

Biomarker für Diagnostik und Therapie von schweren Infektionen in der Intensivmedizin



Stefan Schröder

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie

Krankenhaus Düren gem. GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der
RWTH Aachen

Dilemma

- Differenzialdiagnose SIRS/ Sepsis
- Erregerdiagnostik
- Antibiotikanebenwirkungen
- Antibiotikaresistenzen

FOCUS

Athen raus aus dem
Euro?

5 neue Wahrheiten zum
Griechen-Fiasko



RISIKO Krankenhaus

Super-Bakterien: Warum die Gefahr größer wird
Wie viel **ANTIBIOTIKA** wir wirklich brauchen

WISSEN
& GESUNDHEIT

Raus aus der Antibiotika- Falle

Bis zu 30 000 Deutsche sterben jährlich an Krankenhauskeimen. Weil Medikamente gegen manche Erreger nicht mehr wirken, könnten bald einfache Wunden tödlich sein. Jetzt entwickeln Wissenschaftler neue Strategien gegen die Killer-Bakterien. Ärzte mahnen zu einem maßvollen Umgang mit Antibiotika

VISEP Studie (SepNet)

Antibiotikafreie Tage

Konventionelle
Insulintherapie
N=290

Intensivierte
Insulintherapie
N=247

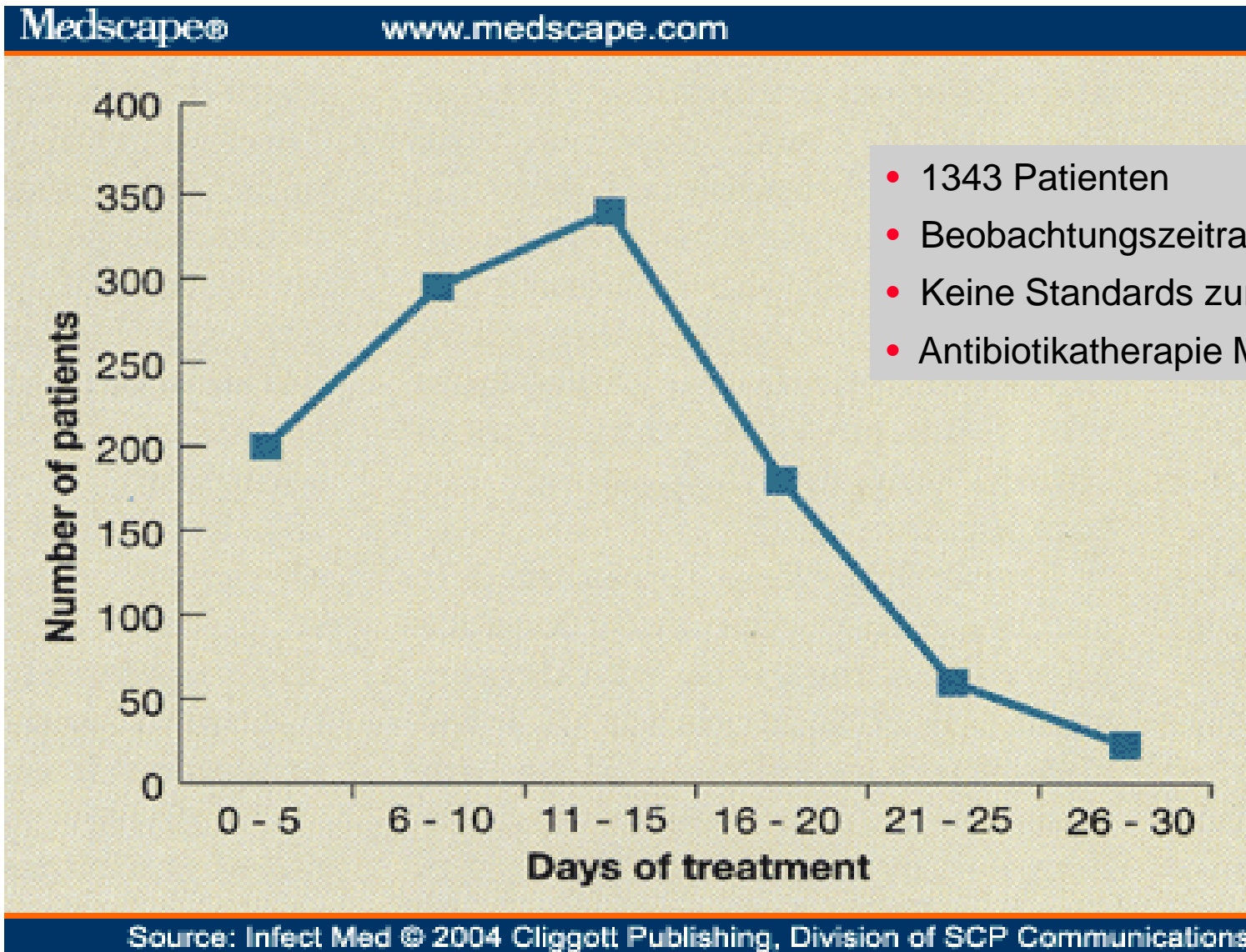
	MW	SD	Med	MW	SD	Med	p
Antibiotikafreie Tage	1,6	3,0	0,0	1,7	3,0	0,0	0,6
ITS-Liegedauer (Tage)	19,0	16,6	13,5	21,5	18,2	16,0	0,06

Ringerlaktat
N=275

HES
N=262

	MW	SD	Med	MW	SD	Med	p
Antibiotikafreie Tage	1,7	3,0	0,0	1,6	3,0	0,0	0,98
ITS-Liegedauer (Tage)	19,8	17,6	14,0	20,8	17,2	16,0	0,32

