

Entzündung und Sepsis

Redaktion: P. Fraunberger

Procalcitonin und seine Bedeutung für die Diagnose bakterieller Infektionen

Procalcitonin: Importance for the diagnosis of bacterial infections

Mirjam Christ-Crain¹, Philipp Schuetz¹, Andreas R. Huber² und Beat Müller^{3,*}¹ Bereich Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz² Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, Aarau, Schweiz³ Bereich Medizin, Kantonsspital Aarau, Aarau, Schweiz

Zusammenfassung

Procalcitonin ist das Pro-Hormon von Calcitonin. Im Gegensatz zu Calcitonin, welches primär in der Schilddrüse gebildet wird, wird Procalcitonin bei einer bakteriellen Infektion im Körper von allen infizierten parenchymatösen Organen produziert.

Insbesondere bei der Diagnosestellung milder, lokalisierter oder beginnender Infektionen muss ein empfindliches Verfahren verwendet werden mit einer funktionellen Sensitivität, die idealerweise in dem Bereich gesunder Individuen messen kann (ca. 0,02 µg/L).

Procalcitonin konnte aufgrund seiner überlegenen diagnostischen Eigenschaften bei Atemwegsinfektionen die initiale Antibiotikaverschreibung sowie die Dauer der Antibiotikatherapie sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich in der Hausarztpraxis deutlich reduzieren (um 40–75%).

Obwohl prognostisch Procalcitonin anderen Infektionsmarkern überlegen ist, liegt jedoch eine eingeschränkte Aussagekraft bei der initialen Untersuchung bei Eintritt vor. Insbesondere der Verlauf von Procalcitonin kann aber über die Prognose Auskunft geben: sehr hohe und im Verlauf ansteigende Werte zeigen ein hohes Risiko für einen ungünstigen Verlauf an.

Trotz dieser Vorteile gegenüber anderen Infektionsmarkern ist Procalcitonin kein perfekter Marker für Infektionen. So kann es falsch hoch sein bei nicht-bakteriellen Erkrankungen (z.B. posttraumatisch, Malaria, schwerste Entzündungen, medulläres Schilddrüsenkarzinom) und

bleibt bei streng lokalisierten Infektionen in einem relativ tiefen Bereich.

Wie jeder andere Biomarker sollte Procalcitonin deshalb immer im Kontext von Anamnese und klinischer Untersuchung interpretiert werden. Unter dieser Verantwortung kann mittels Procalcitonin die Diagnose einer bakteriellen Infektion deutlich verbessert werden.

Schlüsselwörter: Antibiotika; Infektion; Pneumonie; Procalcitonin.

Abstract

In contrast to calcitonin, which is primarily synthesized in the thyroid, procalcitonin is a prohormone which is synthesized in many different tissues of infected organs. To diagnose mild, localized, or early infections an assay needs to have a functional assay sensitivity of approximately 0.02 µg/L. We demonstrated that procalcitonin modifies the outcome of respiratory infections with regard to minimizing the use of antibiotics and duration of antibiotic treatment. High concentrations, especially over time, indicate high risk of a severe outcome. In this respect, procalcitonin is superior to other infection markers, such as C-reactive protein. High procalcitonin levels can also be found in non-bacterial diseases, such as malaria, severe trauma, burns, and medullar carcinoma of the thyroid. Procalcitonin, as a marker, has improved the diagnosis of bacterial infections. However, procalcitonin needs to be used in conjunction with other laboratory markers, clinical examination, and medical history.

Keywords: antibiotics; infection; pneumonia; procalcitonin.

Was ist Procalcitonin?

Procalcitonin ist das Pro-Hormon von Calcitonin [1]. Das reife Hormon Calcitonin wird nur in den C-Zellen der Schilddrüse und in den wenigen neuroendokrinen K-Zellen der Lunge produziert [2]. Nachdem früher dem reifen Calcitonin eine Rolle im Calciumhaushalt und in der Regulation des Knochenstoffwechsels zugeschrieben wurde [2], weiß man heute, dass sowohl nach einer kompletten

*Korrespondenz: Prof. Dr. med. Beat Müller, Medizinische Klinik, Kantonsspital Aarau AG, Tellstraße, CH-5001 Aarau, Schweiz

Tel.: +41 62 838 68 18

Fax: +41 62 838 69 45

E-Mail: happy.mueller@unibas.ch

Thyreoidektomie mit vollständiger Entfernung der C-Zellen als auch bei einem medullären Schilddrüsenkarzinom mit Überproduktion der C-Zellen keine relevanten Veränderungen der Calciumkonzentration auftreten und sich auch die Knochendichte nicht verändert. Das lässt vermuten, dass das reife Calcitonin im menschlichen Körper keine essentielle Rolle (mehr) spielt [3, 4].

Wichtiger erscheint das Pro-Hormon, Procalcitonin. Beim Gesunden ist die Synthese von Procalcitonin supprimiert. In experimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass es durch den Stimulus bakterieller Toxine und Entzündungsmediatoren zu einer ektopen, ubiquitären Expression des Calcitoningens und folglich Sekretion von Procalcitonin kommt [5, 6]. Im Gegensatz zur lokal beschränkten Produktion von Calcitonin, wird Procalcitonin bei dem entsprechenden Stimulus einer bakteriellen Infektion vor allem in parenchymatösen Organen und differenzierten Zellen des Körpers produziert. Abbildung 1 zeigt schematisch den Vergleich der regulierten Sekretion (auf einen endokrinen Stimulus hin im Falle des reifen Calcitonins) mit einer konstitutiven (unregulierten) Sekretion (im Falle von Procalcitonin auf den Stimulus bakterieller Toxine hin). Die Procalcitoninkonzentration im Blut können dabei bis mehrere 100000-fach ansteigen [7]. Der Anstieg von Procalcitonin kann bei einer Infektion entweder durch mikrobielle Toxine erzeugt werden (z.B. durch Endotoxin) oder indirekt durch eine humorale oder eine zell-induzierte Abwehrantwort (z.B. Interleukin-1 β , Interleukin-6 oder Tumor-Nekrose-Faktor- α). Die Produktion kann abgeschwächt werden durch Cytokine welche unter anderem bei viralen Infektionen produziert werden (z.B. Interferon γ) [6].

