eines Antibiotogramms nicht möglich wäre. Bei strenger Studienbefolgung hätte sich eine höhere Sterblichkeit in der PCT-gesteuerten Gruppe ergeben, sodass sich daraus ergab, dass das PCT nur limitiert zur Prädiktionsmöglichkeit genutzt werden kann (86).

Bei Verwendung eines Cut-off von 0,1 µg/l wie in der Studie von Laukemann et al, zeigten unsere Daten, die Nichtabnahme von insgesamt 59 Blutkulturen. 49 dieser Blutkulturen waren negativ. 10 Blutkulturen waren positiv, sodass bei diesen Blutkulturen eine gezielte mikrobiologische Diagnostik nicht möglich wäre. Durch Setzung einer strengen Cut-offs von 0,05 µg/l, würde ein Patienten übersehen werden. Bei insgesamt 488 Blutkulturen ergab sich eine geringe Ersparnis von 10 Blutkulturen (2 %).

Die Studie von Laukemann et al. ist aufgrund anderer Rahmenbedingungen in der Notaufnahme nicht direkt auf unsere kritisch kranken Intensivpatienten übertragbar (108). Es bestehen erhebliche Unterschiede bezüglich der Patientenkohorte wie mögliche Vorerkrankungen, eine bereits laufende antiinfektive Therapie und eine erhöhte Vulnerabilität von Intensivpatienten, große Operationen und Traumata.

In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Cut-off-Werte angegeben. Einige Cut-offs wurden vor Studienbeginn festgelegt (99) (108) oder in Analysen ermittelt, so wie in dieser Dissertation. Bei Herabsetzung des Cut-offs auf 0,1 µg/l wie in der Studie von Laukemann et al. (108) lag zwar eine Sensitivität von 90 % vor, jedoch zu Lasten der Spezifität, die nur bei 12,63 % lag. Der positiv prädiktive Wert lag bei 20,98 % und der negativ prädiktive Wert bei 83,05 %. Bei 488 entnommenen Blutkulturen würden wir 49 Blutkulturen einsparen mit dem Risiko, zehn Patienten zu übersehen. Dies entspricht einer Ersparnis von 10 %. Van Geest et al. konnten eine etwas höhere Ersparnis von 17 % erreichen. Bei einem Cut-off von 0,5 µg/l erreichten wir eine Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 46 %. Der positiv prädiktive Wert betrug 23,53 % und der negativ prädiktive Wert 83,33 %. Van Geest et al. errechneten für diesen Cut-off eine etwas höhere Sensitivität von 86 % und eine niedrigere

Spezifität von 32 % mit einem positiv prädiktiven Wert von 29 % und einem negativ prädiktiven Wert von 96 %.

Die zehn bei einem Cut-off von 0,1 µg/l übersehenen Blutkulturen waren positiv für Staphylokokken (davon 1 MRSA) und Propionibakterien. Bei diesem Keimspektrum ist eine Kontamination in Erwägung zu ziehen (80).

Im Hinblick auf nicht notwendige antiinfektive Therapien bei Blutkulturkontaminationen, kann dies als vorteilhaft bewertet werden, da Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen vermieden werden. Jedoch wurden nach Definition des RKI (77) nur drei der Blutkulturen als kontaminiert eingestuft und der Rest wurde als positiv eingestuft. Auch hier fallen vor allem grampositive Bakterien mit klarer Prädominanz von Staphylokokken auf. Da Staphylokokken nicht zu den Hauptinduktoren der PCT-Synthese gehören, wäre hier zu diskutieren, ob eine durch Staphylokokken verursachte Bakteriämie prädizierbar ist. Um den Einfluss potenzieller Kontaminanten auf die Prädiktionsmöglichkeiten des Procalcitonins zu minimieren, wurden in einer weiteren ROC-Analyse potenziell kontaminierte Blutkulturen ausgeschlossen (80). Die AUC betrug 0,643 ($p < 0,000$) mit einem optimalen Cut-off von 0,30 µg/l, mit einer Sensitivität von 84,3 % und einer Spezifität von 38,5 %. Die Sensitivität war zwar höher, die AUC war aber niedriger im Vergleich zur Prädiktion aller Blutkulturen und somit nicht aussagekräftig.

Die Sepsis ist eine bedeutende Todesursache in Deutschland. Neben Maßnahmen zur Prävention einer Sepsis ist eine zügige und akkurate Diagnostik grundlegend für ein zielgerichtetes, schnelles Therapiekonzept. Der Goldstandard zur Sepsisdiagnostik, die Blutkultur, hat den Nachteil, dass ein großer Teil der Kulturen negativ verbleibt. Um den Anteil der positiven Blutkulturen zu erhöhen, wurde die positive Korrelation von PCT-Werten und positiven Blutkulturen analysiert, um so zu bestimmen, welche Patienten von einer Blutkulturentnahme profitieren. Einerseits würde eine gezieltere Blutkulturentnahme zur höheren Positivitätsrate führen, Ressourcen sparen und kosteneffizient sein. Des Weiteren würde dem Patienten ein medizinischer Eingriff erspart werden. Bei kritisch schwer kranken Patienten könnte in Sonderfällen die mehrmalige Entnahme von 60 ml Blut hypothetisch belastend sein (110). Auch im Rahmen des Patient Blood Management zur Vermeidung von Anämien ist ein Bundle-Bestandteil die Reduktion des diagnostischen

Blutverlustes (111). Andererseits muss abgewogen werden, da die Blutkultur der Schlüssel für eine gezielte Diagnose für den Patienten sein kann. Mit der Erstellung eines Antibiotogramms ist so eine zielgerichtete antiinfektive Therapie möglich, durch die wiederum Nebenwirkungen und Resistenzen vermieden werden können.

Unsere Daten weisen darauf hin, dass sich die Blutkulturergebnisse bei Intensivpatienten nicht durch eine vorherige PCT-Bestimmung vorhersagen lassen. Die erreichte Sensitivität von 41 % und Spezifität von 74,5 % bei einem Cut-off von 2,72 µg/l waren unserer Auffassung nach zu gering für eine entscheidende diagnostische Maßnahme zur Erkennung einer lebensbedrohlichen Sepsis und weiteren Entscheidung für eine lebensrettende und zielgerichtete Therapie. Nach vorheriger Festlegung des Signifikanzniveaus und der Mindestanforderung der AUC von 0,7 für einen medizinischen Test wurde diese in unseren ROC-Analyse nicht erreicht. Unsere Nullhypothese wird somit beibehalten.

Falsch negative PCT-Befunde, die eine Blutkulturentnahme nicht nötig erscheinen lassen, könnten für zahlreiche Patienten dramatische Konsequenzen haben. Die Möglichkeit einer Erregerbestimmung mit Antibiotogramm würde ihnen so verwehrt bleiben. Einschränkend kann im weiteren Krankheitsverlauf aufgrund der Klinik dennoch eine Blutkultur entnommen werden, jedoch mit erheblichem Zeitverlust. Um eine höhere Sensitivität zu erreichen, müsste der Cut-off gesenkt werden, um die Gefahr, einen Patienten zu übersehen, zu minimieren. Dabei würde die Spezifität erheblich sinken. Im Gegenzug wäre die Ersparnis bei sehr geringer Spezifität überschaubar, da zahlreiche Gesunde ebenfalls als krank eingestuft wären und so keine Trennschärfe erreicht würde. Da die PCT-Bestimmung preislich nicht günstig ist, wären eine Kostenersparnis und eine Zeitersparnis in diesem Fall fraglich. Bei Senkung des Cut-offs auf 0,05 µg/l würden wir so zwar einen Patienten übersehen, allerdings würden nur zehn Blutkulturen eingespart werden.

Auffallend ist, dass Vergleichsstudien bei Notaufnahmepatienten durchgeführt wurden oder sich das Patientenspektrum auf (in allen Abteilungen) neu aufgenommene Patienten bezieht. Die Vortestwahrscheinlichkeit einer Bakteriämie bei Betrachtung der Anamnese, der Risikofaktoren und der

klinischen Befunde ist bei Intensivpatienten höher als bei Notaufnahmepatienten.

