



**Gutachterliche Stellungnahme**

**Nutzen der**  
***In vitro*-Procalcitonin-Bestimmung**

**11.08.2006**

**Fachbereich Evidenz-basierte Medizin**

**Medizinischer Dienst der Spitzenverbände  
der Krankenkassen e.V.**



Stefanie Thomas, FB Evidenz-basierte Medizin, MDS Essen



# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>VERZEICHNISSE .....</b>	<b>5</b>
1.1	INHALTSVERZEICHNIS .....	5
1.2	ABKÜRZUNGEN UND BEZEICHNUNGEN .....	6
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG / AUFTRAG .....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>BESCHREIBUNG DES MEDIZINISCHEN HINTERGRUNDES .....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>BESCHREIBUNG DES ZU BEGUTACHTENDEN VERFAHRENS.....</b>	<b>7</b>
4.1	PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN.....	7
4.2	TECHNISCHE GRUNDLAGEN.....	8
4.3	PERSONELLE UND STRUKTURELLE ANFORDERUNGEN, EINSATZBEREICH .....	8
4.4	BISHERIGE ERFAHRUNGEN IM MDK .....	8
<b>5</b>	<b>BESCHREIBUNG DES VORGEHENS .....</b>	<b>9</b>
5.1	RECHERCHE .....	9
5.1.1	<i>Vorgelegte Unterlagen .....</i>	<i>9</i>
5.1.2	<i>Umfeldrecherche.....</i>	<i>9</i>
5.1.3	<i>Vorgehensweise.....</i>	<i>10</i>
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>10</b>
6.1	AUSWAHL RELEVANTER LITERATUR.....	10
6.2	STUDIENDARSTELLUNG .....	10
6.2.1	<i>Christ-Crain et al. 2004 .....</i>	<i>11</i>
6.2.2	<i>Briel et al. 2005.....</i>	<i>12</i>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG UND DISKUSSION .....</b>	<b>13</b>
<b>8</b>	<b>FAZIT.....</b>	<b>15</b>
<b>9</b>	<b>REVIEW.....</b>	<b>15</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>16</b>
10.1	DATENEXTRAKTIONSBOGEN CHRIST-CRAIN ET AL. 2004.....	16
10.2	DATENEXTRAKTION – STUDIENPROTOKOLL BRIEL ET AL. 2005.....	21
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>23</b>

## 1.2 Abkürzungen und Bezeichnungen

COPD	chronische obstruktive Atemwegserkrankung (engl.: „chronic obstructive pulmonary disease“)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EbM	Evidenz-basierte Medizin
MwSt.	Mehrwertssteuer
PCT	Procalcitonin
TRACE	Time Resolved Amplified Cryptate Emission

## 2 Fragestellung / Auftrag

Im August 2005 wurde vom AOK-Bundesverband der Auftrag zur Bewertung der *in-vitro*-Procalcitonin-Bestimmung an den MDS gegeben, um eine Abwägung der Neuaufnahme des Testverfahrens in den EBM vornehmen zu können. Im Rahmen der Auftragskonkretisierung im November 2005 wurde zwischen Auftraggeber und MDS vereinbart, den Auftrag auf der Grundlage der vom Hersteller angeforderten, für eine Nutzenbewertung aussagekräftig befundenen Literatur zu bearbeiten.\* Im Rahmen dieser Bewertung ist primär das – potenziell geänderte – therapeutische Vorgehen und dessen medizinische Effektivität bei Anwendung des PCT-Tests gegenüber dem sonst üblichen diagnostischen Verfahren von Interesse.

## 3 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

Akute Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Konsultationsanlässen in der ambulanten Versorgung. Obwohl es sich hierbei überwiegend um Infekte viraler Genese handelt, kommt es in der ambulanten Versorgung dennoch häufig zur Verschreibung eines Antibiotikums. Die resultierende Übermedikation geht mit Risiken und Nebenwirkungen beim einzelnen Patienten einher und führt zu überflüssigen Ausgaben im Gesundheitssystem. Darüber hinaus ist sie im Zusammenhang mit der zunehmenden Resistenzentwicklung bei Krankheitserregern besonders kritisch zu bewerten. Die Verfügbarkeit eines einfach durchführbaren differentialdiagnostischen Verfahrens mit angemessener diagnostischer Validität erscheint daher wünschenswert.

## 4 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

Bei dem zu bewertenden Verfahren *In-vitro*-Procalcitonin-Bestimmung handelt es sich um einen Serumtest. Die Grundlage des Tests besteht in der Serum-Messung von Procalcitonin, welches im Serum bakteriell infizierter Patienten gegenüber viral infizierten Personen in verhältnismäßig hohen Konzentrationen vorkommt.

### 4.1 Pathophysiologische Grundlagen

Procalcitonin (PCT) ist ein Protein aus 116 Aminosäuren. Es stellt das Prohormon des aktiven Hormons Calcitonin (Spaltprodukt mit nur noch 32 Aminosäuren) dar. Ursprung des hormonell aktiven Calcitonin sind die C-Zellen der Schilddrüse, in denen es aus PCT durch spezifische Proteolyse gebildet und sezerniert wird.

Dem als Prohormon bedeutsamen PCT in den C-Zellen ist das PCT gegenüber zu stellen, dass sich bei bakteriellen Infektionen mit systemisch-entzündlicher Reaktion im Blut bzw. im Serum nachweisen lässt. Auch bei nur lokal begrenzten oder organbezogenen bakteriellen Infektionen wird, entsprechend weniger bzw. lokal PCT im Körper gebildet. Virale Entzündungen, egal ob lokal oder systemisch, verursachen einen solchen PCT-Anstieg im Blut nicht. Der Syntheseort des entzündungsbedingt induzierten PCT liegt nicht in den C-Zellen der Schilddrüse, sondern man vermutet als Produzenten spezielle Blutzellen (Leukozyten,

---

\* Für die folgende Darstellung des medizinischen Hintergrundes wurde ebenfalls, wenn nicht anders vermerkt, auf die vorgelegte Literatur zurückgegriffen.

insbesondere Monozyten bzw. Makrophagen). Aktuelle Forschungsergebnisse weisen weiterhin auf eine Synthese in ortständigen Zellen der Leber, Niere, des Muskels sowie des Fettgewebes hin. Mittlerweile ist auch bekannt, wie die Induktion des PCT in den sezernierenden Zellen abläuft. Forscher konnten zeigen, dass die PCT-Produktion spezifisch sowohl durch bakterielle Membranbestandteile (Endotoxine) und bakterielle Giftstoffe (Exotoxine) sowie durch bestimmte Botenstoffe und Zellen des körpereigenes Immunsystems (z.B. durch die Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ ; T-Zellen) angeregt werden kann (Müller et al. 2004)<sup>5</sup>.

## 4.2 Technische Grundlagen

Bei dem beantragten Laborverfahren handelt es sich um die PCT-Bestimmung mit dem PCT-Kryptor-Test der Firma Brahms (Henningsdorf, Deutschland). Eine „sensitive PCT-Bestimmung“ sei „nach dem heutigen technischen Stand nur mit dem BRAHMS PCT Kryptor möglich“ (Schmidt-Gayk, 2005)<sup>7</sup>. Das Messprinzip beruht auf einer Fluoreszenzmessung nach der TRACE-Methode (TRACE: = Time Resolved Amplified Cryptate Emission), bei der das von einem Immunkomplex emittierte Signal zeitverzögert gemessen wird. Die Intraassay- und Interassay-Präzision wird mit 2-4% über den gesamten Konzentrationsbereich angegeben. Zu weiteren detaillierten technischen Grundlagen der Procalcitonin-Bestimmung wird auf die Unterlagen des Herstellers verwiesen (insbesondere Schmidt-Gayk 2005<sup>7</sup>; die dort referenzierte „Kryptor-Broschüre“ liegt dem MDS allerdings *nicht* vor).

## 4.3 Personelle und strukturelle Anforderungen, Einsatzbereich

Im Antrag zur Aufnahme des Verfahrens in den EBM (siehe Schmidt-Gayk 2005)<sup>7</sup> finden sich einige Angaben zu personellen bzw. strukturellen Anforderungen des „vollautomatisierten Kryptor-Analyzers“.

