

Daniel Drozdov<sup>1</sup>, Cornelia Ottiger<sup>2</sup>, Werner Albrich<sup>3</sup>

# Procalcitonin und Pyurie zur Steuerung der Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen

**Am Kantonsspital Aarau wurde eine innovative randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt, um die optimale Dauer der Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen mit Hilfe eines auf repetitiven Messungen von Procalcitonin im Serum und der quantitativen Pyurie basierenden Algorithmus zu ermitteln.**

Harnwegsinfekte (HWI) gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten und sind für einen hohen Anteil des weltweit steigenden Antibiotikaverbrauchs verantwortlich [1]. Die Verminderung der Verschreibung von Antibiotika ist erstrebenswert, da die übermässige und zu lange Einnahme die Resistenzentwicklung der Bakterien gegen Antibiotika und das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigt sowie die Kosten im Gesundheitswesen erhöht. Die aktuellen Therapieempfehlungen beruhen grösstenteils auf Expertenmeinung, da nur wenige Studien zur Ermittlung der optimalen Antibiotika-Therapiedauer durchgeführt wurden.

## Vorläufige Resultate zeigen eine signifikante Verkürzung der Antibiotikatherapiedauer um 30% ...

Bereits 1993 wurden erhöhte Procalcitonin-Werte bei bakteriellen Infektionen beschrieben. Seitdem wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass Procalcitonin sicher und zuverlässig zur Diagnose der Sepsis und zur Antibiotikatherapie-Steuerung bei Atemwegsinfekten genutzt werden kann [2]. Bei Pyelonephritis im Kindesalter ist Procalcitonin hilfreich als Marker für den Schweregrad der Erkrankung. Bei Erwachsenen mit HWI wurde Procalci-

tonin bisher noch nicht im Rahmen von Interventionsstudien untersucht. Die Gruppe von van Nieuwkoop zeigte, dass durch die Messung von Procalcitonin eine Bakteriämie bei Urosepsis vorausgesagt werden kann [3]. Ottiger und Kollegen konnten zeigen, dass Verlaufsmessungen der Leukozytenzahlen im Urin mit sinkenden Werten bis zur Normalisierung der Pyurie mit dem Therapieerfolg bei HWI korrelieren [4].

Von April 2012 bis März 2014 wurden konsekutive immunkompetente Erwachsene mit nicht Katheter-assoziierten HWI als Hauptdiagnose in der Notfallstation des Kantonsspitals Aarau randomisiert. In der Interventionsgruppe wurden Entscheidungen zu Beginn und Ende der Antibiotika-Therapie gemäss den initialen und Verlaufswerten von Procalcitonin und Pyurie getroffen. In der Kontrollgruppe erfolgte die Therapie gemäss den aktuellen Therapieempfehlungen (siehe Abbildung 1).

Ein HWI lag vor, wenn mindestens ein klinisches Kriterium wie Dysurie, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen, Flankenschmerzen oder Temperatur  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ , sowie ein Kriterium im Urinstatus wie quantitative Pyurie  $>20$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  und/oder positiver Nitrit erfüllt waren. Ein HWI wurde als febril definiert, wenn Flankenschmerzen, Temperatur  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  oder Klopfdolenz der Nierenlogen in der körperlichen Untersuchung festgestellt wurden. Die Kriterien für einen komplizierten HWI waren Alter  $\geq 70$  Jahre, männliches Geschlecht, Symptombdauer länger als 7 Tage, vorausgegangene Antibiotika-Therapie in den letzten 30 Tagen,  $\geq 2$  vorausgegangene HWI in den letzten 6 Monaten oder

$\geq 3$  vorausgegangene HWI in den letzten 12 Monaten, jegliche urologische Intervention in den letzten 30 Tagen, funktionale oder anatomische Abnormalität, sowie Diabetes mellitus.