Leukozyten produzieren nur eine relativ geringe Menge und nur vorübergehend Procalcitonin während der Dif-

ferenzierung von Monozyten zu Makrophagen [8]. Das erklärt, warum man im Blut von septischen Patienten nach Chemotherapie und fast kompletter Eradikation der Leukozyten unverändert hohe Procalcitoninkonzentrationen finden kann. Somit sind weiße Blutzellen nicht die Hauptquelle der Produktion von Procalcitonin. Vielmehr stellen parenchymatöse Zellen (u.a. Leber, Niere, Fettgewebe und Muskel) als größte Gewebemasse die Hauptquelle der Procalcitoninproduktion bei einer Sepsis dar.

Wie soll man Procalcitonin messen?

Die diagnostische Zuverlässigkeit von Procalcitonin und die optimalen Cut-off Werte hängen entscheidend von der Sensitivität des gewählten Assays ab. Abbildung 2 zeigt die Cut-off-Werte für Procalcitonin, bei denen eine bakterielle Ätiologie eines Atemwegsinfektes wahrscheinlich oder weniger wahrscheinlich ist. Ebenso sind die verschiedenen Assays mit den dazu gehörenden Assay-Sensitivitäten zusammengefasst. Diese Cut-offs müssen je nach Behandlungssituation (Hausarzt, Notfallstation, Intensivstation) angepasst werden. Idealerweise sollte ein ultrasensitiver Assay verwendet werden, der auch die Werte von gesunden Individuen zuverlässig messen kann. Vorübergehend standen zwei solche manuelle Assays zur Verfügung und zeigten vielversprechende Resultate [1, 9, 10]. Unverständlicherweise wurden diese jedoch nicht weiter entwickelt bzw. aus patentrechtlichen Gründen blockiert. Der etwas weniger sensitive Kryptor[®] PCT-Assay (Brahms, Hennigsdorf, Germany) wurde in mehreren Interventionsstudien evaluiert [11–15]. Dieser Assay ist kommerziell erhältlich,

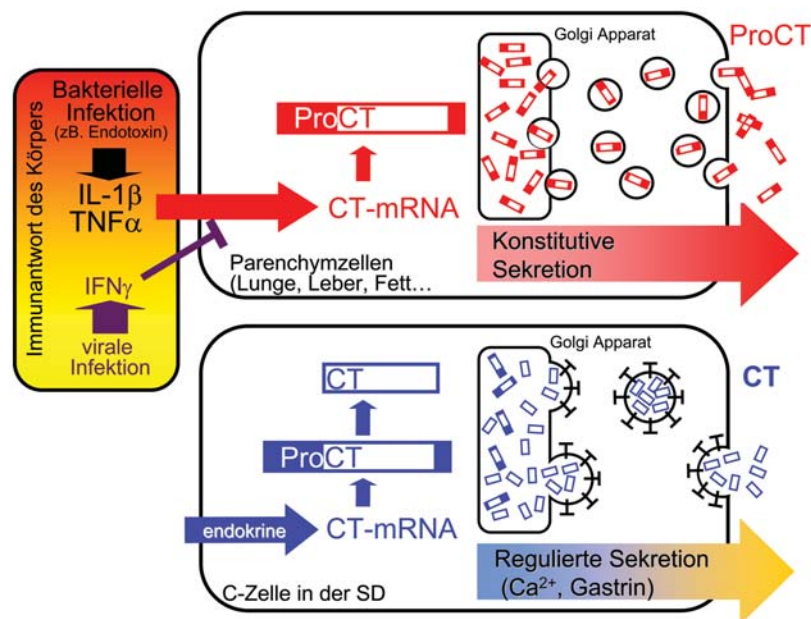


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Procalcitoninproduktion (konstitutive versus regulierte Procalcitonin-Sekretion).

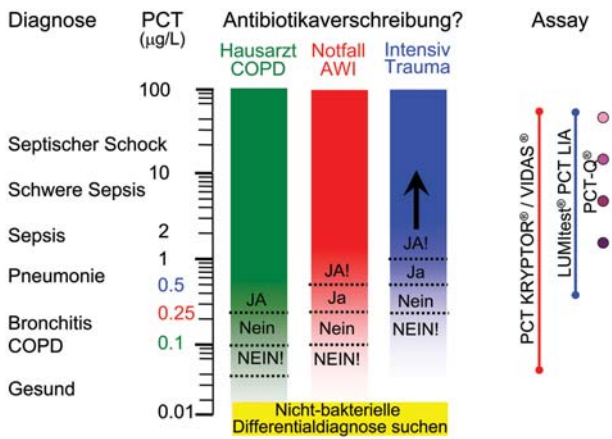


Abbildung 2 Sensitivität verschiedener Assays für die Messung von Procalcitonin und Cut-off-Bereiche für die Diagnose eines bakteriellen Infektes und für die Indikation der Antibiotikagabe abhängig von der Behandlungssituation (ambulanter Bereich bis Intensivstation). AWI = Atemwegsinfekt, PCT = Procalcitonin, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

