

Urologe 2021 · 60:624–627
<https://doi.org/10.1007/s00120-021-01506-8>
 Angenommen: 4. März 2021
 Online publiziert: 29. März 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

DGU 



Laila Schneidewind^{1,2}

¹ Urologische Klinik Und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

² UroEvidence@DGU, Berlin, Deutschland

Senkung der Mortalität bei Erwachsenen mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock: Wirksamkeit und Sicherheit von Procalcitonin

Originalpublikation

Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomao R, Atallah AN (2017) Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Database of Systematic Reviews <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010959.pub2>.

Übersetzung

Hintergrund. Die Bestimmung von Procalcitonin (PCT) im Serum ist bereits für die frühe Diagnose, die akkurate Einschätzung der Ausbreitung der Erkrankung sowie zur Entscheidungsfindung bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock mit einem reduzierenden Effekt auf die Sterblichkeit vorgeschlagen worden.

Ziele. Ziel dieses Reviews war es, die Effektivität und Sicherheit der PCT-Bestimmung im Serum zur Reduktion der Sterblichkeit und der Dauer der antimikrobiellen Therapie bei Erwachsenen mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock zu evaluieren.

Suchmethodik. Es wurden das Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2015, Ausgabe 7), MEDLINE (1950 bis

Juli 2015), Embase (Ovid SP; 1980 bis Juli 2015), Latin American Caribbean Health Sciences Literature (LILACS via BIREME; 1982 bis Juli 2015) und der Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINHAL; via EBSCO; 1982 bis Juli 2015) sowie Studienregister (ISRCTN-Register; ClinicalTrials.gov und CenterWatch, bis Juli 2015) durchsucht. Die Suche wurde im Oktober 2016 wiederholt. Außerdem wurden drei interessierende Studien der Liste „Studien mit noch ausstehender Klassifizierung“ hinzugefügt und werden im Rahmen des Review-Updates in die formalen Review-Ergebnisse eingefügt werden.

Auswahlkriterien. Es wurden lediglich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, in denen PCT-gesteuerte Entscheidungen in wenigstens einem der Vergleichsarme bei Erwachsenen (im Alter von mindestens 18 Jahren) mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock (nach internationalen Definitionen und unabhängig vom Setting) untersucht wurden.

Datensammlung und Datenanalyse. Zwei Review-Autoren extrahierten die Studiendaten und beurteilten die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien. Es wurden Metaanalysen mit Random-effects-Modellen für die primären Endpunkte Sterblichkeit und Zeitraum der antimikrobiellen Therapie

im Krankenhaus und auf der Intensivstation („intensive care unit“, ICU) sowie für den Zeitraum der Beatmung und für die Änderung des antimikrobiellen Regimes von einem breiteren zu einem engeren Spektrum durchgeführt.

Hauptergebnisse. Insgesamt wurden 10 Studien mit 1215 Teilnehmern eingeschlossen. Evidenz von niedriger Qualität zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit zum Zeitpunkt der längsten Nachbeobachtungszeit (Risikoverhältnis („risk ratio“, RR) 0,81; 95 %-Konfidenzintervall [-KI] 0,65–1,01; $I^2 = 10\%$; 10 Studien; $n = 1156$), Sterblichkeit nach 28 Tagen (RR 0,89; 95 %-KI 0,61–1,31; $I^2 = 0\%$; 4 Studien; $n = 316$), Sterblichkeit nach Entlassung von der ICU (RR 1,03; 95 %-KI 0,50–2,11; $I^2 = 49\%$; 3 Studien; $n = 506$) und Sterblichkeit nach Krankenhausentlassung (RR 0,98; 95 %-KI 0,75–1,27; $I^2 = 0\%$; 7 Studien; $n = 805$; moderate Qualität der Evidenz). Allerdings betrug die mittlere Dauer der antimikrobiellen Therapie in der Interventionsgruppe –1,28 Tage (95 %-KI –1,95––0,61; $I^2 = 86\%$; 4 Studien; $n = 313$; sehr niedrige Qualität der Evidenz). Keine der primären Studien analysierte den Wechsel des antimikrobiellen Regimes von einem breiten zu einem engeren Spektrum.

Schlussfolgerung der Autoren. Die aktuell verfügbare Evidenz von sehr nied-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

riger bis moderater Qualität mit unzureichender Power für die einzelnen Endpunkte stützt die Anwendung einer PCT-basierten antimikrobiellen Therapie zur Minimierung von Sterblichkeit, Beatmungszeit, klinischem Schweregrad, Reinfektionsrate oder Dauer der antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit septischem Krankheitsbild nicht eindeutig.