<b>Aufwand bei der Messung</b>	
Proben-Erfordernis: 50 $\mu$ l Serum / EDTA-/ Heparin-Plasma (Immunreaktion und Signalmessung finden in homogener Phase statt, so dass keine Wasch- oder Separationsschritte notwendig sind.)	
Zeit bis zum ersten Messergebnis: 19 Minuten	
Zeit der nachfolgenden Messergebnisse: alle 30 Sekunden	
Zeitbedarf für 50 Proben: 45 - 50 Minuten	
<b>Kosten</b>	
Kit mit 50 Bestimmungen: Listenpreis 504,41€ zzgl. MwSt.	
Betriebskosten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kalibration (alle 14 Tage Rekalibration der Bezugskurve)</li> <li>- Qualitätskontrolle</li> <li>- System- und Servicekosten</li> </ul>	
Durchschnittliche <b>Kosten pro Befund</b> unter Berücksichtigung aller Material- und Service-Kosten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 Bestimmungen / Tag <math>\Rightarrow</math> 17,65 €</li> <li>- 20 Bestimmungen / Tag <math>\Rightarrow</math> 15,22 €</li> <li>- 40 Bestimmungen / Tag <math>\Rightarrow</math> 13,99 €</li> <li>- 100 Bestimmungen / Tag <math>\Rightarrow</math> 13,27 €</li> </ul>	

## 4.4 Bisherige Erfahrungen im MDK

Es sind bislang keine Erfahrungen mit dem Verfahren beim MDK bekannt.

## 5 Beschreibung des Vorgehens

Die Bewertung der Evidenzlage wurde primär auf Basis der vom Auftraggeber bzw. vom Hersteller zugesandten Unterlagen vorgenommen.

### 5.1 Recherche

#### 5.1.1 Vorgelegte Unterlagen

Vom Auftraggeber bzw. Hersteller wurden folgende Unterlagen vorgelegt:

1. Anschreiben der Firma (Hr. Sucka für die Fa. BRAHMS, Henningsdorf, Deutschland) an den AOK-Bundesverband) vom 12. September 2005 einschließlich Nutzeinschätzung durch den Hersteller einschließlich zweier Anlagen (siehe 2. und 3.)<sup>8</sup>
2. Studienprotokoll einer randomisierten kontrollierten Studie (Briel et al. 2005; Anlage 1 des Anschreibens vom 12. September 2005)<sup>1</sup>
3. „med news – Experteninterviews“ (Anlage 2 des Anschreibens der Fa. Brahms an den AOK-BV vom 12. September 2005; keine weiteren Angaben zur Quelle)<sup>4</sup>
4. „Antrag zur Aufnahme der In-vitro-Bestimmung von Procalcitonin in die vertragsärztliche Versorgung“ (Prof. Schmidt-Gayk, Labor Limbach, Heidelberg; keine weiteren Angaben zur Quelle)<sup>7</sup>
5. „Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial.“ (Christ-Crain et al. Lancet, 2004; 363: 600-607)<sup>3</sup>.

#### 5.1.2 Umfeldrecherche

Zu Beginn der Gutachtenerstellung wurde eine orientierende Recherche im Internet zum Verfahren und zum medizinischen Hintergrund durchgeführt.

In den Datenbanken Medline und Cochrane wurde ebenfalls orientierend die Studienlage (Verfügbarkeit randomisierter Studien zum Nutzen) überprüft. Hier fanden sich zusätzlich zu den vorliegenden Unterlagen keine relevanten Informationen.

Der aktuelle Stand einer in den Unterlagen des Herstellers identifizierten Studie (Protokoll von Briel et al. 2005)<sup>1</sup> wurde zu Beginn und kurz vor Abschluss des Gutachtens noch einmal überprüft (letzter Internetaufruf am 11.08.2006). Die Rekrutierung sollte gemäß veröffentlichtem Protokoll Ende 2005 abgeschlossen sein, allerdings wird die Studie als „Procalcitonin Guided Antibiotic Use in Acute Respiratory Tract Infections (PARTI)-Study“ in der Datenbank „Clinical Trials“ der US-Gesundheitsbehörde (US-NIH) als noch rekrutierend geführt\*. Unter Umständen ist zwar dieser Eintrag veraltet (letzte Überarbeitung der Internetseite für Juni 2005 angegeben), jedoch lagen für die vorliegende Stellungnahme keine weiteren Informationen, insbesondere keine Studienergebnisse vor.

---

\* <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00099840>; ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT 00099840

Als weitere Hintergrundinformation zur Studie von Briel et al. konnten die im Protokoll zitierten Evidenz-basierte Leitlinien zur Behandlung akuter Infektionen der oberen Atemwege (Bucher et al. 2004)<sup>2</sup> identifiziert werden (Briel et al. 2005; Darstellung siehe Abschnitt 6.2.2 bzw. im Anhang 10.2)<sup>1</sup>.

### 5.1.3 Vorgehensweise

Die vorliegenden Unterlagen wurden hinsichtlich ihres Publikationstyps bzw. der Aussagekraft überprüft und die ableitbaren Ergebnisse narrativ zusammengefasst.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Auswahl relevanter Literatur

Von den vorgelegten Unterlagen stellten sich nur zwei Dokumente als wesentlich heraus; diese wurden einer ausführlichen Auswertung zugeführt. Es handelt sich hierbei um wissenschaftliche Publikationen zweier Studienprojekte:

**Christ-Crain et al 2004**<sup>3</sup> präsentieren Design und Ergebnisse einer abgeschlossenen, randomisierten klinischen Studie, während die Veröffentlichung von **Briel et al. 2005**<sup>1</sup> das publizierte Studienprotokoll einer zur Zeit noch nicht abgeschlossenen bzw. ausgewerteten randomisierten kontrollierten klinischen Studie darstellt.

Alle weiteren vom Hersteller vorgelegten Unterlagen tragen nicht zur hier vorgenommenen Bewertung bei:

- Die Stellungnahme von Reinhart (**Reinhart 2004**<sup>6</sup>) bezieht sich im Wesentlichen auf die Studie von Christ-Crain et al.
- Empirische Nutznachweise werden im Antrag zur Aufnahme des Verfahrens der *in-vitro*-Procalcitonin-Bestimmung von **Schmidt-Gayk 2005**<sup>7</sup> ebenfalls ausschließlich aus der Studie von Christ-Crain et al. zitiert.
- Drei „**Experteninterviews**“<sup>4</sup> einer nicht genau bezeichneten Quelle liefern gar keine auswertbare Evidenz und werden im Weiteren nicht berücksichtigt.
- Das Anschreiben der Firma an den AOK-Bundesverband einschließlich der nicht empirisch belegten **Nutzeneinschätzung durch den Hersteller (Firma Brahms)**<sup>8</sup> wird in den weiteren Darstellungen des Gutachtens ebenfalls nicht berücksichtigt.

### 6.2 Studiendarstellung

Im Folgenden wird als Grundlage zur Bewertung des PCT-Tests die Studie von Christ-Crain et al. (2004)<sup>3</sup> sowie, mit dem Ziel eines methodischen Vergleichs und in Hinblick auf zu erwartende neue Evidenz, das Design der noch nicht abgeschlossenen Studie (Briel et al. 2005)<sup>1</sup> dargestellt\*.

---

\* Der Einfachheit halber werden Studienarm, Patienten usw. in den weiteren Darstellungen kurz als „PCT-Arm“, „PCT-Patienten“ bzw. „Kontroll-Arm, „Kontroll-Patienten“ usw. bezeichnet.

Bei beiden Studien bzw. Protokollen handelt es sich um Projekte einer Schweizer Forschergruppe, die auch in der Schweiz durchgeführt wurden bzw. werden. Eine detaillierte Darstellung der beiden Projekte findet sich in den Extraktionsbögen im Anhang (Abschnitt 10).

In beiden Projekten soll ein zusätzlicher Nutzen der PCT-Messung für die Therapieentscheidung gegenüber einer Therapieentscheidung auf Grundlage „üblicher“ Diagnostik nachgewiesen werden. Bei beiden Studien handelt es sich also nicht um Phase-III-Diagnose-Studien, in denen die Richtigkeit der Diagnose im Sinne der Gütekriterien Sensitivität und Spezifität ermittelt werden soll, sondern um Phase-IV-Studien, in denen gesundheitsbezogene Effekte der Anwendung eines diagnostischen Tests in einem vergleichenden Studiendesign untersucht werden. Zielkriterien der Phase IV-Diagnose-Studien sind nicht die Maße der diagnostischen Richtigkeit und Genauigkeit, sondern beschreiben die Effekte des Tests bzw. der Testergebnisse auf die Therapieentscheidung und auf den Behandlungserfolg der jeweiligen Strategien.

