

HARDY-THORSTEN PANKNIN, MATTHIAS TRAUTMANN, BERND REITH

Neue klinische Studien zu Procalcitonin: ANTIBIOTIKATHERAPIE WIRKSAMER STEUERN

HINTERGRUND

Antibiotika gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln auf Intensivstationen. In anderen Ländern wird der Antibiotikaeinsatz durch klinische Mikrobiologen oder Infektiologen, die beratend auf der Station zur Verfügung stehen, gemeinsam mit dem Intensivmediziner gesteuert. In Deutschland stehen Berater mit entsprechender Expertise meist nicht vor Ort zur Verfügung. Folge ist, dass Antibiotika vielfach zu häufig, zu lange und gelegentlich auch ohne Indikation verordnet werden. Bei unklaren febrilen Zuständen, die auf Breitbandantibiotika nicht ansprechen, werden zudem nicht selten „empirisch“ Antimykotika eingesetzt, auch wenn ein Pilznachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien nicht gelang.

Eine Möglichkeit, die Indikation für eine Antibiotikatherapie besser einzugrenzen und den Zeitpunkt, wann eine Antibiotikatherapie wieder beendet werden kann, präziser zu definieren, bietet der Labormarker Procalcitonin (PCT). Die regelmäßige PCT-Bestimmung wird auch in Zukunft ärztliche Kompetenz nicht ersetzen, kann jedoch zu einem bewussteren Umgang mit Antibiotika im Krankenhaus beitragen. Möglich wird dies durch die Verfügbarkeit hochsensitiver PCT-Assays auf diversen Routinelaborsystemen, die eine schnelle Bereitstellung präziser PCT-Ergebnisse rund um die Uhr gewährleisten.

PROCALCITONIN (PCT): VORTEIL GEGENÜBER BESTIMMUNG ANDERER ZYTOKINE

Procalcitonin, abgekürzt PCT, ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von ca. 13 kDa. PCT ist ein Präkursor-Peptid des von den C-Zellen der Schilddrüsen gebildeten Hormons Calcitonin, das eine Rolle in der

hormonellen Steuerung des Kalziumstoffwechsels spielt. Das Prohormon wird dabei sehr schnell prozessiert und ist daher bei Gesunden in der Zirkulation nur in äußerst geringen Mengen nachzuweisen.

Bei systemischen bakteriellen Infektionen wird das PCT Molekül im menschlichen Körper auch in nahezu allen parenchymatösen Zellen und peripheren mononukleären Zellen gebildet und in die Blutbahn abgegeben. Die Induktion von PCT wird dabei durch bakterielle Toxine und Membranbestandteile, z. B. bakterielles Lipopolysaccharid, getriggert. Daneben stimulieren Zytokine (IL-1 β , TNF α , IL-6), die unter dem Einfluss einer bakteriellen Infektion freigesetzt werden, die Bildung von PCT. Das bei Virusinfektionen typischerweise freigesetzte Interferon- γ hemmt dagegen die PCT-Produktion. Bei entsprechender Klinik sprechen daher hohe PCT-Werte eher für eine bakterielle, niedrige für eine virale (evtl. auch pilzbedingte) Infektion. Als klinische Routinemethode für die Diagnose systemischer bakterieller Infektionen ist PCT in der Intensivmedizin inzwischen aufgrund seiner hohen Spezifität für bakterielle Infektionen, der schnellen Induktion nach einem bakteriellen Stimulus, sowie der Korrelation zum klinischen Verlauf breit etabliert.

Neue klinische Studien bestätigen diesen hohen Stellenwert des PCT für die Diagnose und das Monitoring von systemischen bakteriellen Infektionen. In dieser Übersicht soll auf 3 dieser klinischen Anwendungen, die in kürzlich publizierten Studien untersucht wurden, eingegangen werden:

- **Diagnose einer systemischen bakteriellen Infektion bei spezifischen Gruppen von Risikopatienten auf der Intensivstation:**

- bei chirurgischen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Pilzinfektion: In einer Studie von Martini et al. (4) konnte gezeigt werden, dass chirurgische Patienten mit einer bakteriell bedingten Sepsis deutlich höhere PCT-Werte hatten als solche mit

einer durch Pilzinfektion induzierten Sepsis; PCT-Werte $<1\text{ ng/ml}$ waren bei diesen Risikopatienten mit einer Pilzsepsis assoziiert.