Kommentar

Die Sepsis ist ein schweres infektiologisches Krankheitsbild mit Mortalitätsraten von etwa 30 % bei der Sepsis, 50 % für die schwere Sepsis und 80 % für den septischen Schock [1–3]. Weiterhin ist diese Erkrankung mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen sowie einer niedrigen Lebensqualität und mit erheblicher Morbidität als auch hoher Mortalität, selbst nach der Krankenhausentlassung, assoziiert [4–8]. Biomarker, die für die Sepsis analysiert wurden, sind Interleukine, das C-reaktive Protein (CRP), Neopterin und PCT [9–11]. Während eines inflammatorischen Ereignisses, z. B. einer systemischen Infektion wie der Sepsis, passieren verschiedenste physiologische und biochemische Veränderungen [12–14]. Eine dieser Veränderungen ist der Anstieg der Produktion von PCT, insbesondere aber nicht ausschließlich, bei bakteriellen Infektionen [15–17]. Allerdings gibt es auch einige nicht-infektiöse Konstellationen, die zu einem erhöhten PCT-Serumspiegel führen können, wie z. B. Trauma, Operation, Hyperthermie oder Neoplasien [18]. PCT ist ein Peptid, das als Präkursor für das Calcitonin fungiert, das wiederum die Calciumkonzentration im Blut reguliert. Unter physiologischen Bedingungen wird PCT in der Schilddrüse produziert, aber bei inflammatorischen Zuständen wie der Sepsis ist es fast jeder Zelle möglich, PCT zu synthetisieren [19]. Expression und Freisetzung von PCT werden wahrscheinlich von Zytokinen und mikrobiellen Abfallprodukten stimuliert [20]. Daher wurde die Bestimmung des PCT im Serum für die frühe Diagnostik und akkurate Einschätzung der Sepsis vorgeschlagen [21, 22]. Daraus sollen dann ebenfalls bessere Therapieergebnisse für Patienten mit Sepsis,

schwerer Sepsis und septischem Schock resultieren [23]. Weiterhin beschrieben Rodger et al., dass die Bestimmung der Exaktheit bzw. die Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests nicht suffizient ist, um dessen Effizienz, Effektivität und Sicherheit zu beschreiben [24]. Hingorani et al. bekräftigen dieses Konzept, denn ein Faktor, der zwar das Therapieansprechen beschreiben kann, muss nicht unbedingt in der klinischen Praxis effektiv für Therapieentscheidungen genutzt werden können [25]. Aus all diesen Gründen handelt es sich bei dem vorliegenden Cochrane Review um ein extrem wichtiges Review für Kliniker, die in die Therapie von Sepsispatienten involviert sind – also auch für uns Urologen. Zwar entspricht die vorliegende Arbeit den hohen Ansprüchen einer Cochrane-Arbeit, leider ist sie aber relativ alt. Die letzte Suche wurde im Oktober 2016 durchgeführt. Außerdem weisen die inkludierten Studien ein unklares bis hohes Risiko für Bias auf und es wurde keine Subgruppenanalyse bzgl. der Urosepsis durchgeführt, was von besonderem urologischem Interesse wäre.

Bezüglich der Urosepsis wurde am 02.01.2021 eine Updatesuche auf MEDLINE durchgeführt, die zwar den Einschlusskriterien des vorliegenden Reviews entspricht, aber sich auf die Urosepsis beschränkte. Es konnte keine neue RCT oder systematisches Review identifiziert werden. Allerdings wurde eine sehr interessante prospektive klinische urologische Studie gefunden. Canat et al. untersuchten dabei prospektiv an 227 Patienten den Nutzen der PCT-Bestimmung zur frühen Diagnostik von Harnwegsinfektionen sowie Urosepsis nach transrektaler Prostatastanziobiopsie. Nur der erhöhte PCT-Spiegel am zweiten Tag nach der Biopsie war ein unabhängiger statistisch signifikanter Risikofaktor für eine Urosepsis nach Prostatastanziobiopsie. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass PCT ein hilfreicher Biomarker für die frühe Diagnose einer Urosepsis nach Prostatabiopsie ist. Weiterhin empfehlen die Autoren, dass solche Patienten mit einem erhöhten PCT dann engmaschig überwacht werden sollten [26]. Selbstverständlich muss dieser Sachverhalt in weiteren klinischen Studien, bevorzugt in

RCT, überprüft werden. Es handelt sich aber um einen interessanten weiteren Forschungsansatz mit großer klinischer Relevanz.