automatisiert und hat eine funktionelle Assay-Sensitivität von 0,06 µg/L, d. h. 3- bis 5-fach über dem Wert gesunder Individuen [9]. Die Messzeit beträgt 19 Minuten und in der klinischen Routine sind die Resultate innerhalb einer Stunde verfügbar. Es werden dazu nur 20–50 µL Plasma oder Serum eingesetzt [16]. Der erste kommerziell erhältliche Assay war der LUMitest® PCT (Brahms, Hennigsdorf, Germany), welcher in den 1990er-Jahren vor allem auf Intensivstationen propagiert wurde. Dieser Assay kann allerdings mit einer funktionellen Sensitivität von ~0,3 bis 0,5 µg/L [9, 17] nur relativ stark erhöhte Procalcitoninwerte messen und ist somit nur im Setting einer Intensivstation, zur Diagnose einer Sepsis, anwendbar. Der manuelle Assay eignet sich jedoch nicht für einen 24h-Notfallbetrieb. Bei weniger stark erhöhten Konzentrationen wie oft auf Notfallstationen und sicherlich im ambulanten Bereich sowie auch bei beginnenden und lokalisierten Infektionen ist dieser Assay jedoch zu wenig sensitiv und hat leider in der Literatur zu einer verwirrenden Datenlage geführt. Ein kolorimetrischer „Bed-side“-Test (PCT®-Q, Brahms, Hennigsdorf, Germany) hat den Vorteil, dass Procalcitonin innerhalb von 30 Minuten gemessen werden kann. Leider ist dieser Assay aber nur semiquantitativ, unzureichend sensitiv und deshalb, falls überhaupt, nur für die Diagnose einer Sepsis zu gebrauchen [18].

Procalcitonin zur Diagnose einer Sepsis

Die diagnostische Zuverlässigkeit von Procalcitonin wurde initial vor allem beim Krankheitsbild der Sepsis untersucht und propagiert. Bei einer Sepsis steigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen die Procalcitoninkonzentrationen im Blut auf das mehrere 100000-fache an und korrelieren oft mit dem Schweregrad der Erkrankung

und der Mortalität [7, 19, 20]. In mehreren Studien und Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Procalcitonin eine gute diagnostische Zuverlässigkeit für die Diagnose einer Sepsis hat, besser als andere Infektionsmarker (z. B. C-reaktives Protein oder Leukozytenzahl) [7, 21–23]. Dabei zeigte sich bereits früh ein Cut-off von 0,5–1,0 µg/L als sensitiv und spezifisch für die Diagnose einer Sepsis [7, 20]. Insbesondere konnte Procalcitonin die diagnostische Zuverlässigkeit eines klinischen Modells für die Diagnose einer Sepsis signifikant verbessern [24].

Die Resultate aller Studien wurden kürzlich in zwei systematischen Übersichten und Metaanalysen zusammengefasst [25, 26]. Dabei war die Sensitivität von Procalcitonin 88% (95% CI 80%–93%), im Vergleich zu 75% (95% CI 62%–84%) für C-reaktives Protein. Die Spezifität von Procalcitonin war 81%, (95% CI 67%–90%) gegenüber 67% (95% CI 56%–77%) für C-reaktives Protein [25]. Zwei weitere kürzlich erschienene Metaanalysen hingegen zeigten nur eine enttäuschende diagnostische Zuverlässigkeit von Procalcitonin für die Diagnose einer Sepsis bzw. Bakteriämie auf [27, 28]. Allerdings ist jede Observationsstudie und Metaanalyse beeinflusst durch die Wahl des verwendeten Procalcitonin-Assays, der klinischen Situation, des Infektfokus und, vor allem, des Goldstandards, welcher insbesondere bei der Diagnose der Sepsis versus nicht infektiösem SIRS problematisch beziehungsweise nicht existent ist [29]. Es wird mitunter vergessen, dass Sepsis ein Syndrom und keine Diagnose ist. Ein Biomarker kann aber erst dann zur optimalen Anwendung kommen, nachdem der Behandler den mutmaßlichen Ort und die Art des Infektes aufgrund von Anamnese und Untersuchung postuliert hat. Die Vorteile des Infektionsmarkers Procalcitonin gegenüber dem Entzündungsmarker C-reaktives Protein als diagnostischer Marker für einen bakteriellen Infekt sind insbesondere die größere Spezifität von Procalcitonin, die raschere Kinetik und eine deutlich geringere Beeinflussung durch eine Steroidtherapie.

Auch die Unterscheidung einer Pneumonie von anderen Differentialdiagnosen mit Infiltrat im Röntgenbild kann mitunter sehr schwierig sein. Dabei wurde gezeigt, dass Procalcitonin eine bessere diagnostische Zuverlässigkeit hat als klinische Parameter (z. B. Körpertemperatur) und als C-reaktives Protein oder Leukozytenzahl. Auch hier konnte mittels Procalcitonin das klinische Modell signifikant verbessert werden [23].

Bei ventilationsbedingter Pneumonie (VAP) scheint Procalcitonin kein idealer diagnostischer Marker zu sein. So konnten in einer Studie die Procalcitoninkonzentrationen das Vorhandensein einer VAP nicht diagnostizieren (J. Chastre, persönliche Mitteilung). Bei der VAP handelt es um eine Infektion mit relativ wenig virulenten Keimen (z. B. *P. aeruginosa*), welche nur eine relativ „milde“ Infektion und somit ein geringes „Signal“ verursacht, aber aufgrund des schweren SIRS und der Komorbidität, dem „Background-Noise“, lebensbedrohlich wird. Somit ist die „signal-to-noise-ratio“ für Procalcitonin ungünstig.