Antibiotikatherapiedauer bei intraabdominellen Infektionen



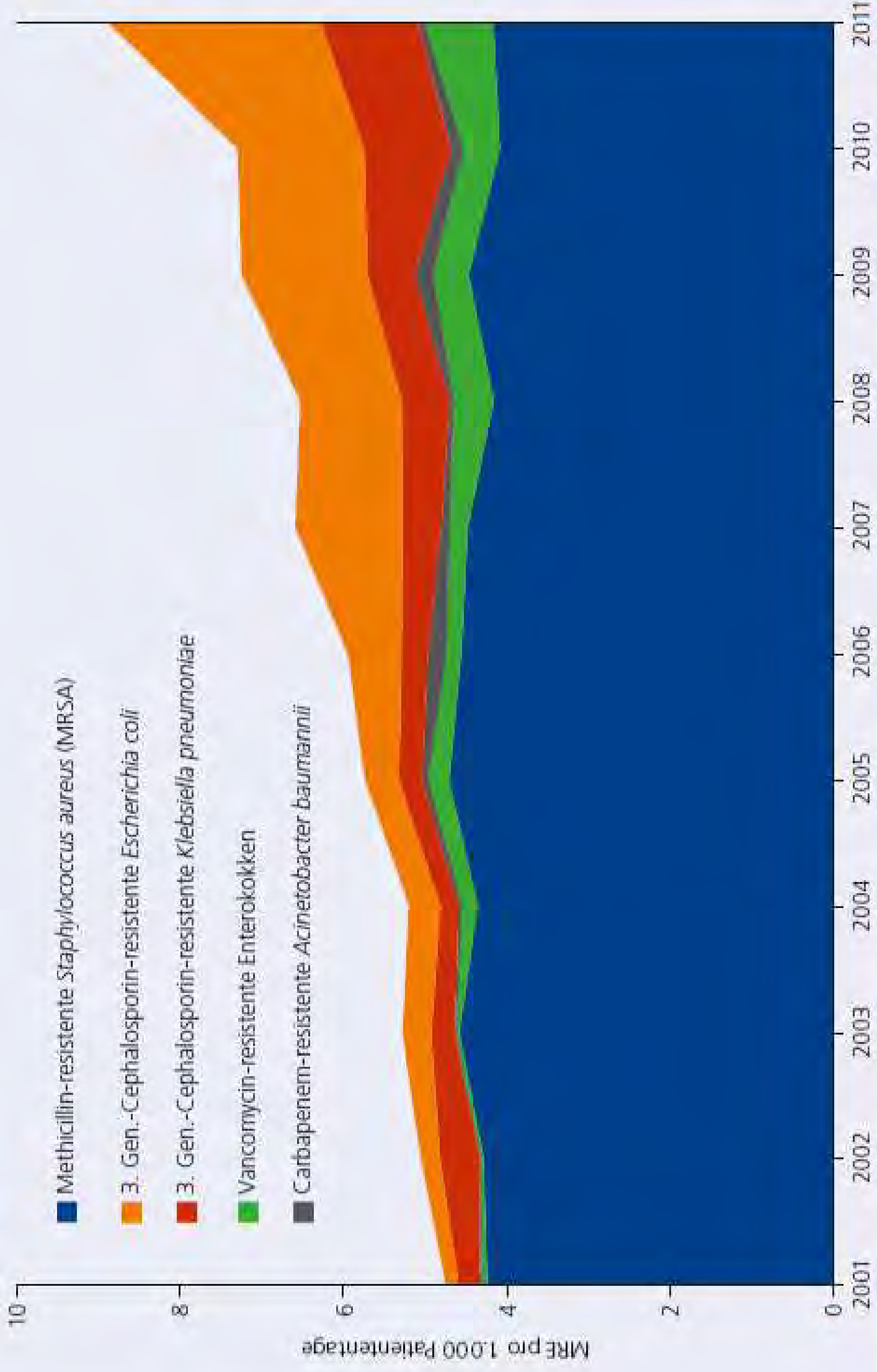
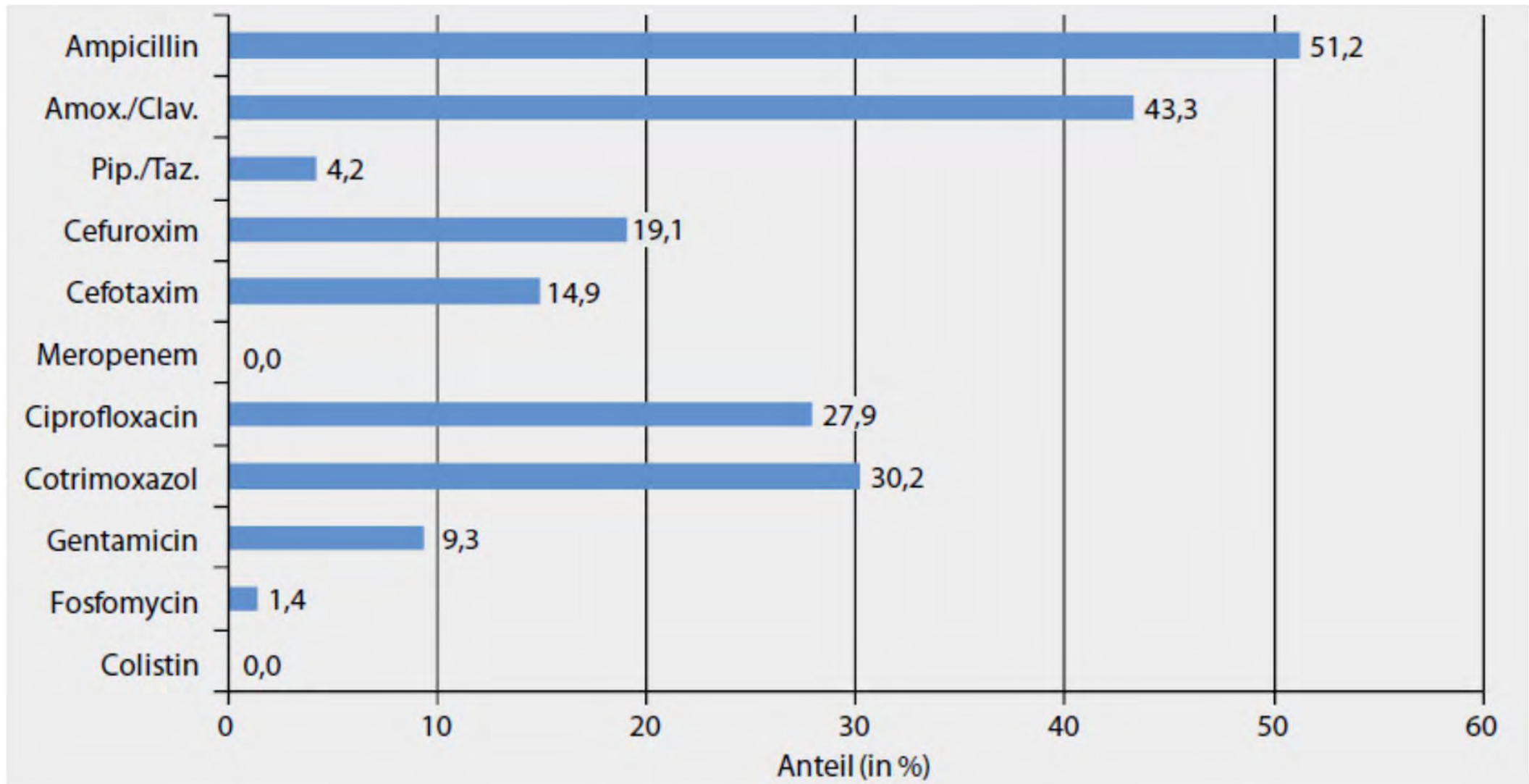


Abb. 4.1.2.3: Anteil von multiresistenten Erregern auf deutschen Intensivstationen (E. Meyer, unveröff. KISS Daten aus 2012)

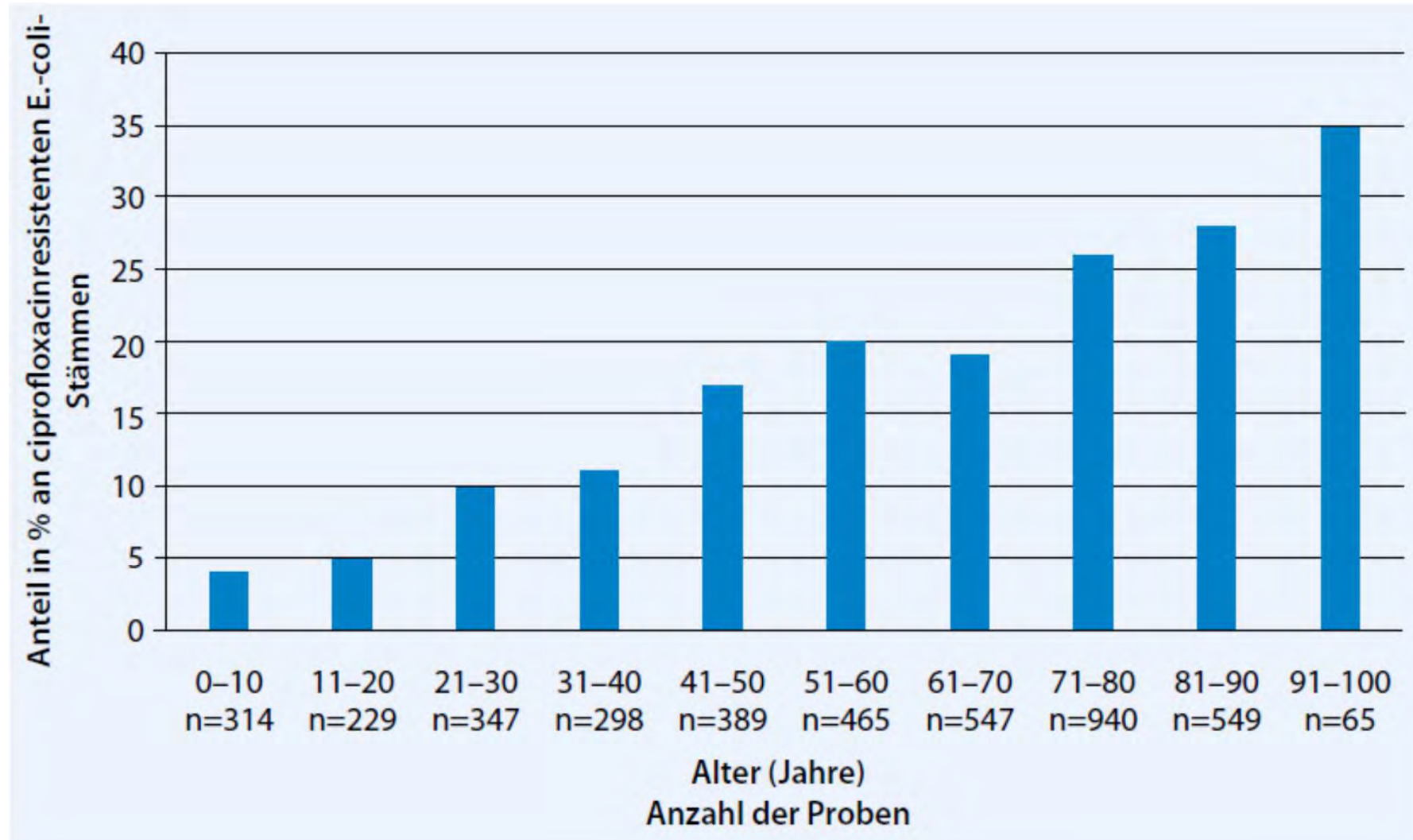
Resistenzstatistik für E. coli-Urinisolate aus dem stationären Bereich