Weiterhin benutzten die Autoren des Cochrane Reviews die relativ alten Definitionen des „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) und die daraus resultierenden Sepsisdefinitionen, wobei eine Sepsis ein SIRS in Kombination mit einer nachgewiesenen Infektion, eine schwere Sepsis durch eine akute Organdysfunktion und ein septischer Schock eine schwere Sepsis mit Hypoperfusion sowie Hypotension oder Adrenalinbedarf, selbst bei adäquater Volumentherapie, ist [27, 28]. Zur Beurteilung der Sepsis haben auch die neueren SOFA-Kriterien („sepsis related organ failure assessment“), die es auch vermögen, die Schwere der Erkrankung einzuschätzen (Organdysfunktion), in den klinischen Alltag Einzug gehalten [29]. Interessanterweise verwendeten zwei der inkludierten Studien bereits den SOFA-Score und innerhalb des vorliegenden Cochrane Reviews wurden diesbezüglich Subgruppenanalysen durchgeführt, die aber keine statistisch signifikanten Ergebnisse erbrachten [30, 31]. Weiterführende RCT sollten die aktuellen SOFA-Kriterien mit evaluieren.

Doch das Hauptproblem des vorliegenden Cochrane Reviews sind die zugrunde liegenden Studien, denn nicht nur das hohe Risiko für Bias ist negativ, sondern z. B. auch die sehr heterogenen Studienpopulationen mit unterschiedlichsten Ursachen für die Sepsis und Grunderkrankungen. So wurden beispielsweise internistische Intensivpatienten zusammen mit Traumapatienten eingeschlossen [32]. Weitere Probleme sind die unterschiedlichen Algorithmen zur PCT-Bestimmung und die z. T. kurzen Nachbeobachtungszeiten. Es stellt sich schließlich ebenfalls die Frage, was mit den Sepsispatienten nach einem intensivmedizinischen Aufenthalt passiert. Wie hoch ist z. B. die 90-Tage-Mortalität? Gibt es Reinfektionen? Wie stellt sich die Lebensqualität der Patienten dar, die eine Sepsis überlebt haben?

Zusammenfassend sind daher die wichtigsten Ergebnisse dieses Cochrane Reviews die Implikationen für die

klinische Praxis und insbesondere für die Forschung, die die Autoren ziehen. Klinisch gibt es nur eine geringe bis moderate Evidenz für die PCT-gesteuerte antimikrobielle Therapie zur Reduktion von Mortalität, Reinfektionen, klinischer Schwere, Beatmung oder der Dauer der antimikrobiellen Therapie bei Erwachsenen mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock. Allerdings muss laut der Autoren auch die kleine Anzahl der inkludierten Studien berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Forschung liefert dieser Cochrane Review Hinweise dafür, dass eine PCT-gesteuerte antimikrobielle Therapie die Länge des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts verkürzen kann. Dies sollte in weiteren RCT untersucht werden. Weitere Studien sollten zusätzliche 1697 Teilnehmer (gemäß Poweranalyse der Autoren) einschließen, um die Überlegenheit von PCT zur Reduktion der Mortalität nach längster Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beweisen. Die mögliche Reduktion der Kosten (wahrscheinlich als Konsequenz der verkürzten antimikrobiellen Therapie) sollte in weiteren Studien, z. B. als Kosten-Nutzen-Analysen, untersucht werden.

Fazit für die Praxis.

- Es gibt nur eine geringe bis moderate Evidenz für den Stellenwert der Procalcitonin- (PCT-)Bestimmung bei Erwachsenen mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock zur Reduktion der Mortalität durch PCT-gesteuerte antimikrobielle Therapie.
- Insbesondere für die Urosepsis bleibt die Evidenz unklar.
- Aus neueren prospektiven Studien zur Urosepsis scheint PCT aber ein guter Biomarker zu sein, der weiterer klinischer Evaluation in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bedarf.
- Zukünftige RCT sollten die SOFA-Kriterien („sepsis related organ failure assessment“) zur Beurteilung der Organdysfunktion verwenden, eine adäquate Nachbeobachtungszeit und Power haben, über die Deeskalation der antimikrobiellen Therapie berichten sowie zusätzlich

Lebensqualität und Kosten-Nutzen-Verhältnis analysieren.