Procalcitonin und Antibiotika-Steuerung bei Atemwegsinfekten

Der häufigste Grund für eine Sepsis sind Infektionen der Atemwege [7]. Insgesamt werden 75% aller Antibiotika weltweit für Atemwegsinfektionen verschrieben, obwohl die meisten viraler Genese sind. Unnötige Antibiotikaverschreibungen sind der Hauptgrund für die steigende Antibiotikaresistenz. Eine Reduktion der unnötigen Antibiotikatherapien führt zu verminderten Kosten, weniger Nebenwirkungen und verminderten Antibiotikaresistenzen. Um die Antibiotikatherapien zu beschränken, ist eine schnelle und zuverlässige Unterscheidung zwischen einem klinisch relevanten bakteriellen und einem selbstlimitierenden viralen Infekt unumgänglich. Die klinische Untersuchung sowie die Messung von Entzündungsparametern wie C-reaktivem Protein und Leukozytenzahl helfen oft wenig weiter, da sowohl bakterielle als auch virale Atemwegsinfektionen eine Entzündung in der Lunge auslösen und die Symptome oft stark überlappen. Aufgrund der überlegenen diagnostischen Wertigkeit für die Erkennung bakterieller Infektionen kann Procalcitonin für eine Steuerung der Antibiotikatherapie eingesetzt werden.

Wir haben in der ProResp-Studie gezeigt, dass Procalcitonin, gemessen mit dem sensitiven Kryptor Assay, bakterielle Atemwegsinfektionen identifizieren kann, welche mit Antibiotika behandelt werden sollten [11]. Dabei wurde je nach Procalcitoninkonzentration eine Antibiotikatherapie variabel empfohlen oder davon abgeraten (Abbildung 3) [14]. Mit Hilfe der Procalcitoninsteuerung konnten die Antibiotikaverschreibungen signifikant um fast 50% gesenkt werden. Die ausgeprägteste Reduktion der Antibiotikaverschreibungen war bei Patienten mit akuter Bronchitis und akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis zu beobachten. Bei Patienten mit Pneumonie waren die Procalcitoninkonzentrationen in den allermeisten Fällen hoch. Das stimmt mit der vermuteten bakteriellen Aetiologie in der Mehrzahl der Pneumoniefälle überein. Deshalb sollte eine Pneumonie in den meisten Fällen initial antibiotisch behandelt werden. Weitgehend unklar ist aber, wie lange eine antibiotische Therapie erfolgen sollte. Die Richtlinien empfehlen je nach Erreger eine Antibiotikadauer von 7 bis 21 Tagen, wobei die optimale Dauer der Therapie nie umfassend geprüft wurde [30]. Viele Guidelines empfehlen eine Anpassung der Antibiotikadauer an das Erregerspektrum. Allerdings bleibt der Erreger auch bei intensiver Diagnos-

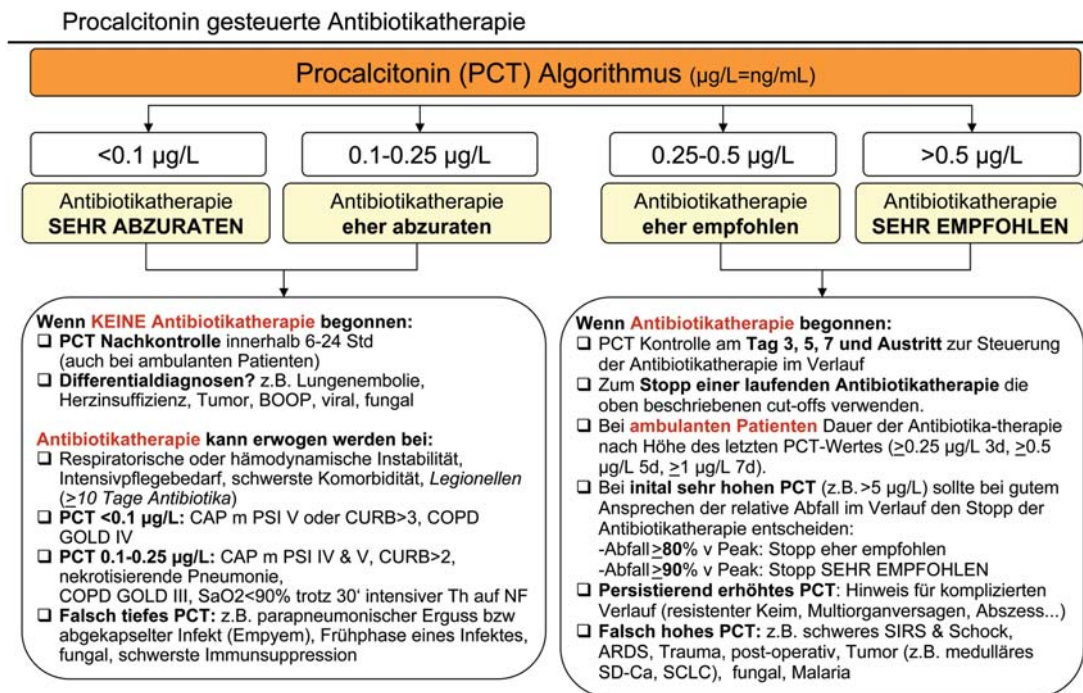


Abbildung 3 Algorithmus zur Procalcitonin gesteuerte Antibiotikatherapie.