Zur Prävalenz von positiven Blutkulturen auf Intensivstationen und in Notaufnahmen wurde in Deutschland keine Studie gefunden. Die Prävalenz für eine Sepsis auf Intensivstationen wurde mit einer Punktprävalenz von 17,6 % in der INSEP-Studie angegeben (16), während das deutsche Kompetenznetzwerk Sepsis (Sep Net) eine Prävalenz von 12,4 % für die Sepsis und von 11 % für die schwere Sepsis und den septischen Schock auf den Intensivstationen in Deutschland (15) ermittelte. Für die Prävalenz der Sepsis in der Notaufnahme und auf Normalstationen fehlen nach unserer Kenntnis deutsche Daten. In einer 2016 veröffentlichten walisischen Studie berichteten Szakmany et al. von einer Sepsisprävalenz von 5,5 % für Patienten peripherer Stationen und Notaufnahmepatienten (112). Esteban et al. errechneten 2006 eine Inzidenz von 4,4 % für neu aufgenommene Patienten in Madrider Krankenhäusern (113). Intensivpatienten unterscheiden sich von einem Patienten einer peripheren Station. Die Schwere ihrer Erkrankung bedarf einer intensiveren Überwachung und Therapie. Sie erhalten zahlreiche invasive Maßnahmen wie eine maschinelle Beatmung, einen zentralvenösen Katheter, einen arteriellen Zugang zur Blutdruckmessung und Harnwegskatheter, die eine Eintrittspforte bilden. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Intensivpatient weitere Infektionen hat und dies sowohl die positive Blutkultur als auch den PCT-Serumspiegel beeinflussen kann. Das Keimspektrum unterscheidet sich ebenfalls, besonders bei längeren Intensivaufenthalten. Im Verlauf tritt eine Immunsuppression auf. Der Aufenthalt auf der Intensivstation ist mit einem hohen physischen und psychischen Stressfaktor verbunden. Es treten in zahlreichen Fällen Organdysfunktionen bis zur Notwendigkeit von Organersatzverfahren auf. Dies können Faktoren sein, die die Unterschiede erklären könnten.

5.2.2 Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei positiven Blutkulturen mit gramnegativen Bakterien und Enterobakterien durch das Procalcitonin

Für die Prädiktion von positiven Blutkulturergebnissen für gramnegative Bakterien errechnete sich eine AUC 0,768 ($p < 0,001$) mit einem optimalen Cut-off bei 2,04 $\mu\text{g/ml}$ mit einer Sensitivität von 75,9 % und einer Spezifität von 71,0 %. Dieser Wert liegt höher als in anderen Studien.

Rüddel et al. errechneten bei Intensivpatienten mit einer vermuteten Infektion und mindestens einem daraus resultierenden Organversagen zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen von gramnegativen Bakterien eine AUC von 0,72 mit einem optimalen Cut-off von 10 µg/ml und einer Sensitivität von 69 % und einer Spezifität von 65 % (84).

In einer retrospektiven, italienischen Studie in einem großen Krankenhaus zeigten Bassetti et al. 2016 bei allen positiven Blutkulturen eine AUC von 0,71 für die Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei gramnegativen Bakterien. Bei Wahl eines Cut-off-PCT > 0,5 µg/ml ergaben sich so eine Sensitivität von 93,3 % und eine Spezifität von 29,8 % (91).

Für die Enterobakterien errechnete sich eine AUC von 0,790 ($p < 0,000$) mit einem optimalen Cut-off von 2,04 µg/ml mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 70,9 %. Auch diese AUC ist im Vergleich zu anderen Studien höher. Bassetti et al. erreichten eine AUC von 0,7 für Enterobakterien (91). Trotzdem heben beide Studien die deutlich bessere Prädiktionsmöglichkeit von Bakteriämie, die durch gramnegative Bakterien und Enterobakterien hervorgerufen wird, hervor.

Die Zellwände grampositiver und gramnegativer Bakterien unterscheiden sich. Ebenso ist die Induktion der Immunreaktion unterschiedlich.

Gramnegative Bakterien enthalten in ihrer Zellwand eine Membran aus Phospholipiden, die unter anderem Lipopolysaccharide enthält. Diese fungieren als PAMP, werden durch den TLR4-Rezeptor gebunden und können über Signalkaskaden die Synthese proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-2, IL-6 und TNF- α stimulieren (29)(32)(30)(59)(62).

Grampositive Bakterien binden über den Zellwandbestandteil Lipoteichonsäure an den TLR2-Rezeptor (64). Die induzierten Zytokine sind unterschiedlich (101) und im Vergleich zu grampositiven Bakterien scheinen gramnegative Bakterien vermehrt TNF- α zu induzieren, welcher vermehrt Procalcitonin stimuliert (60)(65). Einschränkend sei hier gesagt, dass auch der Staphylokokkus aureus durch ein Superantigen eine massive Immunreaktion induzieren kann und so höhere PCT-Werte verursachen kann (114). Abe et al. konnten 2010 retrospektiv bei Intensivpatienten außerdem eine höhere IL-6- und CRP-Synthese bei Bakteriämien gramnegativer Bakterien feststellen (115). Elson et al. wiesen 2007 in einer experimentellen Studie mit Bakterienkulturen eine erhöhte Synthese von IL-6 bei Enterobakterien im Vergleich zu anderen

Bakterien nach (64). Bei erhöhten TNF- α -, IL-1-, IL-2- und insbesondere IL-6-Spiegeln wiederum ist ein erhöhter PCT-Spiegel messbar (29)(32)(59)(60)(115). Interessanterweise lässt sich laut Naffa et al. bei septischen Patienten allerdings keine bessere Prädiktion einer positiven Blutkultur durch IL-6 erreichen (100). Die genaue Pathophysiologie hinter diesen Vorgängen ist unklar, die Wirtsreaktion auf verschiedene Erreger läuft unterschiedlich ab und die Stärke der PCT-Stimulation scheint unterschiedlich zu sein (115).

Trotz einer hohen aussagekräftigen AUC müssen die Daten vorsichtig interpretiert werden. Da unsere Daten auf eine wesentlich bessere Prädiktionsmöglichkeit hinweisen als andere Studien. Unsere Daten weisen signifikante Unterschiede im Vergleich von negativen Blutkulturen mit Enterobakterien nach und von Enterobakterien im Vergleich mit Staphylokokken nach. Die PCT-Werte der Bakteriengruppen Staphylokokken, Enterokokken und andere Bakterien sowie der Pilze unterschieden sich nicht signifikant, was mit den Ergebnissen von Rüdell et al. vergleichbar ist (84). Des Weiteren konnten wir in unserer Studie nur ein kleines Spektrum an Erregern analysieren und dies in vergleichsweise kleiner Fallzahl. Zudem kann trotz eines geringen Procalcitonins eine durch gramnegative Bakterien verursachte positive Blutkultur vorliegen. Ein hohes PCT kann zu diesem Zeitpunkt auch keine Therapieempfehlung zu einer gezielten antiinfektiven Therapie mit vorrangig gramnegativem Spektrum geben (84). Eine empirische antiinfektive Therapie muss schnellstmöglich appliziert werden. Bei Vorlage des Resistogramms kann dann eine Deeskalation der Therapie erfolgen.

5.2.3 Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei positiven Blutkulturen mit dem Fokus ‚Abdomen‘ und ‚Urosepsis‘

Für die Prädiktion des PCT für die Sepsisfokusse Abdomen und Urosepsis ergaben sich hochsignifikante Ergebnisse mit einer AUC von 0,744 für das Abdomen mit einem optimale Cut-off von 0,71 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 77,7 % und einer Spezifität von 61,6 %. Für die Urosepsis ergab sich eine AUC von 0,732 mit einem optimalen Cut-off von 1,38 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 76,2 % und einer Spezifität von 63,0 %.