Resistenzstudie der PEG 2010



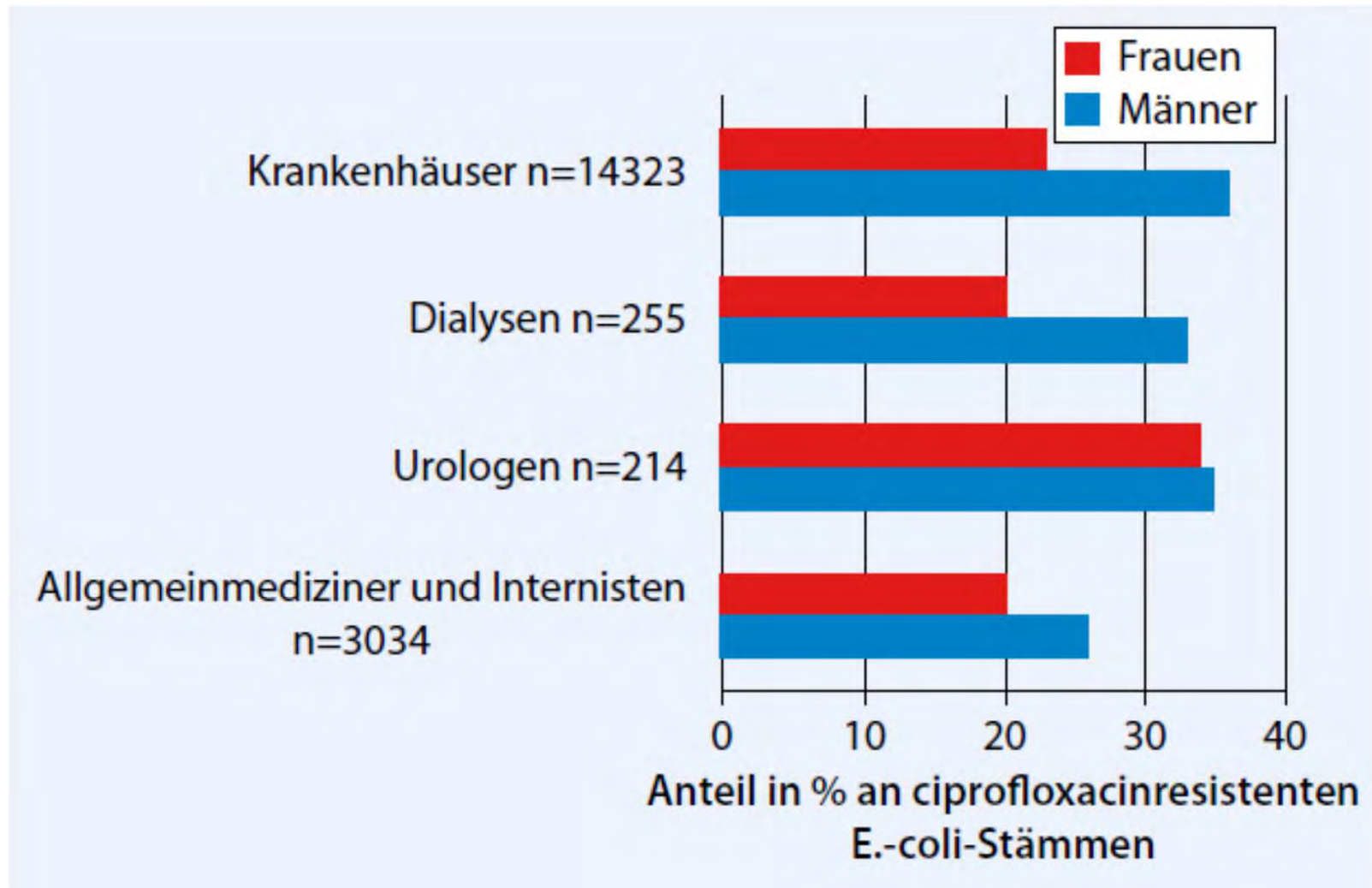
In-vitro Resistenz gegen Ciprofloxacin

E.coli-Isolate aus Urinen von ambulanten Patienten

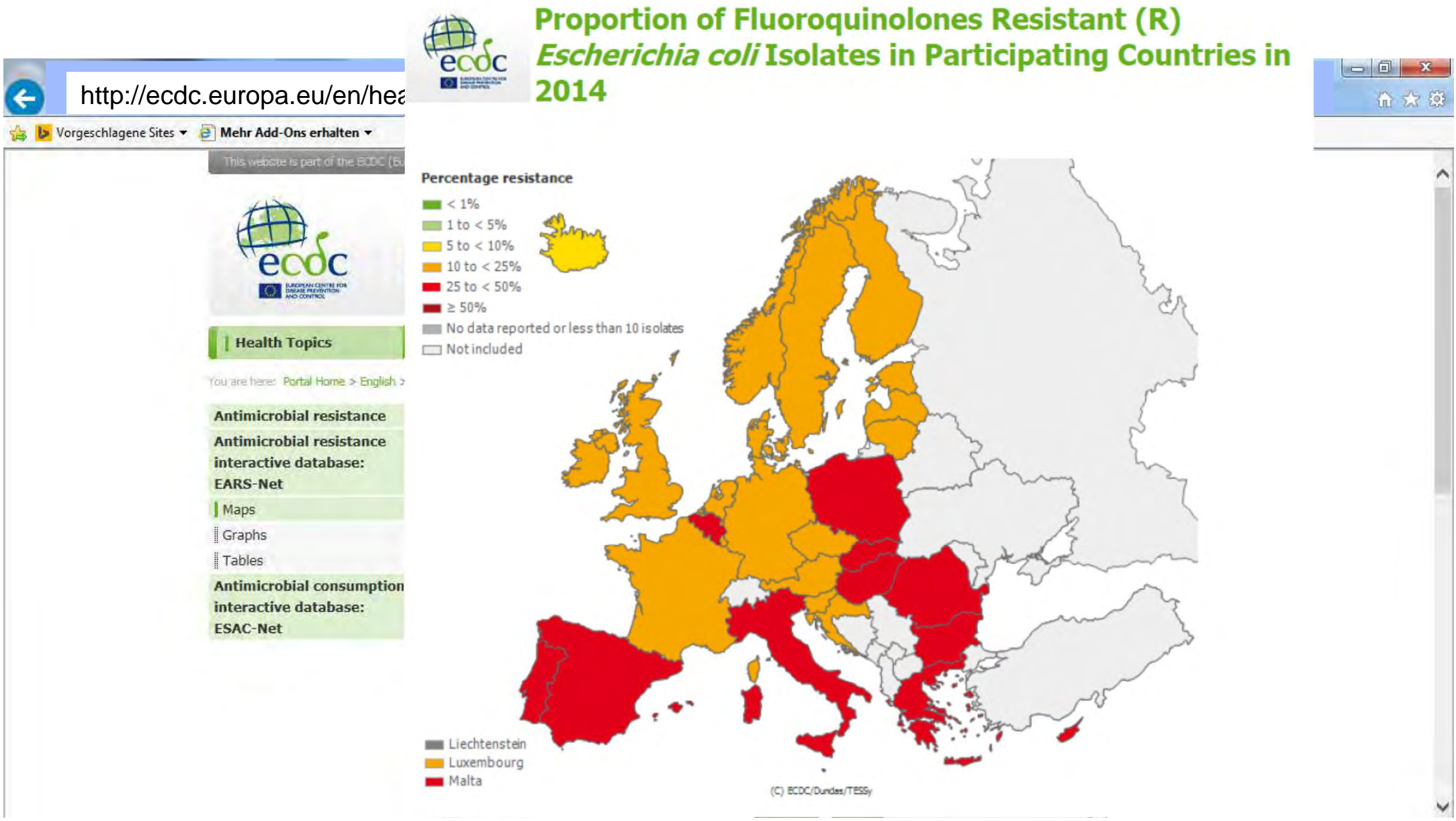


In-vitro Resistenz gegen Ciprofloxacin

E.coli-Isolate von Patienten aus dem Krankenhaus bzw. aus Spezialambulanzen