Die Studienprojekte untersuchen jeweils beide Aspekte, d.h. (1) die Auswirkung des Tests auf die Therapieentscheidung sowie (2) die klinische Effektivität (Outcome) der Strategien. Sie setzen dabei unterschiedliche Schwerpunkte. Weiterhin unterscheiden sich die Projekte in wesentlichen methodischen Aspekten. Die folgende Darstellung der Studie von Christ-Crain et al. einschließlich der Gegenüberstellung des Projektes von Briel et al. soll die Aussagekraft der zur Zeit verfügbaren Erkenntnisse zum Nutzen des Tests illustrieren.

### 6.2.1 Christ-Crain et al. 2004

In der Studie von Christ-Crain et al. 2004<sup>3</sup> wurden aus einem vorselektierten Kollektiv 243 Notfallpatienten mit Verdacht auf eine Infektion der unteren Atemwege eingeschlossen. Sie wurden entweder im Procalcitonin-Arm (n= 124) oder dem Kontrollarm (n= 119) weiterführend untersucht und behandelt. Für die Vorselektion wurden von Dezember 2002 bis April 2003 in der Notaufnahme eines Basler Krankenhauses 597 Patienten mit den Symptomen Dyspnoe, Husten oder beidem auf einen potenziellen Einschluss in die Studie „gescreent“. Von diesen wurden nur die, bei denen sich eine Infektion der unteren Atemwege als Symptom-Verursacher herausstellte, in die Studie aufgenommen. Dagegen wurden Patienten mit einer anderen symptomauslösenden Erkrankung (z.B. Patienten mit Infektionen der *oberen* Atemwege, mit Allergien oder mit einer Herzinsuffizienz) nicht in die Studie aufgenommen. Die eingeschlossenen Patienten wurden gemäß dem Zeitpunkt der Vorstellung in der Notfallaufnahme *wochenweise* jeweils einem Studienarm zugeordnet. Bei dieser im Titel der Publikation als „cluster-randomised“ bezeichneten Form der Randomisierung handelt es sich also um keine übliche Randomisierung im Sinne einer vor Einschluss in die Studie unvorhersehbaren, zufälligen Zuordnung, sondern um eine (für den behandelnden bzw. einschließenden Arzt) schon vor Patientenauswahl bzw. -Einschluss vorhersehbare Zuweisung.

Im Rahmen der Studie wurde zunächst bei allen Patienten die übliche Diagnostik „as needed“ vorgenommen und nach Blutabnahme auch für alle der PCT-Wert durch das Labor bestimmt. Der PCT-Wert wurde den behandelnden Ärzten jedoch nur für Patienten im PCT-Arm mitgeteilt. So wurden Im Kontrollarm alle Behandlungs- bzw. Therapieentscheidungen, einschließlich derer über den Einsatz von Antibiotika, ohne Kenntnis des PCT-Wertes gefällt, dagegen konnte bei PCT-Patienten der Arzt den PCT-Wert in seine Entscheidungen über weitere diagnostische und schließlich therapeutische Maßnahmen einfließen lassen. Zum

PCT-Wert erhielten die Ärzte eine Interpretationshilfe im Sinne einer 4-stufigen Klassifikation inkl. Entscheidungsregeln zur Verfügung gestellt. \* Bei allen Patienten wurde die angeordnete Therapie dokumentiert, für die PCT-Patienten darüber hinaus auch die „prescription foreseen“, d.h. die Therapieentscheidung, die der Arzt nach eigenen Angaben ohne Kenntnis des PCT-Wertes getroffen hätte. Bei Vornahme dieser vorläufigen Verschreibung wusste der Arzt allerdings, bei welchen Patienten es sich hierbei nur um eine „prescription foreseen“ handelte, also wann er diese dokumentierte Empfehlung vor endgültiger Therapieentscheidung noch revidieren würde bzw. revidieren konnte.

Als primäres Zielkriterium wurde der Antibiotika-Verbrauch pro Patient nach 10 bis 14 Tagen nach Krankenhausaufnahme erhoben. (Sekundäre) Klinische Zielgrößen waren neben einer Vielzahl von Laborparametern die Häufigkeit, Dauer und Art (Intensivstation) von Krankenhausaufenthalten und aufgetretene Todesfälle. Für die Subgruppe von COPD-Patienten wurden zusätzlich COPD-Exazerbationen im Verlauf nach Krankenhausaufnahme ausgewertet.

In der primären Auswertung zeigt sich ein deutliches Ergebnis: Im PCT-Arm kam es zu einer stark reduzierten Anwendung von Antibiotika gegenüber dem Kontrollarm (44% vs. 83%;  $Quotient_{Kontrolle/PCT-Arm}: 1,876$ , 95%-KI: [1,516; 2,321]). Ein entsprechendes Ergebnis zeigte der Vergleich der „prescription foreseen“ bei PCT-Patienten („prescription foreseen“: 80%) mit deren endgültiger Verschreibung. In der Auswertung der sekundären Zielkriterien wurden keine Unterschiede beobachtet, lediglich bei der Anzahl von Krankenhausaufenthalten ließ sich ein Trend zur häufigeren Krankenhausaufnahme bei den PCT-Patienten beobachten (81% vs. 74%,  $p=0,16$ ).

Der Zusammenhang zwischen den ermittelten PCT-Konzentrationen und deren Einfluss auf das Therapieergebnis wird nicht näher dargestellt: In den Ergebnissen findet sich keine vergleichende Darstellung der PCT-Konzentrationen der mit Antibiotika behandelten bzw. unbehandelten Patienten, insbesondere werden die PCT-Werte der Patienten im PCT-Studienarm, die jeweils zu einer bzw. keiner Veränderung der Therapieentscheidung im PCT-Studienarm geführt haben, nicht dargestellt. Welche Werte also zu einer revidierten Therapieentscheidung beigetragen haben mögen, ist nicht nachvollziehbar.

### 6.2.2 Briel et al. 2005

In dieser Studie (Briel et al. 2005<sup>1</sup>) sollen Patienten mit Infektionen der *oberen* Atemwege (Atemwege bis zum Beginn der Luftröhre) eingeschlossen werden, die sich im Rahmen der ambulanten Versorgung beim Allgemeinarzt vorstellen.

Als Rekrutierungszeitraum wurde im Protokoll Dezember 2004 bis Dezember 2005 angegeben, wobei das tatsächliche Rekrutierungsende unklar ist. In der Studie soll eine zentrale telefonische, pro Arztpraxis stratifiziert patientenweise Randomisierung vorgenommen werden, d.h. der Arzt bekam erst nach Meldung des einzuschließenden Patienten an die Zentrale die Mitteilung über das Randomisierungsergebnis.

Bezüglich des eingeschlossenen Kollektivs ist anzumerken, dass bei allen Studienpatienten initial auf Basis einer für die Studie entwickelten evidenz-basierten Leitlinie die Behand-

---

\* Die Therapieempfehlungen betrafen eine Antibiotika-Verordnung für den betreffenden Patienten und lauteten wie folgt: „starkes Abraten“ einer antibiotischen Therapie („use of antibiotics strongly discouraged“) bei Werten unterhalb 0,1 µg/l, ein „Abraten“ („discouraged“) bei Werten zwischen 0,1 und 0,25 µg/l, „Empfehlung“ („advised“) bei Werten zwischen 0,25 und 0,5 µg/l bis zur „starken Empfehlung“ („strongly recommended“) einer Verschreibung von Antibiotika bei Werten über 0,5 µg/l.

lungsbedürftigkeit mit Antibiotika festgestellt werden soll: Diese initial „festgestellte Behandlungsbedürftigkeit mit Antibiotika“ stellte ein Einschlusskriterium dar. (Die Möglichkeit, „rückwirkend“ doch keine Antibiotika zu verordnen, ist nur bei Patienten im PCT-Arm gegeben; s.u.) Eine Blutabnahme und Probenanalyse im Studienlabor einschließlich Bestimmung des PCT-Wertes soll protokollgemäß bei allen Patienten stattfinden, doch nur bei PCT-Patienten soll dem Arzt das Messergebnis für den PCT-Wert (ca. 2–4 h nach zentralem Patienteneinschluss) mitgeteilt werden. Während sich der Kontrollarm durch „übliche“ und nach Randomisierung ggf. noch zu komplettierende Diagnostik, v.a. aber durch die bereits vorgesehene Antibiotika-Therapie gemäß Leitlinie auszeichnet, kann bei Patienten im PCT-Arm die eingangs festgestellte „Behandlungsbedürftigkeit mit Antibiotika“ auf Basis des nun zusätzlich mitgeteilten PCT-Wertes in Frage gestellt werden. Dem Arzt liegen Interpretationshilfen im Sinne von Therapieempfehlungen für den PCT-Wert vor\*. Abschließend soll der Arzt am Tag der Vorstellung des Patienten diesem per Telefon die endgültige Therapieentscheidung mitteilen, gegebenenfalls Antibiotika verschreiben (telefonisch möglich) und insbesondere mit PCT-Patienten Kontrolltermine nach 1 bzw. 3 Tagen vereinbaren. Die wesentlichen Zielkriterien sollen 2 bzw. 3 Wochen nach Erstvorstellung telefonisch beim Patienten erhoben werden.