Zur Prädiktion einer abdominalen Sepsis durch PCT führten Ivancevic et al. 2007 eine prospektive Studie bei Notaufnahmepatienten mit dem Verdacht auf

ein akutes Abdomen durch und errechneten eine AUC von 0,740 mit einem optimalen Cut-off von 1,1 µg/ml bei einer Sensitivität von 72,4 % und einer Spezifität von 62,5 % (116). Jeger et al. analysierten 2016 die PCT-Werte bei Divertikulitis-Patienten zur Unterscheidung einer unkomplizierten von einer komplizierten Divertikulitis und erreichten eine AUC 0,742 mit einem Cut-off von 0,1 µg/l und einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 62 % (117). Die Prädiktionsmöglichkeit einer Bakteriämie bei Infektionen der Harnwege bei Notaufnahmepatienten durch das Procalcitonin untersuchten Julian-Jimenez et al. 2012 und erreichten eine AUC von 0,993 mit einem Cut-off von 1,16 µg/ml und einer Sensitivität von 100 % und Spezifität von 97 % (118). Van Nieuwkoop et al. errechneten zwischen 2004 und 2008 bei Notaufnahme- und Primary-Care-Centre-Patienten eine AUC von 0,81 zur Prädiktionsmöglichkeit von Procalcitonin von durch Urosepsis verursachten Bakteriämien mit einem ausgewählten Cut-off von 0,25 µg/l mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 50 % (119). Zudem erreichten in unserer Studie der Fokus ‚Abdomen‘ und die Urosepsis neben der Endokarditis die höchsten PCT-Werte. Sowohl Yan et al. als auch Rüdell et al. wiesen retrospektiv bei septischen Patienten mit positiven Blutkulturen signifikant höhere PCT-Werte bei den Fokussen Abdomen und Urosepsis nach (101)(84). Weitere Studien wiesen ebenfalls erhöhte PCT-Werte für Bakteriämien mit gramnegativen Bakterien nach (63)(72)(84)(100)(101). Yan et al. wiesen in ihrer retrospektiven Studie mit septischen Patienten auf einen hohen Anteil an gramnegativen Bakterien bei der Urosepsis und beim Abdomenfokus hin (101). Unsere Daten deuten jedoch nicht darauf hin, dass die Ursache dieser hohen AUC das Keimspektrum ist, da die Urosepsis und die Abdomenfokusse in den von uns untersuchten Fällen durch grampositive Bakterien, gramnegative Bakterien und Pilze verursacht wurden. Bei der Urosepsis ließen sich in drei Blutkulturen grampositive Bakterien und in fünf Blutkulturen gramnegative Bakterien nachweisen. Bei den Abdomenfokussen wurden 15 grampositive Bakterien, elf gramnegative Bakterien und fünf Pilze in den Blutkulturen nachgewiesen. Unsere Daten deuten zudem darauf hin, dass nicht nur die Bakterien das Procalcitonin beeinflussen, sondern auch der Fokus einen Einfluss auf das Procalcitonin hat, der nicht eindeutig erklärbar scheint. Des Weiteren wurden auch beim Fokus ‚Endokarditis‘ in unserer Studie als auch in anderen Studien

hohe PCT-Werte erreicht (84)(101). Als Haupterreger der Endokarditis gelten Staphylokokken und Streptokokken. So konnten auch wir hauptsächlich den Staphylokokkus aureus bei unseren Patienten mit Endokarditis nachweisen, mit PCT-Werten zwischen 6 und 120 µg/l. Rüdgel et al. sprechen etwa von einer erhöhten Bakterienlast, insbesondere bei Sepsen mit einem Abdomenfokus (84). Die genauen Hintergründe verbleiben unklar.

Unsere Daten zeigten, im Gegensatz zu anderen Studien, eine eher geringere AUC mit geringerer Sensitivität und geringerer Spezifität. Trotzdem erreichten die Ergebnisse höhere Werte als bei Betrachtung der Gesamtkohorte und könnten darauf hinweisen, dass bei einer Urosepsis oder einem Abdomenfokus die PCT-Werte mit positiven Blutkulturen korrelieren. Die genauen pathophysiologischen Hintergründe sind unklar, ebenso ist die klinische Relevanz nachrangig, da hohe PCT-Werte auch andere Ursachen haben können und der PCT-Wert nur im klinischen Gesamtkontext interpretiert werden kann. Fraglich ist, ob bei einem Patienten mit einem diagnostizierten Harnwegsinfekt das Procalcitonin genutzt werden kann, um abzuschätzen, ob der Patient von einer Blutkulturentnahme profitieren könnte.

5.2.4 Prädiktion von Blutkulturergebnissen zur Unterscheidung bei potenziell kontaminierten Keimen, ob eine positive oder eine kontaminierte Blutkultur vorliegt

Für die Prädiktion von Blutkulturergebnissen zur Unterscheidung bei potenziell kontaminiertem Erreger, ob eine positive oder eine kontaminierte Blutkultur vorliegt wurden Blutkulturen des KNS-Spektrums analysiert.

Als positiv wurde eine Blutkultur nach Definition des RKI (77) klassifiziert, wenn der entsprechende Erreger in zwei voneinander unabhängig abgenommenen Blutkulturen nachweisbar war. Zwölf Blutkulturen wurden so als kontaminiert und elf Blutkulturen wurden als positiv bewertet. Es ergab sich eine AUC 0,629 als nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,285$) mit einem optimalen Cut-off von 0,17 µg/l mit einer Sensitivität von 72,7 % und einer Spezifität von 66,7 %.

Schutz et al. untersuchten 2006 in ihrer prospektiven Studie ebenfalls die Prädiktionsmöglichkeiten des Procalcitonin bezüglich einer Kontamination.

Dafür untersuchten sie bei allen eingewiesenen Patienten eines schweizerischen Universitätsklinikums mit der Indikation zur Blutkulturentnahme die PCT-Werte im Verlauf. Dabei errechneten sie für den Tag 0, den Tag der

Blutkulturentnahme, eine hervorragende AUC von 0,98 mit einem Cut-off von 0,1 µg/l für die Prädiktion einer Kontamination durch das PCT (120). Auch Zafar et al. konnten 2017 in einer retrospektiven Studie bei Blutkulturen mit bakteriellem Wachstum von Notaufnahmepatienten eine AUC von 0,983 zur Prädiktion einer Kontamination durch das PCT erreichen (121).

Im Gegensatz dazu lassen unsere Daten mit einer AUC von 0,629 eine Prädiktion einer Kontamination nicht zu. Hierbei ist zu betonen, dass sich die Kohorten stark voneinander unterscheiden, da Schutz et al. ein breites Patientenkollektiv eines gesamten Krankenhauses untersucht hatten und Zafar et al. die Blutkulturen von Notaufnahmepatienten analysiert hatten (120)(121). Das Kollektiv von Intensivpatienten scheint sich vom übrigen Patientenkollektiv eines gesamten Krankenhauses abzuheben.

Im klinischen Alltag fällt es nicht immer leicht, zu entscheiden, ob ein positives Ergebnis einer Blutkultur eine Bakteriämie oder eine Kontamination bedeutet. Eine nicht notwendige antiinfektive Behandlung bei einer Kontamination ist zu vermeiden um Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen, Allergien, Resistenzvermeidung und eine Störung des physiologischen Mikrobioms zu verringern. Aus pathophysiologischer Sicht dürfte bei einer Kontamination kein Procalcitonin induziert werden, und so keine PCT-Synthese erfolgen, sodass kein Procalcitonin oder minimales Procalcitonin nachweisbar wäre.

Trotzdem legen unsere Daten bei kleiner Patientenfallzahl nahe, dass eine Unterscheidung von kontaminierten und richtig positiven Blutkulturen bei Intensivpatienten nicht möglich ist.

5.2.5 Prädiktion einer Sepsis durch Procalcitonin

Zur Prädiktionsmöglichkeit einer Sepsis, einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks durch das Procalcitonin wurde eine AUC von 0,800 mit hoher Signifikanz ($p < 0,000$) und mit einem optimalen Cut-off von 0,38 µg/l mit einer Sensitivität von 82,3 % und einer Spezifität von 66,3 % errechnet.

In ihrer Metaanalyse von 30 Studien mit 3244 kritisch kranken Patienten zur Aussagekraft von PCT als Sepsismarker konnten Wacker et al. 2012 eine höhere AUC von 0,85 nachweisen und erreichten eine geringere Sensitivität 77 % und eine höhere Spezifität 79 % als in unseren Daten (68).