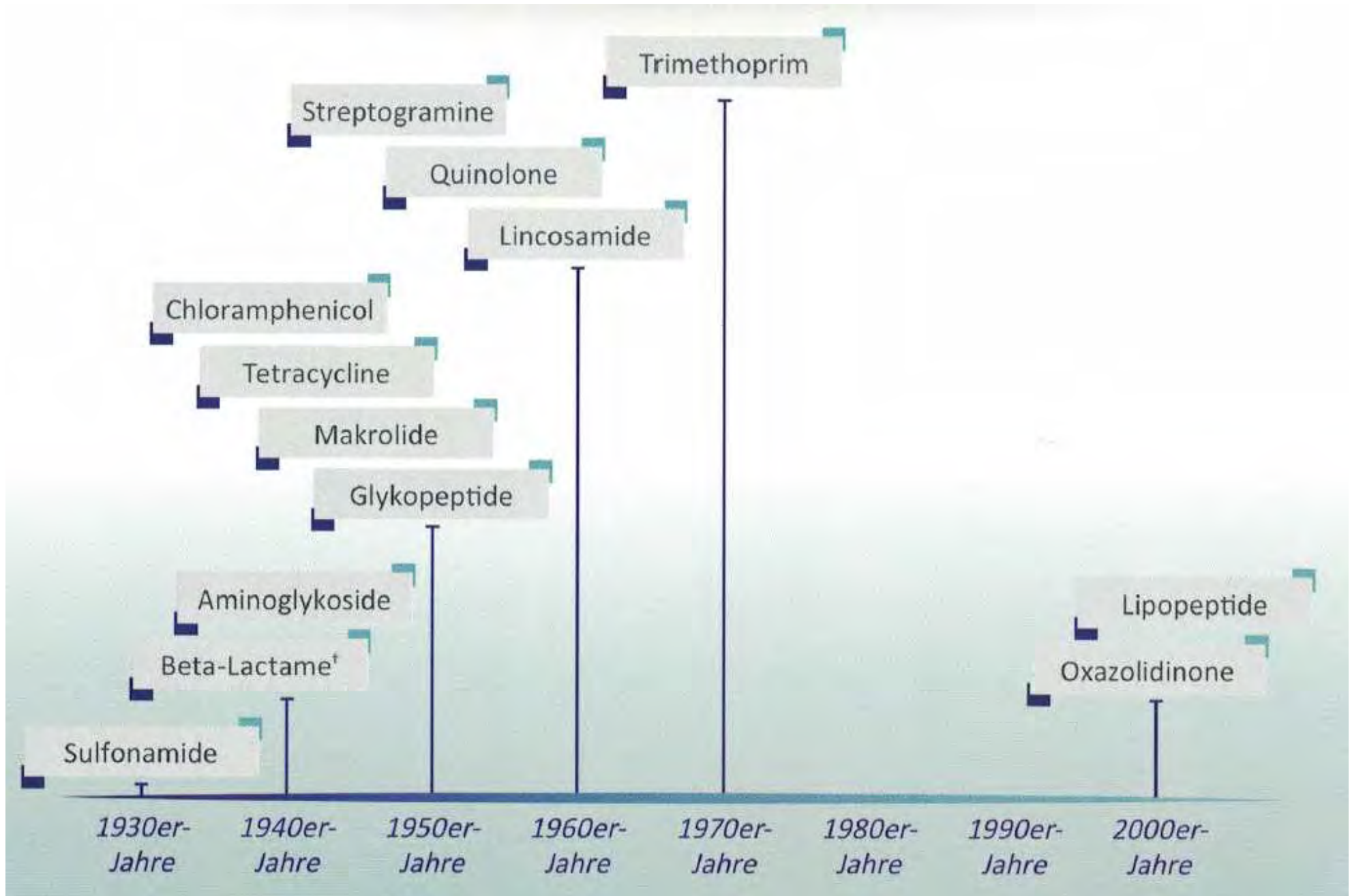
Überwachung der Antibiotika-Resistenz in Europa 2014

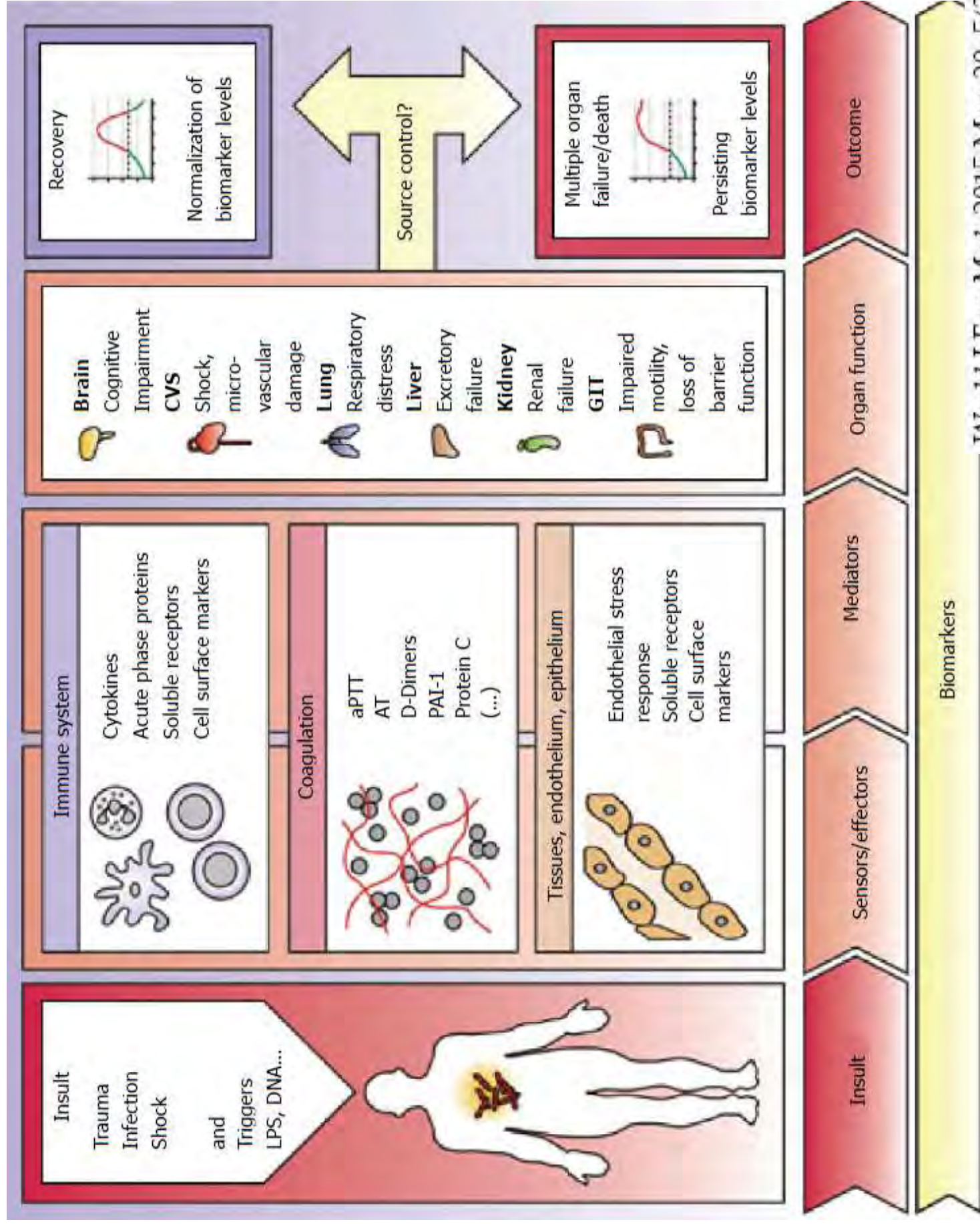


Folgen der Antibiotika-Resistenz

- erhöhte Morbidität
- längerer Krankheitsverlauf
- erhöhtes Komplikationsrisiko
- erhöhte Mortalität