Je nach Höhe des Procalcitoninwertes wird mehr oder weniger von einer Antibiotikatherapie abgeraten (Procalcitonin $<0.1 \mu\text{g/L}$ oder $<0.25 \mu\text{g/L}$) oder eine Antibiotikatherapie empfohlen (Procalcitonin $>0.25 \mu\text{g/L}$ oder $<0.5 \mu\text{g/L}$). Bei besonders schwer kranken Patienten kann nach vordefinierten Kriterien trotz tiefer initialen Procalcitoninwerten eine Antibiotikatherapie erwogen werden. Wenn man eine Antibiotikatherapie begonnen hat, soll Procalcitonin im Verlauf erneut gemessen werden, um anhand der gleichen Cut-off Werte die Therapie wieder zu stoppen.

PCT=Procalcitonin; COPD=Chronisch obstruktive Lungenkrankheit; PSI=Pneumonia Severity Index; CURB65=Confusion, Urea, Respiration rate, Blood pressure, Age >65 ; BOOP=Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia; SD-Ca=Schilddrüsen Karzinom; SCLC=Small Cell Lung Cancer; SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome; ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome.

tik in den meisten Fällen (rund 70%!) unklar. In der ProCAP-Studie konnte die Antibiotikadauer mittels Procalcitoninsteuerung bei schweren hospitalisationspflichtigen, „septischen“ Pneumonien von 13 Tagen in der Kontrollgruppe auf unter 6 Tage in der Procalcitonin-gesteuerten Gruppe gesenkt werden [31].

Die ProCOLD-Studie hat gezeigt, dass eine Antibiotikasteuerung mittels Procalcitonin auch bei Patienten mit eingeschränkter Lungenreserve möglich ist, d. h. mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis. Bei diesen oft multimorbiden Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion ist insbesondere das mittel- und langzeitige Outcome wichtig. Dieses war bei gleicher Rezidivrate in beiden Gruppen innerhalb von 6 Monaten nicht durch die geringere Antibiotikagabe beeinflusst [15].

Der Hauptverbrauch von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen findet aber in der Hausarztpraxis statt. In einer weiteren Studie in dieser Behandlungssituation mit Einschluss von Patienten mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege konnten die Antibiotika aufgrund der Procalcitoninsteuerung sogar um 75% reduziert werden [13, 32]. Das war die erste „Non-inferiority“-Studie, welche als primäres Outcome die Patientensicherheit und nicht nur den Antibiotikaverbrauch untersucht hatte.

Unser Konzept konnte für Infektionen auf der Intensivstation von einer Genfer Arbeitsgruppe in der „ProSEP“-Studie überzeugend bestätigt werden [33], indem dort die mittlere Antibiotikadauer von 10 auf 6 Tage reduziert wurde. Wahrscheinlich dank der gewonnenen Sicherheit konnten die Patienten auch einen Tag früher von der Intensivstation entlassen werden, was sozioökonomisch interessant ist.

Die verschiedenen Studien mit den entsprechenden Resultaten sind in Abbildung 4 zusammengefasst. Zur Zeit läuft die Auswertung einer multizentrischen Studie

mit über 1350 Patienten über die Procalcitonin-gesteuerte Antibiotikatherapie und Dauer in verschiedenen Spitälern der Schweiz [14], in der auch wichtige prognostische Faktoren und andere Biomarker evaluiert werden.

Procalcitonin als diagnostischer Marker bei anderen Infektionen

Wie auch bei Atemwegsinfekten helfen die üblichen laboratoriumsdiagnostischen Infektionsmarker sowie die klinische Untersuchung bei der Erkennung einer bakteriellen Genese bei Infektionen anderer Organsysteme nur beschränkt weiter. Eine positive Blutkultur mit einem typischen Keim ist zwar sehr spezifisch, hat aber eine zu niedrige Sensitivität und die Resultate stehen oft erst nach zwei bis drei Tagen zur Verfügung.

Eine bessere diagnostische Zuverlässigkeit für Procalcitonin wurde bereits bei verschiedenen anderen Infektionen gezeigt. Dabei ist Procalcitonin zuverlässiger als andere Infektionsmarker in der Unterscheidung viraler und bakterieller Meningitis sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [34, 35]. Andere Marker wie Glukose, Proteine oder Zellzahl im Liquor sowie auch C-reaktives Protein, zeigten dabei eine größere Überlappung und waren weniger zuverlässig. In einer nicht randomisierten Pilotstudie konnte Procalcitonin erfolgreich zur Antibiotikasteuerung eingesetzt werden [36].