- bei lang liegenden Intensivpatienten: Eine Observationsstudie aus Griechenland (5) belegt den Wert des PCT für die Erkennung und Prognoseabschätzung von Patienten mit bakteriellen Infektionen und deren Differenzierung zu anderen lang liegenden febrilen Intensivpatienten.
- **Steuerung der Dauer der Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten:** Eine aktuelle multizentrische Studie aus Frankreich belegt, dass das PCT-Monitoring auch bei septischen Intensivpatienten hilfreich ist, den Therapieerfolg zu bewerten und eine Entscheidung zum Absetzen der Antibiotika zu treffen (1). Hier wurden vor allem internistische Intensivpatienten untersucht. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt aber auch eine deutsche Studie, die auf einer chirurgischen Intensivstation durchgeführt wurde (3). Die Verwendung des Markers könnte damit in Zukunft zu einem gezielteren Einsatz von Antibiotika und damit zur Reduktion des Antibiotikaverbrauchs beitragen. dies sollte sich langfristig günstig auf die Resistenzsituation auswirken.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Studien sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

DIE PRORATA-STUDIE: EINSATZ VON PCT ZUR STEUERUNG DER ANTIBIOTIKATHERAPIE AUF DER INTENSIVSTATION

Die Anfang 2010 publizierte PRORATA-Studie von Dr. Lila Bouadma und Mitarbeitern belegt die Brauchbarkeit des PCT als Steuerungsinstrument für die klinische Antibiotikatherapie auch für Intensivpatienten [1]. Das Kürzel PRORATA bedeutet „**P**rocalcitonin to **r**educe antibiotic treatments in **a**cutely ill patients“. Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, offene Vergleichsstudie angelegt. Studienzeitraum war 1 Jahr (Juni 2007 bis Mai 2008), Studienort waren 8 französische Intensivstationen mit insgesamt 140 Betten in Paris, Créteil, Grenoble und Rouen. Im Einzelnen handelte es sich um 5 medizinische und 2 chirurgische Intensivstationen von Universitätskliniken und akademischen Lehrkrankenhäusern sowie eine gemischte Intensivstation eines allgemeinen Krankenhauses. Die Fragestellung war, ob die Steuerung

der antibiotischen Therapie auf der Basis des PCT-Meßwertes den Antibiotikaverbrauch verringert, ohne den klinischen Verlauf der Patienten zu beeinträchtigen.

Einziges Einschlußkriterium der Studie war der klinische Verdacht auf eine akute bakterielle Infektion. Es konnte sich sowohl um Patienten handeln, die wegen des Verdachts einer solchen Infektion von außen auf die Intensivstation aufgenommen wurden, als auch um Patienten, die während ihres Intensivaufenthaltes Infektionssymptome entwickelten, also eine nosokomiale Infektion hatten. Eine Antibiotikatherapie durfte noch nicht oder allenfalls kurz (bis 24 Stunden) vor der Aufnahme bzw. nach dem festgestellten Infektionsverdacht begonnen worden sein. Ausschlusskriterien waren ein Alter < 18 Jahre, bekannte Schwangerschaft, Knochenmarksuppression mit Neutropenie, Infektionen mit Notwendigkeit einer antibiotischen Langzeittherapie (z. B. Endokarditis) oder Infektionen mit sehr schlechter Überlebensprognose. Letztere wurde definiert durch einen SAPS-II-Score (**S**implified **A**cute **P**hysiology **S**core) von ≥ 65 Punkten.

Die Patienten wurden nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses randomisiert und die Gruppenzuteilung gegenüber dem Behandler offen gelegt. In der PCT-Gruppe wurde sofort das PCT bestimmt und anhand des gemessenen Wertes eine Antibiotikatherapie favorisiert oder nicht favorisiert. PCT wurde mit dem hoch sensitiven Kryptor-Test der Fa. Brahms bestimmt.

