

3 Ergebnisse

3.1 Demografische und klinische Charakterisierung der Studienkohorten

3.1.1 ICU-Patientenkohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock

Demografische und klinische Angaben

In die Studie wurden von Oktober 1993 bis August 1995 63 erwachsene Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug $58,4 \pm 16,2$ Jahre. 43 % der Patienten waren weiblich. Der mittlere APACHE-III-Sscore bei ICU-Aufnahme betrug 61 ± 20 Punkte.

Von 20 überlebenden und 31 verstorbenen Patienten lag zumindest eine Probennahme aus den ersten 24 Stunden nach Sepsisbeginn vor. Von den verstorbenen Patienten überlebten 24 die Sepsisepisode zumindest 2 Tage und es lagen aus dieser Krankheitsphase zumindest 3 Meßwerte vor. Diese 20 überlebenden und 24 verstorbenen Patienten bildeten die Kernkohorte für alle Aspekte der Longitudinalstudie der Dissertation.

Die Dauer der Sepsisepisode betrug bei den Überlebenden im Median 4,8 Tage (Bereich: 2,3-31) und bei den Verstorbenen 5,5 Tage (Bereich: 0,8-35) (n.s.). Bei der Kernkohorte betrug die Dauer der Sepsisepisode 4,8 Tage (Bereich: 2,3-31) bzw. 6,4 Tage (Bereich: 1,3-35) (n.s.). Bei 5 Patienten traten 2 Sepsisepisoden im Abstand von 2-15 Tagen im Krankheitsverlauf auf. Für die statistische Auswertung wurde in der Weise verfahren, daß beide Sepsisepisoden zu einer einheitlichen Phase zusammengezogen wurden.

Klinische Infektionsdiagnosen und mikrobiologische Befunde

Die der Sepsis zugrundeliegenden Infektionen wurden nach den klinischen Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, diagnostiziert (53). 21 Infektionen wurden als mittelschwer, 42 als schwer klassifiziert. Als mittelschwere Infektionen wurden Pneumonien, lokalisierte intraabdominelle Abszesse und Katheter-assoziierte Infektionen bewertet; alle diffusen Peritonitiden, Weichteilinfektionen und tiefen Organabszesse dagegen als schwer. Innerhalb des Studienkollektivs lagen als Sepsisfoki vor: intraabdominelle und retroperitoneale Infektionen (n=39), Weichteilinfektionen (n=6), Pneumonien (n=8), urogenitale Infektionen: (n=2), Katheter-assoziierte Infektionen (n=1), sonstige (n=5) und V.a. Translokation (n=2). Mehrere gleichzeitige Infektionen lagen bei 3 Patienten vor.

23,8 % der Sepsisepisoden ließen sich durch einen positiven Blutkulturbefund eindeutig zuordnen: Gram-positiv: n=6, Gram-negativ: n=4, polymikrobiell: n=5, darunter eine Mischinfektion mit *Candida* spp.

Operativ oder Trauma-induzierte inflammatorische Reaktionen

Bei 84,1 % der Kohorte muß von einer vorbestehenden Trauma-induzierten Akute-Phase-Reaktion ausgegangen werden. 73 % der Intensivpatienten waren krankheitsbedingt operiert worden und 11,1 % hatten ein akzidentelles Trauma erlitten. 11,1 % der Patienten wurden erstmalig nach Sepsisbeginn operiert, so daß in der Studienkohorte nur 4,8 % der Patienten nie einem traumatischen Stimulus ausgesetzt waren. Zwei oder mehr operative Eingriffe lagen vor Sepsisbeginn bei 19 %, nach Sepsisbeginn bei 22,2 % der Patienten vor (inklusive programmierter abdomineller Lavagen).

Der Abstand des letzten operativen Eingriffs zum Sepsisbeginn betrug im Median 17,5 Stunden (Bereich: 0,5 Stunden bis 18 Tage). Bei 52,3 % der Patienten lag das Trauma oder der operative Eingriff innerhalb von 72 Stunden vor der klinischen Sepsisdiagnose, weitere 14,3 % wurden in den ersten 24 Stunden der Sepsisphase operiert. Die Art der operativen Eingriffe vor Sepsisbeginn verteilt sich wie folgt (in Klammern die Zahl zusätzlicher Eingriffe zur chirurgischen Herdsanierung nach Sepsisbeginn): abdominal- und thoraxchirurgische Eingriffe: n=33 (26), gefäßchirurgische Eingriffe: n=4, urogenitale Eingriffe: n=4 (4), traumatologische Eingriffe: n=6, neurochirurgische Eingriffe: n=1, HNO-/kieferchirurgische Eingriffe: n=3 (1) und nichtoperative Traumata: n=2.

Antiinflammatorische Medikation und Immunstatus-relevante Nebenerkrankungen

Eine Glukokortikoiddauermedikation lag bei 8 Patienten vor, bei zwei Patienten zusätzlich eine Ciclosporinmedikation, ein Diabetes mellitus bei 7 (davon insulinpflichtig: n=3). Experimentelle inflammationsmodulierende Therapieverfahren kamen bei keinem Patienten zur Anwendung.

Behandlungsergebnis

Die Krankenhausletalität betrug 69,8 %. Die Patienten zeigten damit im Behandlungsergebnis eine gute Übereinstimmung mit der nach der APACHE-III-Klassifizierung erwarteten mittleren Letalität von $65 \pm 23,5$ %. Die Todesursache wurde bei 4 der verstorbenen 44 Patienten als nicht sepsisassoziiert klassifiziert und trat 8, 13, 26 bzw. 31

Tage nach Sepsisende ein: es handelte sich um 2 akute Myokardinfarkte, eine postseptisch aufgetretene Pneumonie und ein akutes Leberversagen bei Leberzirrhose.

3.1.2 ICU-Patientenkohorte mit infektionsfreiem postoperativen Verlauf

Demografische und klinische Angaben

Als Kontrollgruppe mit einer definierten Trauma-induzierten inflammatorischen Antwort wurden 53 unausgewählte Aufnahmen auf die operative ICU in den ersten 5 Tagen nach einem elektiven operativen Eingriff oder einem akzidentellen Trauma untersucht. Ausschlusskriterien waren ambulant oder nosokomial erworbene Infektionen. Die Studie wurde von Ende März 1995 bis Ende April 1995 durchgeführt. Von den präoperativ infektionsfreien Patienten zeigten 46 einen infektionsfreien ICU-Verlauf und bildeten die eigentliche Kontrollgruppe. Von den 35 elektiv operierten Patienten lagen zusätzlich präoperative Probennahmen vom Vorabend vor. Das durchschnittliche Alter der im Rahmen der Studie als Kontrollgruppe definierten ICU-Patienten betrug $53,7 \pm 14,2$ Jahre. 37 % der Patienten waren weiblich. Die Behandlungsdauer der Kontrollkohorte auf der ICU betrug im Median 4,3 (0,5-32) Tage, der Gesamtaufenthalt im Krankenhaus im Median 28,5 (2-98) Tage.

Art und Schweregradklassifikation der operativen Traumata

Die Art der Traumata in der Kontrollgruppe verteilt sich wie folgt: abdominal- und thoraxchirurgische Eingriffe: n=18, gefäßchirurgische Eingriffe: n=2, urogenitale Eingriffe: n=6, traumatologische Eingriffe: n=5, neurochirurgische Eingriffe: n=7, HNO-/kieferchirurgische Eingriffe: n=3 und nichtoperative Traumata: n=37. Alle operativen Eingriffe wurden nach dem Schweregrad des Traumas in drei Gruppen eingeteilt, wobei neben dem Ausmaß des Gewebetraumas und der Art der Operation als zusätzliches Kriterium die Dauer des operativen Eingriffs (OP-Zeit <2 Stunden, 2-6 Stunden, >6 Stunden) und die Zahl der transfundierten Blutkonserven herangezogen wurden. Die Klassifizierung der operativen Eingriffe wurde prospektiv vorgenommen. Es ergab sich folgende Verteilung: moderate Traumata: n=11, mittelschwere Traumata: n=19, schwere Traumata: n=16. Für die Polytraumata wurde der Injury Severity Score (ISS) kalkuliert, der im Median 19 (10-36) betrug.

Der mittlere APACHE-III-Score in den ersten 24 Stunden der ICU-Behandlung betrug für die Vergleichskohorte 32 ± 17 Punkte. In den 3 Subkohorten ergaben sich folgende Scores: moderate Traumata: $18 \pm 8,6$, mittelschwere Traumata: 33 ± 16 , schwere Traumata: 39 ± 17 .

Antiinflammatorische Medikation und Immunstatus-relevante Nebenerkrankungen

5 Patienten der ICU-Vergleichsgruppe erhielten perioperativ hochdosiert eine Glukokortikoidmedikation. Ein Patient litt unter AIDS, ein weiterer unter einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Behandlungsergebnis

Die Krankenhausletalität der Kontrollgruppe betrug 6,5 %.

Dropouts

6 Patienten, die zunächst die Einschlusskriterien erfüllten, entwickelten eine nosokomiale Infektion nach CDC-Kriterien und wurden als *dropouts* gewertet. Es handelte sich zweimal um eine Pneumonie, einmal um eine schwere Tracheobronchitis, einmal um einen Harnwegsinfekt und zweimal um postoperative Peritonitiden. Ebenfalls als *dropout* gewertet wurde ein Patient mit postoperativem Alkoholentzugsdelir. Unter Berücksichtigung dieser Patienten erhöht sich die Krankenhausletalität der gesamten ICU-Vergleichspatienten auf 9,4 %. 3 Patienten verstarben an einem Schädel-Hirntrauma, 2 Patienten an einer Sepsis.

3.1.3 Vergleich der demografischen und klinischen Charakteristika der Studienkohorten

Ein Strukturvergleich der Studienkohorten wurde hinsichtlich der folgenden ausgewählten biometrischen und klinischen Charakteristika vorgenommen.