Eine ebenfalls hohe AUC von 0,92 mit einem optimalen Cut-off von 1,1 µg/ml, einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 78 % wiesen Harbarth et al.

2001 nach, um bei neu aufgenommenen Intensivpatienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Infektion zwischen SIRS und Sepsis zu unterscheiden (67). Brunkhorst et al. erreichten bei einem Cut-off von 1,1 bis 2,0 µg/ml eine Sensitivität von 89 % bis 96 %, und eine Spezifität von 78 % bis 94 % zur Prädiktion einer Sepsis (56).

Ebenso ist die Nutzung des PCT in der Sepsisdiagnostik in Leitlinien und weltweiten Handlungsempfehlungen beschrieben. So beschrieben bereits die S2-Leitlinien von 2006, dass das PCT ein sensitiver und spezifischer Marker bei schwerer Sepsis oder im septischem Schock ist (81). Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft und die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin empfehlen in ihren Leitlinien von 2010 zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis die Bestimmung von PCT im Serum zum Ausschluss oder zur Sicherung der Diagnose einer Sepsis (69).

Im klinischen Alltag wird das Procalcitonin in der klinischen Routine als Teil der Sepsisdiagnostik genutzt (70) und insbesondere zur Steuerung der antiinfektiven Therapie empfohlen. So konnten Schuetz et al. in ihrer Metaanalyse von vierzehn verschiedenen, zwischen 2004 und 2011 durchgeführten Studien zur PCT-gesteuerten antiinfektiven Therapie bei akuten respiratorischen Infektionen, eine Reduktion der Dauer einer antiinfektiven Therapie nachweisen, ohne die Sterblichkeit zu erhöhen (71). Auch weitere Studien zeigen positive Erfolge bei der Steuerung und der Deeskalation der antiinfektiven Therapie mithilfe des Procalcitonins (42)(54)(63)(68)(70)(71). Die 2017 veröffentlichte Surviving Sepsis Campaign empfiehlt, eine PCT-Messung durchzuführen, um die antiinfektive Therapie zu deeskalieren (41). Auch in der neuen S3-Leitlinien Sepsis Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Deutschen Sepsis-Gesellschaft von 2018 wird das Procalcitonin zur Steuerung der antiinfektiven Therapie empfohlen (42). Im Vergleich zu anderen Erkrankungen werden bei Patienten mit bakteriellen Infektionen und Sepsis die höchsten PCT-Werte gemessen. So induzieren Lipopolysaccharide als Bakterienbestandteil eine vermehrte PCT-Bildung. Bei im Rahmen einer bakteriellen Entzündung erhöhten Zytokinen TNF- α , IL-1, IL-2 und IL-6-Spiegeln zeigt sich ebenfalls ein erhöhter PCT-Spiegel (59)(60)(62)(63)(64). Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Procalcitonin eine Sepsis präzisieren kann. Es erreicht insbesondere zur Prädiktion eines septischen Schocks eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität bei der Betrachtung der Klinik des

Patienten und von laborchemischen Parametern. Die Vorteile der Nutzung des Procalcitonins als Sepsismarker sind die hohe Sensitivität und Spezifität für die Sepsis und die positive Korrelation hoher PCT-Werte mit einem schweren Krankheitsverlauf beziehungsweise septischen Schock (58)(31)(56).

5.3 Methodendiskussion und Limitationen

Bei der Literaturrecherche fanden sich einige Studien zur Prädiktion von Blutkulturen oder Bakteriämie durch das PCT. Die einzelnen Studien unterschieden sich jedoch stark im Hinblick auf die heterogene Patientenkohorte wie beispielsweise die Auswahl von Notaufnahmepatienten oder die Auswahl von Patienten mit bestimmten Erkrankungen. Des Weiteren schlossen einige Studien nur Teilaspekte ein, zum Beispiel eine PCT-Abnahme bei einer bestimmten Erkrankung, einem bestimmten Fokus oder einem bestimmten Keim.

Nach unserer Kenntnis und intensiver Recherche ist unsere Studie die einzige prospektive Beobachtungsstudie, die sich mit der PCT-gesteuerten Blutkulturentnahme bei Intensivpatienten beschäftigt. Lediglich van Geest et al. publizierten 2017 eine prospektive clusterrandomisierte Studie zur PCT-gesteuerten Blutkulturabnahme bei Intensivpatienten mit einem Cut-off von 0,25 ng/ml Procalcitonin. Im Vergleich zu unserer Studie unterscheidet sich jedoch das Patientenkollektiv, da van Geest et al. Patienten mit dem Verdacht auf eine Sepsis beziehungsweise einer Sepsis einschlossen, während in unserer Studie alle Intensivpatienten mit der Indikation einer Blutkulturentnahme eingeschlossen worden sind.

Unsere Daten stammten aus der prospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie BEMIDIA (bedside vs standard microbiological diagnostics, BEMIDIA ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03000049). Die Rekrutierung der Patienten mit der Indikation zur Blutkulturentnahme erfolgte ein Jahr lang von der Intensivstation I (Klinik für Anästhesiologie; Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin).

Eine multizentrische Studie mit höherer Fallzahl hätte eine höhere Aussagekraft, insbesondere in Bezug auf einige Subgruppen, die in unserer Studie eher klein waren. Vorteilhaft jedoch ist, dass die Universitätsklinik dank eines langjährigen Qualitätsmanagements in Bezug auf die Sepsis eine hohe Awareness und Compliance der Mitarbeiter erreicht. Für die patientennahe

Diagnostik, wie sie im Rahmen der BEMIDIA-Studie erfolgte, sind geschulte Mitarbeiter notwendig, sodass sich eine monozentrische Studie in diesem Setting effektiver durchführen lässt als eine multizentrische Studie.

Es wurden 494 Patienten für diese Studie aufgenommen. Oussalah et al. publizierten 2015 eine Studie mit 35 343 Patienten (63). Weitere Studien waren von der Patientenanzahl mit unserer Studie vergleichbar (100) (106). Diese Studien wurden ebenfalls als Beobachtungsstudien durchgeführt.

Die Vergleichbarkeit ist eingeschränkt, da sich zahlreiche Studien zur Prädiktion von Blutkulturergebnissen auf Notaufnahmepatienten fokussieren. Das Patientenkollektiv unterscheidet sich von unserem Kollektiv einer anästhesiologisch geführten chirurgischen Intensivstation. Intensivpatienten haben häufiger mehr Vorerkrankungen und Organdysfunktionen. Zudem können Vortherapien wie antiinfektive Therapien bereits erfolgt sein.

Die Indikationen zur Aufnahme unterschieden sich, da einige Studien (100) die Sepsis als Einschlusskriterium nutzten, während andere Studien (106), darunter unsere, die Indikation zur Blutkulturentnahme als Einschlusskriterium nutzten.

Dadurch sind ein erweitertes Spektrum an Patienten und ein Vergleich der PCT-Werte mit den Werten nicht an Sepsis erkrankter Patienten möglich.

Eine weitere Studie zur Nutzung des PCT als Entscheidungshilfe zur Blutkulturentnahme wurde von van Geest et al. 2016 als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt. Es wurden 564 Patienten eingeschlossen. Bei allen Patienten mit einer Indikation zur Blutkulturentnahme wurde zunächst das PCT bestimmt und abhängig vom PCT-Spiegel wurden dann Blutkulturen entnommen (86). Eine randomisierte kontrollierte Studie ist einer prospektiven Beobachtungsstudie überlegen. Die Blutkulturentnahme erfolgte in unserer

Studie nach klinischer Indikation. Es wurden drei Sets Blutkulturen abgenommen. Ein Set bestand aus einer aeroben und einer anaeroben Flasche. Brunkhorst et al. wiesen in ihrer Studie zur Blutkulturdiagnostik nach, dass auf zahlreichen Intensivstationen im Durchschnitt 1,3 Blutkultursets entnommen wurden (47). Trotz einer intensiven Vorausplanung und des Vorhabens, eine möglichst hohe Anzahl an Aspekten zu berücksichtigen, ergeben sich folgende Limitationen der Studie:

1. Eine möglicherweise bereits vor der Blutkulturentnahme begonnene antiinfektive Therapie wurde nicht berücksichtigt. Auch eine vorherige, zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme bereits abgesetzte antiinfektive

Therapie, beispielsweise durch den Hausarzt, wurde nicht erhoben. Eine antiinfektive Therapie kann laut Studien das Ergebnis von Blutkulturen entscheidend beeinflussen (122). Scheer et al. erreichten eine Positivitätsrate der Blutkulturen von 51,5 % vor Applikation einer antiinfektiven Therapie und eine Positivitätsrate von 29,3 % bei schon laufender antiinfektiver Therapie (48). De Jong et al. zeigten, dass anhand des PCT die antiinfektive Therapie gesteuert werden kann, sodass es auch beim PCT-Spiegel zu Beeinflussungen durch eine antiinfektive Therapie kommen kann (70).