Bei PCT-Werten $>0,25\text{ ng/ml}$ wurde eine Antibiotikatherapie favorisiert, bei Werten $>0,5\text{ ng/ml}$ wurde sie sehr stark angeraten. Bei Patienten, die auf der Basis dieser Grenzwerte keine Antibiotikatherapie erhielten, wurde die PCT-Bestimmung wiederholt, um eine etwas verzögerte Ausschüttung des Markers noch zu erfassen. Patienten, die aufgrund eines auch bei mehrfacher Bestimmung unter $0,5\text{ ng/ml}$ bleibenden PCT-Wertes keine Antibiotika erhielten, wurden lediglich klinisch weiter verfolgt. Bei denjenigen Patienten, bei denen eine Antibiotikatherapie begonnen wurde, wurde die PCT-Bestimmung täglich wiederholt. Der Messwert wurde in die klinische Verlaufsbeurteilung integriert. War der Wert auf $<0,5\text{ ng/ml}$ abgesunken oder betrug er nur noch weniger als 20 % des ursprünglichen Spitzenwertes, so wurde ein Absetzen des Antibiotikums durch das Studienprotokoll favorisiert. Die letzte Entscheidung über die Beendigung oder Fortführung der Antibiotikatherapie traf der behandelnde Intensivmediziner in der Gesamtschau aller

verfügbaren Daten. In der Kontrollgruppe wurde die Antibiotikatherapie ausschließlich klinisch unter Berücksichtigung von publizierten Leitlinien zur Therapiedauer gesteuert.

Im Ergebnis konnten 307 Patienten in der PCT-Gruppe und 314 Patienten in der Kontrollgruppe ausgewertet werden. Es handelte sich in 90 % der Fälle um internistische Fälle, nur 10 % der Patienten hatte eine chirurgische Diagnose. Das mittlere Alter der Patienten lag bei ca. 62 Jahren, zwei Drittel waren männlich. Bei 17 % (PCT-Gruppe) bzw. 18 % (Kontrollgruppe) der Patienten war ein septischer Schock der Aufnahmegrund. 37 % bzw. 40 % der Patienten hatten eine akute respiratorische Insuffizienz, 7 bzw. 6 % ein Multiorganversagen. Der Infektionsfokus war bei 71 % bzw. 74 % der Patienten eine schwere Pneumonie, die restlichen Infektionen betrafen die Harnwege, die Haut und Weichteile, den Bauchraum und andere Lokalisationen.

Der klinische Verlauf in den beiden Gruppen ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Primäre Endpunkte waren die 28- und 60-Tage-Mortalität sowie die Anzahl der Tage ohne Antibiotika. Die Mortalität unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant, wohl aber war die Zeitdauer der Antibiotika-Anwendung in der PCT-Gruppe um 2,7 Tage verkürzt. Dieses hoch signifikante Ergebnis blieb auch erhalten, wenn die Antibiotika-Anwendung als Exposition pro 1000 Liegetage ausgedrückt wurde. Insgesamt konnte die Zahl der Tage unter Antibiotika von 812 Tage auf 653 Tage reduziert werden, dies entsprach einer Reduktion von 19,6 %. Ein Einfluss auf die Isolierungshäufigkeit resistenter Krankenhauskeime ließ sich nicht darstellen. Abbildung 1 zeigt, dass die Entscheidung zum Absetzen der Antibiotika in der PCT-Gruppe im Mittel deutlich früher getroffen wurde.

| Endpunkt | PCT-Gruppe | Kontrollgruppe | p-Wert |
|--|-------------------|--------------------|---------|
| Anzahl auswertbare Patienten | 307 | 314 | - |
| 28-Tage-Mortalität, n (%) | 65 (21,2) | 64 (20,4) | n.s. |
| 60-Tage-Mortalität, n (%) | 92 (30,0) | 82 (26,1) | n.s. |
| Tage ohne Antibiotika ± SD | 14,3 ± 9,1 | 11,6 ± 8,2 | <0,0001 |
| Tage mit Antibiotika pro 1000 Patientenliegetage | 653 | 812 | <0,0001 |
| Antibiotikage bei Diagnose ambulant erworbene Pneumonie ± SD | 5,5 ± 4,0 (n= 79) | 10,5 ± 6,4 (n=101) | <0,0001 |
| Antibiotikage bei Diagnose Beatmungspneumonie ± SD | 7,3 ± 5,3 (n=75) | 9,4 ± 5,7 (n=66) | 0,021 |
| Antibiotikage bei Diagnose intraabdominelle Infektion ± SD | 8,1 ± 7,7 (n=14) | 10,8 ± 6,7 (n=20) | 0,29 |
| Antibiotikage bei Infektion mit positiver Blutkultur ± SD | 9,8 ± 7,7 (n=55) | 12,8 ± 8,1 (n=53) | 0,06 |

TABELLE 1:
Klinischer Verlauf bei 621 Intensivpatienten mit und ohne Steuerung der Antibiotikatherapie mittels PCT (nach [1])