Tabelle 4. Demografische und klinische Angaben zu der ICU-Patientenkohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock und der ICU-Patientenkohorte mit infektionsfreiem postoperativen Verlauf (soweit nicht anders angegeben: n)

	severe sepsis oder septischer Schock	ICU-Kontrollen
Demografische und klinische Patientendaten		
Alter (J)	58,4±16,2	53,7±14,2
<50 J	25,4 %	32,6 %
≥50 J	74,6 %	67,4 %
Sex (f/m)	27/36	17/29
Gewicht (kg)	74,0±13,3	72,6±13,4
ICU-Aufnahmekategorie		
medizinisch	14 *	1
elektiv-operativ	13 *	35
notfallchirurgisch	34 *	8
traumatologisch-nonoperativ	2	2
APACHE III score (pts)		
ICU-Aufnahme	61±20 *	32±17
ohne Aufnahmediagnose <i>severe sepsis</i>	55±16 *	-
Sepsisbeginn	67±21 *	-
<i>severe sepsis</i> /septischer Schock	60,3/39,7 %	-
Grunderkrankung (<i>McCabe/Jackson-Klassifikation</i>)		
nonfatal	48 *	26
unheilbar	12 *	20
rasch fatal	3	0
Begleiterkrankungen (<i>Knaus-Definitionen</i>)		
≥1 Organdysfunktion	3	0
chronische Leberinsuffizienz	1	0
Immunsuppression	8	1
Operative Eingriffe (<i>vor Sepsisbeginn</i>)		
abdominal-/thoraxchirurgisch	33	18
gefäßchirurgisch	4	2
neurochirurgisch	1 *	7
traumatologisch	6	7
urogenital	4	6
HNO-/kieferchirurgisch	3	3
Nonoperative Traumata	2	3
Schweregrad Trauma/Operation		
moderat	14	11
mittelschwer	20	19
schwer	19	16

Zeitintervall Op-/Trauma-Stimulus-Sepsisbeginn		
<24 h	44,4 %	100 %
24-72 h	7,9 %	-
>72 h	31,8 %	-
<hr/>		
mikrobiologisch dokumentiert/Bakteriämie	55,6/23,8 %	-
Gram-positiv	12/6	-
Gram-negativ	7/4	-
andere	0/0	-
polymikrobiell	16/5	-
Infektionsherd (<i>site of infection</i>)		
bronchopulmonal	8	-
intraabdominell/retroperitoneal	39	-
Weichteile	6	-
neuromeningeal	0	-
urogenital	2	-
Katheter-assoziiert	1	-
primäre Bakteriämie/V.a. Translokation	2	-
andere	5	-
<hr/>		
Krankheitsverlauf		
Sepsisdauer (d)		
Überlebende	4,8 (2,3-31)	-
Verstorbene	5,5 (0,8-35)	-
maximaler SOFA-Score (pts)	12±4 *	2±3
Behandlungsdauer (d; Median, Bereich)		
ICU	14 (0,5-71) *	4,3 (0,5-32)
Hospital	28 (3,0-148)	28,5 (2-98)
Mortalität		
Sepsis-bedingt		
<3 d	19,0 %	-
„all cause“		
28-d-Mortalität	63,5 % *	4,4 %
ICU	65,0 % *	4,4 %
Hospital	69,8 % *	6,5 %

Mann-Whitney-U-Test oder χ^2 -Test: * p < 0,05

3.2 Tatsächliche Meßpunkte

ICU-Patientenkohorte mit severe sepsis oder septischem Schock

Die erste Blutentnahme wurde bei 47 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Sepsisbeginn durchgeführt. Bei 10 Patienten lag der erste Meßpunkt zwischen 24 und 72 Stunden und bei weiteren 6 Patienten mehr als 72 Stunden nach Sepsisbeginn. Im Median liegen für diese Patientengruppe 7 Proben aus der Sepsisphase vor. Je nach Sepsisdauer erfolgten zwischen 1 und 38 Blutentnahmen. Genesungsmeßpunkte liegen für 13 Patienten vor. Bei 7 Patienten konnten darüberhinaus Proben vor Sepsisbeginn gewonnen werden.

ICU-Kontrollkohorte

Für 40 sukzessive ICU-Aufnahmen nach elektiven operativen Eingriffen erfolgte die erste Blutentnahme am präoperativen Abend um 17 Uhr. Die zweite Probenentnahme wurde im Mittel $9,2 \pm 1,1$ Stunden nach dem operativen Trauma vorgenommen. Danach erfolgten tägliche Blutentnahmen bis einschließlich des 5. postoperativen Tages und ein Genesungswert am Tag vor der Krankenhausentlassung. Insgesamt fanden bei dieser Gruppe 8 Abnahmen pro Patienten statt. Eine Ausnahme bildete ein Patient, bei dem aufgrund seiner kurzen Behandlungszeit nur 5 Probenentnahmen möglich waren. Bei 3 Patienten konnte kein Genesungswert erhoben werden, da die Patienten vor der letzten Blutentnahme entlassen bzw. zur Weiterbehandlung verlegt worden waren.

Bei 13 nichtelektiven Aufnahmen auf die Intensivstation erfolgte die erste Blutentnahme im Mittel $15,7 \pm 5,3$ Stunden nach dem Trauma. Die Abnahmen erfolgten danach bis zum 5. Tag täglich, mit einer zusätzlichen Abnahme unmittelbar vor Entlassung. Bei dieser Gruppe lagen also in der Regel 7 Proben für jeden Patienten vor. Bei 4 Patienten erfolgten weniger Probenentnahmen, da sie verstarben. Für weitere 5 Patienten fehlt der Genesungswert, da sie zur Weiterbehandlung in andere Kliniken verlegt wurden.

3.2 Zusammenfassende tabellarische Darstellung der APACHE-III- und SOFA-Scores und der Serumkinetik von ProCT, CRP und IL-6 in beiden ICU Kohorten

Die Tabellen 5 und 6 zeigen eine Gesamtübersicht der untersuchten Parameter bei der ICU-Kohorte mit infektionsfreiem postoperativem Verlauf und bei der ICU-Kohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock.

Tabelle 5. ProCT und Parameter der inflammatorischen Wirtsreaktion bei ICU-Patienten mit infektionsfreiem postoperativen Verlauf. Dargestellt sind der Median (50. Perzentile) und in Klammern die 5., 25., 75. und 95. Perzentile. Statistischer Vergleich der postoperativen Werte mit dem präoperativen Ausgangswert: Wilcoxon-Test bei signifikantem Friedman-Test: * $p < 0,05$. (D1-D5, postoperative Tage 1-5; Genesung, Tag vor Entlassung; n, Patientenzahl; APACHE III, Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation Version III; SOFA, sequential organ failure assessment; ProCT, Prokalzitronin; CRP, C-reaktives Protein; IL-6, Interleukin-6)

Parameter	Referenz-Bereich	n =	prä OP	post OP	D1	D2	D3	D4	D5	Genesung
APACHE III (pts)		46	5 [0, 5, 11, 17]	28 [#] [9, 20, 38, 65]	25 [#] [7, 17, 34, 47]	24 [#] [5, 16, 30, 45]	18 [#] [3, 14, 28, 45]	15 [#] [3, 11, 22, 39]	14 [#] [3, 11, 19, 31]	9 [#] [3, 6, 14, 20]
SOFA Score (pts)		46	0 [0, 0, 0, 1]	2 [#] [0, 1, 3, 7]	2 [0, 1, 4, 9]	1 [#] [0, 0, 4, 9]	1 [#] [0, 0, 2, 9]	0 [#] [0, 0, 1, 8]	0 [#] [0, 0, 1, 8]	0 [#] [0, 0, 0, 0]
ProCT (ng/ml)	<0,1	46	<0,1 [<0,1, <0,1, 0,16, 0,21]	0,12 [<0,1, <0,1, 0,22, 1,4]	0,24 [#] [<0,1, 0,12, 0,9, 5,3]	0,27 [#] [<0,1, 0,13, 1,2, 3,2]	0,42 [#] [<0,1, 0,12, 1,1, 2,2]	0,26 [#] [<0,1, 0,11, 0,62, 1,2]	0,20 [#] [<0,1, <0,1, 0,35, 0,97]	0,12 [<0,1, <0,1, 0,22, 0,5]
CRP (mg/l)	2-8	46	3 [<2, <2, 8, 18]	13 [#] [<2, 7, 20, 44]	103 [#] [13, 47, 127, 147]	145 [#] [14, 97, 220, 266]	135 [#] [8, 94, 193, 250]	92 [#] [5, 52, 127, 219]	62 [#] [<2, 32, 92, 193]	17 [#] [<2, 5, 33, 65]
IL-6 (pg/ml)	5-30	46	<5 [<5, <5, 6, 23]	94 [#] [13, 43, 265, 607]	112 [#] [<5, 65, 260, 357]	57 [#] [<5, 40, 130, 231]	27 [#] [<5, 14, 48, 152]	15 [#] [<5, 7, 33, 116]	13 [#] [<5, 7, 33, 92]	6 [#] [<5, <5, 10, 52]

Tabelle 6. ProCT und Parameter der inflammatorischen Wirtreaktion bei ICU-Patienten mit severe sepsis oder septischem Schock. Dargestellt sind der Median (50. Perzentile) und in Klammern die 5., 25., 75. und 95. Perzentile. Statistischer Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen und zwischen Patienten mit mittelschwerem und schwerem Sepsisfokus: Mann-Whitney-Test: * p < 0,05. (n, Patientenzahl; APACHE III, Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation Version III; ProCT, Prokaltzinonin; CRP, C-reaktives Protein; IL-6, Interleukin-6)