Für einfache HWI war Fosfomycin (3g Einmaldosis per os) empfohlen, bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Sulfamethoxazol-Trimethoprim (800/160 mg zwei Mal täglich per os), bei einer GFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Ciprofloxacin (250 mg zwei Mal täglich per os). Bei febrilen HWI/Pyelonephritis wurde Ciprofloxacin (500 mg zwei Mal täglich per os, respektive 250 mg zwei Mal täglich per os bei GFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder Ceftriaxon (2g täglich intravenös) verabreicht. Bei Nachweis eines resistenten Erregers wurde die Therapie resistenzgerecht adaptiert.

Bei Eintritt wurden Urinstatus und eine Urinkultur mit Antibiotogramm abgenommen sowie Procalcitonin im Serum gemessen. Bei febrilen HWI wurden Blutkulturen vor Antibiotikabeginn abgenommen. Bei stationären Patienten erfolgten Kontrollen des Urins sowie Blutentnahmen jeden zweiten Tag während der Therapie.

Procalcitonin wurde mit Hilfe des Kryptor<sup>®</sup> PCT-Assay (Thermo Fisher Scientific, Clinical Diagnostics BRAHMS, Hennigsdorf, Deutschland, funktionelle Assay-Sensitivität von 0,06  $\mu\text{g/l}$ ) gemessen, der bei uns in klinischer Routine rund um die Uhr durchführbar ist. Bei allen Patienten wurden ein Urinstatus und eine Urinkultur 7 Tage nach Therapieende und am Tag 30 nach Studieneinschluss abgenommen. Die Patienten wurden instruiert, den Urin in die BD Vacutainer<sup>®</sup> Plus Preservative Tube mit Ethylparaben, Natriumpropionat

1 Dr. med. Daniel Drozdov, Assistenzarzt  
Medizinische Universitätsklinik der Universität  
Basel, Kantonsspital Aarau

2 Dr. sc. nat. Cornelia Ottiger, Stellvertretende  
Abteilungsleiterin Mikrobiologie, Institut für  
Labormedizin, Kantonsspital Aarau

3 PD Dr. med. Werner C. Albrich, MSCR, Oberarzt  
Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene,  
Kantonsspital St. Gallen

## La procalcitonine et la pyurie pour contrôler l'antibiothérapie en cas d'infections urinaires

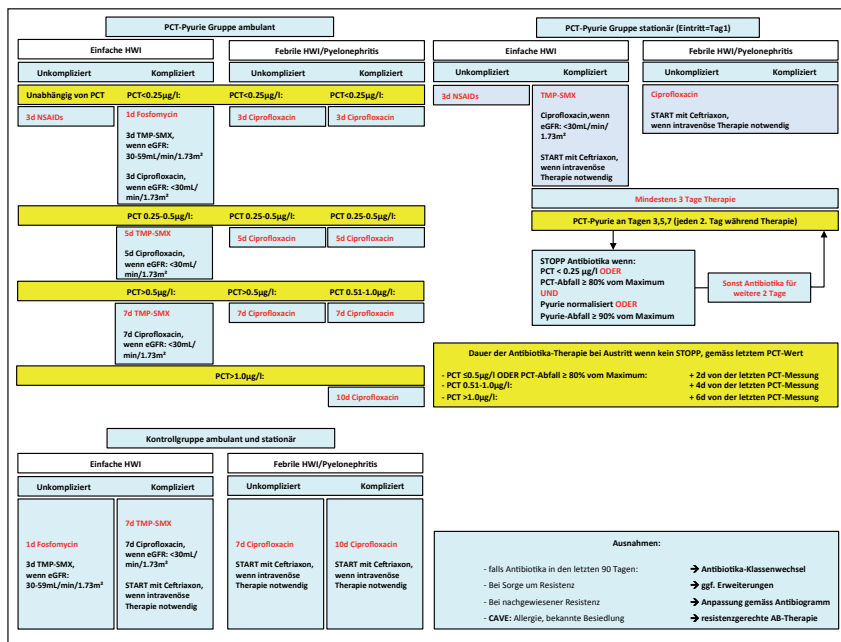


Abbildung 1: Procalcitonin-Pyurie-Algorithmus.