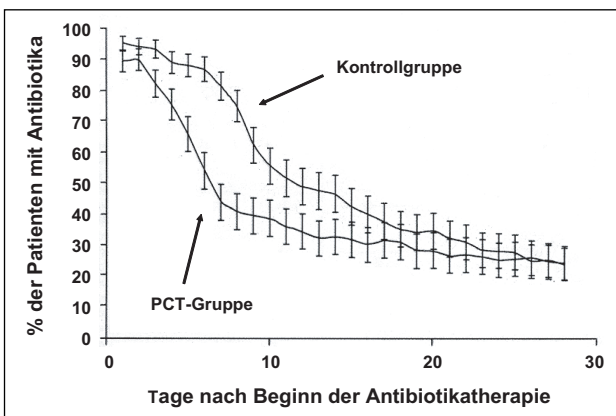


ABBILDUNG 1:
Anwendungsdauer von Antibiotika in der PRORATA-Studie. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach Beginn der Antibiotikatherapie an den nachfolgenden Tagen noch Antibiotika erhielten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bei Anwendung eines linearen Modelltests für wiederholte Messungen hoch signifikant ($p=0,0001$). Nach [1]

In der Diskussion werten die Autoren ihre Studie als Beleg für die klinische Anwendungsmöglichkeit des PCT als zusätzliche Entscheidungshilfe zum An- bzw. Absetzen von Antibiotika. Selbstverständlich müssen hierzu alle anderen klinischen Indikatoren in die Beurteilung eingehen. Obwohl ein Einfluss auf die Erregerresistenz in der Studiensituation nicht gezeigt werden konnte, spricht aus Sicht der Autoren vieles dafür, dass bei langfristiger Implementierung eines solchen Vorgehens vermutlich doch ein günstiger Einfluss auf die Resistenzraten zu erwarten wäre. Die Autoren weisen außerdem darauf hin, dass in der Studie keine Screening-Abstriche (z. B. Rachen- oder Stuhl-Abstriche) vorgesehen waren, die es möglicherweise erlaubt hätten, resistente Erreger bereits im Vorfeld einer Infektion zu detektieren.

Die PRORATA-Studie fand in der Fachliteratur große Resonanz. Ein Kommentar von Dr. Philipp Schuetz von der Harvard School of Public Health, publiziert gemeinsam mit schweizerischen Autoren, unterstrich die Bedeutung der Ergebnisse angesichts des zunehmenden ökonomischen Drucks auf Krankenhäuser und Intensivstationen [2]. Die tägliche Bestimmung des PCT mit dem sensitiven Assay kann aus Sicht dieser Autoren dazu beitragen, die Antibiotikakosten zu reduzieren, Nebenwirkungen durch Antibiotika zu minimieren und die Resistenzsituation einer Intensivstation auf längere Sicht günstig zu beeinflussen. Die Autoren unterstreichen jedoch, dass ein PCT-Wert weder die klinische Einschätzung ersetzen noch die Sorgfalt bei der Erhebung aller diagnostischen Daten (mikrobiologische Diagnostik, Ultraschall-, Röntgenbefunde) beeinträchtigen dürfe.

DIE STUDIE VON HOCHREITER ET AL.

Während die PRORATA-Studie überwiegend internistische Patienten evaluierte, untersuchten Hochreiter und Mitarbeiter die gleiche Fragestellung an chirurgischen Intensivpatienten. Die Autoren führten ihre Studie zwischen Januar 2006 und März 2007 auf der operativen Intensivstation des Westküsten-Klinikums in Heide, Schleswig-Holstein, durch. Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen mindestens 2 Kriterien für das Vorliegen eines systemischen Inflammations-syndroms (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) vorlagen und bei denen der starke Verdacht auf eine bakterielle In-

fektion bestand bzw. diese bereits durch Kulturergebnisse bestätigt war. Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert. In beiden Gruppen wurde das PCT täglich mit dem LIA-Test der Fa. Brahms bestimmt. In Gruppe 1 (PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie) wurde die Weiterführung der initial begonnenen Therapie vom PCT-Wert abhängig gemacht. Bei PCT-Werten < 1 ng/ml oder einem Abfall bis auf $< 25-35$ % des Spitzenwertes wurde die Antibiotikatherapie beendet. Voraussetzung hierfür war, dass auch die klinische Infektionssymptomatik rückläufig war. In Gruppe 2 wurde die Antibiotikatherapie nach dem hausinternen Standard über 8 Tage durchgeführt.