2. Der SOFA-Score wurde retrospektiv maschinell ausgelesen und die GCS wurde retrospektiv zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme aus der Patientendokumentation durch die Doktorandin erhoben. Eine zeitnah erhobene GCS und zeitnah erhobener SOFA-Score wären prospektiv erhoben aussagekräftiger.
3. Die GCS-Erhebung anhand der ärztlichen Dokumentation war teilweise unzureichend, da beispielsweise die motorischen Funktionen nicht explizit beschrieben waren. Einige Patienten waren zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme sediert, sodass die GCS zum Zeitpunkt der Intubation genutzt wurde. Es erwies sich laut Livingston et al. als vorteilhafter, die GCS zum Zeitpunkt der Intubation zu nutzen, als pauschal eine GCS von 15 für alle Patienten festzulegen (75). Zudem hatte die Doktorandin zum Erhebungszeitpunkt als Medizinstudentin kaum klinische Erfahrung. Zum Aufgabengebiet der ITS 1 gehört ebenfalls die Versorgung von neurochirurgischen Patienten, die die GCS beeinflussen können.
4. Des Weiteren wurden keine Vorerkrankungen und somit keine Hinweise auf Tumor- beziehungsweise Autoimmunerkrankungen erhoben, die ebenfalls die PCT-Werte beeinflussen können (53)(55).

5.4 Fazit

In unserer Studie konnten wir die Prädiktion positiver Blutkulturen durch das PCT, die laut anderen Studien bei Notaufnahmepatienten möglich ist, für Intensivpatienten nicht nachweisen. Weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl wären sinnvoll.

Allein die pathophysiologischen Induktionswege des Procalcitonin zeigen, wie unterschiedlich der menschliche Körper auf Bakterien- oder Fokusarten reagiert. Die Sepsis an sich ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Zudem ist auch die Blutkulturentnahme als Goldstandarddiagnostik im Vergleich zu anderen Diagnostikmöglichkeiten limitiert, da eine geringe Positivitätsrate erreicht wird.

Ein weiteres nach wie vor relevantes Thema ist die Kontamination von Blutkulturen. So zeigen unsere Daten niedrigere PCT-Werte bei Koagulase-negativen Staphylokokken und Propionibakterien als bei negativen Blutkulturen. Es wäre interessant, multizentrisch diese Erkenntnis zu betrachten und Kontaminationsraten auszuwerten, um Wege zu etablieren, diese zu minimieren, um einer hohen Anzahl an Patienten eine nicht notwendige antiinfektive Therapie zu ersparen, Nebenwirkungen zu vermeiden und die Resistenzbildung zu verhindern.

Weitere Studien könnten die klinische Relevanz, die wir durch die Prädiktion von positiven Blutkulturen mit dem Nachweis gramnegativer Bakterien zeigen konnten, weiterverfolgen. Eventuell könnte dies ein Weg zu einer schnelleren kalkulierten Therapie sein. Kein Biomarker ist ideal und unsere Ergebnisse zeigen, dass das Procalcitonin Blutkulturergebnisse bei Intensivpatienten nicht vorhersagen kann. So kann das Procalcitonin nur im klinischen Gesamtkontext unter Berücksichtigung von Infektionszeichen, des Fokus, der Erregerart, des klinischen Zustands des Patienten, möglicher Vorerkrankungen und möglicher Vortherapien, insbesondere einer laufenden oder vorherigen antiinfektiven Therapie, beurteilt werden.

6 Zusammenfassung

Die Sepsis ist nach wie vor eine Erkrankung mit hoher Sterblichkeit. Der Schlüssel zur erfolgreichen Sepsistherapie ist eine schnelle Diagnostik. Die Blutkulturabnahme ist ein etabliertes Goldstandardverfahren in der Sepsisdiagnostik, jedoch sind die Positivitätsraten gering und die Diagnostik ist zeitaufwändig. Es gibt vereinzelt Studien, die darauf hindeuten, dass eine Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei Notaufnahmepatienten möglich ist. Ziel dieser Dissertation ist es, zu untersuchen, ob Blutkulturergebnisse auch bei Intensivpatienten durch das PCT prädizierbar sind. Im Rahmen der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie (BEMIDIA) wurden im Zeitraum von November 2016 bis Dezember 2017 zeitgleich Blutkulturen und EDTA-Röhrchen zur PCT-Bestimmung bei 488 Intensivpatienten mit dem Verdacht auf eine Infektion abgenommen und ausgewertet.

- Zwar zeigen sich zwischen positiven und negativen Blutkulturen signifikant unterschiedliche PCT-Werte ($p = 0,004$), jedoch ist eine Prädiktion von Blutkulturergebnissen durch das Procalcitonin bei einer AUC von 0,588 ($p < 0,007$) mit Cut-off von 2,72 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 41,00 % und einer Spezifität von 74,5 % nicht möglich.
- Die PCT-Werte von gramnegativen Bakterien und grampositiven Bakterien unterschieden sich ebenfalls signifikant ($p < 0,000$). Mit einer AUC von 0,768 ($p < 0,001$) mit einem optimalen Cut-off bei 2,04 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 75,9 % und einer Spezifität von 71,0 % scheint eine Prädiktion von Blutkulturergebnissen bei gramnegativen Bakterien hingegen möglich zu sein.
- Auch für die Fokusse ‚Abdomen‘ und ‚Urosepsis‘ scheint eine Prädiktion durch PCT möglich zu sein. Für die Sepsis mit dem Fokus ‚Abdomen‘ ergab sich eine AUC von 0,744 mit einem optimalen Cut-off von 0,71 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 77,7 % und einer Spezifität von 61,6 %. Für die Urosepsis ergab sich eine AUC von 0,732 mit einem optimalen Cut-off von 1,38 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 76,2 % und einer Spezifität von 63,0 %.
- Die Procalcitonin-Werte von Patienten mit schwerer Sepsis und im septischen Schock unterschieden sich signifikant ($p > 0,000$) von den

Werten der Patienten ohne Erfüllung der Sepsiskriterien. Eine Sepsis, eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock sind durch das PCT mit einer AUC von 0,800 ($p < 0,000$) und mit einem optimalen Cut-off von 0,38 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 82,3 % und einer Spezifität von 66,3 % prädzierbar.

- Die niedrigsten PCT-Werte wurden durch Kontaminationserreger wie Propionibakterien und Koagulase-negative Staphylokokken erreicht. Diese Werte lagen unterhalb des Medians negativer Blutkulturen. Jedoch ließ sich in unserer Studie keine Prädiktion durch das PCT feststellen, um eine mögliche Kontamination von richtig positiven Blutkulturen zu unterscheiden. Für Kontaminationserreger ergab sich eine AUC von 0,629 ($p = 0,285$) mit einem optimalen Cut-off von 0,17 $\mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 72,7 % und einer Spezifität von 66,7 %.

Im Vergleich zu Notaufnahmepatienten zeigen unsere Ergebnisse, dass bei Intensivpatienten eine Prädiktion von Blutkulturen durch das PCT, bis auf einzelne Subgruppen wie ‚Fokus‘ und ‚Bakterienart‘, nicht möglich ist. Eine Prädiktion einer Sepsis hingegen scheint möglich zu sein. Insbesondere die Prädizierbarkeit einer Kontamination scheint von großem Interesse zu sein. Um eine endgültige Aussage zu treffen, sind jedoch größere, multizentrische, kontrollierte, randomisierte klinische Studien notwendig.