Bei der Diagnose einer Pankreatitis wurde gezeigt, dass Procalcitonin bei Patienten mit ödematöser oder toxischer Pankreatitis relativ tief bleibt, während Patienten mit infektiöser Pankreatitis sehr hohe Werte haben [37]. Das könnte insbesondere hilfreich für das Monitoring von Patienten sein, bei welchen eine sekundäre Infek-

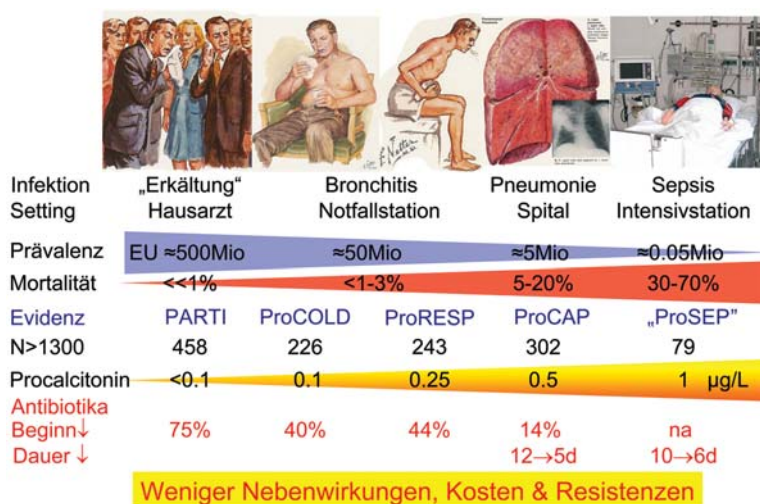


Abbildung 4 Zusammenfassung der fünf publizierten randomisierten Interventionsstudien zur Procalcitonin-gesteuerten Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen und bei Sepsis.

Es sind jeweils die Diagnose, die Studie, das Setting, die Patientenzahl und als Hauptresultat das Ausmaß der Antibiotikareduktion angegeben.

tion des initialen Herdes eine operative Intervention erfordert. Zur Beantwortung dieser Frage sind weitere Studien notwendig.

Procalcitonin bei Pyelonephritis ist hilfreich als Marker für den Schweregrad der Erkrankung [38]. Das wurde insbesondere bei Kindern untersucht, wo die Procalcitoninkonzentrationen im Gegensatz zum C-reaktiven Protein, Interleukin-6 oder anderen Markern mit dem Schweregrad der Pyelonephritis und insbesondere mit renalen Vernarbungen korrelierten [39].

Auch die Diagnose einer Endokarditis kann eine klinische Herausforderung darstellen, insbesondere wegen der Variabilität der Präsentation. Dabei konnte zum Beispiel die Echokardiographie nur 43 von 500 konsekutiven Patienten mit infektiöser Endokarditis belegen [40]. In einer Studie war Procalcitonin der einzige signifikante unabhängige Prädiktor für eine akute infektiöse Endokarditis, im Gegensatz zu anderen Infektionsmarkern. Die diagnostische Zuverlässigkeit von Procalcitonin war dabei vergleichbar mit dem B-type natriuretischen Peptid für die Diagnose einer Herzinsuffizienz [41]. Allerdings steigen Procalcitoninkonzentrationen bei subakuter „Lenta“-Endokarditis oft nur sehr gering an, weshalb hier Vorsicht geboten ist.

Procalcitonin scheint auch besser zwischen bakterieller Arthritis und Gicht oder rheumatoider Arthritis unterscheiden zu können [42]. Eine neuere Observationsstudie fand eine sehr hohe diagnostische Zuverlässigkeit von Procalcitonin in der Differenzialdiagnose einer bakteriellen Arthritis gegenüber nicht bakterieller Aetiologie [43]. Ein Cut-off von 0,1 µg/L hatte die beste diagnostische Zuverlässigkeit, was bedeutet, dass auch in dieser Situation die Procalcitoninanalyse mit einem hochsensitiven Assay erfolgen muss. Lediglich eine Studie hat bisher den diagnostischen Wert von Procalcitonin bei Osteomyelitis untersucht. Dabei waren die Procalcitoninkonzentrationen nur bei etwas über der Hälfte der Patienten erhöht, allerdings gemessen mit einem semi-quantitativen Assay [44]. Die Resultate dieser Studie sind deshalb fraglich repräsentativ, insbesondere da bei einer Osteomyelitis eher moderat ansteigende Procalcitoninkonzentrationen zu erwarten sind und diese Fragestellung in weiteren Studien mit einem sensitiveren Assay untersucht werden sollte.

Eine Studie hat den Nutzen von Procalcitonin zur Unterscheidung von Patienten mit Fieber und infektiösem Wachstum von typischen Hautkeimen (Koagulase-negative Staphylokokken) von einfacher Kontamination des Blutes untersucht [10]. Procalcitonin, erneut mit einem hochsensitiven Assay gemessen, konnte Patienten mit echter Sepsis und solche mit Kontamination der Kulturen gut unterscheiden. Interessanterweise waren die Procalcitoninkonzentrationen bei den septischen Patienten bereits vor der klinischen Manifestation von Fieber erhöht, was wahrscheinlich durch die Kolonisation der Venenkatheter mit virulenten Keimen erklärt werden kann, die anschließend zu einer klinisch manifesten Infektion führt.

In der Gynäkologie und Geburtshilfe gibt es Daten zu Procalcitonin bei vorzeitigem Blasensprung. Procalcitonin war dabei im Blut der Mutter bei vorzeitigem Blasensprung erhöht im Vergleich zu Frauen mit gleicher Gestationswoche ohne vorzeitigem Blasensprung, allerdings mit großer Überlappung [45]. Die Ätiologie des vorzeitigen Blasensprungs kann aber sehr unterschiedlich sein und ist nicht immer infektiöser Natur, was die große Variabilität der Daten erklären kann. Zur Vorhersage einer konnatalen Infektion oder einer Chorioamnionitis hatten sowohl Procalcitonin als auch C-reaktives Protein eine schlechte Aussagekraft [45]. Allerdings wurde auch in dieser Studie ein unsensitiver Test angewandt, was die Aussagekraft der Studie einschränkt.