Parameter	Referenzbereich	Sepsisphase	Gesamtstudienpopulation		Sepsis bei mittelschwerem Sepsisfokus Überlebende n = 14	Sepsis bei schwerem Sepsisfokus Überlebende n = 6	Verstorbene n = 24	Verstorbene n = 22
			Überlebende n = 20	Verstorbene n = 24				
APACHE III (pts)		Baseline	48	[29, 40, 60, 82]	46	[23, 39, 55, 84]	55	[40, 45, 65, 76]
		Beginn	58	[40, 49, 71, 92]	55	[38, 43, 72, 96]	65	[47, 55, 72, 106]
		Mitte	51	[23, 41, 60, 80]	50	[24, 39, 59, 85]	60*	[48, 53, 70, 114]
		Ende	45	[17, 37, 56, 69]	45	[18, 38, 54, 69]	85*	[53, 69, 89, 107]
		Genesung	16	[6, 9, 26, 35]	19	[4, 14, 31, 36]	8	[4, 6, 8, 8]
ProCT (ng/ml)	<0,1	Beginn	7,7	[0,30, 1,2, 15,6, 77,7]	1,6*	[0,27, 0,5, 11,6, 98]	10,4	[0,48, 2,7, 31, 227]
		Mitte	2,1	[0,39, 0,68, 17,7, 144]	1,8	[0,33, 0,45, 11,9, 158]	14,0*	[1, 4,6, 26,3, 179]
		Ende	2,4	[0,2, 0,7, 12,8, 43,1]	1,0	[0,2, 0,5, 6,1, 32]	29,2*	[4,7, 15,6, 145, 507]
		Genesung	<0,1	[<0,1, <0,1, <0,1, 0,21]	<0,1	[<0,1, <0,1, 0,1, 0,24]		
CRP (mg/l)	2-8	Beginn	140	[27, 58, 165, 297]	119	[27, 58, 163, 279]	156	[28, 111, 239, 385]
		Mitte	174	[61, 133, 260, 329]	146	[59, 101, 270, 330]	180	[51, 144, 249, 309]
		Ende	128	[31, 81, 164, 273]	120	[39, 78, 144, 213]	213*	[86, 148, 306, 399]
		Genesung	18	[3, 8, 41, 44]	30	[4, 11, 42, 44]		
IL-6 (pg/ml)	5-30	Beginn	347	[32, 129, 877, 1923]	230*	[29, 109, 640, 907]	405	[62, 231, 840, 2961]
		Mitte	87	[10, 54, 212, 614]	72	[9, 43, 154, 512]	362*	[24, 141, 676, 849]
		Ende	48	[7, 27, 57, 269]	48	[5, 17, 55, 128]	510*	[96, 209, 791, 1616]
		Genesung	6	[<5, <5, 8, 18]	6	[<5, <5, 11, 20]		

3.3.1.1 APACHE-III-Score-Verlauf in der ICU-Kontrollkohorte

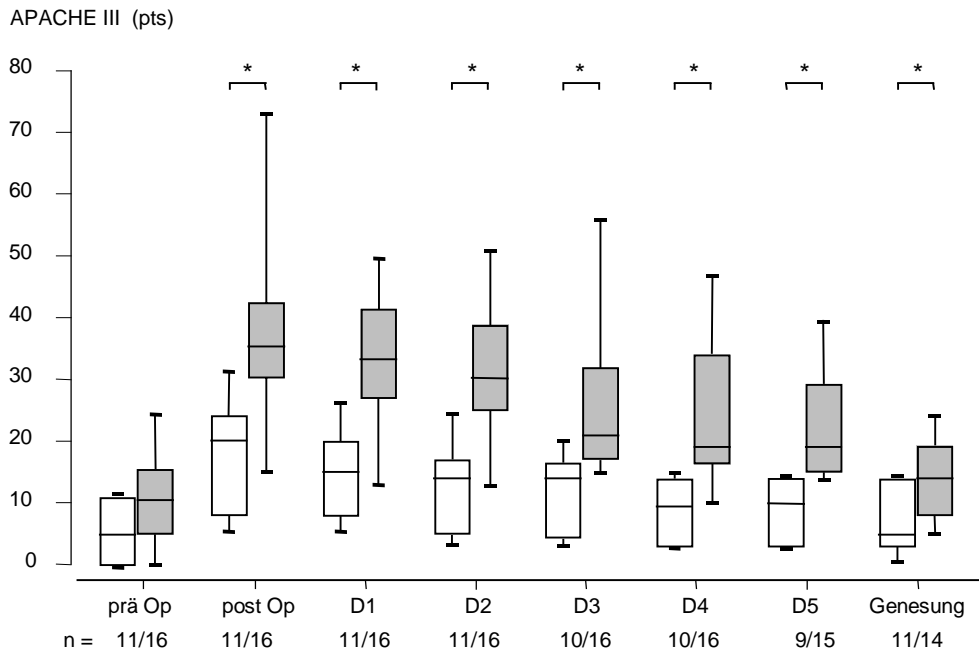


Abb. 5. Perioperative APACHE-III-Scorewerte der infektionsfreien ICU-Patienten. Leichter □ und schwerer ■ Traumatismus. Dargestellt sind der Bereich und die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile. Friedman-Test: $p < 0,05$; Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$.

Der postoperative klinische Verlauf der Kontrollkohorte lässt sich mit dem Instrument des APACHE-III-Scores gut abbilden. So lagen über den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum die APACHE-III-Scorewerte in der Patientengruppe mit schwerem Traumatismus signifikant höher als in der Patientengruppe mit moderatem Traumatismus. Zehn Stunden postoperativ wurde sowohl vom Median als auch von den Einzelwerten das Maximum der APACHE-III-Scorewerte in beiden Patientengruppen erreicht. Bis zum Tag der Krankenhausentlassung lagen die APACHE-III-Scorewerte in beiden Gruppen signifikant höher als die präoperativen Ausgangswerte.

3.3.1.2 APACHE-III-Scoreverlauf der ICU-Kohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock

Ein signifikanter Unterschied konnte bei Sepsisbeginn zwischen den APACHE-III-Scorewerten der Überlebenden mit schwerem Sepsisfokus und der Überlebenden mit mittelschwerem Sepsisfokus nicht beobachtet werden. Der Median der APACHE-III-Scores betrug 60 Punkte (Bereich: 51–80) und 55 Punkte (Bereich: 34–104). In der gesamten Kohorte kam es nach Sepsisbeginn zu einem signifikanten Anstieg der Scorewerte. Während die APACHE-III-Scorewerte bei den Überlebenden bis zur Genesung kontinuierlich abfielen, stiegen sie bei den Verstorbenen in der zweiten Hälfte der Sepsisepisode bis zu einem medianen Maximum von 85 Punkten (Bereich: 52–106) signifikant an. Erst am Sepsisende konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen nachgewiesen werden.

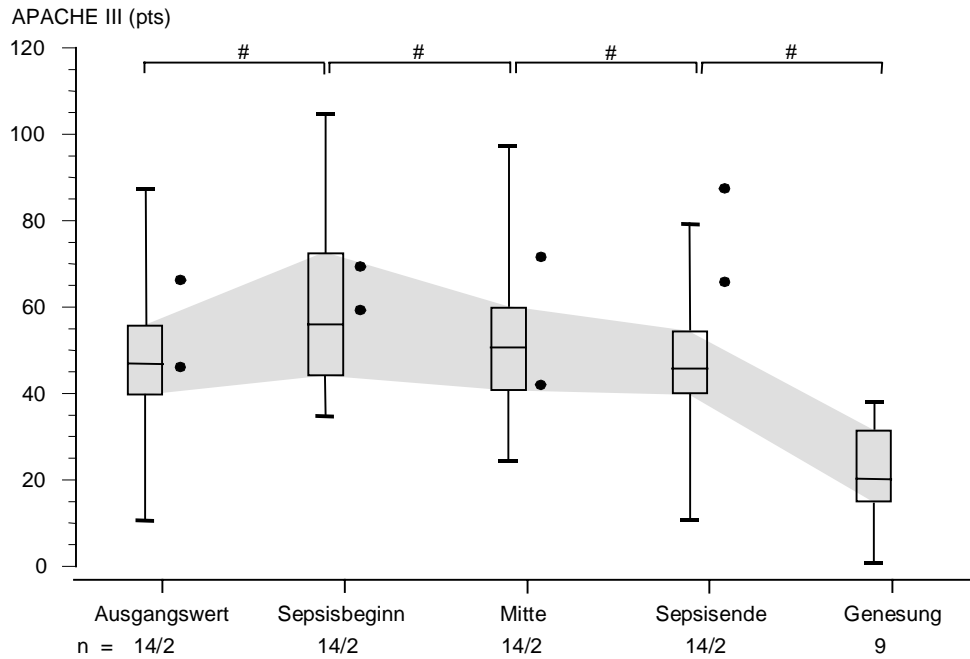


Abb. 6. APACHE-III-Score der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem mittelschwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich, die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

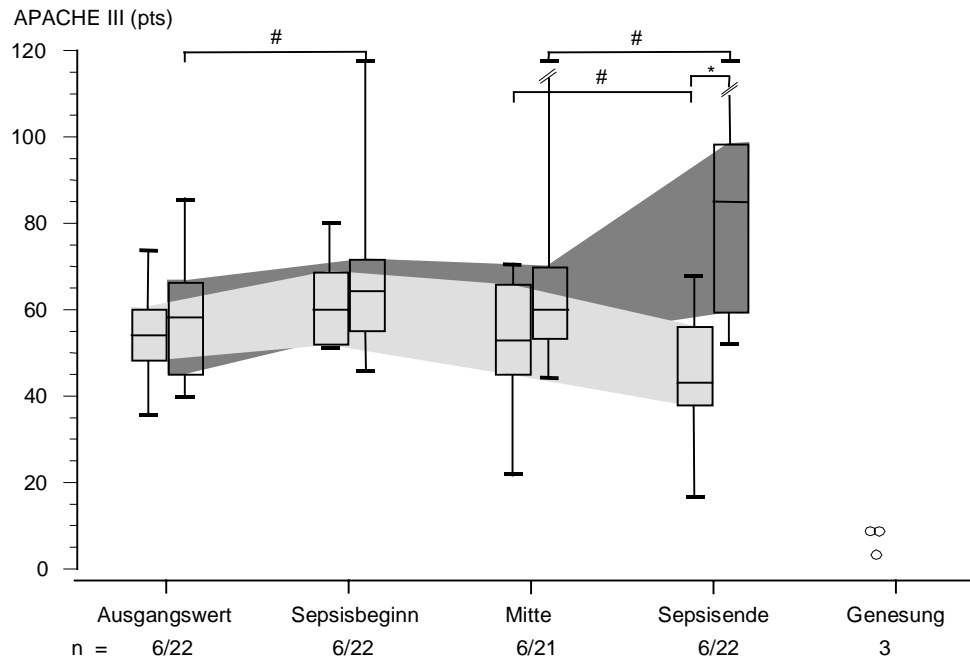


Abb. 7. APACHE-III-Score der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem schwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich, die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