Mangel an neuen Antibiotika





RESEARCH

Open Access

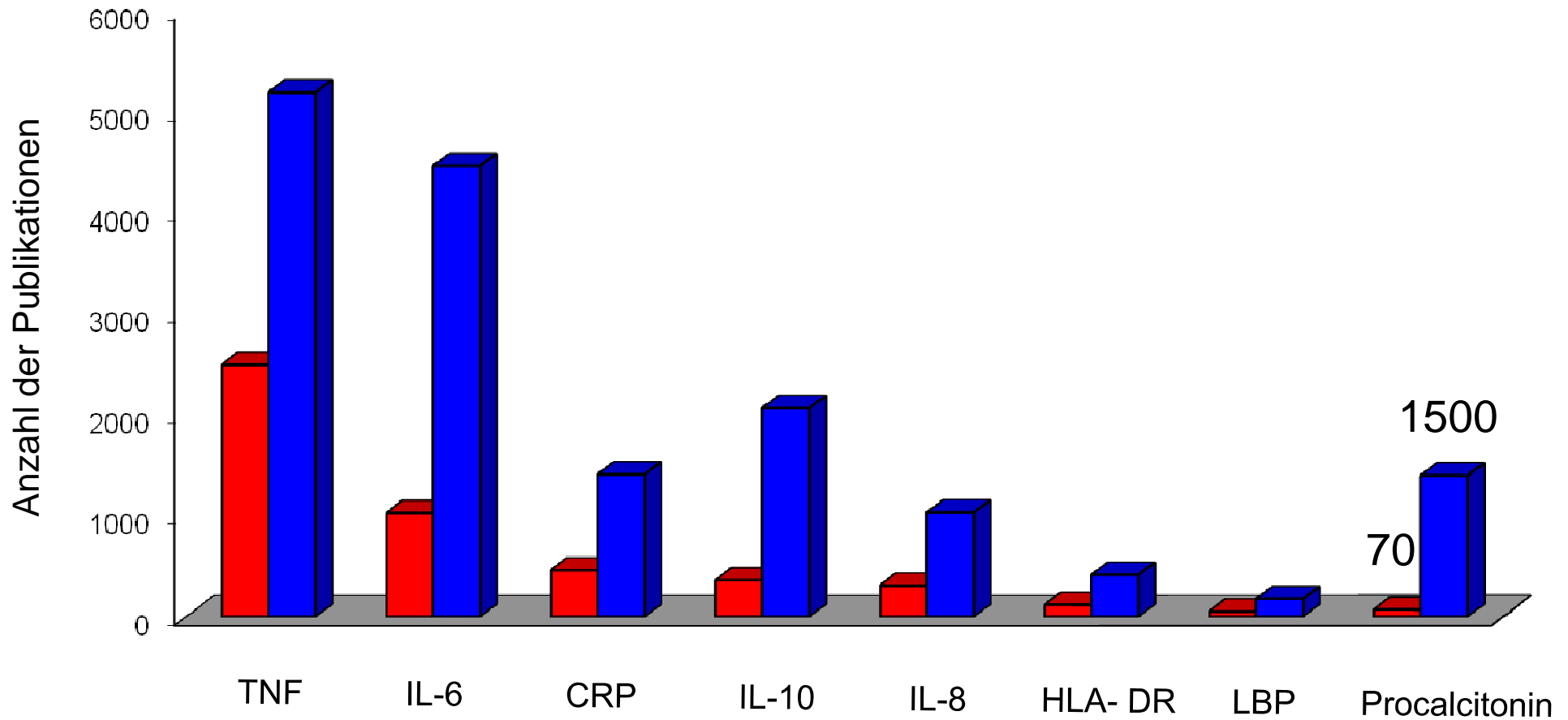
Sepsis biomarkers: a review

Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent*

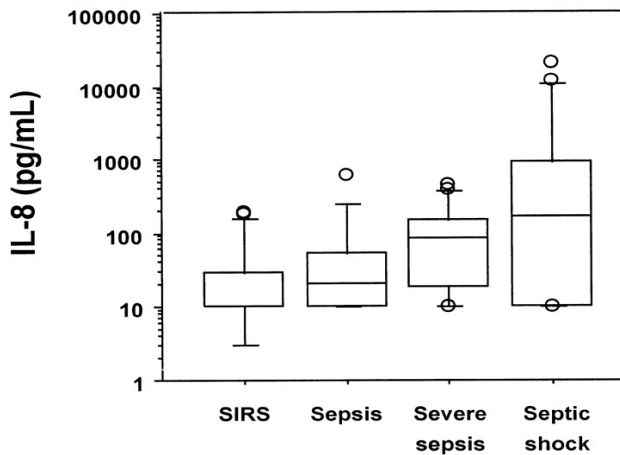
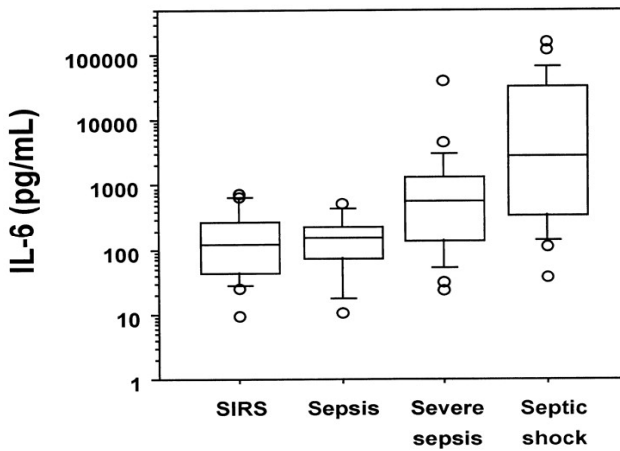
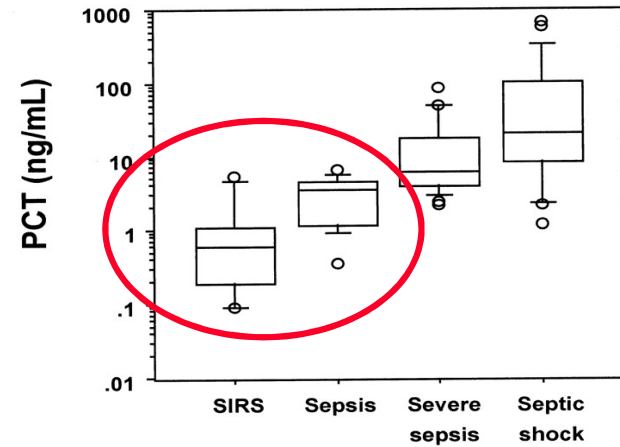
- 170 Biomarker untersucht
- Spezifität und Empfindlichkeit für klinische Praxis zu gering
- Aussagekraft für Prognose größer als für Diagnose
- Kombination mehrerer Biomarker möglicherweise effektiver

Sepsis und Biomarker:

Publikationen in Medline 1995 und 2015



Differenzierung von Sepsis und SIRS

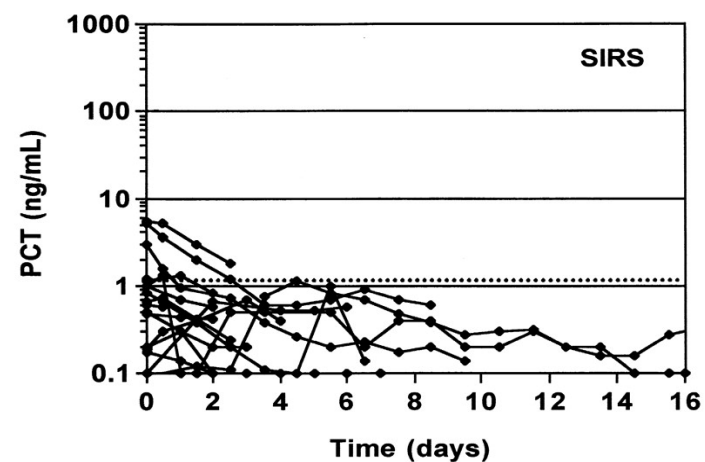
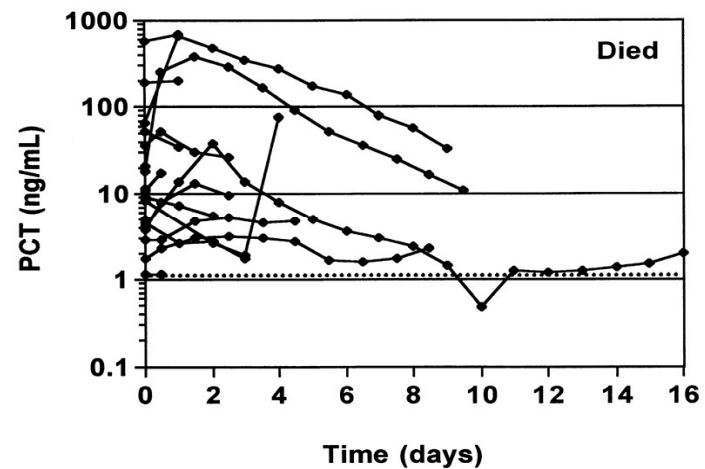
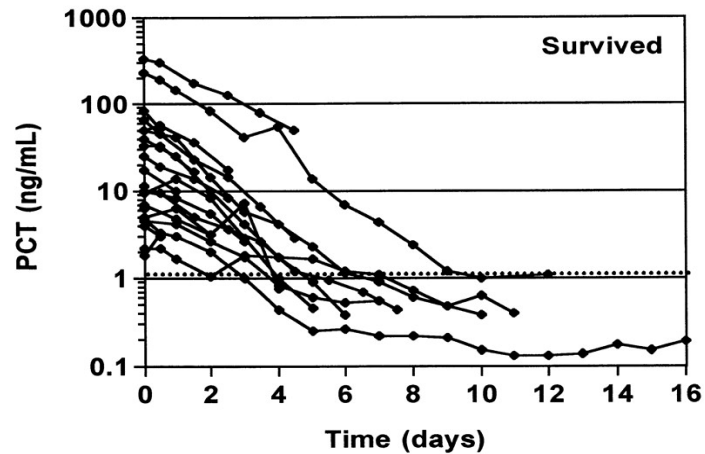


- Procalcitonin Plasma-Spiegel differenzieren Patienten mit SIRS und Sepsis
- PCT, IL-6 und IL-8 korrelieren mit dem Schweregrad der systemischen Inflammation

Harbarth S et al.