Interessanterweise ist Procalcitonin in der Muttermilch vorhanden. Das scheint somit der einzige Ort zu sein, wo Procalcitonin bei gesunden Frauen, ohne den Trigger eines Infektes, gebildet wird. Die Werte steigen postpartal an, mit einem Maximum am zweiten Tag und fallen dann wieder ab. Über den biologischen Grund dafür kann man derzeit nur spekulieren. Procalcitonin mit seinen proinflammatorischen Eigenschaften könnte eine Rolle spielen in der Aktivierung des Immunsystems des Neugeborenen [46]. Bei einer Patientin, die eine Mastitis entwickelte, stiegen die Werte nach initialem Abfall am sechsten Tag postpartum erneut an [46]. Bei Neugeborenen steigen die Procalcitoninkonzentrationen physiologischerweise stark an, was möglicherweise mit der bakteriellen Besiedelung des initial sterilen Darms des Neugeborenen nach der Geburt zusammenhängt. Bei einer Neugeborenenensepsis steigen die Werte allerdings noch viel stärker an, so dass nach entsprechender Anpassung des Cut-off-Wertes Procalcitonin ein guter Marker für die Diagnose der Neugeborenenensepsis bleibt [47, 48].

Kürzlich untersuchte eine Studie, ob Procalcitonin oder C-reaktives Protein die Unterscheidung eines nicht infizierten von einem infizierten diabetischen Fuß erleichtern können. Dabei hatte die Kombination von C-reaktivem Protein und Procalcitonin die höchste diagnostische Zuverlässigkeit. Allerdings wurde als Goldstandard die klinische Feststellung der Infektion verwendet, was wie in jeder Observationsstudie ein Problem darstellt [49].

Bei anderen Infektionen wie dem einfachen Harnwegsinfekt, Divertikulitis, Adnexitis, Appendizitis und vielen anderen Infektionen liegen bisher keine Daten zur diagnostischen Aussagekraft von Procalcitonin vor.

Procalcitonin als prognostischer Marker bei Infektionen

Bei Pneumonien ist die Prognose des Patienten sehr wichtig, um rechtzeitig entscheiden zu können, wo und wie intensiv der Patient behandelt werden soll. Üblicherweise wird der Schweregrad einer Pneumonie nach dem Pneumonia-Severity-Index (PSI) in 5 Risikoklassen eingeteilt, mit zunehmender Mortalität von Klasse 1 bis

Klasse 5 [50]. Procalcitonin ist in der prognostischen Aussagekraft anderen Markern wie dem C-reaktiven Protein oder der Leukozytenzahl überlegen. Weder C-reaktives Protein noch die Leukozyten können zwischen einer Klasse-1-Pneumonie und einer Klasse 5 Pneumonie unterscheiden. Obwohl die Procalcitoninkonzentration, gemessen zu Beginn der Erkrankung, mit zunehmendem Schweregrad der Pneumonie ansteigen, weisen die Werte nach unserer Erfahrung eine deutliche Überlappung auf [23], wobei Patienten mit einem initialen PCT-Wert unter 0,1–0,25 µg/L eine sehr gute Prognose aufweisen. Der Verlauf von Procalcitonin hat eine bessere prognostische Aussagekraft, mit schlechter Prognose bei Anstieg oder fehlendem Abfall und guter Prognose bei schnell abfallenden Werten [24, 51]. Auch bei VAP ist der Verlauf von Procalcitonin prognostisch aussagekräftig, das im Gegensatz zu seiner oben erläuterten eingeschränkten diagnostischen Zuverlässigkeit. Eine Procalcitoninkonzentration von > 0,5 µg/L am siebten Tag hatte eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 88%, um ein schlechtes Outcome vorherzusagen [52].

Bei Patienten mit COPD Exazerbationen war eine Procalcitoninkonzentration von > 0,25 µg/mL zwar prädiktiv für einen längeren stationären Aufenthalt und eine Verlegung in eine Intensivstation, jedoch nicht prognostisch aussagekräftig in Bezug auf den Zeitpunkt weiterer Exazerbationen und das Langzeit-Outcome [53].

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit Procalcitonin

Wie alle diagnostischen Marker kann auch Procalcitonin falsch positiv oder falsch negativ sein [54].

Tabelle 1 Procalcitonin Stolpersteine.

Gründe für „falsch“ hohe PCT-Konzentrationen (hohe Werte, obwohl kein offensichtlicher bakterieller Infekt vorliegt):

- physiologisch während erster Phase von Neugeborenen
- ARDS (acute respiratory distress syndrome)
- Malaria
- systemische Pilzinfektionen (sehr variable Daten)
- schweres Trauma
- nach größeren Operationen [57]
- schwere Verbrennungen oder Hitzschlag
- Pneumonitis
- calcitoninproduzierende Tumoren (wie medulläres Schilddrüsenkarzinom, Karzinoid, Kleinzellkarzinom der Lunge mit paraneoplastischer Hormonproduktion)
- „Zytokin“-Sturm, wie z.B. bei Verabreichung von mono- oder polyklonalem Antithymocytenglobulin in der Behandlung von Abstoßungsreaktionen oder beim familiären Mittelmeerfieber [6, 8]

Gründe für „falsch“ tiefe PCT-Konzentrationen bei Gebrauch eines insensitiven Assays (niedrige Konzentrationen, obwohl ein bakterieller Infekt vorliegt):

- sehr früh im Verlauf einer Infektion [11]
- streng lokalisierte Infektion (z.B. Abszess)
- subakute Endokarditis