7 Publikation

Posterpräsentation Weimar Sepsis Update, „Procalcitonin levels to predict blood culture results in patients with suspected infections“

Abstract Infection 2017 Vol.. Supplement S., „Procalcitonin levels to predict blood culture results in patients with suspected infections“



Procalcitonin levels to predict blood culture results in patients with suspected infections

Kallnowski M¹, Scheer C¹, Fuchs C¹, Kuhn SO¹, Kühn A¹, Vollmer M², Bohnert J³, Hahnenkamp A¹, Rehberg S¹, Hahnenkamp K¹, Gründling M¹
¹Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medicine Greifswald;
²Institute of Bioinformatics, University Medicine Greifswald;
³Friedrich Loeffler Institute of Medical Microbiology, University Medicine Greifswald

067

Introduction

Blood cultures (BC) are the gold standard for detection of bacteremia in patients with suspected infections. However, a positive detection succeeds only in a limited number of patients. To predict BC results a study found Procalcitonin (PCT) as one possible biomarker in patients with infections and suspected infections presenting in the Emergency Department (ED). (Laukemann et al. 2015)¹



Reference: ThermoFisher

Objectives

To predict BC results by PCT-levels in intensive care patients with suspected infections.

Methods

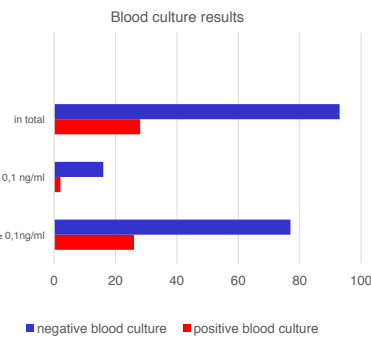
In a prospective clinical observational study (bedside vs. standard microbiological BC Diagnostics - BEMIDIA, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03000049) all consecutive ICU patients with clinical suspicion of infection and indication for blood culture sampling were included between November 2016 and April 2017. Samples for three BC pairs and Point-of-Care (POC) –PCT measurement were taken simultaneously. BCs were incubated in an automated detection system (BD BACTEC™ blood culture system, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA). Pathogen identification was performed according to routine laboratory procedures. PCT-measurement was performed using a point-of-care device (Samsung IB B-R-A-H-M-S PCT, C&T Corporation, Seoul, South Korea). Patients were classified into two groups according to their PCT levels < 0.1 ng/ml and ≥ 0.1 ng/ml.



Reference: Sepsisdialog

Results

121 patients with PCT measurements were included in this analysis. 28 patients (23%) of the samples resulted in a positive blood culture and a microbiological pathogen detection. 81 patients were treated with anti-infectives at the time of blood sampling. 18 patients (15%) had a PCT level less than 0.1 ng/ml. In these patients 11% of blood cultures were positive (95% Confidence Interval (CI) 0.02-0.36). 103 patients had a PCT level ≥ 0.1 ng/ml while 25% BC (95% CI 0.17-0.35) were positive. Sensitivity and specificity of a cut-off by 0.1 ng/ml for the POC-PCT-measurement were 93% (95% CI 0.75-0.98) and 17% (95% CI 0.10-0.27), respectively. The positive predictive value (PPV) of a cut-off by 0.1 ng/ml for blood cultures was 25% (95% CI 0.17-0.34) and the negative predictive value (NPV) 89% (95% CI 0.64-0.98).



Conclusions

Compared with patients in the ED (Lit.) where with a cut off of PCT < 0.1 ng/ml NPV was 99.6% (PPV 12%) the results of this study in ICU patients showed a lower NPV of 89%. PCT levels of ICU patients therefore show minor advantage to predict positive BC. So BCs will be still required under these conditions. A possible explanation is that most patients were already treated with antibiotics at the time of blood sampling. Furthermore surgeries or malignomas can increase PCT levels.

Reference

¹Laukemann, S. et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study 94, 1–10 (2015)

Abbildung 26 Posterpräsentation Weimar Sepsis Update, „Procalcitonin levels to predict blood culture results in patients with suspected infections“

8 Literaturverzeichnis

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801–10.
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA* . 2016 Feb 23;315(8):775.
4. David S, Brunkhorst FM. Sepsis-3: What has been confirmed in therapy? *Internist*. 2017;58(12):1264–71.
5. Redfern OC, Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Inada-Kim M, Schmidt PE. A Comparison of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score and the National Early Warning Score in Non-ICU Patients With/Without Infection. *Crit Care Med*. 2018 Dec;46(12):1923–33.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* . 2021;47(11):1181–247.
7. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Vol. 17, Updated report of a working party. 2017. 318–318 p.
8. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am J Emerg Med* . 2019 Aug;37(8):1490–7.
9. Harris S, Hobden D, Lanzman M, Balakrishnan I, Hopkins S. NEWS vs . qSOFA in ED patients with suspected sepsis. 2017;P1972.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.

- Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* . 1992;101(6):1644–55.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–8.
 12. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629–38.
 13. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: Time for change. *Lancet*. 2013;381(9868):774–5.
 14. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* . 2018;46(6):997–1000.
 15. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33(0342-4642 (Print)):606–18.
 16. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1980–9.
 17. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M, et al. 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* 2018;44(11):1826–35.
 18. Bracht H, Hafner S, Weiß M. Sepsis-Update : Definition und Epidemiologie Einführung Definition der Sepsis. 2019;10–20.
 19. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11.

20. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Fallzahlen und sterblichkeitsraten von sepsis-patienten im krankenhaus. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(10):159–66.
21. Vincent J, Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. 2009;302(21):2323–9.
22. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019-results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):1–9.
23. Bundesamt S. Todesursachen. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>
24. POULSEN JB, MØLLER K, KEHLET H, PERNER A. Long-term physical outcome in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Jul;53(6):724–30.
25. Kosilek RP, Baumeister SE, Ittermann T, Gründling M, Brunkhorst FM, Felix SB, et al. The association of intensive care with utilization and costs of outpatient healthcare services and quality of life. *PLoS One.* 2019;14(9):1–15.
26. Prescott HC, Angus DC. Postsepsis morbidity. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(1):91.
27. Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. 2016 Aug;44(8):1461–7.
28. S 2k Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis 2010.
29. Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA. Sepsis und Multiorganversagen - Pathophysiologie der Sepsis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie.* 2015;50(2):114–22.

30. Trappe U, Riess H. Pathophysiologische Grundsätze bei Sepsis. *Hamostaseologie*. 2005 Dec 27;25(02):175–82.
31. Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM. Sepsis und MODS. Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
32. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer*. *Crit Care Med*. 2009;37(1):291–304.
33. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):260–8.
34. Gentile LF, Moldawer LL. DAMPs, PAMPs, and the origins of SIRS in bacterial sepsis. *Shock*. 2013;39(1):113–4.
35. Larry Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, J L. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 2018th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
36. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 2012;129(3):290–5.
37. Simmons J, Pittet J-F. The Coagulopathy of Acute Sepsis HHS Public Access. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227–36.
38. Schlegel N, Flemming S, Meir M, Germer CT. Sepsis: Neue Erkenntnisse, andere Perspektiven - neue Therapieoptionen? *Chirurg*. 2014;85(8):714–9.
39. Werdan K, Hettwer S, Bubel S, Oelke A, Hoke RS, Wimmer R, et al. Septic circulatory shock and septic cardiomyopathy. *Internist*. 2009;50(7):799–809.
40. Miranda ML de, Balarini M de M, Caixeta DM da L, Bouskela E. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;ajpheart.00034.2016.

41. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–377 p.
42. Brunkhorst FM. publiziert bei: AWMF online. Prävention, S-leitlin Sepsis Prävention, Diagnose, Therapie, Nachsorge. 2020;1–41.
43. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. 2014;42(8):1749–55.
44. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar 18;43(3):304–77.
45. Vincent JL. Clinical sepsis and septic shock - Definition, diagnosis and management principles. Langenbeck's Arch Surg. 2008;393(6):817–24.
46. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: Definition, epidemiology, and diagnosis. Br Med J. 2007;335(7625):879–83.
47. Brunkhorst FM, Seifert H, Kaasch A, Welte T. Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit. Divi. 2010;17:50–7.
48. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. Clin Microbiol Infect []. 2019;25(3):326–31.
49. Coburn B, Morris AM. CLINICIAN ' S CORNER Does This Adult Patient With Suspected Bacteremia Require Blood Cultures ? Jama. 2014;
50. Schmitz RPH, Keller PM, Baier M, Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM. Quality of blood culture testing - a survey in intensive care units and microbiological laboratories across four European countries. Crit Care.

- 2013;17(5):1.
51. Morgenthaler NG, Kostrzewa M. Rapid identification of pathogens in positive blood culture of patients with sepsis: Review and meta-analysis of the performance of the Sepsityper kit. *Int J Microbiol.* 2015;2015.
 52. Vincent J, Pereira AJ, Gleeson J, Backer D De. Early management of sepsis. 2014;1(1):3–7.
 53. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements PROCALCITONIN (PCT) AS A MARKER FOR THE DIAGNOSIS OF SEPSIS AND TO GUIDE ANTIBIOTIC THERAPY. *Ann Lab Med.* 2014;34:263–73.
 54. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(SUPPL. 2):33–40.
 55. Singh M, Anand L. Bedside procalcitonin and acute care. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(3):233–7.
 56. Brunkhorst FM, Reinhart K. Diagnose und kausale therapie der sepsis. *Internist.* 2009;50(7):810–6.
 57. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett.* 1984 Feb 13;167(1):93–7.
 58. Neumeister B, Al E. 4.2 Laborparameter bei Entzündung und Sepsis. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P, editors. *Mikrobiologische Diagnostik.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 106–8.
 59. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):396–404.
 60. Maruna P, Nedelnikova A, Gürlich R. Physiology and Genetics of Procalcitonin. 2000;S57–61.
 61. Müller B, Prat C. REVIEW Markers of acute inflammation in assessing

- and managing lower respiratory tract infections: focus on procalcitonin. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(9):8–16.
62. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res.* 2003;35(5):290–5.
63. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection. *Medicine (Baltimore)* 2015 Nov;94(44):e1774.
64. Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. Contribution of toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood.* 2007;109(4):1574–83.
65. Dandonna P, Nix D, Wilson MF A, A, Love J, Assicot M BC. Procalcitonin Increase Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(January):1605–1608.
66. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(2):79–87.
67. Harbarth S, Holeckova K, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L. and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396–402.
68. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426–35.
69. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, et al. Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis: First revision of the S2k guidelines of the German sepsis society (DSG) and the German interdisciplinary association for intensive and emergency care medicine (DIVI). *Anaesthesist.* 2010;59(4):347–70.

70. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;
71. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: An individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):651–62.
72. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Medicine.* 2016.
73. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care.* 2016;20(1).
74. Kryptor thermoscientific BPS. Instruction for Use (Version 19.0us). *Suicide.* 2013;050(April):1–26.
75. Livingston BM, Mackenzie SJ, MacKirdy FN, Howie JC. Should the pre-sedation Glasgow Coma Scale value be used when calculating Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scores for sedated patients? *Crit Care Med.* 2000 Feb;28(2):389–94.
76. Teasdale Bryan Jennett G. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS A Practical Scale. Vol. 28, *J. Cancer in Five Continents.* 1971.
77. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2017 Feb 16;60(2):207–15.
78. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Datos no normales: ¿es el ANOVA una opción válida? *Psicothema.*

- 2017;29(4):552–7.
79. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1315–6.
80. Lee CC, Lin WJ, Shih HI, Wu CJ, Chen PL, Lee HC, et al. Clinical significance of potential contaminants in blood cultures among patients in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(5):438–44.
81. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, et al. Diagnose und therapie der sepsis: S-2 leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Clin Res Cardiol.* 2006;95(8):429–54.
82. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. 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 - J Am Med Assoc.* 2017;317(3):290–300.
83. Fleischmann C, Hartmann M, Hartog C, Welte T, Heublein S, Thomas-Rueddel D, et al. Epidemiology of Sepsis in Germany: Incidence, Mortality And Associated Costs of Care 2007-2013. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(S1):1–2.
84. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care.* 2018 Dec 13;22(1):128.
85. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA .* 2020 Mar 24;
86. Geest PJ Van Der, Mohseni M, Nieboer D, Duran S, Groeneveld ABJ. Procalcitonin to guide taking blood cultures in the intensive care unit ; a cluster-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):86–

- 91.
87. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):686–96.
88. Hantke M, Holzer K, Thöne S, Schmandra T, Hanisch E. Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder Beziehungen zu MOD- und APACHE-II-Score. *Der Chir.* 2000;71(10):1270–6.
89. Gogos CA, Lekkou A, Papageorgiou O, Siagris D, Skoutelis A, Bassaris HP. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: A prospective analysis of 139 consecutive cases. *J Infect.* 2003;47(4):300–6.
90. Sweeney TE, Liesenfeld O, May L. Diagnosis of bacterial sepsis: why are tests for bacteremia not sufficient? *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(11):959–62.
91. Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, Merelli M, D’Aurizio F, et al. Role of procalcitonin in predicting etiology in bacteremic patients: Report from a large single-center experience. *J Infect Public Health.* 2019;13(1):40–5.
92. Martin G, Brunkhorst FM, Janes JM, Reinhart K, Sundin DP, Garnett K, et al. The international PROGRESS registry of patients with severe sepsis: Drotrecogin alfa (activated) use and patient outcomes. *Crit Care.* 2009;13(3):1–14.
93. Schneck E, Schneck F, Holler J, Schwandner T, Roller F, Lichtenstern C, et al. Sepsis mit intraabdominellem Fokus – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Intensivmed up2date.* 2014 Feb 11;10(01):17–38.
94. Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T. Daten zur antibiotikaresistenzlage in Deutschland: Vier jahre Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2012;55(11–12):1370–6.
95. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray

- A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
96. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units: a real-time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect* 2009;73(3):239–45.
97. Hübner, C., Flessa S (2016). REIMBURSEMENT FOR HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS WITH MULTIDRUG RESISTANT ORGANISMS IN GERMAN DRG SYSTEM. *Econ Sociol*. 2016;9(3):111–8.
98. Geffers C, Gastmeier P. Nosokomiale infektionen und multiresistente erregere in Deutschland: Epidemiologische daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. *Dtsch Arztebl*. 2011;108(6):87–93.
99. van der Geest PJ, Mohseni M, Nieboer D, Duran S, Groeneveld ABJ. Procalcitonin to guide taking blood cultures in the intensive care unit; a cluster-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2017;
100. Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Kaplan M, Aronson D, Azzam ZS, et al. American Journal of Emergency Medicine Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis ☆. *Am J Emerg Med*. 2014;32(5):448–51.
101. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. 2017 Apr;35(4):579–83.
102. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the Early Diagnosis of Infective Endocarditis. *Circulation*. 2004 Apr 13;109(14):1707–10.
103. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50(1):34–41.