3.3.2.1 ProCT-Serumkonzentrationsverlauf in der ICU-Kontrollkohorte

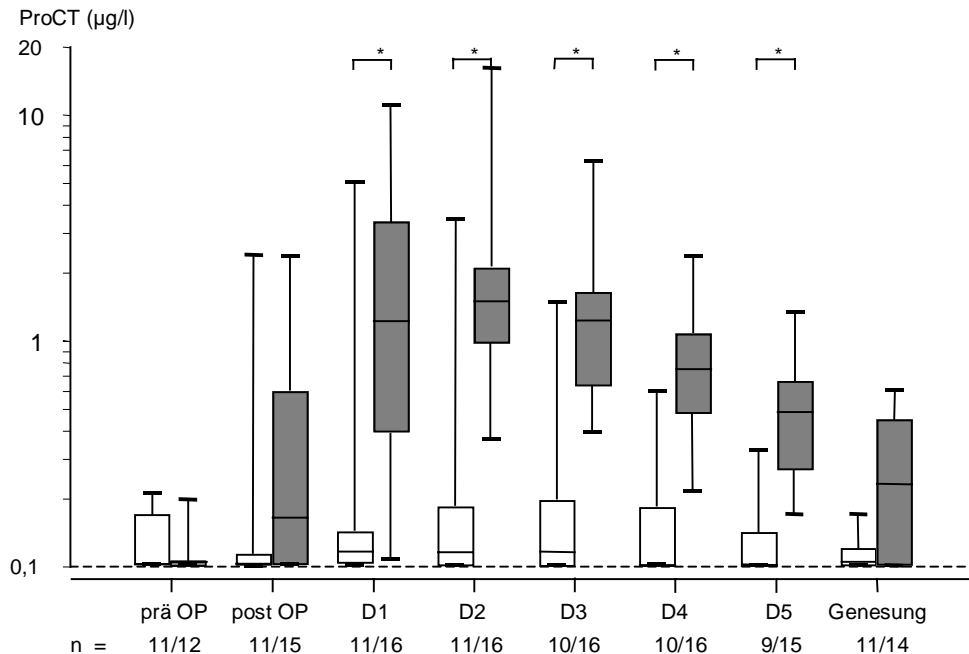


Abb. 8. Perioperative ProCT-Serumkonzentrationen der infektionsfreien ICU-Patienten. Leichter □ und schwerer ■ Traumatismus. Dargestellt sind der Bereich und die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile. Die gestrichelte Linie zeigt den durch die untere Sensitivitätsgrenze des Assays bestimmten Referenzbereich (Friedmann-Test: $p < 0,05$ Mann-Whitney Test: * $p < 0,05$).

Das operative Trauma löste bei nahezu allen Patienten eine ProCT-Serumkonzentrationserhöhung aus. Diese ProCT-Antwort konnte bei allen Patienten beobachtet werden, deren Gewebetrauma prospektiv als schwer klassifiziert worden war, ließ sich aber auch bei den Patienten mit moderatem Trauma mit dem verfügbaren Nachweisverfahren nur bei 5 Patienten nicht dokumentieren. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden in beiden Gruppen am 2. postoperativen Tag gemessen und betrugen in Abhängigkeit vom Schweregrad des Traumas im Median 1,52 vs. 0,12 µg/l. Der maximale postoperative Einzelwert betrug in der Patientenkohorte mit schwerem Trauma 18,3 µg/l; in der Patientenkohorte mit moderatem Trauma 5,3 µg/l. Die maximalen Konzentrationen wurden in der Patientenkohorte mit schwerem Trauma durchschnittlich nach $46,8 \pm 21,6$ Stunden erreicht. Die in dieser Anstiegsphase berechnete Halbwertszeit betrug im Median 9,8 Stunden (Bereich: 3,3–27,3).

Der im APACHE-III-Score objektivierte Unterschied der beiden Patientenkohorten hinsichtlich des Schweregrads des Traumas und des postoperativen Krankheitsverlaufs zeigte sich nicht nur in der Amplitude der ProCT-Serumkonzentrationsantwort sondern auch

in einem signifikanten Unterschied in der Dauer der beobachteten Serumkonzentrationserhöhung. Während sich 5 Tage nach der Operation nur noch die ProCT-Serumkonzentrationen von 3 Patienten der Kohorte mit moderatem Trauma außerhalb des Referenzbereiches befanden, lagen von der Kohorte mit schwerem Trauma noch alle Werte außerhalb des Referenzbereiches. Die für die 16 Patienten mit schwerem Trauma vom 2. bis 5. ICU-Tag bestimmte ProCT-Abfallserumhalbwertszeit betrug im Median 36,1 Stunden (Bereich: 19,0–91,1).

15 von 36 elektiv operierten Patienten zeigten bereits präoperativ leicht erhöhte ProCT-Serumkonzentrationen. Bei diesen Patienten handelte es sich überwiegend um Tumorpatienten, aber auch jeweils um einen Patienten mit infrarenalem Bauchaaortenaneurysma, zerebralem Aneurysma, Aneurysma der A. femoralis, einer Coxarthrose und einer Cholezystolithiasis. Bei 6 von diesen 15 Patienten konnten auch erhöhte CRP- und bei einem erhöhte Il-6-Serumkonzentrationen nachgewiesen werden.

Die höchste Serumkonzentration für einen Patienten mit moderatem Trauma wurde am 1. postoperativen Tag bei einer Patientin gemessen, bei der eine Totalendoprothese implantiert wurde und die weder intra- noch postoperativ Auffälligkeiten im klinischen Verlauf zeigte. Bei 3 weiteren TEP-Patienten ließ sich keine Reaktion im ProCT-Serumkonzentrationsverlauf nachweisen.

3.3.2.2 ProCT-Serumkonzentrationsverlauf in der ICU-Kohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock

Die Gesamtkohorte der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock zeigte bei Sepsisbeginn eine mediane ProCT-Serumkonzentration von 9,9 µg/l. Dies entspricht einer ca. 100fachen Erhöhung über den Referenzbereich und einer ca. 20fachen Erhöhung über den in der ICU-Kontrollkohorte beobachteten Median der maximalen postoperativen ProCT-Serumkonzentrationen. Die maximalen ProCT-Serumkonzentrationen bei bakteriämisch verlaufender Sepsis waren im Vergleich zu nicht-bakteriämischen Verläufen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Der signifikante Unterschied der ProCT-Serumkonzentrationen zwischen Überlebenden mit schwerem Sepsisfokus und Überlebenden mit mittelschwerem Sepsisfokus bei Sepsisbeginn - Median von 16,7 vs. 1,6 µg/l - legt eine Abhängigkeit der ProCT-Antwort vom zugrundeliegenden Sepsisfokus nahe. Bei der folgenden Betrachtung des Serumkonzentrationsverlaufs werden daher die beiden Kohorten getrennt betrachtet. Wegen der geringen Fallzahl der Verstorbenen in der Patientenkohorte mit mittelschwerem Sepsisfokus ließ sich ein analoger statistischer Vergleich für die verstorbenen Sepsispatienten nicht durchführen.

Patienten mit mittelschwerem Sepsisfokus

Die ProCT-Serumkonzentrationen der überlebenden Patienten betragen bei Beginn, in der Mitte und am Ende der Sepsisepisode im Median 1,6; 1,8 und 1,0 µg/l. Bei 4 von 14 Patienten erreichten die ProCT-Serumkonzentrationen Werte über 10 µg/l. Der höchste Einzelwert betrug in dieser Kohorte 327 µg/l. Der Serumkonzentrationsabfall in der zweiten Hälfte der Sepsisphase war statistisch signifikant. Die ProCT-Konzentrationen normalisierten sich während der Genesungsphase und am Entlassungstag lag nur noch bei einem Patienten die ProCT-Serumkonzentration geringfügig oberhalb des Referenzbereiches. Hingegen entwickelte sich bei den beiden verstorbenen Patienten ein kontinuierlicher Anstieg der ProCT-Serumkonzentrationen bis zu ihrem Ableben.

Patienten mit schwerem Sepsisfokus

Hier handelt es sich um eine homogene Studienkohorte mit diffusen Peritonitiden (n=22) oder Weichteilinfektionen (n=6). Die ProCT-Serumkonzentrationen betragen bei den Überlebenden zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Sepsisepisode im Median 16,7; 12,4 und 7,5 µg/l. Bei 5 von 6 Patienten lagen bei Sepsisbeginn die ProCT-

Serumkonzentrationen über 10 µg/l. Die drei erhältlichen Genesungswerte lagen unterhalb der unteren Nachweisgrenze. Bei den verstorbenen Patienten betrug die Mediane bei Beginn, in der Mitte und am Ende der Sepsisepisode 10,5; 14,4 und 30,3 µg/l, wobei der Anstieg von der Mitte der Sepsisphase zum Tod statistisch signifikant war. Zu diesem Zeitpunkt lagen die ProCT-Serumkonzentrationen bei 21 von 22 Patienten über 10 µg/l. Bei 4 der später in der Sepsis verstorbenen Patienten waren ProCT-Serumkonzentrationen vor dem Sepsisbeginn erhältlich: der Median während der Peritonitis betrug 8,4 µg/ml.

Bei einem 58jährigen Patienten, der nach Ausräumung eines lokoregionären medullären Schilddrüsenkarzinomrezidivs eine Mediastinitis entwickelte, konnte die ProCT-Kinetik bei Z.n. Thyreoidektomie studiert werden. Eine totale Thyreoidektomie war sieben Jahre vor dem aktuellen Eingriff durchgeführt worden. Der basale Kalzitinin-Spiegel betrug 6,1 ng/l (Normbereich: < 100 ng/l). 46 Stunden nach Sepsisbeginn betrug die ProCT-Serumkonzentration 25 µg/l. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Anstieg der ProCT-Serumkonzentrationen auf maximal 227 µg/l. Der Patient verstarb im septischen Schock.

Die höchsten bisher in der Literatur beschriebenen ProCT-Serumkonzentrationen wurden mit einem maximalen Einzelwert von 5240 µg/l bei einem Patienten mit septischem Schock gemessen, bei dem sich während der Sepsisepisode zusätzlich eine Rhabdomyolyse entwickelt hatte.