Als primäres Zielkriterium der Studie wird im Protokoll die Dauer des Infektes pro Patient bezeichnet, welches im Sinne einer klinischen Nicht-Unterlegenheitsfrage untersucht werden soll. Als Unterlegenheit wird eine Verlängerung der Symptombdauer um mindestens 1 Tag bezeichnet. Die durch Fallzahlberechnungen ermittelte und angestrebte Fallzahl von 500 Patienten soll eine 90%ige Power ( $\alpha=0,05$ ) für die Nicht-Unterlegenheitsfragestellung liefern.

Als sekundäre Zielkriterien sollen die Therapieentscheidung (nur relevant im PCT-Arm: Verschreibung eines Antibiotikums: ja/nein) sowie weitere klinische Zielgrößen (Erkrankungsverlauf unter Therapie: Infektionsrückfälle, Auftreten/Dauer der Arbeitsunfähigkeit; Nebenwirkungen der Therapie) erhoben werden. In der Fallzahlplanung wird zur Fragestellung zur „Antibiotika-Reduktion“ ebenfalls eine Abschätzung vorgenommen; die Breite eines lokalen 95%-KI um den erwarteten Reduktionseffekt in % beträgt  $\pm 6\%$ .

## 7 Zusammenfassende Darstellung und Diskussion

Die vom Hersteller bzw. Auftraggeber vorgelegten Unterlagen enthielen lediglich eine empirische Untersuchung zum Nutzen der PCT-Messung für die Therapieentscheidung, die in der Stellungnahme für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnte (Christ-Crain et al. 2004)<sup>3</sup>. Doch auch die Aussagekraft dieser Studie ist stark limitiert.

Ein grundsätzliches Problem hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse liegt im Setting bzw. in der untersuchten Indikation. Vermutlich sind die Ergebnisse erstens aufgrund des Patientenkollektivs – „Notfälle“ bei Infektionen der unteren Atemwege, zweitens aufgrund der untersuchten „Zielgruppe“ (Ärzte in der Notfallambulanz im Klinikum) nur stark eingeschränkt auf den interessierenden Kontext (typischerweise mehr Infektionen der oberen A-

---

\* Diese Empfehlungen lauteten „NO antibiotic treatment“ bei Werten unterhalb 0,1 µg/l, „no antibiotic treatment“ bei Werten zwischen 0,1 und 0,25 µg/l sowie „antibiotic treatment“ bei Werten oberhalb von 0,25 µg/l. Die Empfehlungen entsprechen hinsichtlich der zwei Cut-offs denen in der Studie von Christ-Crain, jedoch wurde bei Briel et al. keine Differenzierung zwischen hohen Wertebereichen (0,25 bis 0,5 µg/l) und einem sehr hohen Wertebereich (über 0,5 µg/l) vorgesehen.

temwege bzw. Mischung aus Infektionen oberer / unterer Atemwege; Ärzte der ambulante Versorgung) übertragbar.

Ein zweites grundsätzliches Problem stellt die Auswahl des primären (und weiterer) Zielkriterien dar: Die Studie ist auf die Beantwortung der Frage nach einer *quantitativen Reduktion* der Antibiotika-Verschreibung durch die PCT-Messung angelegt; *nicht* darauf, eine *klinische Bewertung* im Sinne eines Nachweises des medizinischen Nutzens vorzunehmen.

Die Frage, ob es durch die „eingesparten“ Antibiotika-Verschreibungen (Reduktion einer „Überversorgung“) zu einer unerwünschten „Unterversorgung“ gekommen ist, ist durch die Studie nicht ausreichend untersucht worden. So bleibt offen, ob ggf. zwar eine aufgrund des PCT-Wertes „tendenziell“ sinnvolle Reduktion stattgefunden hat, dass aber in Zweifelsfällen zu häufig auf eine antibiotische Therapie verzichtet worden ist (im Sinne eines falschen Cut-offs o.ä.). In den (nur sekundär erhobenen) klinischen Zielkriterien konnte ein solcher Unterschied zwar nicht beobachtet werden. Da vor allem aber nur wenig sensitive bzw. aussagekräftige klinische Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsparameter für das kombinierte Diagnose- und Therapieregime erhoben wurden und die wenigen Therapieergebnisse nur an einer möglicherweise zu kleinen Patientenzahl ausgewertet wurden, ist eine ggf. relevante „Unterversorgung“ – durch zu rigorose oder durch eine eher unspezifische Entscheidungshilfe anhand des PCT-Wertes – nicht auszuschließen. Der Trend zur häufigeren Krankenhausaufnahme bei PCT-Patienten gegenüber Kontroll-Patienten könnte als Indiz für eine solche Gefahr angesehen werden, die überprüft werden müsste.

Selbst bezüglich des reduzierten Antibiotikaverbrauchs bleibt sogar offen, ob die beobachteten Reduktionen tatsächlich Reaktionen auf den PCT-Wert waren, oder ob es lediglich zu einer unspezifischen Reduktion einer breiten „Überversorgung“ gekommen ist, dass also die Revisionen der „prescription foreseen“ auch ohne einen PCT-Wertes so vorgenommen werden könnten. Da der Zusammenhang zwischen gemessenen PCT-Werten und den revidierten Therapieentscheidungen nicht dargestellt worden ist, ist die Spezifität der „Entscheidungsunterstützung“ durch den PCT-Wert nicht nachzuvollziehen.

Vor diesem Hintergrund letztlich nur ergänzend festzustellen, dass das Studiendesign ein erhebliches Biaspotenzial birgt, dass auch die Reduktion und deren ökonomischer Nutzen betrifft.

Durch die wochenweise „Randomisierung“ war das Concealment nicht gewährleistet, was zu einem selektiven Patienteneinschluss und hierdurch zu verzerrten Ergebnissen geführt haben kann. So ist möglich, dass tendenziell „unkritische“ Patienten, bei denen ein Verzicht auf Antibiotika möglich bzw. medizinisch vertretbar gewesen ist, verstärkt in den „PCT-Wochen“ eingeschlossen wurden, und umgekehrt Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist, in den „Kontroll-Wochen“. (Auf einen Selektionsfehler bzw. selektiven Patienteneinschluss nach dem Screening weisen möglicherweise auch vorhandene Imbalancen in den Diagnoseverteilungen der „ungeeigneten“ Patienten nach dem Screening hin; siehe Flowchart im Extraktionsbogen). Die „Reduktion“ der Verschreibung begründete sich unter diesen Annahmen nur in der unausgeglichene Patientenstruktur. Das Design war insofern ungünstig und die dadurch entstehenden Bedenken hätten in transparenter Weise ausgeräumt werden müssen.

Die Behauptung einer „Reduktion“ anhand des Vergleichs zwischen „prescription foreseen“ und endgültiger Verschreibung innerhalb der PCT-Patientengruppe ist ebenfalls wenig belastbar: Die „prescription foreseen“ war für den Arzt bekanntermaßen ohne ernste Konsequenzen zu formulieren, so dass eine tendenziell „großzügige“, ggf. nicht sinnvolle „prescription foreseen“, die im weiteren Verlauf im Sinne des Studienziels für die PCT-Patienten leicht revidiert werden konnte, nicht auszuschließen ist. Schließlich war die Behandlungsgleichheit zwischen den Behandlungsarmen aufgrund fehlender Qualitätssicherung der Therapieentscheidung (in beiden Studienarmen) nicht sichergestellt bzw. unklar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Studie keinen ausreichenden Aufschluss darüber gibt, ob der Einbezug eines PCT-Wertes in die Therapieentscheidungen sinnvoll vorgenommen wurde, und ob die jeweilige Therapieentscheidung gegenüber einem (qualitätsgesicherten) üblichen Vorgehen mit gesundheitsbezogenen Effekten bzw. Risiken verbunden gewesen ist.