104. Loonen AJM, De Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014;9(1):1–7.
105. Caffarini EM, DeMott J, Patel G, Lat I. Determining the clinical utility of an absolute procalcitonin value for predicting a positive culture result. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5):1–6.
106. Arai T, Ohta S, Tsurukiri J, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients. *Am J Emerg Med*. 2016;
107. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JMK, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*. 2012;65(4):292–301.
108. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(49):e2264.
109. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who Needs a Blood Culture? A Prospectively Derived and Validated Prediction Rule. *J Emerg Med*. 2008;35(3):255–64.
110. Lyon AW, Chin AC, Slotsve GA, Lyon ME. Simulation of repetitive diagnostic blood loss and onset of iatrogenic anemia in critical care patients with a mathematical model. *Comput Biol Med*. 2013;43(2):84–90.
111. Meybohm P, Richards · T, Isbister · J, Hofmann · A, Shander · A, Goodnough · L T, et al. Klinische Anästhesie 16 Übersichten Review Articles Clinical Anaesthesia Patient Blood Management Bundles to facilitate implementation Patient Blood Management Maßnahmenbündel *. *Anesthesiol und Intensivmed*. 2017;16–29.
112. Szakmany T, Lundin RM, Sharif B, Ellis G, Morgan P, Kopczynska M, et

- al. Sepsis prevalence and outcome on the general wards and emergency departments in Wales: Results of a multi-centre, observational, point prevalence study. *PLoS One*. 2016;11(12):1–12.
113. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JÁ, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward*. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5):1284–9.
114. Herman A, Kappler JW, Marrack P, Pullen AM. *SUPERANTIGENS: Mechanism of T-Cell Stimulation and Role in Immune Responses*. 1991.
115. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*. 2010;14(2).
116. Ivančević N, Radenković D, Bumbaširević V, Karamarković A, Jeremić V, Kalezić N, et al. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2008;393(3):397–403.
117. Jeger V, Pop R, Forudastan F, Barras JP, Zuber M, Piso RJ. Is there a role for procalcitonin in differentiating uncomplicated and complicated diverticulitis in order to reduce antibiotic therapy? A prospective diagnostic cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14555.
118. Julián-Jiménez A, Gutiérrez-Martín P, Lizcano-Lizcano A, López-Guerrero MA, Barroso-Manso Á, Heredero-Gálvez E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas Urológicas Españolas (English Ed)*. 2015;39(8):502–10.
119. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(6).
120. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection*. 2007;35(5):352–5.

121. Zafar Iqbal-Mirza S, Serrano Romero de Ávila V, Estévez-González R, Rodríguez-González D, Heredero-Gálvez E, Julián-Jiménez A. Ability of procalcitonin to differentiate true bacteraemia from contaminated blood cultures in an emergency department. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed)*. 2019 Nov;37(9):560–8.

122. Harris AM, Bramley AM, Jain S, Arnold SR, Ampofo K, Self WH, et al. Influence of antibiotics on the detection of bacteria by culture-based and culture-independent diagnostic tests in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1).

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kriterien Sepsisscreening (Sepsisdialog)	8
Abbildung 2 Ausgewählte Aspekte Pathophysiologie der Sepsis , eigene Abbildung modifiziert nach Sepsis and Septic Shock Harrison's Principles of Internal Medicine, 2018 (35)	13
Abbildung 3 Beeinträchtigung der Homöostase der Immunantwort bei Sepsis, eigene Abbildung	15
Abbildung 4 Struktur Procalcitonin, eigene Abbildung modifiziert nach LeMoullec et al The complete sequence of human preprocalcitonin, 1984 (57)	19
Abbildung 5 Studienablauf	27
Abbildung 6 Alter zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme	36
Abbildung 7 Verteilung der Sepsisschweregrade	37
Abbildung 8 Verteilung der Glasgow Coma Scale	37
Abbildung 9 Verteilung der SOFA-Scores	38
Abbildung 10 Boxplot der SOFA-Scores mit GCS nach Schweregrad	39
Abbildung 11 Verteilung der Sepsisfokusse	41
Abbildung 12: Boxplot der PCT-Mediane eingeteilt in Gruppen nach Blutkulturergebnis	44
Abbildung 13 Boxplot der PCT-Mediane eingeteilt in Gruppen nach gramnegativ, grampositiv, negative Blutkulturen und Pilze.	45
Abbildung 14 Boxplot der PCT-Werte ausgewählter Bakteriengruppen.	47
Abbildung 15 Boxplot der PCT-Werte nach Sepsisfokus.	48
Abbildung 16 Boxplot der PCT-Werte nach Schweregrad der Sepsis.	49
Abbildung 17 Receiver-Operating-Characteristics-Kurve PCT (AUC 0,588) zur Prädiktion von positiven Blutkulturen	52
Abbildung 18 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen unter Ausschluss potenziell kontaminierter Blutkulturen	53
Abbildung 19 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen für gramnegative Bakterien	54
Abbildung 20 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen für Enterobakterien	55
Abbildung 21 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen mit dem Fokus ‚Abdomen‘	56
Abbildung 22 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von positiven Blutkulturen für den Fokus ‚Urosepsis‘	57
Abbildung 23 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Unterscheidung von positiven Blutkulturen und kontaminierten Blutkulturen	58

Abbildung 24 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve PCT zur Prädiktion von Sepsis	59
Abbildung 25 Anzahl der positiven und der negativen Blutkulturen nach Cut-off	60
Abbildung 26 Posterpräsentation Weimar Sepsis Update, „Procalcitonin levels to predict blood culture results in patients with suspected infections“	88

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sepsis-related organ failure assessment (SOFA),The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (1)	7
Tabelle 2 Procalcitoninwerte und Infektionswahrscheinlichkeit (74)	29
Tabelle 3 Bildung von Subgruppen und Definition der Variablen	34
Tabelle 4 Deskriptive Darstellung des SOFA-Scores und der GCS in den Subgruppen ,keine Sepsis‘, ,Sepsis‘, ,schwere Sepsis‘ und ,septischer Schock‘ Vergleich der GCS und der SOFA-Scores bei den einzelnen Sepsisschweregraden	40
Tabelle 5 Erregerspektrum der positiven Blutkulturen	43
Tabelle 6 Deskriptive Darstellung der Procalcitoninwerte zur Übersicht	50
Tabelle 7 Sensitivität, Spezifität, positive Likelihood Ratio (+LR), negative Likelihood Ratio (-LR), positiv prädiktiver Wert (PPV), negativ prädiktiver Wert (NPV) nach verschiedenen PCT-Cut-offs	61
Tabelle 8 Ergebnisse der ROC-Analysen	62

11 Abkürzungsverzeichnis

AUC	area under the curve
BEMIDIA	bedside vs standard microbiological diagnostics,
CRBSI	Infektionen von Kathetern aller möglichen Art, ZVK, PVK
DAMP	damage associated molecular patterns
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis related groups
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESBL	extended spectrum beta-lactamase
FiO₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
CRP	C-reaktives Protein
GCS	Glasgow-Coma-Scale
KNS	koagulase negative Staphylokokken
KI	Konfidenzintervall
IL	Interleukin
ICM	Integrated Care Manager
IMC	Intermediate Care
ITS	Intensivstation
LPS	Lipopolysaccharide
+LR	positive Likelihood Ratio
-LR	negative Likelihood Ratio
M	Median
MAP	mittlerer arterieller Druck
Max	Maximum
Min	Minimum
MRSA	Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus
MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NEWS	National Early Warning Score
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated cells
NO-Synthase	Stickstoffmonoxid-Synthase

NOD Rezeptor	Rezeptor mit Nukleotid-bindender Oligomerisationsdomäne
NPV	negative prädiktiver Wert
P_aO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAMP	Pathogen associated molecular patterns
PCT	Procalcitonin
PPV	positive prädiktiver Wert
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment Score
RKI	Robert-Koch-Instituts
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristics
SAP	systolischer arterieller Druck
SD	Standardabweichung
SIRS	systemic immune response syndrome
SOFA	Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TF	Tissue Faktoren
TLR	Toll like receptor 4
TNF-α	Tumornekrosefaktor
TRACE	Time-Resolved Amplified Cryptate Emission
ZNS	Zentrales Nervensystem

12 Anhang

12.1 Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

12.2 Lebenslauf

nicht in öffentlicher Version

Lebenslauf

nicht in öffentlicher Version

12.3 Danksagung

Diese Dissertation wurde im Sepsisdialog der Klinik für Anästhesiologie; Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin der Universitätsmedizin Greifswald unter der Leitung von PD Dr. med. Matthias Gründling verfasst.

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. med. Matthias Gründling für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende umfassende und unterstützende Betreuung. Die zahlreichen Gespräche und Anregungen waren stets bereichernd und konstruktiv.

Danken möchte ich auch Manuela Gerber für die Unterstützung und die stets motivierenden Worte. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Marcus Vollmer für die statistische Beratung.

Außerdem möchte ich meiner Schwester, meinen Freunden und meinem Freund danken, die mich stets unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre Unterstützung und Geduld bedanken. Ohne sie wäre mein Medizinstudium nicht möglich gewesen.