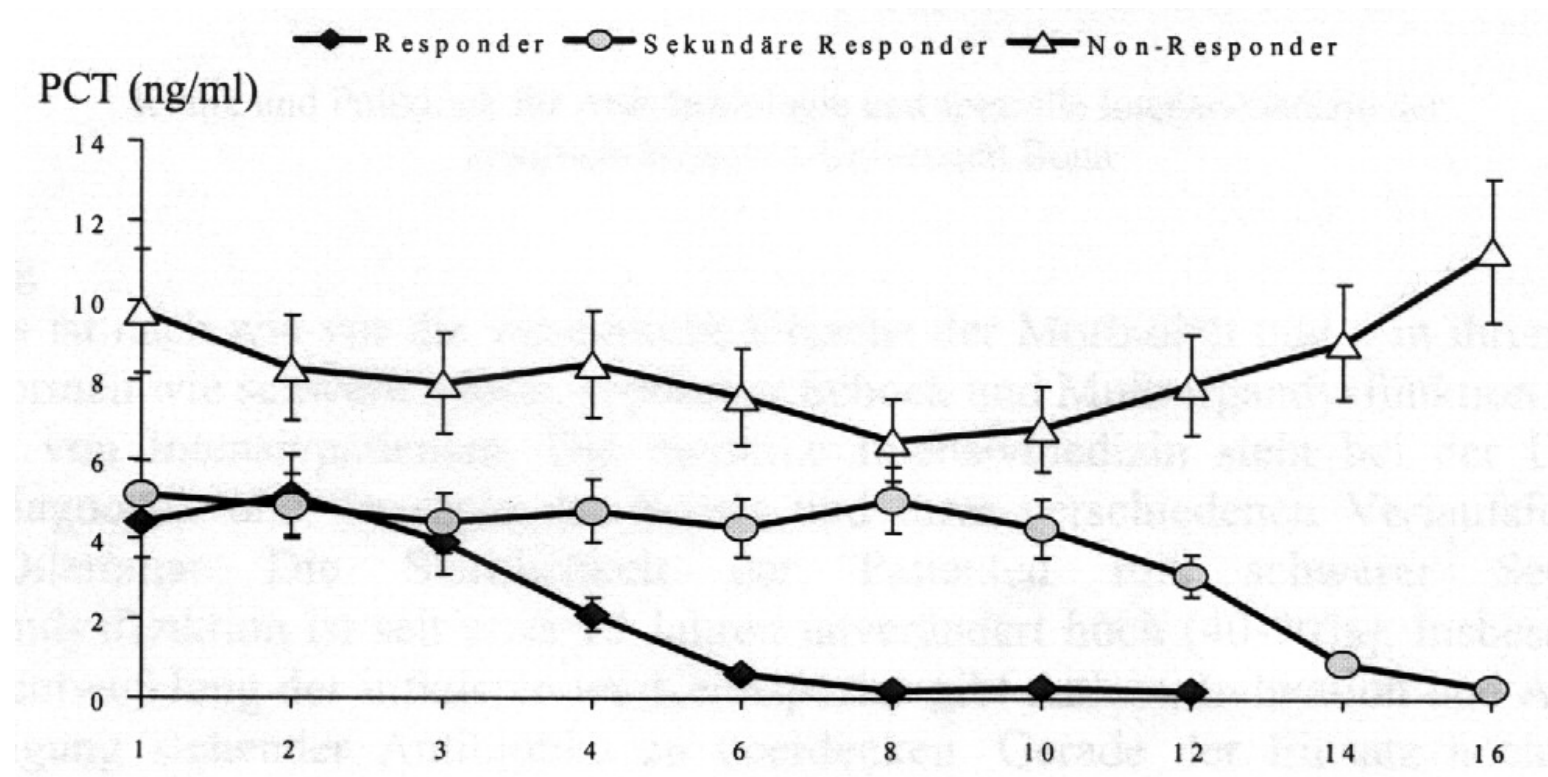
Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402

PCT-Plasmakonzentration und "outcome"



- Überlebende Patienten zeigen ein im Verlauf sich normalisierendes Plasma-Procalcitonin (PCT)
- Nicht-Überlebende Patienten zeigen PCT-Werte deutlich > 1 ng/ml
- Patienten mit SIRS ohne Infektion zeigen in der Regel PCT-Werte < 1 ng/ml

Erfolgskontrolle der antibiotischen Therapie durch den neuen Sepsis-Parameter Procalcitonin



Responder n=34, sekundäre Responder n=8, Non-Responder n=8

PCT-basierter Algorithmus zur Steuerung der Therapiedauer von Antibiotika

- PCT < 1 ng/ ml oder
- Rückgang der PCT- Konzentration auf 25-35 % des Ausgangswertes innerhalb von 3 Tagen und
- Rückgang der klinischen Zeichen einer Infektion

Demographic and clinical data

	Controls	PCT-guided antibiotic therapy	P
Patients (n)	53	57	
Age (years)	66.6 ± 15.5	67.3 ± 14.4	>0.05
Gender			
Male	29	29	>0.05
Female	24	28	
Diagnoses			
Pneumonia	19	24	
Peritonitis	30	29	
Soft tissue infection	1	2	>0.05
Urosepsis	3	2	
SAPS II	40.5 ± 15.1	40.1 ± 17.1	>0.05
Intensive care (days)	17.7 ± 10.1	15.5 ± 12.5	0.046
Hospital discharge			
Survived	39	42	>0.05
Deceased	14	15	

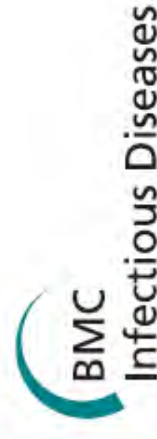
PCT = procalcitonin; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II. Mean ± standard deviation.

Frequency of used antibiotics and length of therapy

	Controls	PCT-guided antibiotic therapy	<i>P</i>
Antibiotic classes (%)			>0.05
Acylaminopenicillin + BLI	51.8	55.2	
Acylaminopenicillin + nitroimidazole	19.6	15.5	
Carbapenem	8.8	10.4	
Aminobenzylpenicillin + BLI	5.4	6.9	
Fluoroquinolone	5.4	5.2	
Cephalosporins of Group 3b	5.4	3.4	
Others	3.6	3.4	
Length of antibiotic therapy (days)	7.9 ± 0.5	5.9 ± 1.7	<0.001

BLI = β -lactamase inhibitor; PCT = procalcitonin. Mean \pm standard deviation.

Hohn et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:158
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/158>



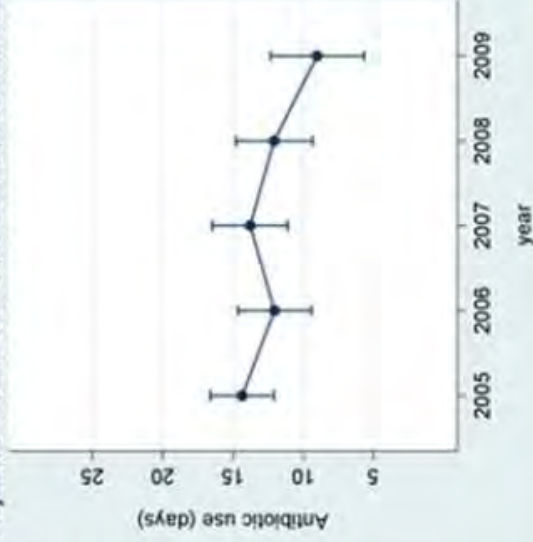
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock

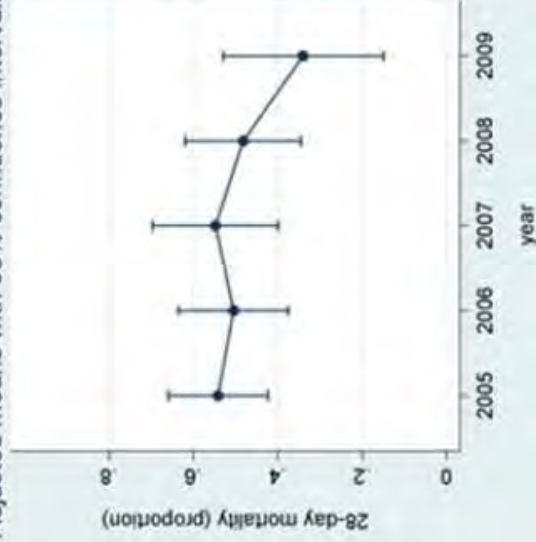
Andreas Hohn^{1*}, Stefan Schroeder^{2†}, Anna Gehrt³, Kathrin Bernhardt³, Berthold Bein⁴, Karl Wegscheider⁵ and Marcel Hochreiter⁶

Adjusted means with 95% confidence intervals



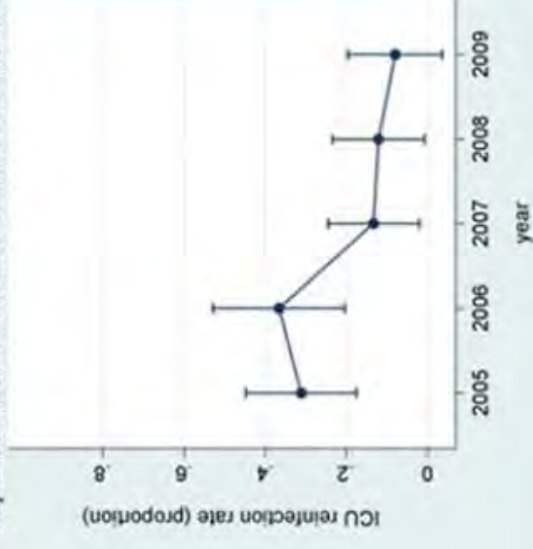
Days of antibiotic use

Adjusted means with 95% confidence intervals



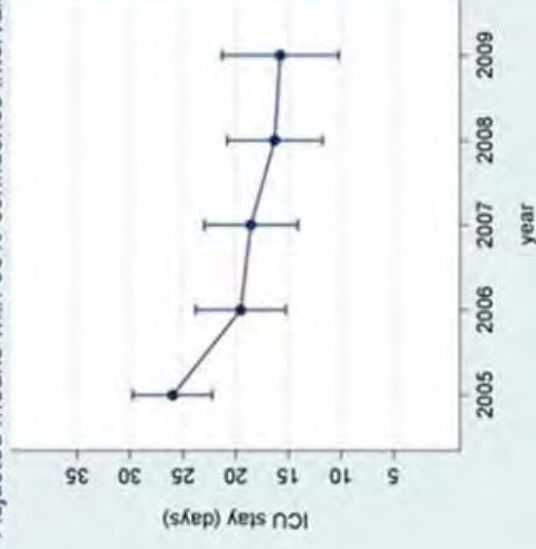
ICU mortality (28 days)