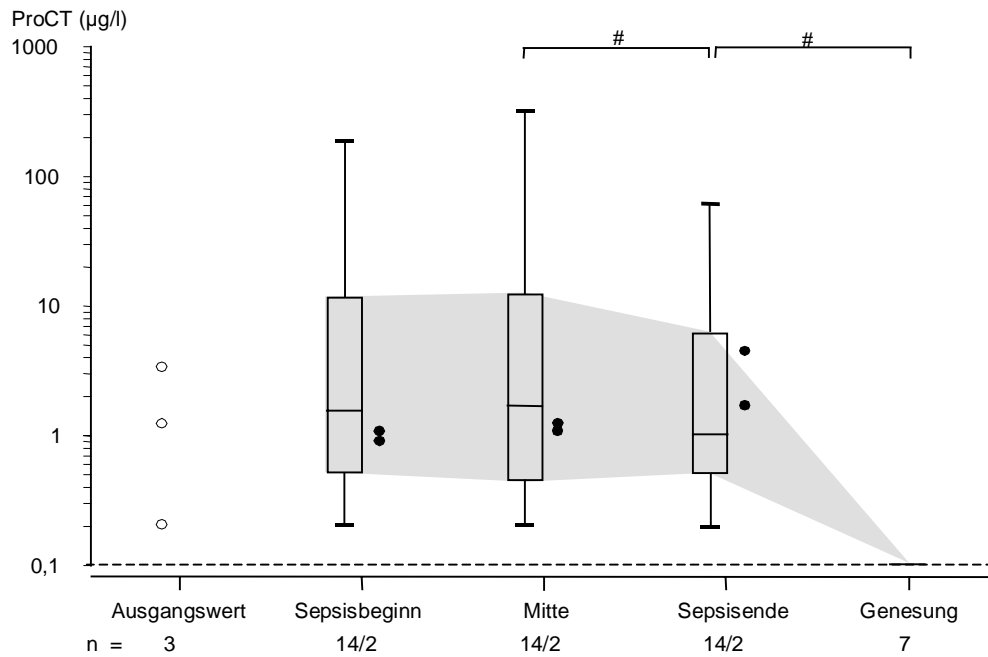


Abb. 9. ProCT-Serumkonzentrationen der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem mittelschwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich und die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

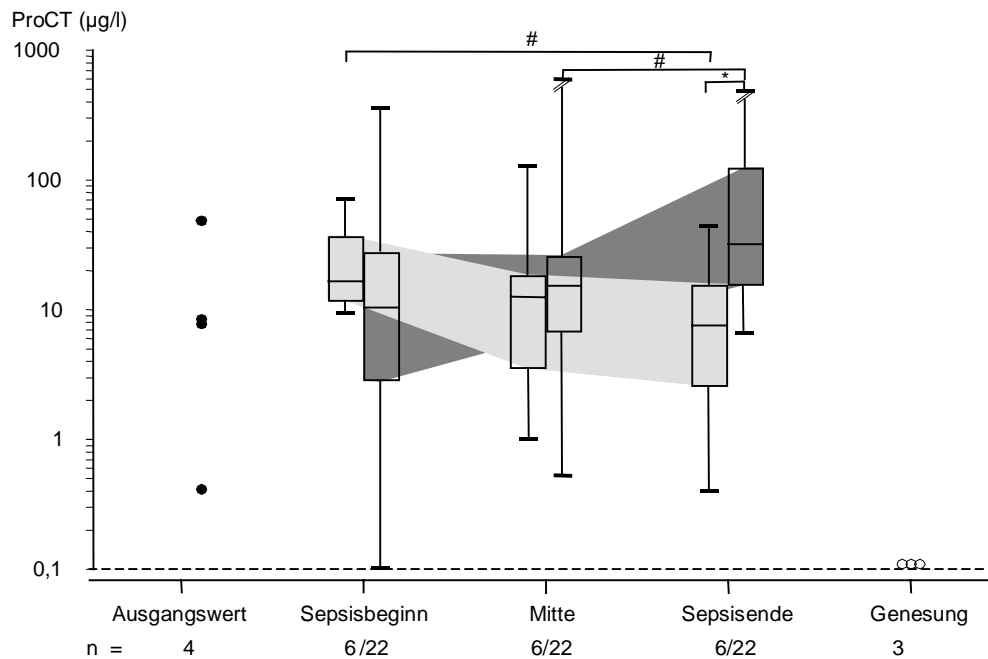


Abb. 10. ProCT-Serumkonzentrationen der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem schwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich und die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

3.3.2.3 Korrelation zwischen dem ProCT-Serumkonzentrationsverlauf und dem SOFA- und APACHE-III-Score

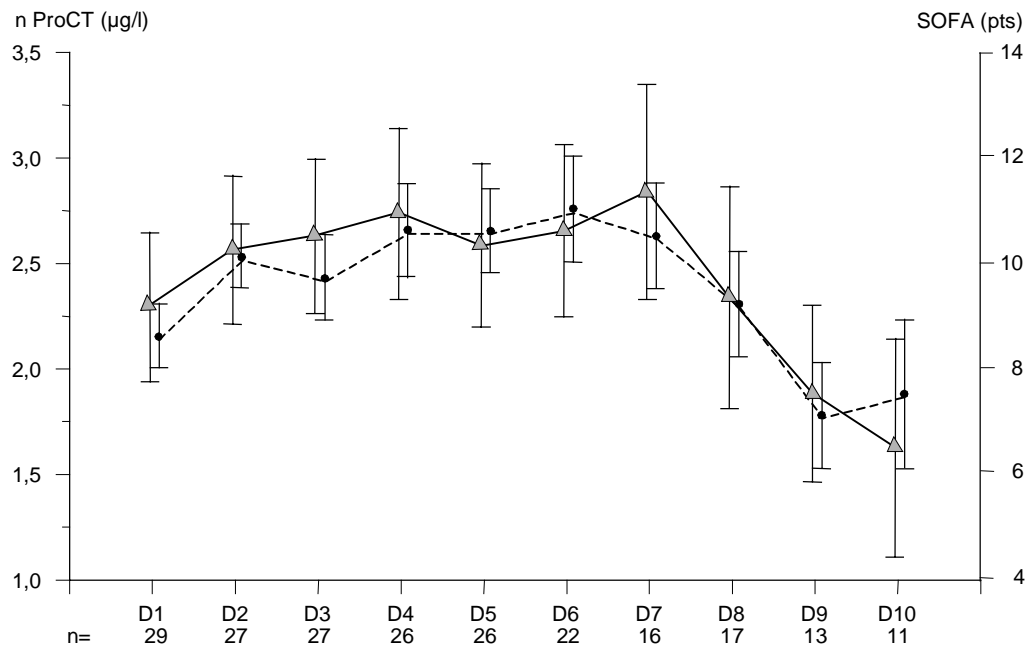


Abb. 11. Korrelation von ProCT-Serumkonzentrationsverlauf und Verlauf des SOFA-Scores. Dargestellt sind die logarithmierten ProCT-Serumkonzentrationsmittelwerte (Δ) und die Mittelwerte der SOFA-Scores (\bullet) mit den entsprechenden SEM-Werten (D1-D10, Sepsistage 1-10).

Um die Beziehung zwischen dem ProCT-Serumkonzentrationsverlauf und dem SOFA- und APACHE-III-Score zu untersuchen, wurden die täglichen ProCT-Serumkonzentrationen nach Logarithmierung mit den SOFA- und APACHE-III-Scores korreliert. Es mußten mindestens 3 Werte innerhalb von 3 Tagen vorliegen. Diese Bedingung erfüllten 29 Patienten. Das arithmetische Mittel der patientenweise gebildeten Korrelationen zwischen ProCT-Serumkonzentration und SOFA-Score betrug $r=0,51$ (Spearman's Rangkorrelation-Test: $p < 0,05$). Eine positive Assoziation zum Schweregrad des Organversagens ist damit gut belegt. Im Gegensatz dazu lag die mittlere Korrelation zwischen der ProCT-Serumkonzentration und dem APACHE-III-Score lediglich bei $0,17$ (n.s.). Auf eine graphische Darstellung der Beziehung zwischen den ProCT-Serumkonzentrationen und den APACHE-III-Scores wurde wegen der fehlenden signifikanten Korrelation verzichtet.

3.3.3.1 CRP-Serumkonzentrationsverlauf in der ICU-Kontrollkohorte

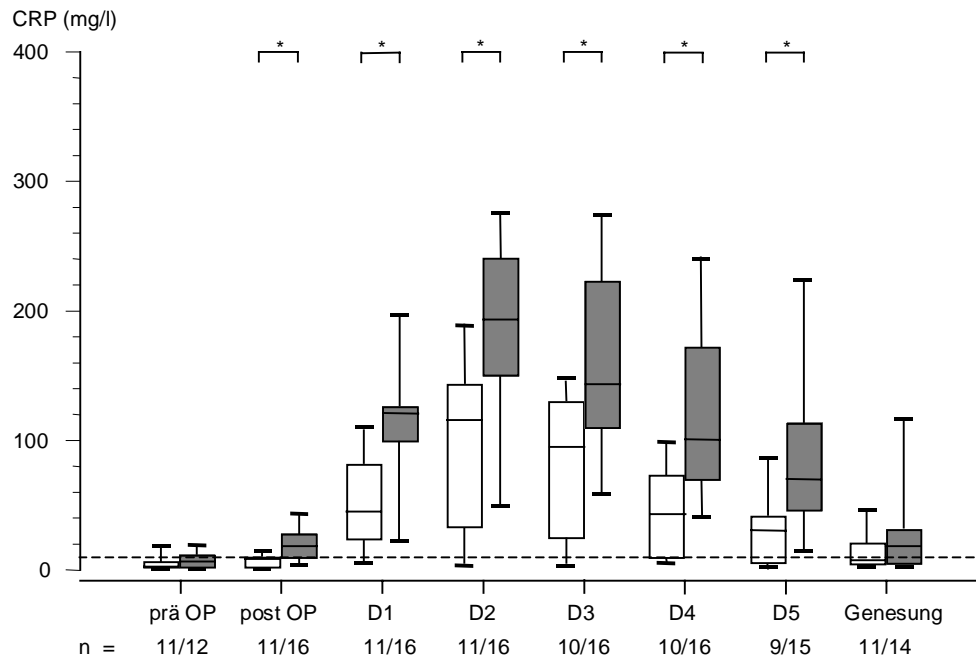


Abb. 12. Perioperative CRP-Serumkonzentrationen der infektionsfreien ICU-Patienten. Leichter □ und schwerer ■ Traumagrad. Dargestellt sind der Bereich und die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile. Die gestrichelte Linie zeigt den durch die untere Sensitivitätsgrenze des Assays bestimmten Referenzbereich (Friedmann-Test: $p < 0,05$; Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$).