Im Ergebnis erfüllten 110 Patienten die Einschlusskriterien, von denen 53 in Gruppe 1 und 57 in Gruppe 2 randomisiert wurden. Das mittlere Alter der Patienten, die Geschlechtsverteilung und der Schweregrad der Infektion, gemessen am SAPS-Score, waren in beiden Gruppen vergleichbar. Unter PCT-gesteuerter Therapie war die Anzahl der Behandlungstage auf der Intensivstation um durchschnittlich 2,2 Tage kürzer. Die Dauer der Antibiotikatherapie sank im Mittel um 2 Tage. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es durch die verkürzte Antibiotikatherapie nicht zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses kam, gemessen an der in beiden Gruppen identisch hohen Letalität (Tabelle 2) [3].

PCT ALS MARKER ZUR DIAGNOSE EINER SYSTEMISCHEN BAKTERIELLEN INFEKTION BEI CHIRURGISCHEN PATIENTEN MIT ERHÖHTEM RISIKO FÜR EINE PILZINFEKTION

Auf chirurgische Intensivpatienten bezieht sich auch eine weitere aktuelle Anwendungsmöglichkeit des PCT. Besonders bei abdominalchirurgischen Patienten, die auf der Intensivstation ein septisches Krankheitsbild entwickeln, stellt sich häufig die Frage, ob Pilze kausal an dem Krankheitsgeschehen beteiligt sind. Bei Erkrankungen an Ösophagus, Magen und Darm kommt es aufgrund von Störungen der Transportfunktion der Hohlorgane und herabgesetzter Schleimhautdurchblutung nicht selten zu einer Besiedlung mit Hefepilzen. Häufig handelt es sich um Pilze der Gattung *Candida* wie z. B. *Candida albicans* oder *Candida tropicalis*. Bei vielen chirurgischen Intensivpatienten ist eine *Candida*-Besiedlung im Ra-

| Variable | Gruppe 2: Therapie nach Standard | Gruppe 1: PCT-gesteuerte Therapie | p-Wert |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Anzahl Patienten | 53 | 57 | - |
| Mittleres Alter, Jahre ± SD | 60,6 ± 15,5 | 67,3 ± 14,4 | >0,05 |
| Männlich, n (%) | 29 (55) | 29 (51) | >0,05 |
| SAPS II-Score, Punkte ± SD | 40,5 ± 15,1 | 40,1 ± 17,1 | >0,05 |
| Dauer der Intensivaufenthaltes, Tage ± SD | 17,7 ± 10,1 | 15,5 ± 12,5 | 0,046 |
| Letalität, n (%) | 14 (26,4) | 15 (26,3) | >0,05 |
| Dauer der Antibiotikatherapie, Tage ± SD | 7,9 ± 0,5 | 5,9 ± 1,7 | <0,001 |

TABELLE 2:
Ergebnisse der Studie von Hochreiter et al. bei chirurgischen Intensivpatienten (modifiziert nach [3])

SAPS, Simplified Acute Physiology Score
SD, Standardabweichung

chen, Magensekret oder Stuhl nachweisbar. Erkrankt der Patient nach einem operativen Eingriff mit Fieber und anderen klinischen Sepsiszeichen, so ist oft nicht klar, ob diese Pilze kausal an der systemischen Infektion beteiligt sind oder nicht.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie evaluierte eine Arbeitsgruppe von Intensivmedizinern aus der chirurgischen Universitätsklinik von Verona, Italien, den Stellenwert des PCT für die Differentialdiagnose zwischen systemischer bakterieller und Pilzinfektion [4]. Eingeschlossen wurden alle Patienten > 18 Jahre, die zwischen Januar 2003 und Dezember 2005 auf die chirurgische Intensivstation aufgenommen wurden.

Weitere Einschlusskriterien waren:

- Klinische Zeichen eines septischen Krankheitsbildes (Fieber, Erhöhung entzündungsspezifischer Laborparameter, mit und ohne Zeichen einer Lokalinfektion)
- Dauer des Intensivaufenthaltes ≥ 48 h

- Einer oder mehrere Risikofaktoren für eine systemische Pilzinfektion

Als solche wurden definiert: parenterale Ernährung, Infusionstherapie über einen Tri-Lumen-Katheter, akutes Nierenversagen, vorgeschaltete Antibiotikatherapie mit mindestens 2 Substanzen seit der Krankenhausaufnahme, Candida-Kolonisation an mindestens 2 Körperstellen, Neutropenie (< 500 Neutrophile pro µl) oder Immunsuppression.