Adjusted means with 95% confidence intervals



ICU reinfection rate

Adjusted means with 95% confidence intervals



Length of stay in the ICU

Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis

Philipp Schuetz,^{1,6,a} Matthias Briel,^{3,7,a} Mirjam Christ-Crain,² Daiana Stolz,⁴ Lila Bouadma,⁸ Michel Wolff,⁸ Charles-Edouard Luyt,⁹ Jean Chastre,⁹ Florence Tubach,^{10,11,12,13} Kristina B. Kristoffersen,¹⁴ Long Wei,¹⁵ Olaf Burkhardt,¹⁶ Tobias Welte,¹⁶ Stefan Schroeder,¹⁷ Vandack Nobre,⁵ Michael Tamm,⁴ Neera Bhatnagar,⁷ Heiner C. Bucher,³ and Beat Mueller⁶

	PCT Group	Control Group	Adjusted OR (95% CI) ^a	P Value
Overall	n = 2085	n = 2126		
Mortality, No. (%)	118 (5.7)	134 (6.3)	0.94 (.71–1.23)	.75
Intensive care unit	n = 287	n = 311		
Mortality, No. (%)	57 (19.9)	74 (23.8)	0.84 (.54–1.31)	.44
Length of ICU stay, median (IQR)	12 (6–23)	12 (6–22)	1.01 (–1.26 to 3.28) ^d	.39
Length of hospital stay, median (IQR)	21 (11–38)	24 (14–38)	–1.36 (–4.5 to 1.77) ^d	.39
Duration of antibiotics in days, median (IQR) ^e	8 (5–15)	12 (8–18)	–3.17 (–4.28 to –2.06)	<.0001

Hintergrund

- Maßnahmen zur Reduktion des Verbrauches von Antibiotika zwingend erforderlich (Resistenzen, Nebenwirkungen, Kosten)
- Steuerung der Antibiotikatherapie durch Procalcitonin
 - gute Daten aus randomisierten kontrollierten Studien
 - wenige Ergebnisse aus dem klinischen Alltag
- Entwicklung der Antibiotikaaanwendungsdichte bei Intensivpatienten nach Einführung eines PCT-Algorithmus

Patienten und Methoden

- Ökonomisch basierte, retrospektive Analyse aus Routinedaten (KIS)
- Nicht selektierte Intensivpatienten 2010 bis 2012 (n=2420)
- Multivariate Analyse (adjustiert an effektives Relativgewicht) für Mortalität, Intensiv- und Krankenhausliegedauer
- Vergleich mit den Daten von chirurgischen Intensivstationen (n=25) aus dem SARI-Projekt

Antibiotic consumption after implementation of a procalcitonin-guided antimicrobial stewardship programme in surgical patients admitted to an intensive care unit: a retrospective before-and-after analysis

A. Hohn · B. Heising · S. Hertel · G. Baumgarten ·
M. Hochreiter · S. Schroeder

- Abnahme der Kosten für Antibiotika von 2010 nach 2012 um ca. 39%
- Starke Zunahme der PCT-Messungen im ersten Jahr nach Einführung
- 2012 relativiert die Einsparung der Antibiotikakosten die Mehrausgaben für PCT

Zusammenfassung

- Klinische Verlaufsbeurteilung bleibt entscheidend.
- Biomarker unterstützen Differenzialdiagnostik.
- Ein PCT-Algorithmus kann eine deutliche Reduktion der Antibiotikaaanwendungsdichte bewirken.
- Die Reduktion der Antibiotikaaanwendungsdichte hat keine negativen Effekte auf das klinische Outcome.

Krankenhaus Düren gem. GmbH, operative Intensivstation 1B, Chefarzt Prof. Dr. Stefan Schröder

Antibiotic Stewardship: der grüne ABS-Bogen (Bitte bei Therapiebeginn ausfüllen)

Datum: _____ Arzt (Name in Druckbuchstaben) : _____

Indikation zur Antibiotikatherapie?

SIRS-Kriterien?

- Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^{\circ}\text{C}$) rektale (intravasale oder intravesikale Messung)
- Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (arterielle Blutgasanalyse mit $\text{PaCO}_2 \leq 33\text{mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Diff-BB.

Organinsuffizienz-Kriterien?

- Akute Enzephalopathie
- Arterielle Hypotension; Schock
- Relative oder absolute Thrombozytopenie
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10\text{kPa}$ ($\leq 75\text{mmHg}$)
- Renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 0.5\text{ ml/kg/h}$ für min. 2 Stunden
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5\text{ mmol/l}$ oder Laktatkonzentration über 1,5x oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Bitte Patientenetikett einkleben

Name, Vorname

Geburtsdatum

Lokalisation der Infektion:

- Atemwege** Pneumonie [ambulant nosokomial Beatmung]
 Bronchitis [akut exacerbierte COPD akute Bronchitis]

- Peritonitis** lokal kotige 4-Quadranten-Peritonitis Sonstiges: _____

- Harnwege** Blase Nierenbecken Urethra Sonstiges: _____

- Haut und Weichteile, Wunde**, Lokalisation: _____
 Abszeß Wundinfektion Phlegmone Sonstiges: _____

- HNO** Sinusitis Otitis media Pharyngitis Sonstiges: _____

- Sepsis** MODS sept. Schock Vermutete Quelle: _____

- Sonstige Infektion:** _____

Klinik: typische Klinik der behandelten Infektion liegt vor ja nein

ohne mikrobiologischen Befund mit mikrobiologischem Befund, Keim: _____

Anderer Grund für die Antibiotikatherapie: _____

Antibiotikum: _____ Dosis: _____ vorgesehene Therapiedauer: _____ Tg.

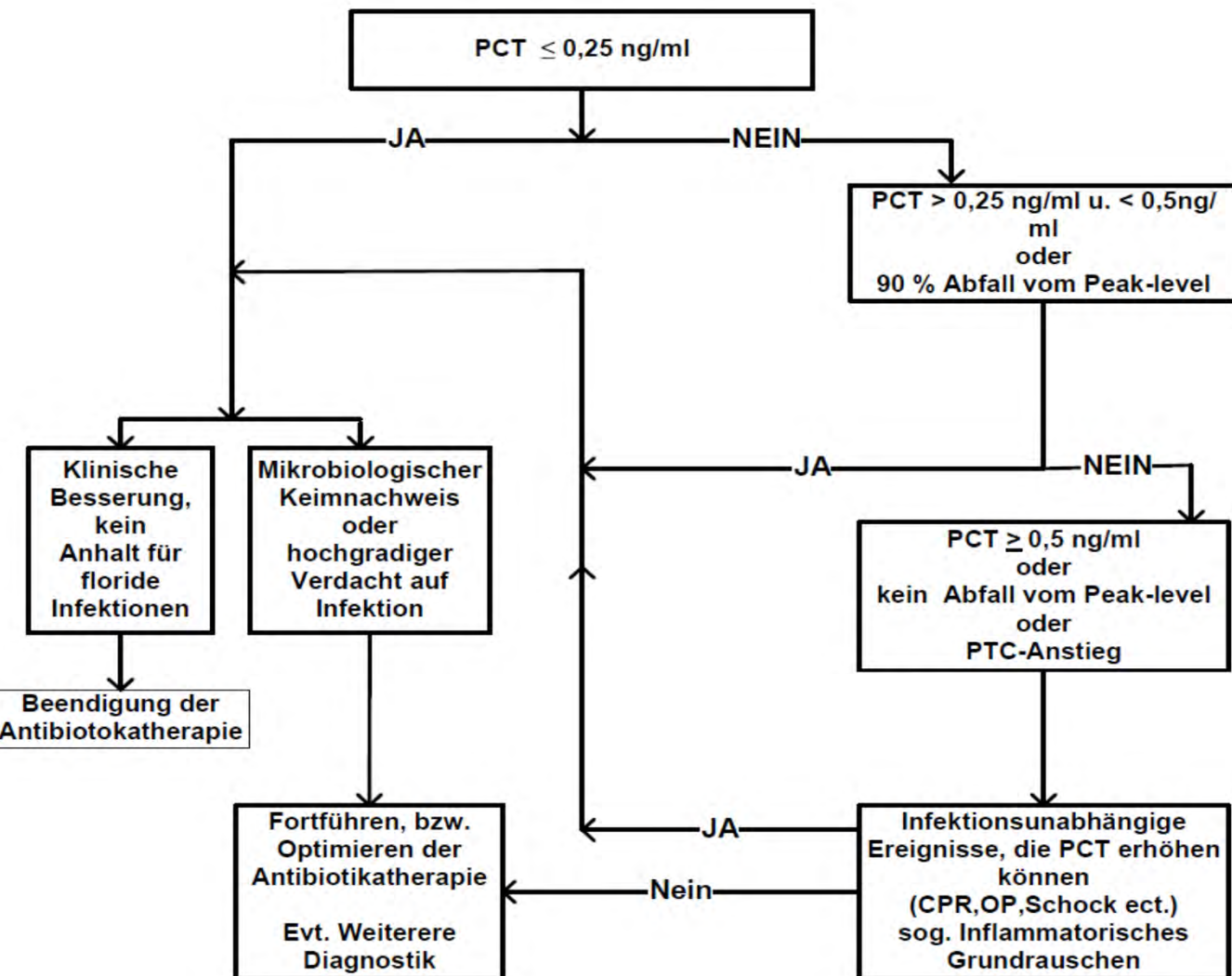
Antibiotikum: _____ Dosis: _____ vorgesehene Therapiedauer: _____ Tg.