Download unter: [www.sulm.ch/pipette-archiv](http://www.sulm.ch/pipette-archiv) → Nr. 5-2014.

und Chlorhexidin für Urinstatus und BD Vacutainer® Plus C&S Preservative Tube mit Borsäure, Natriumformiat und Natriumborat für Urinkultur zu Hause abzufüllen und per Post einzusenden.

Mit allen Patienten führten wir verblindet hinsichtlich der Randomisierungsgruppe 30 und 90 Tage nach Einschluss in die Studie ein 15-minütiges Telefoninterview durch.

Der primäre Endpunkt war die gesamte Antibiotika-Exposition innerhalb von 90 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren die initiale Therapiedauer; die Rezidivrate innerhalb von 90 Tagen, definiert als jede Wiederbehandlung eines Harnwegsinfektes; persistierende Infektion 7 Tage nach Therapieende und Relaps 30 Tage nach Einschluss unabhängig von Symptomen, definiert als Nachweis des initialen Uropathogens und Pyurie >20 Leukozyten/ $\mu\text{l}$ .

Wir screeneten 394 und randomisierten 129 Patienten. Vorläufige Resultate zeigen eine signifikante Verkürzung der Antibiotikatherapiedauer um 30% insgesamt und gleiche Trends in allen

vier Subgruppen für die Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Erfreulicherweise fanden sich dabei keine signifikanten Unterschiede im klinischen Outcome. Eine detaillierte Auswertung wird derzeit durchgeführt und eine ausführliche Publikation der Ergebnisse ist geplant.

### Fazit

Harnwegsinfektionen sind häufige Infektionskrankheiten und für den hohen Antibiotikaverbrauch weltweit mitverantwortlich. Es ist die erste Interventionsstudie, die untersucht, ob mit Hilfe von Procalcitonin und Pyurie die Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen verkürzt werden kann.

Vom April 2012 bis März 2014 wurden immunkompetente Erwachsene mit nicht Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen im Kantonsspital Aarau eingeschlossen. In der Interventionsgruppe wurden Entscheidungen zur Antibiotika-Therapie gemäss den Werten von Procalcitonin und Pyurie getroffen, in der Kontrollgruppe gemäss den aktuellen Guidelines (Abbil-

Les infections urinaires sont des maladies infectieuses fréquentes, qui ont leur part de responsabilité dans la forte consommation d'antibiotiques à l'échelle mondiale. Il s'agit de la première étude interventionnelle qui tente de déterminer si l'antibiothérapie en cas d'infections urinaires peut être raccourcie sur la base de la procalcitonine et de la pyurie.

Entre avril 2012 et mars 2014, des adultes immunocompétents atteints d'infections urinaires non associées aux cathéters ont été inclus dans l'étude à l'Hôpital cantonal d'Aarau. Dans le groupe d'intervention, les décisions concernant l'antibiothérapie ont été prises sur la base des valeurs de la procalcitonine et de la pyurie, tandis que dans le groupe témoin, les décisions concernant l'antibiothérapie ont été prises sur la base des recommandations actuelles (figure 1).

L'algorithme basé sur la procalcitonine et la pyurie a permis de réduire l'exposition globale aux antibiotiques par rapport au groupe respectant les recommandations actuelles; aucune différence significative n'a été observée au niveau du résultat clinique.

dung 1).

Durch den auf Procalcitonin und Pyurie basierenden Algorithmus konnte die gesamte Antibiotikaexposition verglichen mit aktuellen Guidelines reduziert werden, dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede im klinischen Outcome.

Korrespondenz:  
Werner.Albrich@kssg.ch

### Referenzen

- 1 Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infectious disease clinics of North America 2014; 28(1): 1–13.
- 2 Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med 2011; 9: 107.
- 3 van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. Critical care 2010; 14(6): R206.
- 4 Ottiger C, Schaer G, Huber AR. Time-course of quantitative urinary leukocytes and bacteria counts during antibiotic therapy in women with symptoms of urinary tract infection. Clin Chim Acta 2007; 379(1–2): 36–41.