PCT wurde mit dem Chemilumineszenz-Analyzer der Fa. Byk Sangtec Diagnostika (Dietzenbach, Deutschland) bestimmt. Abbildung 2. zeigt, dass aufgrund der engen Einschlusskriterien letztlich nur 16 Patienten mit durch Blutkultur bewiesener bakterieller Sepsis, 17 Patienten mit Pilzsepsis, 13 Patienten ohne Erregernachweis und 2 Patienten mit gemischter Sepsis ausgewertet werden konnten.

Die weitere Diagnostik ergab, dass die Sepsis bei 67 % der Patienten ihren Ursprung im Bauchraum hatte, bei 27 % lag der Sepsis-

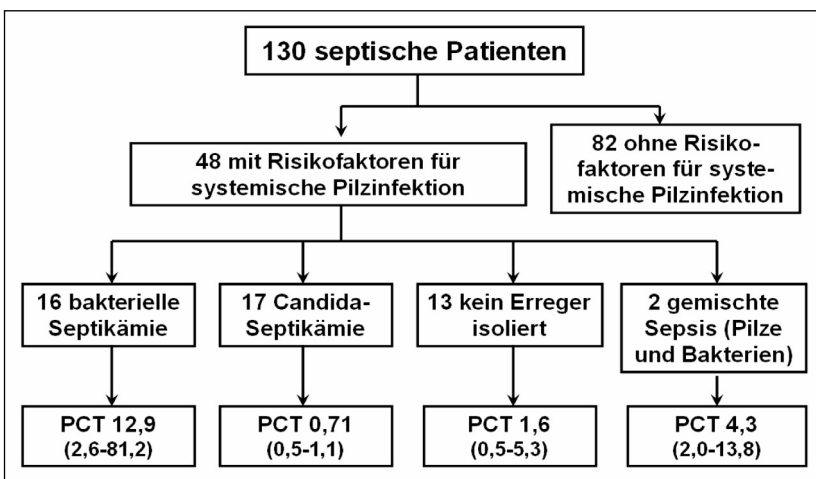


ABBILDUNG 2:
Studienablauf der Studie von Martini et al. (4). Die PCT-Werte (ng/ml) stellen den Median der Messwerte während der Sepsisepisode sowie in Klammern das mittlere 50% Quantil dar.

TABELLE 3:
Sepsismarker bei chirurgischen Intensivpatienten mit Risiko für eine Candidämie (nach [4])

| Variable | Bakterielle Septikämie | Pilzseptikämie | p-Wert |
|---------------------------|------------------------|------------------|--------|
| Anzahl Patienten | 16 | 17 | - |
| CRP (mg/dl) | 19,0 (11,5-31,6) | 9,4 (6,6-12,9) | 0,002 |
| PCT (ng/ml) | 12,9 (2,6-81,2) | 0,71 (0,5-1,1) | 0,001 |
| SOFA* Score | 8 (7-13) | 5 (3-8) | 0,010 |
| Leukozytenzahl (x 106/ml) | 14,3 (10,6-16,4) | 11,6 (8,4-15,7) | 0,336 |
| Körpertemperatur (°C) | 38,0 (37,0-38,4) | 37,8 (37,0-38,3) | 0,493 |

Die Zahlen in Klammern geben das mittlere 50 % Quantil an.
SOFA, Sequential Organ Failure Assessment Score

herd in der Haut oder den Weichteilen. Bei 4 % der Patienten war der Venenkatheter die Sepsisquelle. Tabelle 3 zeigt, dass sowohl der PCT- als auch der CRP-Wert bei Patienten mit bakterieller Sepsis deutlich höher waren. Das PCT zeigte jedoch die höhere Trennschärfe, da sich der 75 %-Vertrauensbereich der Werte zwischen den Gruppen der bakteriellen und Pilzseptikämie nicht überlappte. Bei den 2 Patienten mit gemischter bakterieller und Pilzsepsis lagen die PCT-Werte im Mittel bei 4,3 ng/ml (Streubereich 2,0-13,9 ng/ml) und damit deutlich höher als bei den Patienten mit monomikrobieller Pilzseptikämie (0,71 ng/ml, Streubereich 0,5-1,1 ng/ml) ($p=0,012$). Die Autoren zogen aus diesen Ergebnissen den Schluss, dass bei klinischen Sepsiszeichen und vorliegenden Risikofaktoren für eine Pilzseptikämie eine gute Differenzierung zwischen bakterieller und (reiner) Pilzsepsis möglich ist, wenn ein PCT-Wert von 1,0 ng/ml als Grenzwert zugrunde gelegt wird. Bei PCT-Werten größer 2,0 ng/ml, erhöhte sich die Sicherheit, dass eine bakteriellen Infektion der Ursache der systemischen Infektion ist. Diese Differenzierung war mit dem PCT wesentlich besser möglich als mit dem CRP oder der Leukozytenzahl (Tabelle 3).