**Ausstehende Studienergebnisse von Briel et. al. 2005<sup>1</sup>.** Den beschriebenen Mängeln der Studie von Christ-Crain et al. ist in ausgewählten Aspekten das vorgestellte Studienprotokoll von Briel et al. gegenüber zu stellen. Das Studiensetting (ambulante Praxen; Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege) ist für die Anwendung auf die vorliegende Fragestellung ggf. besser geeignet. Der beschriebene Ablauf bei Patienteneinschluss und Randomisierung erscheint adäquat. Da für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten als Einschlusskriterium eine leitlinienunterstützte Therapieentscheidung für die Durchführung einer antibiotischen Therapie getroffen worden sein muss, sind die Struktur- und Behandlungsgleichheit zwischen den Studienarmen vermutlich sichergestellt. Eine Publikation der Ergebnisse der Studie, einschließlich einer angemessenen Analyse der PCT-Werte im Zusammenhang mit den Therapieentscheidungen und klinischen Endpunkten, steht zur Zeit noch aus.

## 8 Fazit

Eine PCT-Bestimmung in den in Frage stehenden Indikationen (Infektionen der oberen bzw. unteren Atemwege in der ambulanten Versorgung) ist zur Zeit nicht ausreichend zu begründen. Unter Annahme einer technisch angemessenen PCT-Bestimmung bei Patienten ist seine Eignung als Entscheidungshilfe bei Erwägung einer antibiotischen Therapie bei Atemwegsinfekten unklar.

Die einzig verfügbare, abgeschlossene und publizierte Studie bei Patienten mit Verdacht auf Infektion der unteren Atemwege ist nicht geeignet, die Richtigkeit bzw. Angemessenheit der PCT-Empfehlung und der daraus abgeleiteten Therapie bei Patienten mit Infektionen (der unteren) Atemwege zu bewerten. Im Gegenteil sind Risiken der Anwendung des PCT-Tests zur Entscheidungsunterstützung nicht ausreichend untersucht worden. Die anhand der Studie getroffenen Aussagen zum (ökonomischen) Nutzen durch eine Senkung der Verschreibungshäufigkeit sind aufgrund grober Designmängel der Studie unangemessen.

Es erscheint lohnenswert, im Verlauf des nächsten Jahres die Publikation einer weiteren Studie zu überprüfen (von Briel et al. 2005)<sup>1</sup>. Das für diese Studie publizierte Studiendesign lässt interessante und belastbare Ergebnisse zum (klinischen und ökonomischen) Nutzen des PCT-Tests im Sinne einer PCT-unterstützten Therapieentscheidung bei Infektionen der oberen Atemwege in der ambulanten Versorgung erwarten.

## 9 Review

Das Gutachten wurde einem Review-Prozess unterzogen, der Gutachter war Prof. Dr. Jürgen Windeler. Es wurde schriftlich dokumentiert und begründet, welche Änderungen sich aus den einzelnen Kommentaren der Gutachter ergaben. Dieses Schriftstück wird zusammen mit den beiden Reviews beim Fachbereich Evidenz-basierte Medizin des MDS aufbewahrt.

# 10 Anhang

## 10.1 Datenextraktionsbogen Christ-Crain et al. 2004

Quelle	<b>Christ-Crain M et al. 2004<sup>3</sup></b> Lancet 2004 363 600-7.: „Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial.“												
Indikation	Verdacht auf Infektion der unteren Atemwege												
Fragestellung / Zielsetzung	Bewertung einer durch die Procalcitonin (PCT)-Messung unterstützten Therapieentscheidung gegenüber üblichem Vorgehen in Hinblick auf den Einsatz von Antibiotika												
→ Setting:	Notfallaufnahme des Universitätskrankenhauses in Basel, Schweiz												
→ Rekrutierungszeitraum:	16. Dezember 2002 – 13. April 2003												
relevante Ein- / Ausschlusskriterien	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aufsuchen der Ambulanz wegen Atemnot und / oder Husten mit Verdacht auf Infektion der unteren Atemwege als Hauptdiagnose</li> <li>– Informed consent: unklar, ob/wie/wann! eingeholt / keine Angaben</li> </ul> Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>– schwere Immunschwäche (HIV, Neutropenie, Stammzell-Transplantation, Zystische Fibrose, aktive Tuberkulose, nosokomiale Pneumonie)</li> </ul>												
Behandlung Verum	<p><b>PCT-Arm:</b></p> <p>PCT-Test zusätzlich zur üblichen Diagnose-Strategie</p> <p>Einbezug in die Therapieentscheidungen empfohlen</p> <p>Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. übliche Diagnostik und Niederlegung der intendierten Therapieentscheidung ohne PCT-Wert (→ „antibiotic prescription foreseen“)</li> <li>2. Information des behandelnden Arztes über PCT-Wert bzw. <i>empfohlene</i> Therapie-Strategie</li> <li>3. Therapie des Patienten gemäß PCT-<i>unterstützter</i> Entscheidung des Arztes</li> </ol> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">PCT-Bereiche und Empfehlung der Antibiotika-Gabe</th> </tr> <tr> <th>PCT-Wert</th> <th>Bewertung bzw. Therapie-Empfehlung (s.S. 601)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 0,1 µg/l</td> <td>→ „absence of bacterial infection“ → „use of antibiotics strongly discouraged“ → „This measure was also used in the presence of impaired pulmonary reserve in acute exacerbations of COPD“</td> </tr> <tr> <td>0,1 – 0,25 µg/l</td> <td>→ „indication that bacterial infection ..unlikely“ → „use of antibiotics discouraged“</td> </tr> <tr> <td>0,25 – 0,5 µg/l</td> <td>→ „possible bacterial infection“ → „antimicrobial treatment.. advised“</td> </tr> <tr> <td>≥ 0,5 µg/l</td> <td>→ „presence of bacterial infection“ → „antibiotic treatment strongly recommended“</td> </tr> </tbody> </table>	PCT-Bereiche und Empfehlung der Antibiotika-Gabe		PCT-Wert	Bewertung bzw. Therapie-Empfehlung (s.S. 601)	≤ 0,1 µg/l	→ „absence of bacterial infection“ → „use of antibiotics strongly discouraged“ → „This measure was also used in the presence of impaired pulmonary reserve in acute exacerbations of COPD“	0,1 – 0,25 µg/l	→ „indication that bacterial infection ..unlikely“ → „use of antibiotics discouraged“	0,25 – 0,5 µg/l	→ „possible bacterial infection“ → „antimicrobial treatment.. advised“	≥ 0,5 µg/l	→ „presence of bacterial infection“ → „antibiotic treatment strongly recommended“
PCT-Bereiche und Empfehlung der Antibiotika-Gabe													
PCT-Wert	Bewertung bzw. Therapie-Empfehlung (s.S. 601)												
≤ 0,1 µg/l	→ „absence of bacterial infection“ → „use of antibiotics strongly discouraged“ → „This measure was also used in the presence of impaired pulmonary reserve in acute exacerbations of COPD“												
0,1 – 0,25 µg/l	→ „indication that bacterial infection ..unlikely“ → „use of antibiotics discouraged“												
0,25 – 0,5 µg/l	→ „possible bacterial infection“ → „antimicrobial treatment.. advised“												
≥ 0,5 µg/l	→ „presence of bacterial infection“ → „antibiotic treatment strongly recommended“												
Behandlung Kontrolle	<p><b>Kontroll-Arm:</b></p> <p>übliche Diagnose- und Therapieentscheidungen ohne Kenntnis des PCT-Wertes</p> <p>Ablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. übliche Diagnostik</li> <li>2. Arzt entscheidet über die Therapie</li> </ol>												
evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine												
Design	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wochenweise („cluster-randomised“) prospektive Interventionsstudie</li> <li>– „single-blinded“ (siehe Titel der Studie) bezieht sich vermutlich auf die Verblindung des Patienten</li> </ul>												
→ Ablauf:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Aufnahme / Diagnostik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– (randomisierte) wochenweise Festlegung der Behandlung: (PCT-gesteuerte / nicht PCT-gesteuerte Diagnose-Strategie)</li> <li>– Bei Aufnahme des Patienten in der Notfallaufnahme:</li> </ul> </li> </ol>												