Wie erwartet löste das operative Trauma ausnahmslos in beiden Gruppen eine CRP-Serumkonzentrationserhöhung aus, die eine ähnliche Kinetik wie die ProCT-Antwort zeigte. Das Maximum wurde 2 Tage nach der Operation mit einem Median von 117 mg/l (Bereich: 2–148) bei der Kohorte mit moderatem Trauma und 193 mg/l (Bereich: 52–266) bei der Kohorte mit schwerem Trauma erreicht. Die CRP-Serumkonzentrationserhöhung hielt in der Kohorte mit moderatem Trauma länger als die ProCT-Serumkonzentrationserhöhung an. Zwischen beiden Patientengruppen bestand in den ersten 5 postoperativen Tagen ein Unterschied in der Amplitude der CRP-Serumkonzentrationsantwort, wobei die Unterschiede geringer ausgeprägt waren als beim ProCT. Am 5. postoperativen Tag befanden sich die CRP-Werte noch bei 21 Patienten und bei Krankenhausentlassung immerhin noch bei 14 Patienten oberhalb des Referenzbereiches.

3.3.3.2 CRP-Serumkonzentrationsverlauf in der ICU-Kohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock

Im Gegensatz zu den ProCT-Serumkonzentrationen ließ sich bei den CRP-Serumkonzentrationen zum Sepsisbeginn kein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden mit schwerem Sepsisfokus und Überlebenden mit mittelschwerem Sepsisfokus nachweisen. Daher wird hier im Text auf die getrennte Betrachtung des Serumkonzentrationsverlaufs beider Kohorten verzichtet. Zur besseren Vergleichbarkeit sind aber die graphischen Darstellungen wie für ProCT und IL-6 durchgeführt.

Die CRP-Serumkonzentration betrug bei Sepsisbeginn im Median bei den Überlebenden mit mittelschwerem und schwerem Sepsisfokus 119 bzw. 152 mg/l. Die CRP-Serumkonzentrationen erreichten bei den Überlebenden in der Kohorte mit mittelschwerem Sepsisfokus das Maximum bei Sepsismitte, um im weiteren Verlauf bis zur Ende der Sepsis signifikant abzufallen. In der Kohorte mit schwerem Sepsisfokus kam es zu einem maximalen Anstieg der CRP-Werte der Überlebenden bei Sepsismitte. Bei den verstorbenen Patienten fand sich dieses Maximum am Ende der Sepsisepisode. Weder Anstieg noch Abfall der CRP-Werte erreichten statistische Signifikanz.

Während der gesamten Sepsisepisode konnte kein signifikanter Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten festgestellt werden.

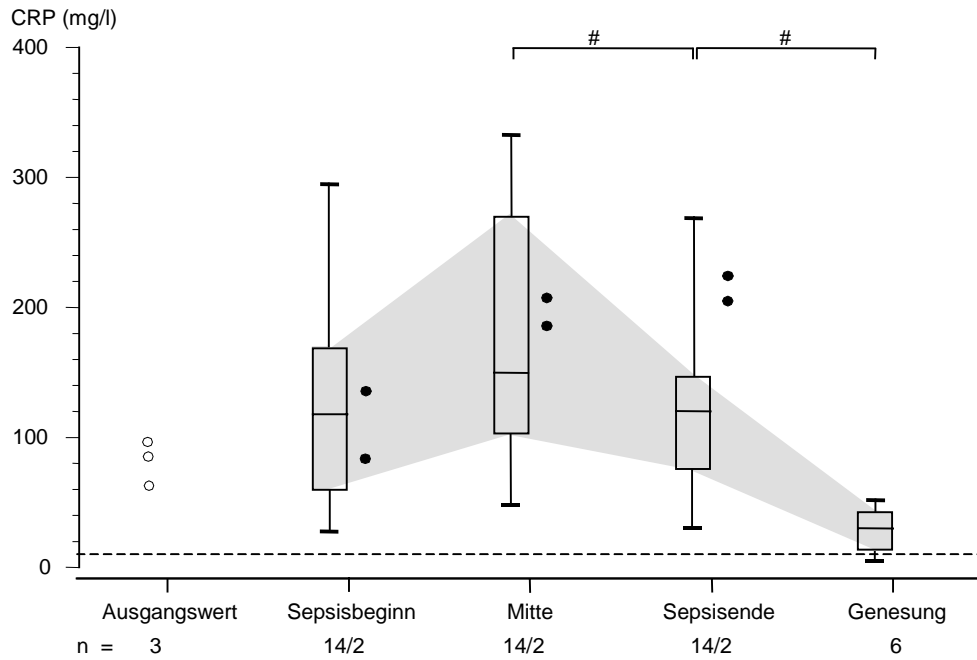


Abb. 13. CRP-Serumkonzentrationen der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem mittelschwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich, die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

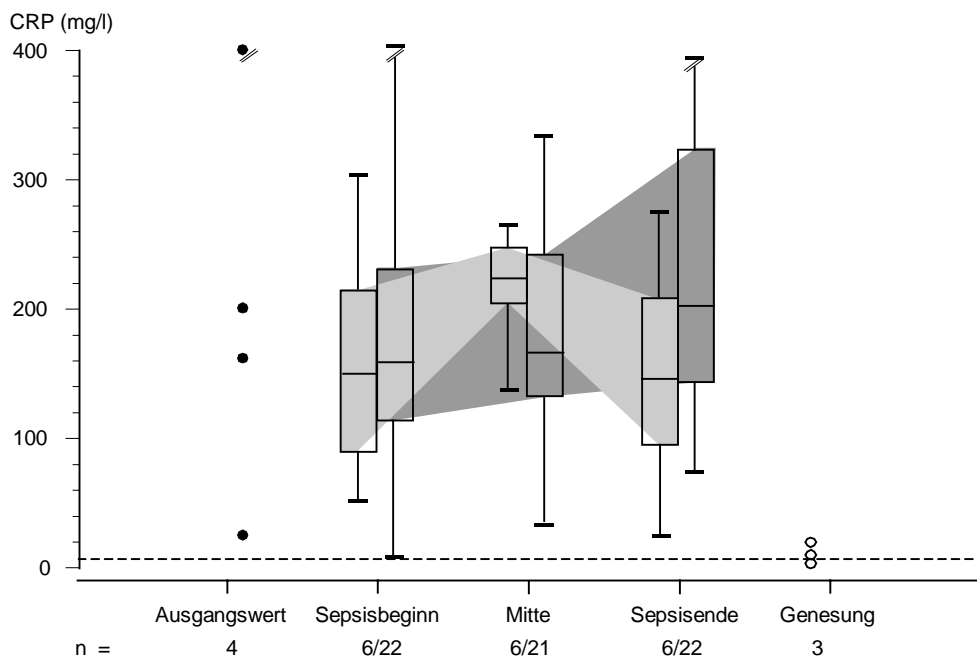


Abb. 14. CRP-Serumkonzentrationen der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem schwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich, die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

3.3.4.1 IL-6-Serumkonzentrationsverlauf in der ICU-Kontrollkohorte

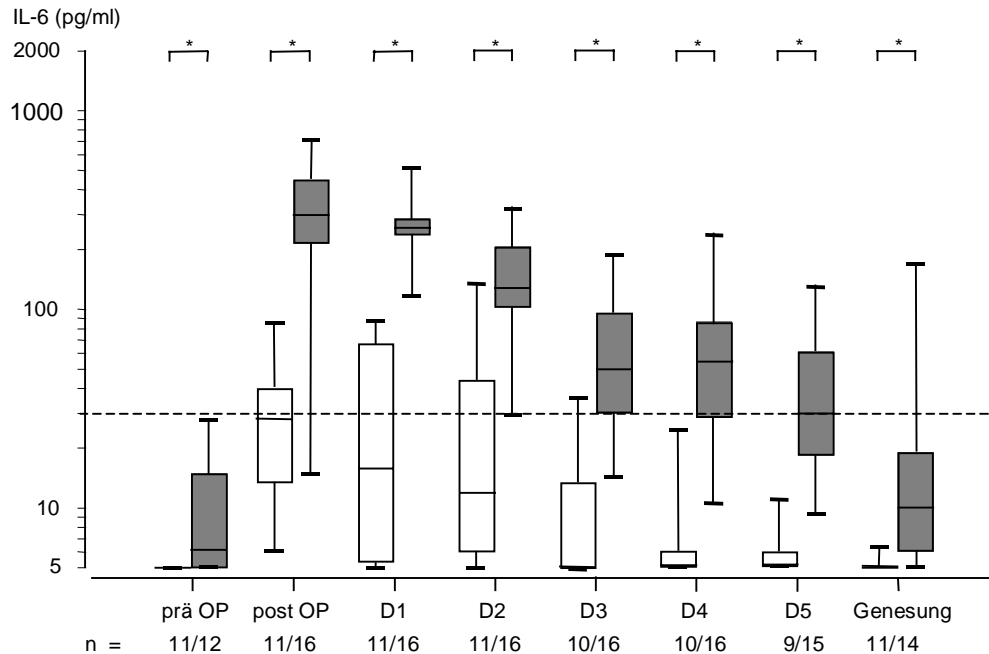


Abb. 15. Perioperative IL-6-Serumkonzentrationen der infektionsfreien ICU-Patienten. Leichter □ und schwerer ■ Traumagrad. Dargestellt sind der Bereich und die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile. Die gestrichelte Linie zeigt den oberen Referenzbereich für IL-6 (Friedmann-Test: $p < 0,05$; Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$).

