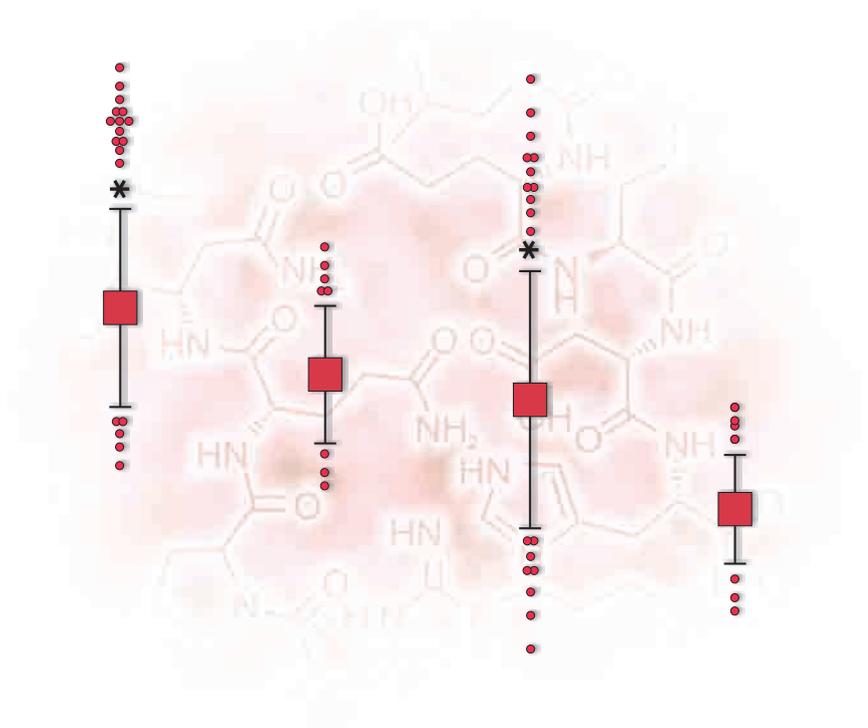


Procalcitonin – Biochemie und klinische Diagnostik

Priv.-Doz. Dr. Michael Meisner



Procalcitonin - Biochemie und klinische Diagnostik



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Michael Meisner
Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt
Industriestraße 40
01129 Dresden

Meisner, Michael:

Procalcitonin – Biochemie und klinische Diagnostik/Michael Meisner.-
1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2010
(UNI-MED SCIENCE)
ISBN 978-3-8374-5198-6

© 2010 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Procalcitonin (PCT) wird heute an vielen Krankenhäusern im Rahmen der klinisch-diagnostischen Routine bestimmt. Mehr als 10 Jahre praktische Erfahrung und mehr als 1500 Publikationen zu PCT erlauben eine umfassende Bewertung der diagnostischen Möglichkeiten und klinischen Anwendung dieser Messgröße.

PCT ist gegenwärtig zweifelsohne der beste "Sepsismarker", der klinisch relevante bakterielle Infektionen mit hoher Sensitivität und Spezifität erkennt – auch bei Patienten mit Störungen des Immunsystems, unter Chemotherapie oder Immunsuppression.

Neben differentialdiagnostischen Indikationen und Fragen, welche die Beurteilung des Schweregrades einer systemischen Entzündungsreaktion und die infektionsbedingte Prognose betreffen, werden zunehmend Informationen, die sich aus dem Verlauf von PCT ableiten, in therapeutische Entscheidungen mit einbezogen. Dies erlaubt auch die Beantwortung von Fragen zur Notwendigkeit, Wirksamkeit oder Dauer einer antibiotischen Behandlung.

Diese Entwicklung begründet sich sowohl auf die zunehmende Erfahrung mit seriellen PCT-Messungen als auch auf die prognostische Einschätzung des Therapieerfolgs mittels der PCT-Kinetik. Darüber hinaus konnte durch eine Reihe von Interventionsstudien belegt werden, dass ein Bewertungsalgorithmus, der PCT und dessen Verlauf in therapeutische Entscheidungen integriert, eine individuell an den Bedarf des Patienten angepasste Verschreibung von Antibiotika erleichtert. Die Frage, ob eine antibiotische Behandlung notwendig ist oder nicht und wann sie beendet werden kann, wird durch die Bestimmung von PCT auf eine rationellere Basis gestellt als bei konventioneller Vorgehensweise.