	<p>Untersuchung siehe Aufzählung / „nach Bedarf“ („...were undertaken as needed in both groups“).  → Unklar, ob (bis auf die Konsultation) immer alle Untersuchungen durchgeführt wurden, oder ob sich die Einschränkung auf weitere Untersuchungen bezieht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankengeschichte,</li> <li>○ Ganzkörperuntersuchung,</li> <li>○ Temperaturmessung,</li> <li>○ Blutabnahme u.a. für C-reaktives Protein, und ggf. Procalcitonin</li> <li>○ Sputum- und Blutabnahme für Mikrobiologie,</li> <li>○ Blutgasbestimmung,</li> <li>○ Spirometrie,</li> <li>○ Bronchoskopie inkl. bronchoalveoläre Lavage,</li> <li>○ Konsultation eines Spezialisten für Infektionserkrankungen</li> </ul> <p><b>2. Therapieentscheidung / Anpassung der Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Behandlung wurde unter Kenntnis der diagnostischen Ergebnisse – ggf. inklusive PCT-Wert – angeordnet.</li> <li>– Re-Evaluation: innerhalb 6-24 Stunden nach Aufnahme konnte bei Entscheidung gegen Antibiotika-Gabe eine Re-Evaluation (auch erneute PCT-Messung) vorgenommen und die Therapie geändert werden</li> <li>– Endgültige Entscheidung über Antibiotika-Behandlung in allen Fällen dem behandelnden Arzt überlassen  → Abweichungen von der anhand der Procalcitonin-Messung empfohlenen Therapiestrategie möglich</li> </ul> <p><b>3. Follow-up zur Erhebung des Outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 10 – 14 Tage nach Aufnahme: Follow-up-Besuch</li> <li>– bei COPD-Patienten: Follow-up-Telefonat nach 4-6 Wochen</li> </ul>
<b>Zahl der Zentren</b>	1
<b>Details, falls &gt;1</b>	-
<b>Randomisierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– „Cluster-Randomisierung“ – Behandlungszuweisung nach Festlegung für Wochen gemäß eines „computer-generierten Randomisierungsschemas“ der Wochen</li> </ul> <p>(S. 601: „according to a computer-generated weekwise-randomisation scheme“)</p>
<b>Concealment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Concealment nicht gewährleistet</li> </ul> <p>( keine Verblindung des Arztes, Arzt hat Kenntnis des Studien-Arms für den Patienten vor Aufnahme in die Studie )</p>
<b>Verblindung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– „single-blinded“ (siehe Titel der Studie) bezieht sich vermutlich auf die Verblindung des Patienten</li> </ul> <p>( relevant wäre Verblindung des Arztes, der Therapieentscheidung vornimmt )</p>
<b>Beobachtungsdauer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>10 – 14 Tage</b> bis zur Feststellung der vorgenommenen Therapie, deren Kosten, sowie weiterer gesundheitsbezogener Outcomes</li> <li>– 4 – 6 Monate bis Durchführung eines Telefon-Interviews bei COPD-Patienten</li> </ul>
<b>prim. Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Antibiotikaverbrauch</b>  (keine Angabe zu primärer Auswerte-Strategie  keine Angabe zur Spezifikation des „Verbrauchs“)</li> <li>○ „in %“ (Bezug unklar)</li> <li>○ in Patiententagen  (? unklar, ob bezogen auf alle Patienten oder nur auf die, denen Antibiotika verschrieben werden)</li> <li>○ Relatives Risiko für Verschreibung von Antibiotika</li> </ul> <p style="text-align: right;">} <b>10-14 Tage nach Aufnahme</b></p>
<b>sekundäre Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antibiotika-Verordnung („foreseen“)</li> <li>– Kosten aller verschriebener antimikrobieller Medikamente, die mit der Erkrankung der unteren Atemwege zusammenhängen (nicht extrahiert)</li> <li>– QoL (VAS; „Index“: nicht weiter beschrieben; nicht extrahiert)</li> <li>– Laborparameter (nicht extrahiert)</li> <li>– Häufigkeit und Länge von Krankenhausaufenthalten</li> <li>– Notwendigkeit der Aufnahme auf die Intensivstation</li> </ul> <p style="text-align: right;">} <b>10-14 Tage nach Aufnahme</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod</li> <li>- bei COPD-Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rate der erneuten Exazerbation</li> <li>➤ Rate der Wiederaufnahme</li> </ul> </li> </ul> <div style="text-align: right; margin-top: -20px;"> } 6 Monate nach Aufnahme </div>
<b>Anzahl zu behandelnder Patienten</b>	Fallzahlplanung: → 105 Patienten pro Gruppe Annahmen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effekt: 30% Reduktion der Antibiotika-Verschreibung (vermutlich „Tage mit Antibiotika“, da im Text zur Fallzahlplanung eine Standardabweichung, unklar: Prä-Post-Differenz oder Gruppenunterschied?)</li> <li>- 95% Power</li> <li>- Fehlerniveau <math>\alpha = 5\%</math></li> </ul>
<b>Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten</b>	siehe Flowchart; <ul style="list-style-type: none"> <li>- 597 Patienten „gescreent“ (318 Standard-Wochen / 279 PCT-Wochen)</li> <li>- Ausschluss nach Aufnahme mit Dyspnoe unter Kenntnis der Strategie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ 199 „nicht geeignet“ in Standardwochen (63%),</li> <li>155 „nicht geeignet“ in PCT-Wochen (56%)</li> <li>→ 243 Patienten „mit Verdacht auf Infektion der unteren Atemwege“ 119 (Standard) + 124 (PCT)</li> <li>→ 222 Patienten mit ausreichendem Follow-up Drop-outs: 9 (Standard) + 12 (PCT)</li> </ul> </li> </ul> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 10px 0;"> 597 Patienten mit Dyspnoe – Husten oder beidem </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> „Standard-Wochen“ n= 318 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> „Procalcitonin-Wochen“ n= 279 </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <b>199 nicht geeignet (63%)</b>  44 Herzinsuff  36 Hyperventilation  17 andere Lungenerkr.  16 „cerebral“ (?)  17 obere Atemwegs-Inf.  17 Allergie / Anaphyl.  14 Thrombembolien  6 Krebserkrankung  3 Immunsuppression  2 nicht-Atemwegserkr.  27 andere </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <b>155 nicht geeignet (56%)</b>  24 Herzinsuff  23 Hyperventilation  21 andere Lungenerkr.  12 „cerebral“ (?)  10 obere Atemwegs-Inf.  9 Allergie / Anaphyl.  11 Thrombembolien  13 Krebserkrankung  6 Immunsuppression  6 nicht-Atemwegserkr.  20 andere </div> </div> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 10px 0;"> 243 Patienten mit Verdacht auf Infektion der unteren Atemwege </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <b>119 Standard-Gruppe</b>  45 Lungenentzündung  31 akute COPD-Exazerb.  31 Bronchitis  3 Asthma  9 andere </div> <div style="text-align: center; width: 10%;"> Antibiotika-Therapie ? </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <b>124 Procalcitonin-Gruppe</b>  42 Lungenentzündung  29 akute COPD-Exazerb.  28 Bronchitis  10 Asthma  15 andere </div> <div style="text-align: center; width: 10%;"> Antibiotika-Therapie ? </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 45%;"> 4 Todesfälle 5 Lost-to-FU </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 45%;"> 4 Todesfälle 8 Lost-to-FU </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 45%;"> <b>110 Patienten mit FU</b> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 45%;"> <b>112 Patienten mit FU</b> </div> </div>
<b>Vergleichbarkeit der Gruppen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- über 50% der Patienten wurden unverblindet nach dem „Screening“ (Patient mit Dyspnoe, Husten oder beidem) mit einer Diagnose ausgeschlossen → Concealment nicht gewährleistet</li> </ul>