Bereits 10 Stunden nach Traumbeginn erreichten die IL-6-Serumkonzentrationen in beiden Kohorten das Maximum mit den Medianen 28 pg/ml (Bereich: 6–85) und 300 pg/ml (Bereich: 16–700). In der Patientengruppe mit moderatem Trauma kam es danach zu einem raschen Rückgang der IL-6-Werte, so daß am 3. postoperativen Tag nur noch bei einem Patienten die IL-6-Serumkonzentration oberhalb des Referenzbereiches lag, während die IL-6-Serumkonzentrationen in der Gruppe mit schwerem Trauma prolongiert erhöht waren. Die Abfallhalbwertszeit betrug im Median 27,7 Stunden (Bereich: 62–17). Auffälligerweise lagen die IL-6-Serumkonzentrationen in der Patientengruppe mit schwerem Trauma bereits vor dem elektiven Eingriff, als auch noch am Entlassungstag, signifikant höher als in der Kohorte mit moderatem Trauma.

3.3.4.2 IL-6-Serumkonzentrationsverlauf in der ICU-Kohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock

Für IL-6 besteht ebenfalls bei Sepsisbeginn ein signifikanter Unterschied der Serumkonzentrationen zwischen Überlebenden mit schwerem und Überlebenden mit mittelschwerem Sepsisfokus. Die IL-6-Serumkonzentrationen betragen bei diesen Subgruppen im Median 230 pg/ml (Bereich: 20–1050) und 1310 pg/ml (Bereich: 170–2460). Diese Beobachtung erlaubt die Annahme, daß die IL-6-Antwort vom Schweregrad der Sepsisfoki abhängt. Vom Sepsisbeginn bis zum Sepsisende kam es bei den Überlebenden zu einem raschen Rückgang der Serumkonzentrationen, der bereits zur Mitte der Sepsisepisode statistisch signifikant war. Bis zum Ende der Sepsisepisode blieben die IL-6-Serumkonzentrationen bei Verstorbenen mit einem Median von 510 pg/ml persistierend erhöht und lagen statistisch signifikant höher als bei den Überlebenden.

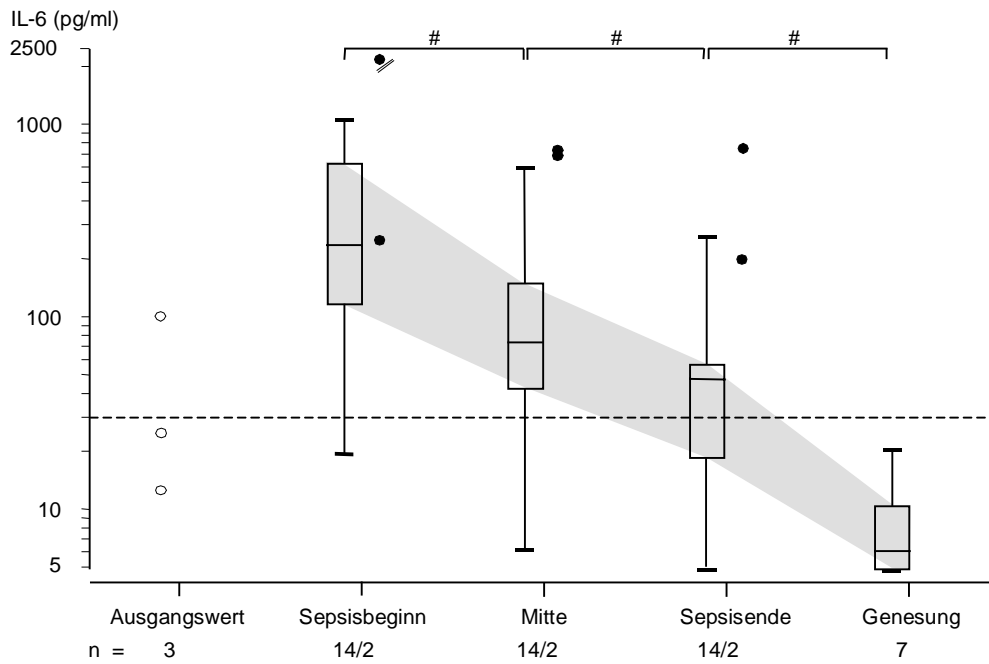


Abb. 16. IL-6-Serumkonzentrationen der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem mittelschwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich, die 25., 50. (Median), und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

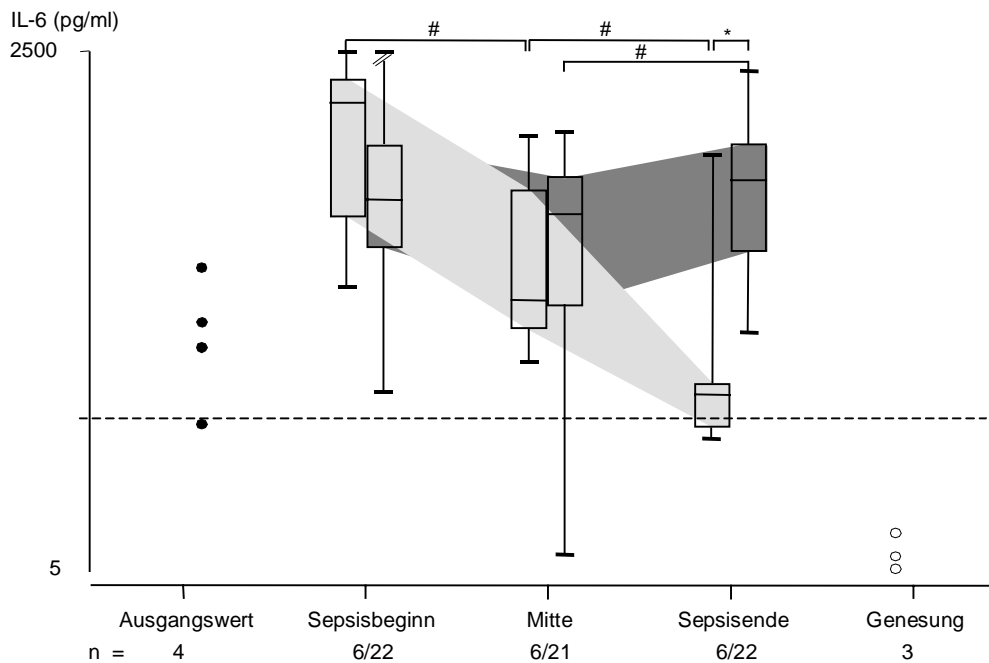


Abb. 17. IL-6-Serumkonzentrationen der Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei zugrundeliegendem schwerem Sepsisfokus: □ Überlebende, ■ Verstorbene. Dargestellt sind der Bereich, die 25., 50. (Median), und 75. Perzentile (Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$; Wilcoxon-Test: # $p < 0,05$).

3.4 Diagnostische und prognostische Aussagekraft von ProCT im Vergleich zu den etablierten Parametern CRP und IL-6

Traumabedingte Inflammation vs. severe sepsis/septischem Schock

Tabelle 7 zeigt die diagnostische Güte von ProCT zur Unterscheidung von traumabedingte Inflammation und *severe sepsis/septischem Schock* im Vergleich zu CRP, IL-6 und Scoringssystemen. Verglichen sind die Meßwerte der 5 postoperativen ICU-Tage der ICU-Kontrollkohorte mit den ersten 5 Tagen des Bestehens einer *severe sepsis* oder eines septischen Schocks. Dargestellt sind die ROC-AUC-Werte im Zeitverlauf. Die numerischen Werte der ROC-AUCs von ProCT erreichen fast die Werte der angewandten Scoring-systeme und waren vom ersten Tag über den gesamten Zeitverlauf signifikant besser als die ROC-AUCs von CRP und IL-6.

Tabelle 7. Aussagekraft der ProCT-Serumkonzentration im Vergleich zu CRP, IL-6, APACHE-III- und SOFA-Score zur Unterscheidung zwischen traumabedingter inflammatorischer Wirtsantwort und *severe sepsis/septischem Schock*. Dargestellt ist der Verlauf der ROC-AUCs über 5 ICU-Tage (Test nach Hanley und McNeil: ProCT vs. CRP: * $p < 0,05$; ProCT vs. IL-6: ° $p < 0,05$; D1-D5, ICU- oder Sepsis-Tage 1-5).

Parameter	D1	D2	D3	D4	D5
APACHE-III-Score	0,94	0,92	0,95	0,96	0,96
SOFA-Score	0,91	0,93	0,94	0,96	0,97
ProCT	0,89 *°	0,89 *°	0,90 *°	0,92 *°	0,93 *°
CRP	0,70	0,63	0,68	0,75	0,83
IL-6	0,78	0,77	0,82	0,83	0,84
Post Op/Sepsis (n)	36/46	36/46	36/42	34/40	20/36

Sensitivität und Spezifität: Aus den Stichproben wurde für ProCT 4,9 µg/l, 2,8 µg/l, 1,8 µg/l, 1,9 µg/l und 1,0 µg/l als optimal für die Unterscheidung von postoperativer inflammatorischer Wirtsantwort und *severe sepsis/septischem Schock* an den ersten 5 Verlaufstagen ermittelt. Bezogen auf diese Grenzwerte wurden folgende Sensitivitäten und Spezifitäten errechnet 65 %/ 97 %, 77 %/ 97 %, 78 %/ 94 %, 80 %/ 100 % und 83 %/ 95 %. Diese Sensitivitäten und Spezifitäten können allerdings durch den explorativen Charakter der Analyse optimistisch verfälscht sein.

Zur Veranschaulichung der vorgestellten diagnostischen Güte-Parameter wurden die originalen ProCT-, CRP- und IL-6-Serumkonzentrationen in der Abbildung 18 noch einmal parallel grafisch dargestellt.

Überlebende vs. Verstorbene

Um den Einfluß der Schwere des Sepsisfokus auf die Prognose auszuschließen, sollte die Fragestellung zur prognostischen Güte in den Subkohorten der Patienten mit einheitlichem Sepsisfokus untersucht werden. Dies war wegen der Fallzahl für die Kohorte mit leichtem Sepsisfokus nicht möglich. Tabelle 8 zeigt daher die prognostische Güte von ProCT zur Unterscheidung von Überlebenden und Verstorbenen nur für die Subkohorte mit *severe sepsis* oder septischem Schock bei schwerem Sepsisfokus im Zeitverlauf und im Vergleich zu CRP, IL-6 und Scoringsystemen. Die ROC-AUC-Werte von ProCT unterscheiden sich hier nicht von den ROC-AUCs von IL-6 und CRP.