PCT-basierte Entscheidungen ermöglichen ein stringentes, individuell auf den Patienten abgestimmtes Behandlungskonzept, das täglich überprüft und in Einklang mit anderen klinischen Informationen gebracht werden muss. Dieses Konzept hat viele Facetten und es erfordert – um klinisch erfolgreich zu sein – eine Dokumentation des für die Antibiotika-Verschreibung oder die entsprechenden Interventionen ursächlichen oder vermuteten Fokus, die genaue Einschätzung der Art und des Risikos dieses Fokus (lokales und systemisches Risiko, Bewertung der klinischen Bedeutung, z.B. Besiedelung oder invasive Infektion), die Beachtung der immunologischen Reaktionsfähigkeit des Patienten sowie die Berücksichtigung der aktuellen mikrobiellen Isolate einschließlich ihrer Resistenzsituation. Die tägliche Kontrolle der Wirksamkeit der Behandlung und des Erfolgs einer Fokussanierung ist von besonderer Bedeutung, um rechtzeitig und individuell das Ende der Behandlung festzulegen.

Darüber hinaus ermöglicht PCT eine Risikoabschätzung für den Patienten. Sehr niedrige PCT-Werte sind ein Hinweis dafür, dass eine Gefährdung des Patienten durch systemische Komplikationen einer Infektion oder Sepsis eher unwahrscheinlich ist, während bei hohen oder ansteigenden Werten Letalitätsraten von über 20 % beschrieben wurden.

Das individuelle Risiko des Patienten ist eine Information, die dazu verwendet werden kann, den betroffenen Patienten rasch und gezielt den zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten oder Überwachungsplätzen zuzuführen. Patienten mit geringem Risiko können dagegen in weniger überwachten Bereichen verbleiben oder ambulant behandelt werden.

In der Zukunft könnte es hilfreich sein, neben dem hochspezifischen Infektions- und Sepsis-Markern Procalcitonin weitere prognostische Marker zur Risikobeurteilung zu messen (z.B. zur Beurteilung des Risikos von Organfunktionsstörungen). So kann – unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen – eine individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasste Behandlung oder Überwachung stattfinden. Angesichts begrenzter Ressourcen vieler Gesundheitssysteme ist die Identifikation von Risikopatienten eine Möglichkeit, die Behandlungsqualität mit vergleichsweise geringem Aufwand zu verbessern.

An dieser Stelle möchte ich den zahlreichen Wissenschaftlern, Ärzten, Mitarbeitern und Doktoranden danken, die sich mit dem Thema "Sepsis" und "Procalcitonin" beschäftigen und so zu einer immer breiteren Datenlage und einem besseren Verständnis dieser Erkrankung und dieser Messgröße einschließlich ihrer klinischen Anwendungsmöglichkeiten beitragen. Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Kindern für die Geduld, die sie mir bei der Verfassung dieses Buches entgegengebracht haben.

Möge es für sie und andere ein Ansporn sein, nicht abzulassen, an einer ständigen Verbesserung der medizinischen Behandlung kritisch kranker Patienten zu arbeiten.

Dresden, im Dezember 2009

Michael Meisner

Widmung

Meinen Kindern Ena Victoria Baumbach, Richard Paul Vincent und Franz Julius Louis

Inhaltsverzeichnis

1.	Grundlagen	8
1.1.	Procalcitonin, ein Markerprotein der Infektion und Sepsis	8
1.2.	Eigenschaften von PCT	9
1.3.	Diagnose schwerer bakterieller Infektionen und von Sepsis	9
1.4.	PCT und Schweregrad der Erkrankung	10
1.5.	Nicht-bakterielle Ursachen einer PCT-Erhöhung	11
1.6.	Prognostische Bedeutung und Verlaufsbeurteilung der Sepsis	12
1.7.	Einfluss auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen	13
1.8.	Indikation und Überwachung einer Antibiotikatherapie	14
1.9.	Stabilität und Kinetik von PCT	15
1.10.	Biochemische Eigenschaften im Überblick	15
2.	Hauptindikationen	17
2.1.	Diagnose, Verlaufsbeurteilung und Therapie von bakteriellen Infektionen und Sepsis	17
2.1.1.	Diagnose einer Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks	17
2.1.2.	Differentialdiagnose schwerer bakterieller Infektionen und der Sepsis	19
2.1.3.	Beurteilung des Schweregrads der Sepsis und systemischen Entzündungsreaktion	22
2.1.4.	Verlaufskontrolle und prognostische Bedeutung	23
2.1.5.	Indikation und Kontrolle einer antibiotischen Behandlung	25
2.2.	Bestimmung von PCT in bestimmten klinischen Bereichen	26
2.2.1.	PCT auf der Intensivstation	26
2.2.2.	PCT in der Notaufnahme	28
2.2.3.	PCT bei ambulanten Patienten	31
3.	Biochemie und Pathophysiologie	35
3.1.	Procalcitonin (PCT), ein lösliches Protein	35
3.2.	Genetik	36
3.3.	Mechanismen der Induktion und Elimination von PCT	37
3.4.	Zeitverlauf der Induktion und Elimination	38
3.5.	Biologische Wirkungen von PCT	38
4.	Laborchemie	41
4.1.	Bestimmungsmethoden von PCT	41
4.2.	Stabilität und Halbwertszeit <i>in vitro</i> , präanalytische Faktoren	41
4.3.	Normalwerte und Referenzbereiche von PCT	41
5.	PCT als Marker der Infektion und Sepsis: Eine evidenzbasierte Datenlage	42
5.1.	Differentialdiagnose von bakteriellen Infektionen, "SIRS" und "Sepsis"	42
5.2.	PCT als Marker der Progression der Infektion zur Sepsis, zur schweren Sepsis und dem septischen Schock	47
5.3.	Interpretation von PCT im klinischen Zusammenhang	48
5.4.	PCT: ein Infektions- oder ein Inflammationsmarker?	48
5.5.	Ein Vergleich mit anderen Markern	50