	<p>→ Vergleichbarkeit unklar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– deskriptive Statistik : Schwankungen siehe Flowchart</li> <li>– Baseline-Charakteristika s. Tabelle 1 (und 2 für COPD) → unauffällig</li> </ul>
<b>Ergebnisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hauptauswertung: „Antibiotikareduktion“ gezeigt gegenüber der Kontrollgruppe bzw. gegenüber der „prescription foreseen“ – siehe Ergebnistabellen unten</li> </ul>
<b>Bemerkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Setting: Übertragbarkeit der Studie auf Niedergelassenen-Bereich ist fragwürdig</li> <li>– Allgemeine Designproblematik – siehe unten „Bewertung“ <ul style="list-style-type: none"> <li>○ „Wochenweise“ Randomisierung“: Concealment verletzt</li> <li>○ Primäres ZK sind keine klinischen Ergebnisse oder die Richtigkeit der Diagnose, sondern die Häufigkeit der Antibiotika-Verschreibung</li> <li>○ Primäre Auswertung nicht spezifiziert</li> </ul> </li> <li>– Mangelhafte Ergebnisdarstellung – siehe unten „Bewertung“ : Keine Angaben über die Verteilung der PCT-Werte bzw. der daraus resultierenden Empfehlung gegenüber der „prescription foreseen“, lediglich Mittelwerte der PCT-Messung in PCT- und in Kontrollgruppe vor und nach Therapie!! Weiteres: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dauer: Tage der Antibiotika-Therapie liegen relativ dicht beieinander, verglichen mit der Variable Antibiotikum verordnet ja / nein: 10,9 Tage /SD=3,6 gegenüber 12,8 Tagen, /SD=5,5 verglichen mit der Ratendifferenz 44% gegenüber 83%, Risiko-Differenz fast 40%, RR ca. 1,9</li> <li>○ Auswertung / a posteriori-Schwerpunktsetzung auf COPD ist unklar – wird bei Rekrutierung / Ziel.. nicht beschrieben, führt aber offenbar zu speziellen Bewertungen des PCT-Tests und auch zu Subgruppen-Auswertungen in der Publikation</li> </ul> </li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p>Die Studie ist für den interessierenden Zusammenhang nicht aussagekräftig.</p> <p>→ Zielsetzung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Studie ist nicht darauf angelegt, eine klinische Bewertung im Sinne eines Nachweises des <i>medizinischen Nutzens</i> bzw. der Einschätzung der Sicherheit / von Risiken vorzunehmen.</li> <li>– Die Studie ist stattdessen auf die Frage nach einer <i>quantitativen</i> Reduktion der Antibiotika-Verschreibung durch die PCT-Messung <i>angelegt</i>.</li> </ul> <p>Die (sekundären) klinischen Endpunkte (Tod; nicht näher definierte „QoL“, Laborparameter vor und nach Therapie, Häufigkeit und Länge von Krankenhausaufenthalten, Notwendigkeit der Aufnahme auf die Intensivstation) sind entweder <i>nicht</i> von besonderem <i>Interesse</i> und / oder sehr wenig sensitiv.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Studie ist nicht geeignet, die Richtigkeit bzw. Angemessenheit der PCT-Empfehlung und der daraus abgeleiteten Therapie zu bewerten, d.h. sie ist nicht geeignet, die Gefahr von „Fehldiagnosen“ zu bewerten.</li> </ul> <p>→ Mangelhafte Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Keine Darstellung des Zusammenhangs zwischen PCT-Werten und Therapieentscheidung bzw. Outcome</li> </ul> <p>→ Designmängel, die zur Verzerrung des Ergebnisses („Reduktion“ der Antibiotika-Verschreibung) geführt haben können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fehlende Verblindung: Mangelndes Concealment, Struktur- und Behandlungsungleichheit ; keine Qualitätssicherung der Therapieentscheidung ohne PCT</li> </ul>

### für dichotome Zielkriterien

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis; Anzahl aller Patienten (%)		Maß für Gruppen- unterschied <sup>x</sup>	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	Verum (n= 124)	Kontrolle (n= 119)			
<b>1°ZK: Antibiotika-Verschreibung</b>	55/124 (44%)	99/119 (83%)	Risiko-Differenz / RR	38,8% 1,876 (1,516; 2,321)	<0,0001°

Antibiotika-Verschreibung „Foreseen“	99/124 (80%)	99/119 (83%)	Risiko-Differenz	3,4%	0,5
Krankenhaus-Aufnahme	101/124 (81%)	88/119 (74%)	Risiko-Differenz	7,5%	0,16
Notwendigkeit Intensivstation	5/124 (4%)	6/119 (5%)	Risiko-Differenz	1,0%	0,71
Tod	4/124 (3%)	4/119 (3%)	Risiko-Differenz	0,1%	0,95

° in den Publikationen werden p-Werte angegeben, jedoch nicht, für welches Maß berechnet

x in der Publikation werden keine Maße in der Tabelle angegeben;  
im Text z.T. Angabe von RR (Relativen Risiken)

### für quantitative Zielkriterien

Zielkriterium	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppen- unterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	n	$\bar{x}$	SD*	n	$\bar{x}$	SD*			
mittlere Dauer der Antibiotika-Einnahme in Tagen <sup>#</sup>	124	10,9	3,6	119	12,8	5,5	MW-Diff. (Kontrolle-Verum)	1,9 (0,730; 3,070)	0,03
Anzahl Tage Krankenhausaufnahme	124	10,7	8,9	119	11,2	10,6	MW-Diff. (Kontrolle-Verum)	0,5 <sup>1</sup> (-1,970; 2,970)	0,89

<sup>#</sup> unklar, ob Mittelwert aller Patienten (mit und ohne Antibiotika-Verbrauch) oder nur bei Patienten, die mdst einmal Antibiotika bekamen

\* selbst berechnet anhand Angaben aus Tabelle 5 der Publikation

## 10.2 Datenextraktion – Studienprotokoll Briel et al. 2005

Quelle	<p><b>Briel M et al. 2005<sup>1</sup> – Studienprotokoll</b>  <b>BMC Family Practice 2005, 6: 34</b> - <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2296/6/34">http://www.biomedcentral.com/1471-2296/6/34</a>          „Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [ISRCTN73182671]“          EbM-basierte Leitlinien, die in der Studie angegeben werden:  <a href="http://www.bice.ch/cms/dyn_media/papers/docs/Evidence_based_guidelines_for_acute_respiratory_tract_infections.PDF">http://www.bice.ch/cms/dyn_media/papers/docs/Evidence_based_guidelines_for_acute_respiratory_tract_infections.PDF</a></p>										
Indikation	akute Atemwegsinfektion										
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Vergleich einer PCT-geleiteten Diagnose und Therapie mit „Standard-Ansatz“: Antibiotika-Verordnung gemäß EbM-basierter Leitlinie</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ist das „Outcome“ (Symptombdauer) vergleichbar (Nicht-Unterlegenheitsstudie; s. Fallzahlplanung)</li> <li>2. Wird die Antibiotika-Verwendung reduziert (Überlegenheitsfragestellung)</li> </ol>										
→ Setting:	Allgemeinarztpraxen, Schweiz										
→ Rekrutierungszeitraum:	12.2004 bis voraussichtlich (Stand 2005:) Dezember 2005										
relevante Ein- / Ausschlusskriterien	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomatik einer akuten Atemwegsinfektion (akut= seit 1-28 Tagen)</li> <li>– Behandlungsbedürftigkeit mit Antibiotikum gemäß Einschätzung des konsultierten Allgemeinarztes (geschult anhand EbM-basierter Leitlinie)</li> <li>– Alter &gt;18 Jahre</li> </ul> <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Antibiotika-Einnahme innerhalb der letzten 28 Tage</li> </ul>										
Behandlung Verum	<p><b>PCT-Studienarm:</b>          PCT-Test zusätzlich zur üblichen Diagnose / Therapie (gemäß evidenz-basierten Leitlinien) der PCT-Test; dieser wird in Therapieentscheidungen als „Entscheidungshilfe“ einbezogen.          → Entscheidungshilfe durch PCT – Empfehlungen:</p> <table border="1" data-bbox="454 1261 1299 1424"> <thead> <tr> <th colspan="2">PCT-Bereiche und Empfehlung der Antibiotika-Therapie</th> </tr> <tr> <th>PCT-Wert</th> <th>Bewertung bzw. Therapie-Empfehlung (s.S. 601)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 0,1 µg/l</td> <td>→ “NO antibiotic treatment”</td> </tr> <tr> <td>0,1 – 0,25 µg/l</td> <td>→ “no antibiotic treatment”</td> </tr> <tr> <td>≥ 0,25 µg/l</td> <td>→ antibiotic treatment</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ Therapie des Patienten gemäß PCT-unterstützter Entscheidung des Arztes</p>	PCT-Bereiche und Empfehlung der Antibiotika-Therapie		PCT-Wert	Bewertung bzw. Therapie-Empfehlung (s.S. 601)	< 0,1 µg/l	→ “NO antibiotic treatment”	0,1 – 0,25 µg/l	→ “no antibiotic treatment”	≥ 0,25 µg/l	→ antibiotic treatment
PCT-Bereiche und Empfehlung der Antibiotika-Therapie											
PCT-Wert	Bewertung bzw. Therapie-Empfehlung (s.S. 601)										
< 0,1 µg/l	→ “NO antibiotic treatment”										
0,1 – 0,25 µg/l	→ “no antibiotic treatment”										
≥ 0,25 µg/l	→ antibiotic treatment										
Behandlung Kontrolle	<p><b>Kontroll-Arm:</b>          → Diagnose- und Therapie (Antibiotika, siehe Einschlusskriterium) gemäß evidenz-basierter Leitlinien bzw. nach Ermessen des Arztes;  <i>ohne</i> PCT-Messung</p>										
evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine										
Design	<ul style="list-style-type: none"> <li>– randomisierte prospektive Interventionsstudie</li> <li>– „single-blinded“ (siehe Titel der Studie) bezieht sich vermutlich auf die Verblindung des Patienten</li> </ul>										
→ Ablauf:	<p><u>Aufnahme / Zuweisung zum Studienarm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorstellung beim Arzt</li> <li>– Baseline-Daten-Erhebung</li> <li>– bei Intention zur Antibiotika-Behandlung Einschlussmöglichkeit; bei Zustimmung des Patienten:              → Einschluss</li> <li>– Randomisierung             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anmeldung per Telefon beim Studienzentrum</li> <li>○ Randomisierung in Studienarm</li> </ul> </li> <li>– Studiendiagnosen und Verschreibung:</li> </ul>										