PCT ALS MARKER ZUR DIAGNOSE EINER SYSTEMISCHEN BAKTERIELLEN INFektion BEI LANG LIEGENDEN INTENSIVPATIENTEN

Eine weitere aktuelle Arbeit betrachtet speziell den Wert des PCT für langliegende Intensivpatienten (> 10 Tage Liegedauer) [5]. Bei dieser Patientengruppe treten nosokomiale Infektionen in den Vordergrund, für die das PCT bislang noch nicht sehr ausgiebig evaluiert ist.

Die Fragestellung der Studie war, ob das PCT besser als andere Marker (Leukozytenzahl, CRP) für die Diagnose und die prognostische Einschätzung einer akuten bakteriellen Infektion bei lang liegenden Intensivpatienten geeignet ist.

Die Autoren von der Attikon Universitätsklinik in Athen schlossen in die Studie alle erwachsenen Patienten ein, die zwischen November 2007 und April 2008 auf die Intensivstation der Universitätsklinik aufgenommen wurden. Für die spätere Auswertung galten folgende Einschlusskriterien:

- Liegedauer auf der Intensivstation >10 Tage
- Aufnahme auf die Intensivstation ohne bestehende Infektion
- Entwicklung einer neuen Episode von SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) während der Intensivbehandlung.

Die Abklärung ob Infektionen die Ursache des SIRS (**systemic inflammatory response syndrome**) sind, erfolgte auf der Basis der klinischen und radiologischen Untersuchungsergebnisse, sowie aus den mikrobiologischen Probennahmen von infektionsverdächtigen Herden und den Ergebnissen der Blutkulturen.

Die Entwicklung der PCT-Werte wurde täglich ermittelt (KRYPTOR sensitive PCT, BRAHMS).

Im Ergebnis erfüllten während des halbjährigen Untersuchungszeitraums 50 Patienten die Einschlusskriterien. Für 27 dieser Patienten konnte eine Infektion bestätigt werden (16 x Beatmungspneumonie, 8 x Bakteriämie, 3 x abdominelle Infektion). PCT erkannte die mikrobiologisch bestätigten Infektionen leistungsfähiger als CRP oder WBC (Fläche unter der ROC Kurve 0.85 für PCT, WBC 0,68, CRP 0.65),

Für einen PCT Cut-off Wert von 1ng/ml war die Sensitivität 70%, die Spezifität 91%, LR+ 8,1, NPV 72%, PPV 90%.

Das Auftreten von Fieber bei gleichzeitigem Anstieg des PCT-Wertes auf mindestens das Doppelte im Vergleich zum Vortrag war signifikant mit einer nachgewiesenen Infektion assoziiert ($p > 0.001$) (OR 8,55; 2.4-31.1). Der PCT-Unterschied nach Auftreten des Fiebers war dabei zu jedem der 10 vorausgegangenen Tageswerte signifikant (Abb. 3). Damit kann PCT Patienten mit einer bakteriellen Sepsis von anderen chronisch kritisch kranken Patienten mit Fieber differenzieren. Der PCT-Verlauf war mit der Prognose der Patienten assoziiert: Die medianen PCT-Werte stiegen bei Nichtüberlebenden an, bei überlebenden Patienten war hingegen ein Abfall der Werte zu beobachten, was Ergebnisse anderer Studien bestätigt. Ein PCT-Wert $< 0.5\text{ng/ml}$ am Tag 3 nach Beginn des Fiebers war mit einem positiven Outcome assoziiert ($p < 0.01$).