Antibiotikum: _____ Dosis: _____ vorgesehene Therapiedauer: _____ Tg.

Datum ____ . ____ 20__, Uhrzeit: ____:____, Unterschrift des anordnenden Arztes _____

Bemerkungen, z.B. Therapieanpassung:

PCT-ALGORITHMUS

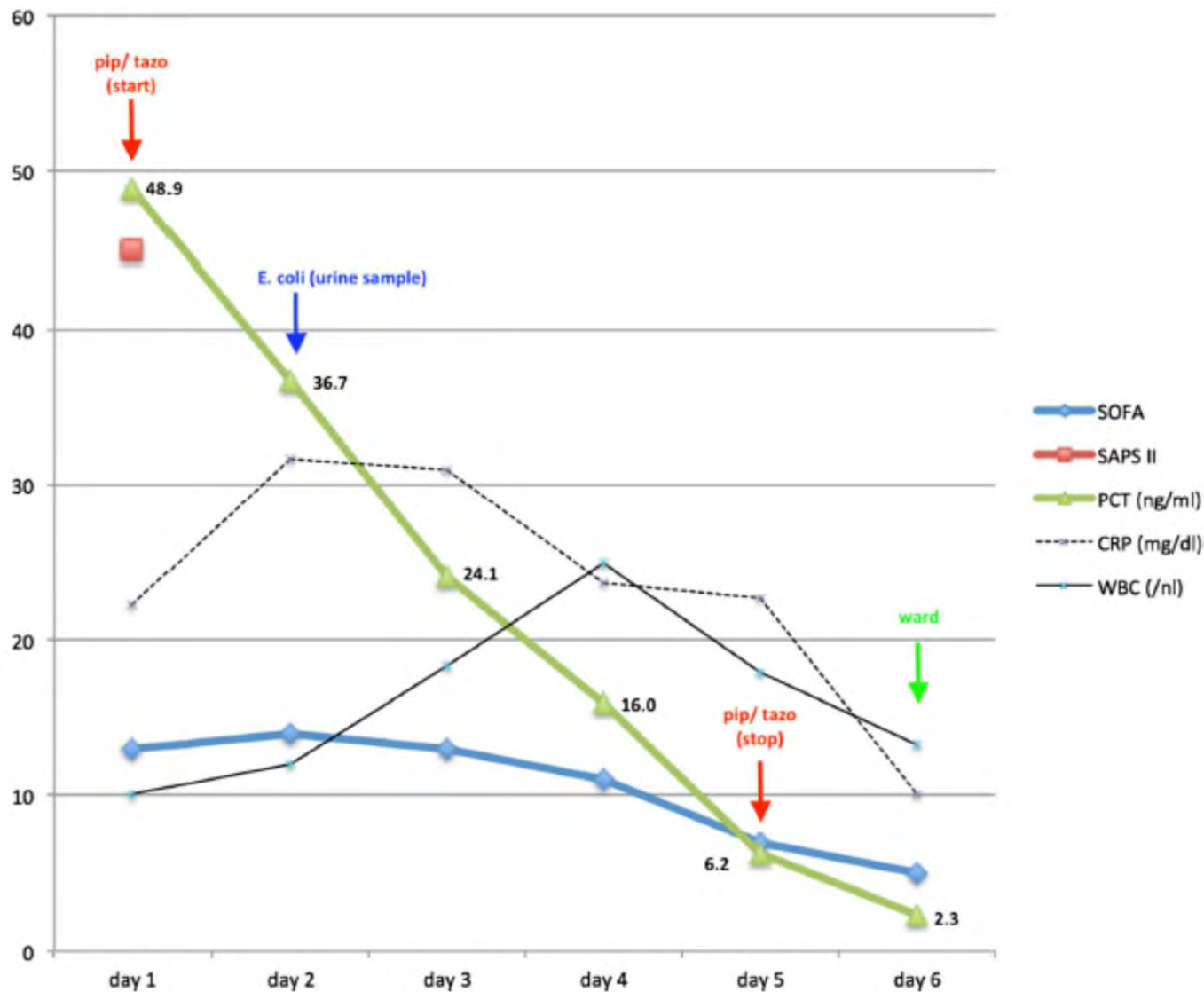


Einführung in 2011 + Antibiotic Stewardship

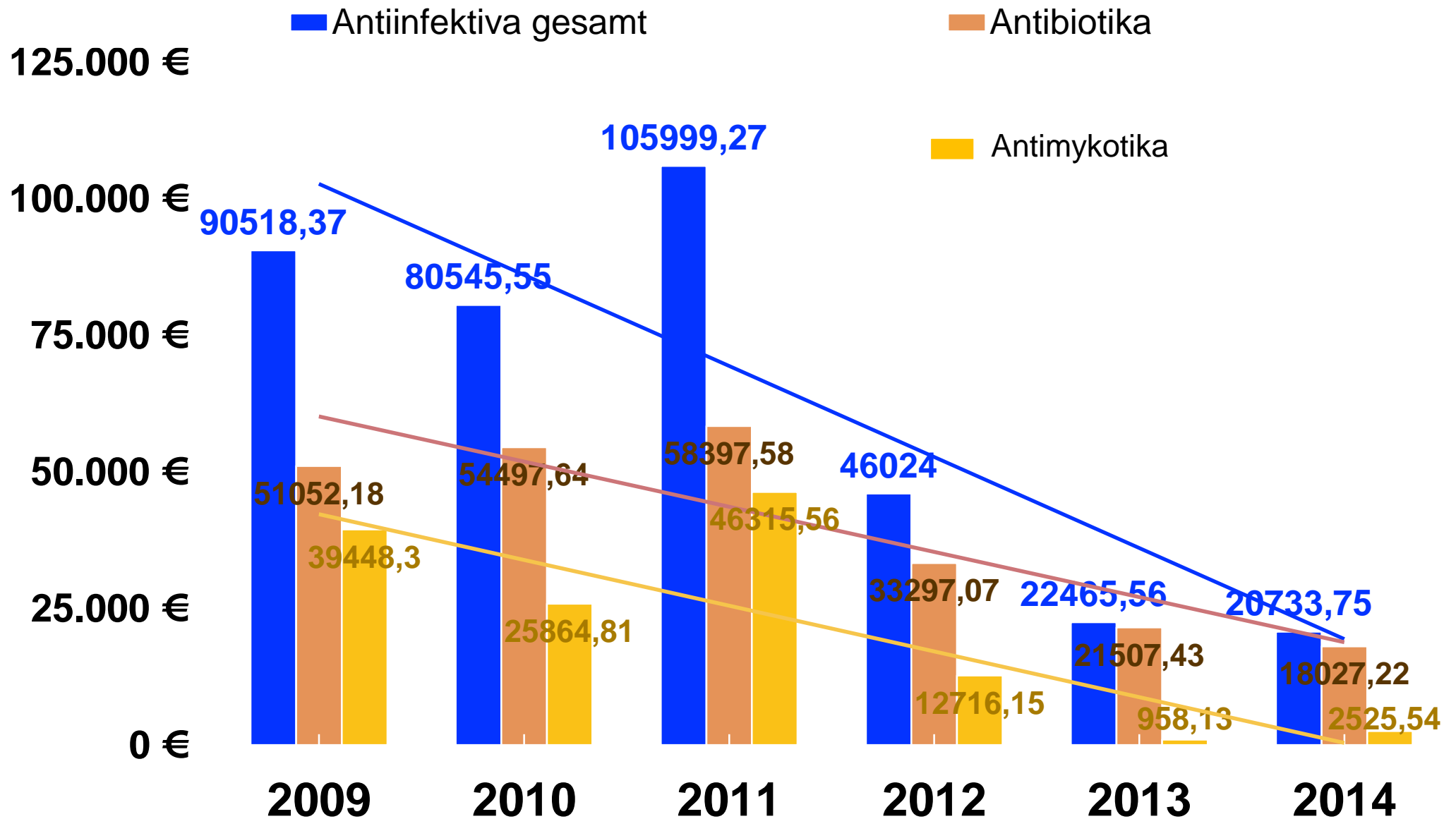
Beendigung der Antibiotikatherapie bei:
PCT ≤ 0,25 bzw. < 0,5 ng/ml oder
Abfall auf 10% des Spitzenwertes

Berücksichtigung der klinischen Situation

75-Jährige mit septischem Schock bei Urosepsis



Kostenentwicklung Antiinfektiva auf der Operativen Intensivstation im Krankenhaus Düren



Take Home Message

- Start der Antibiotikatherapie nach klinischen Kriterien
- PCT-Bewertung immer im klinischen Kontext
- PCT-Kinetik ist entscheidend
- Kombination von PCT mit Antibiotic Stewardship
- Qualitative und ökonomische Vorteile