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durchführung üblicher diagnostischer Maßnahmen</li> <li>○ Blutentnahme bei allen Patienten, Versand der Blutprobe per Kurier ans Zentrum zur PCT-Bestimmung</li> <li>○ <u>PCT-Gruppe</u>: Mitteilung des PCT-Ergebnisses nach ca. 2 – 4 h , Therapieempfehlung /- Verschreibung an den Patienten per Telefon</li> <li><u>PCT-Gruppe</u>: Differenziertes Vorgehen für Patienten ohne Antibiotikum (Kontrolle PCT Tag 1) mit Antibiotikum (Kontrolle PCT Tag 3) → Beginn / Fortsetzung / Stop der Antibiotika-Therapie</li> <li>○ <u>Kontroll-Arm</u>: Antibiotikum wird verordnet (Mitteilung ebenfalls per Telefon) gemäß indikationsspezifischer Leitlinie; zusätzliche Konsultation bei Bedarf</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag 7: Follow-up durch den Allgemeinarzt mit finaler PCT-Messung</li> <li>○ Tag 14: Telefoninterview 1</li> <li>○ Tag 28: Telefoninterview 2</li> </ul> </li> </ul>
<b>Zahl der Zentren</b>	50 Arztpraxen
<b>Details, falls &gt;1</b>	Stratifizierte Randomisierung pro Zentrum Die Rekrutierung der Arztpraxen erfolgte in den Kantonen Basel-Stadt und Basel-Land. Von 345 kontaktierten Praxen gaben 53 Allgemeinärzte in 50 Praxen „informed consent“.
<b>Randomisierung</b>	Zentrale Telefon-Randomisierung
<b>Concealment</b>	Concealment vermutlich gewährleistet
<b>Verblindung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unklar, ob Patient verblindet</li> <li>- unklar, ob bzw. wie lange der Arzt verblindet ist</li> </ul>
<b>Beobachtungsdauer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 28 Tage (2. Telefoninterview), vorher nach</li> <li>- 14 Tagen – Interview</li> <li>- nach 7 Tagen – Allgemeinärztliche Untersuchung</li> </ul>
<b>prim. Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tage mit akutem Infekt der Atemwege (bzw. Verkürzung der Krankheitsdauer)</li> </ul>
<b>sekundäre Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibiotika-Verschreibung (ja / nein)</li> <li>- Dauer der Antibiotika-Behandlung</li> <li>- AU-Tage</li> <li>- Tage mit Nebenwirkungen durch die Medikation innerhalb 14 Tagen nach Randomisierung</li> <li>- Infektionsrückfall im Verlauf von 28 Tagen nach Randomisierung</li> </ul>
<b>Anzahl zu behandelnder Patienten</b>	Fallzahlplanung für Nicht-Unterlegenheitsstudie → 275 Patienten pro Gruppe (550 insgesamt) Annahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- angenommener Effekt<sub>primäres ZK</sub>: ≤ 1 Tag längere Symptombdauer als Therapie ohne PCT-Messung</li> <li>- 5% Fehlerwsk., 90% Power</li> <li>- angenommener Effekt<sub>sekundäres ZK</sub> – Reduktion der Antibiotika-Verschreibung: → (lokales) Konfidenzintervall von einer Breite ±6% schätzbar</li> </ul>
<b>Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten</b>	(trifft nicht zu – nur Protokoll)
<b>Vergleichbarkeit der Gruppen</b>	(trifft nicht zu – nur Protokoll)
<b>Ergebnisse</b>	(nur Protokoll) geplant: <ul style="list-style-type: none"> <li>- verschiedene ITT-Auswertungen, je nach möglichen Annahmen für Patienten mit fehlenden Werten</li> <li>- Per-Protocol-Auswertung</li> </ul>
<b>Bemerkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unklar: wie lange / ist der Arzt gegenüber der Zuteilung verblindet? gibt es wieder eine „prescription foreseen“, die für jeden Patienten vorgenommen wird?</li> <li>- Wird die Verblindung ggf. sogar auch beim Patienten – sehr früh – aufgehoben, weil der Patient in Kontrollgruppe seine Verschreibung schon sofort bekommt? Wer bekommt sie erst am Telefon nachträglich – alle oder nur die PCT-Gruppe?</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	(nur Protokoll) trifft nur für das Studiendesign zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- positiv zu bewerten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientenweise Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zielkriterium klar definiert</li> <li>○ Auswertestrategie klar und sinnvoll (Nicht-Unterlegenheit bzgl. Therapieeffekten bei Annahme eines (als 2<sup>o</sup> Zielkriteriums erhobenen „Vorteils“ durch Antibiotika-Einsparung)</li> <li>• unklar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ in wie weit die EbM-Leitlinien tatsächlich zu einem selektiven Einschluss solcher Patienten nehmen, wie deren Inhalt vorgeben müsste → Veränderung im Zielkriterium nicht klar auf den Einfluss des Testergebnisses zurückzuführen:</li> <li>○ ggf. stellt eine gemessene Veränderung der ursprünglich vorgenommenen Verschreibung das Ergebnis einer Mischung aus anderen Gründen (u.U. Wissen um die Studiengruppe) dar ⇒ voraussichtlich „nur“ pragmatische Interpretation der Studienergebnisse möglich?</li> </ul> </li> </ul>
--	---

## 11 Literaturverzeichnis

1. Briel, M., Christ-Crain, M., Young, J., Schuetz, P., Huber, P., Periat, P., Bucher, H. C., Muller, B. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [ISRCTN73182671]. BMC Fam Pract, 2005; 6: 34
2. Bucher, H. C., Briel, M., Tschudi, P. Guidelines. Prinzipien der Diagnose und Behandlung von Infekten der oberen Luftwege. PARTI Studie. Universitätsspital Basel. 2004
3. Christ-Crain, M., Jaccard-Stolz, D., Bingisser, R., Gencay, M. M., Huber, P. R., Tamm, M., Muller, B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet, 2004; 363: 600-607
4. Kern, W. V., Reinhart, K., Müller, B. Experten Interview. PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie. „med news“; genauere Angaben zur Quelle / Datum unbekannt
5. Müller, B., Christ-Crain, M., Nylen, E. S., Snider, R., Becker, K. L. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. Clin Infect Dis, 2004; 39: 1867-1868
6. Reinhart, K. Gutachterliche Beurteilung eines Antrags zur Aufnahme der in-vitro-Bestimmung von Procalcitonin (PCT) in die vertragsärztliche Versorgung. 2004
7. Schmidt-Gayk, H. Antrag zur Aufnahme der In-vitro-Bestimmung von Procalcitonin in die vertragsärztliche Versorgung. 2005
8. Sucka, H. Aufnahme des Parameters sensitives PCT in den EBM. 2005