Korrespondenzadresse



**PD Dr. med.
Laila Schneidewind, FEBU,
MHBA**
Urologische Klinik Und
Poliklinik, Universitätsmedizin
Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6,
18055 Rostock, Deutschland
laila.schneidewind@med.uni-
rostock.de
uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Schneidewind gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Jawad I, Lukšic I, Rafnsson SB (2012) Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health* 2:10404
2. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfer A et al (1995) The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2:S244–9
3. Silva E, Pedro A, Sogaya AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M et al (2004) Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Crit Care* 8:R251–60
4. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK (2012) Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 40:754–761
5. Vaughan-Sarrazin MS, Bayman L, Cullen JJ (2011) Costs of postoperative sepsis: the business case for quality improvement to reduce postoperative sepsis in veterans affairs hospitals. *Arch Surg* 146:944–951
6. Azevedo JR, Torres OJ, Czczeko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD (2012) Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir* 39:456–461
7. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, McKirdy F et al (2013) Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care* 17:R70
8. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettilä V (2009) Finnsepsis study group. Long-term outcome and quality adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med* 37:1268–1274
9. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Coban AY, Ulger F, Zivalioglu M et al (2010) The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. *South Med J* 103:216–219
10. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP et al (2012) Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med* 43:97–106
11. Uusitalo-Seppälä R, Koskinen P, Leino A, Peuravuori H, Vahlberg T, Rintala EM (2011) Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scand J Infect Dis* 43:883–890
12. Hosein S, Udy AA, Lipman J (2011) Physiological changes in the critically ill patient with sepsis. *Curr Pharm Biotechnol* 12:1991–1995
13. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA (2012) Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis* 25:328–336
14. Salluh JJ, Lisboa T (2011) C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Crit Care* 15:186
15. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kaspríková N, Holub M (2011) Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 39:411–417
16. McCann FJ, Chapman SJ, Yu WC, Maskell NA, Davies RJ, Lee YC (2012) Ability of procalcitonin to discriminate infection from noninfective inflammation using two pleural disease settings. *PLoS One* 7:e49894
17. te Witt R, Hassing RJ, Petit PP, van Belkum A, van Genderen PJ (2012) Procalcitonin and neopterin levels do not accurately distinguish bacterial from viral infections in ill-returned travellers with fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 106:264–266
18. Becker KL, Snider R, Nylen ES (2008) Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 36:941–952
19. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C et al (2003) Production of procalcitonin (PCT) in nonthyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 35:290–295
20. Zannoni A, Giunti M, Bernardini C, Gentilini F, Zaniboni A, Bacci ML et al (2012) Procalcitonin gene expression after LPS stimulation in the porcine animal model. *Res Vet Sci* 93:921–927
21. Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, Fukui M, Yahata S, Hayashi H et al (2012) Use of a semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis. *Int J Gen Med* 5:483–488
22. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G (2012) An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:940–949
23. Kumar A (2010) Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep* 12:336–344
24. Rodger M, Ramsay T, Fergusson D (2012) Diagnostic randomized controlled trials: the final frontier. *Trials* 13:137
25. Hingorani AD, Windt DA, Riley RD, Abrams K, Moons KG, Steyerberg EW et al (2013) Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: stratified medicine research. *BMJ* 346:e5793
26. Canat HL, Can O, Atalay HA, Akkas F, Ötünctemur A (2018) Procalcitonin as an early indicator of urosepsis following prostate biopsy. *Aging Male*. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1512964>
27. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al (2009) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM

consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. Chest 136:e28

28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. Intensive Care Med 39:165–228

29. Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG) (2021) Sepsisdefinition und -kodierung. <https://www.sepsis-gesellschaft.de/sepsisdefinition-und-kodierung/>. Zugegriffen: 5. Jan. 2021

30. Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, Radvanova J, Radvan M (2007) Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? Hepatogastroenterology 54:359–363

31. Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clech C, Martel P et al (2013) Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. BMJ Open 3:e2186

32. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 177:498–505

Mai 2021

1. Spratt DE, Malone S, Roy S, et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2021 Jan 10;39(2):136-144.

Fazit: The sequencing of ADT with prostate-directed radiotherapy has significant association with long-term progression-free survival and metastasis-free survival in localized PCa. Our findings favor use of an adjuvant over a neoadjuvant approach, without any increase in long-term toxicity.

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■

2. Powles T, Plimack ER, Soulieres D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573.

Fazit: With extended study follow-up, results from KEYNOTE-426 show that pembrolizumab plus axitinib continues to have superior clinical outcomes over sunitinib. These results continue to support the first-line treatment with pembrolizumab plus axitinib as the standard of care of advanced renal cell carcinoma.

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)