Tabelle 8. Aussagekraft der ProCT-Serumkonzentration im Vergleich zu CRP, IL-6, APACHE-III- und SOFA-Score zur Unterscheidung zwischen Überlebenden und Verstorbenen bei Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock und schwerem Sepsisfokus. Dargestellt ist der Verlauf der ROC-AUCs über die ersten 5 Sepsistage (Test nach Hanley und McNeil: n.s.; D1-D5, Sepsis-Tage 1-5).

Parameter	D1	D2	D3	D4	D5
APACHE-III-Score	0,58	0,70	0,73	0,78	0,78
SOFA-Score	0,52	0,51	0,61	0,58	0,69
ProCT	0,55	0,56	0,52	0,63	0,66
CRP	0,51	0,69	0,62	0,51	0,57
IL-6	0,66	0,51	0,52	0,57	0,70
Überlebende/ Verstorbene (n)	6/24	6/24	6/22	6/22	5/21

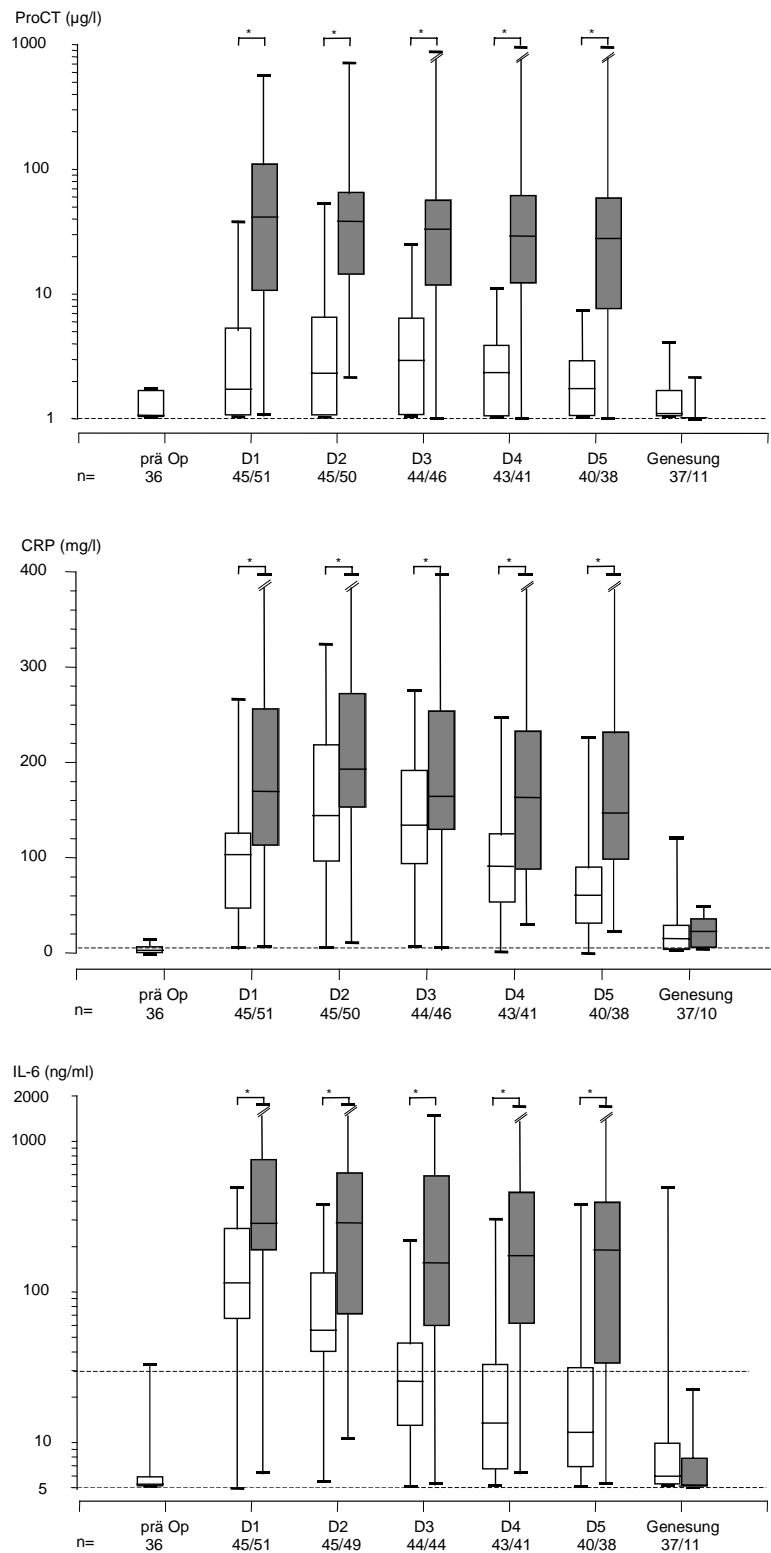


Abb. 18. Perioperative ProCT-, CRP und IL-6-Serumkonzentrationen der infektionsfreien ICU-Patienten in den ersten 5 ICU-Tagen □ im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Patienten mit *severe sepsis*/septischem Schock ■. Dargestellt sind der Bereich und die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile (Friedmann-Test: $p < 0,05$; Mann-Whitney-Test: * $p < 0,05$).

3.5 Renale ProCT-Ausscheidung

Tabelle 9 zeigt eine Gesamtübersicht der täglichen und der kumulativen renalen ProCT-Ausscheidung während der ersten 5 Sepsistage bei 11 ICU-Patienten ohne akute Niereninsuffizienz. Die renale ProCT-Ausscheidung betrug am ersten Sepsistag im Median 0,68 µg/l (Bereich: 0,23-63,1). Um den Einfluß der Höhe der ProCT-Serumkonzentration auf die renale ProCT-Ausscheidung zu untersuchen, wurde die Korrelation zwischen der Fläche unter den ProCT-Serumkonzentrationskurven und der kumulativen renalen ProCT-Ausscheidung geprüft. Zwei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min und 2 Patienten mit extrakorporalen Eliminationsverfahren wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der renalen ProCT-Elimination von der Höhe der ProCT-Serumkonzentration ($r^2 = 0,87$). Die renal ausgeschiedene ProCT-Menge kann im Verhältnis zu der zirkulierenden ProCT-Menge allerdings als gering betrachtet werden.

Tabelle 9. Renale ProCT-Elimination bei ICU-Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock (n=11). Dargestellt sind die tägliche und die kumulative ProCT-Ausscheidung und die Kreatinin-Clearance an den ersten fünf Sepsistagen. (D1-D5, Sepsistage 1-5; * kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; ** kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration)

Patient Nr.	Kreatinin-Clearance					Renale ProCT-Ausscheidung					Kumulative renale ProCT-Ausscheidung (µg/5d)
	D1	D2	D3 (ml/min)	D4	D5	D1	D2	D3 (µg/d)	D4	D5	
1	151	130	141	120	69	63,1	91,0	80,6	104	125	464
2	34	30	38	36	30	4,38	3,78	36,9	49,3	23,8	118
3	44	53	32*	28 *	17 *	1,14	63,0	82,8	8,77	1,30	157
4	83	100	89	108	75	0,45	0,47	0,42	0,42	0,27	2,03
5	43	51	58	60	62	8,82	61,6	235	156	76,6	538
6	73	103	137	118	131	6,60	11,2	8,10	0,48	1,22	27,6
7	73	21	36	36	37	2,20	24,6	26,7	1,10	0,38	55,0
8	81	60	58	55	68	0,23	0,31	0,38	0,44	0,41	1,86
9	63	62	67	68	62	0,44	0,31	0,24	0,38	0,41	1,78
10	44	76	44	27 **	11 **	0,28	0,56	0,32	0,38	21,4	22,9
11	61	69	49	58	57	0,68	0,75	0,41	0,24	0,22	2,30

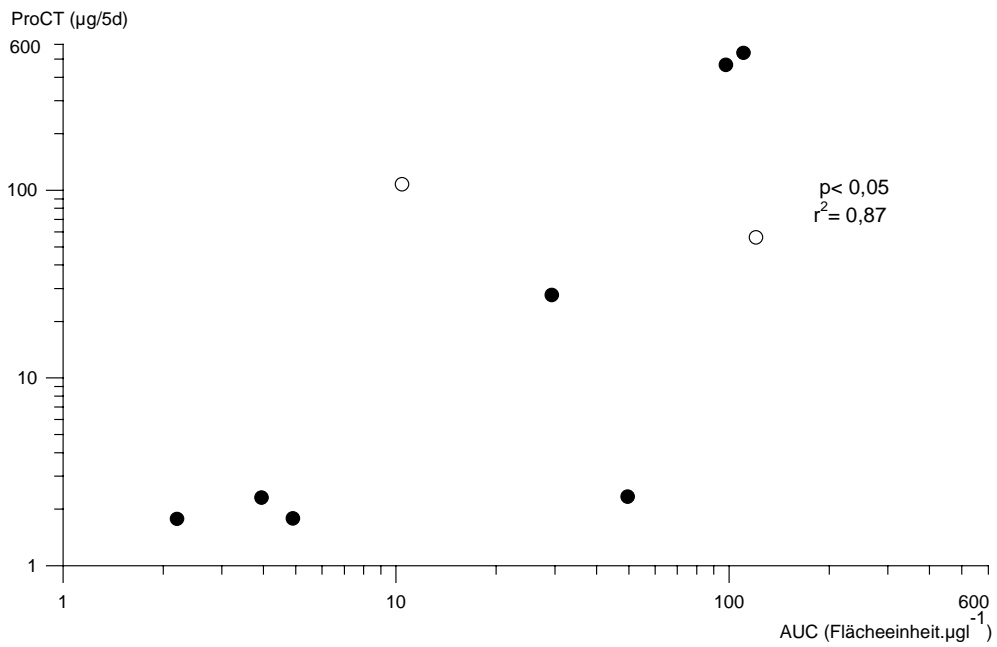


Abb. 19. Beziehung zwischen der kumulativen renalen ProCT-Ausscheidung über 5 Tage bei Patienten mit *severe sepsis* oder septischem Schock und der Fläche (AUC) unter den entsprechenden ProCT-Serumkonzentrationskurven (● Kreatinin-Clearance > 60 ml/min). Zusätzlich wurden die beiden drop-out-Patienten dargestellt (○ Kreatinin-Clearance < 60 ml/min).