SCHLUßFOLGERUNG

Insgesamt zeigen die Studien, dass

- 1) PCT auch zur Diagnose einer bakteriellen Infektion bei spezifischen Subgruppen von Intensivpatienten eingesetzt werden kann, wie z.B.
 - a. zur Differenzierung septischer Patienten von anderen febrilen lang liegenden Intensivpatienten und
 - b. Identifizierung von Patienten mit bakteriellen Infektionen innerhalb der Gruppe von abdominalchirurgischen Patienten mit hohem Risiko für Pilzinfektionen.
- 2) ein Therapiemonitoring mit PCT auch bei Intensivpatienten zur Bewertung des Therapieerfolgs und eine patientenindividuelle Entscheidung über eine Beendigung der Antibiotikatherapie eingesetzt werden kann, ohne Nachteile für das Outcome.

Für die praktische Anwendung sollte die Interpretation der PCT-Werte und die daraus abzuleitenden Entscheidungen immer im klinischen Kontext erfolgen. Dazu gehört auch die Berücksichtigung von Faktoren, die zu unspezifischen PCT-Anstiegen führen können bzw. die Interpretation von Situationen, die trotz vorliegender Infektion von zunächst niedrigen PCT-Werten gekennzeichnet sind. Aufgrund seiner Einsatzmöglichkeiten für die Sepsisdiagnose sowie Therapiemonitoring und -Steuerung hat PCT bereits heute eine

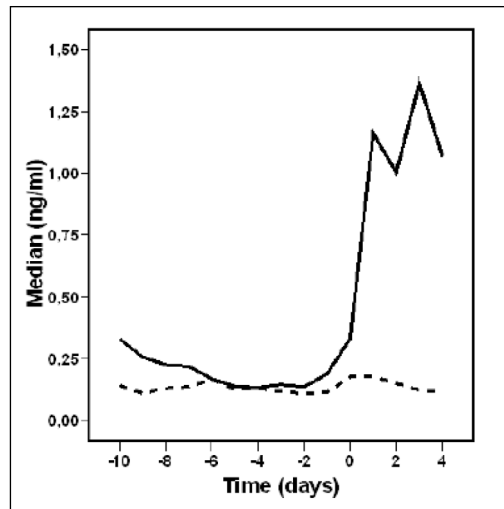


ABBILDUNG 3:
PCT values for patients with (constant line) and without (dotted line) proven infection before and after the onset of fever (DI).
PCT: Procalcitonin, DI: Day 1 (day of fever onset)

große Bedeutung in der klinischen Entscheidungsfindung, die sowohl infektionsdiagnostische Maßnahmen (Mikrobiologie, bildgebende Verfahren) als auch die therapeutische Intervention betrifft. Langfristig sollte PCT über den Einsatz bei der Steuerung der Antibiotikatherapie zur Verringerung des Resistenzdrucks beitragen und dazu, die Wirksamkeit der Standardantibiotika auf Intensivstationen zu erhalten. Dies ist besonders aufgrund der Tatsache, dass Fälle von Infektionen mit multiresistenten Keimen zunehmen und gleichzeitig sich auf dem Antibiotikasektor nur wenige Innovationen abzeichnen, ein ausserordentlich positiver Effekt. Obwohl exakte ökonomische Analysen zu PCT noch nicht vorliegen, ist zu vermuten, dass diese zusätzlichen Kosten durch Verringerung des Antibiotika- und Antimykotikaverbrauchs, sowie perspektivisch durch Einsparungen für die Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Keimen auch bei täglicher Bestimmung des PCT mindestens kompensiert werden. Zu der Einschätzung, dass die PCT-Bestimmung ökonomisch sinnvoll ist, gelangt auch die Autorengruppe der Harvard-Universität [2].

LITERATUR

1. Bouadma L et al. (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial). a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375: 463-474
2. Schuetz P et al. (2010) Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8: 575-587
3. Hochreiter M et al. (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive

- care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 13: R83
4. Martini A et al. (2010) Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect* 60: 425-430
 5. Tsangaris I et al. (2009) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infectious Diseases* 9: 213 (doi:10.1186/1471-2334-9-213)

HARDY-THORSTEN PANKNIN
Fachjournalismus Medizin und
Kongressmanagement
Badensche Str. 49
10715 Berlin
ht.panknin@berlin.de

PROF. DR. MED. MATTHIAS TRAUTMANN
Klinikum Stuttgart
Institut für Krankenhaushygiene
Zentrum für Klinische Pathologie, Pharmazie
und Hygiene (ZKPPH)
Standort Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

PROF. DR. MED. BERND REITH
Chefarzt der Klinik für Visceral- Kinder- und
Gefäßchirurgie
Klinikum Konstanz
Luisenstr. 7
78464 Konstanz