Die Hauptgründe für falsch hohe oder falsch tiefe Procalcitoninkonzentrationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Falsch hohe Procalcitoninkonzentrationen können unter anderem bei Calcitonin-produzierenden Tumoren vorkommen, wie z.B. dem medullären Schilddrüsenkarzinom oder kleinzelligem Lungenkarzinom, Malaria, bei Neugeborenen unmittelbar postpartal oder vorübergehend nach schweren Operationen, Entzündungen, Traumen oder Verbrennungen. Es wird auch spekuliert, dass in letzteren Situationen die Procalcitoninkonzentrationen nicht „falsch“ hoch sind, sondern in der Tat eine bakterielle Infektion anzeigen, verursacht durch die omnipräsente und virulente Darmflora, welche durch eine intestinale Mangelperfusion durch die Darmwand transloziert wird und somit einen frühen Hinweis auf eine sich entwickelnde bakterielle Komplikation darstellt [55, 56]. Insbesondere bei postoperativ hohen Procalcitoninkonzentrationen bleibt der Verlauf aussagekräftig. Bei komplikationslosem postoperativem Verlauf fallen die Procalcitoninkonzentrationen am zweiten bis dritten postoperativen Tag schnell ab, persistent hohe Werte sprechen für das Vorliegen eines Infektes [57]. Wie erwähnt muss bei Neugeborenen für die Diagnose einer Sepsis der Cut-off angepasst werden.

Gründe für falsch tiefe Procalcitoninkonzentrationen sind insbesondere streng lokalisierte Infektionen, wie zum Beispiel ein Abszess oder ein Lungenempyem, was mit der geringen von der Infektion betroffenen Gewebemasse erklärt wird. Zudem können Procalcitoninkonzentrationen früh (< 6 Stunden) im Verlauf eines Infektes tief sein. Deshalb ist bei klinischem Verdacht auf einen bakteriellen Infekt und tiefen Procalcitoninbefunden, eine erneute Messung innerhalb der nächsten 6 bis 24 Stunden wichtig, um einen eventuell verspäteten Anstieg nicht zu verpassen.

Wie jeder diagnostische Test muss selbstverständlich auch Procalcitonin immer im klinischen Kontext, zusammen mit ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung interpretiert werden.

Literatur

1. Becker KL, Nylan ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;(4):1512–25.
2. Becker KL, Müller B, Nylan ES, Cohen R, Silvia OL, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia (USA): J.B. Lippincott Co, 2001:520–31.
3. Hirsch PF, Lester GE, Talmage RV. Calcitonin, an enigmatic hormone: does it have a function? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001;1:299–305.
4. Habener JF, Schiller AL. Pathogenesis of renal osteodystrophy – a role for calcitonin? *N Engl J Med* 1977;296:1112–4.
5. Müller B, White JC, Nylan ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in mul-

- multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396–404.
6. Linscheid P, Seboek D, Nysten ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144:5578–84.
 7. Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.
 8. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;32:1715–21.
 9. Snider RH Jr, Nysten ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997;45:552–60.
 10. Schütz P, Müller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection* 2007;35:352–5.
 11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7.
 12. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
 13. Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Periat P, et al. 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.
 14. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2007;7:102.
 15. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9–19.
 16. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002;323:17–29.
 17. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3296–301.
 18. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestlin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:989–95.
 19. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515–8.
 20. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331–3.
 21. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioleri R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607–13.
 22. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:679–87.
 23. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
 24. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396–402.
 25. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
 26. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996–2003.
 27. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.
 28. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:34–41.
 29. Müller B, Christ-Crain M, Schuetz P. Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis* 2007;7:498–9; author reply 502–3.
 30. File TM Jr, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003;36:396–8.
 31. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Huber P, Leuppi J, Müller C, et al. Procalcitonin guidance significantly reduces antibiotic duration in community-acquired pneumonia. 45th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Washington DC, 2005.
 32. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbauer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory infections in primary care. *Arch Int Med* 2008; in press.
 33. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498–505.
 34. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240–2.
 35. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1313–6.
 36. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. [Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak]. *Arch Pediatr* 2002;9:358–64.
 37. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832–40.
 38. Tullus K, Fituri O, Linne T, Escobar-Billing R, Wikstad I, Karlsson A, et al. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy.

- graphy in the acute phase and at 1-year follow-up. *Pediatr Radiol* 1994;24:513–5.
39. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998;102:1422–5.
 40. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003;89:273–5.
 41. Mueller C, Buser P. B-type natriuretic peptide (BNP): can it improve our management of patients with congestive heart failure? *Swiss Med Wkly* 2002;132:618–22.
 42. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puechal X, Saraux A, Liote F, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:303–10.
 43. Hügle T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:453–6.
 44. Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, Sakran W. Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:828–32.
 45. Torbe A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm* 2007;2007:35782.
 46. Struck J, de Almeida P, Bergmann A, Morgenthaler NG. High concentrations of procalcitonin but not mature calcitonin in normal human milk. *Horm Metab Res* 2002;34:460–5.
 47. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664–72.
 48. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:620–30.
 49. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia* 2008;51:347–52.
 50. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
 51. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596–602.
 52. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48–53.
 53. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:1058–67.
 54. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451–60.
 55. Molter GP, Soltesz S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitoninplasmakonzentration und systemische inflammatorische Antwort nach verschiedenen operativen Eingriffen. *Anaesthesist* 2003;52:210–7.
 56. Lendemans S, Kreuzfelder E, Waydhas C, Nast-Kolb D, Flohe S. Verlauf und prognostische Bedeutung immunologischer Funktionsparameter nach schwerem Trauma. *Der Unfallchirurg* 2004;107:203–10.
 57. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680–4.