6.	Verwendung von PCT zur Steuerung der Antibiotikatherapie	54
6.1.	Grundlagen einer individuellen, patientenadaptierten antibiotischen Behandlung mittels PCT	54
6.2.	PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen	60
6.2.1.	Überblick über aktuelle Studien.....	60
6.2.2.	Patienten mit Verdacht auf Infektionen der oberen Atemwege in der Notaufnahme: Die Ergebnisse der "ProResp"-Studie	61
6.2.3.	PCT, Antibiotikatherapie und Exazerbation einer COPD: die "ProCOLD"-Studie	62
6.2.4.	Ambulante Patienten mit Verdacht auf Atemwegsinfektionen: die "PARTI"-Studie.....	63
6.2.5.	Individuelle, Patienten-adaptierte Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie mit PCT: die "ProCAP"-Studie	63
6.3.	Steuerung der Antibiotikabehandlung bei Intensivpatienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock	65
7.	Anwendung bei speziellen Indikationen	67
7.1.	Diagnostische Verwendung von PCT bei Patienten mit Pneumonie.....	67
7.2.	Bakteriämie.....	69
7.3.	Bakterielle Endokarditis	71
7.4.	Akute bakterielle Meningitis	72
7.5.	Differentialdiagnose viraler Erkrankungen	74
7.6.	Pilzkrankungen: Aspergillus- und Candidainfektionen.....	75
7.7.	Autoimmunerkrankungen	75
7.8.	Allergische Erkrankungen	76
7.9.	Pankreatitis.....	76
7.10.	Vesiko-ureteraler Reflux, Pyelonephritis und Harnwegsinfekt.....	79
8.	Ausnahmen und Besonderheiten	82
8.1.	PCT-Induktion ohne Nachweis eines bakteriellen Fokus	82
8.2.	Die Induktion von PCT nach operativen Eingriffen und Trauma.....	85
8.3.	PCT nach Organtransplantation	88
8.4.	PCT bei Niereninsuffizienz.....	89
8.5.	Tumorerkrankungen	91
8.6.	Hämatologisch-onkologische Erkrankungen, Chemotherapie	92
8.7.	PCT bei neutropenischen Patienten	94
8.8.	Knochenmarkstransplantation oder Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.....	95
9.	Kinder und Neugeborene	96
9.1.	PCT-Bestimmung bei Kindern	96
9.2.	Die ersten Tage nach der Geburt: Diagnose der Neugeborenen-Sepsis.....	98
9.3.	Säuglinge (>3 Tage), Kinder und Kleinkinder.....	101
10.	Häufig gestellte Fragen	107
11.	Literaturverzeichnis	111
	Index	125

1. Grundlagen

1.1. Procalcitonin, ein Markerprotein der Infektion und Sepsis

Procalcitonin (PCT) ist ein diagnostischer Marker bakterieller Infektionen und der Sepsis. Der Nutzen der Bestimmung von PCT als diagnostische Messgröße der Sepsis ist inzwischen international anerkannt. PCT ist ein Funktionsprotein aus 116 Aminosäuren (Abb. 1.1). Es ist ein Immunmodulator mit verschiedenen Funktionen und es stellt eine "neue" Art von immunologisch aktiven Proteinen dar – im Gegensatz zu anderen Gruppen bisher bekannter inflammatorisch aktiver Moleküle, beispielsweise den Zytokinen, leukozytären Oberflächenmarkern, Akutphaseproteinen oder den klinisch erkennbaren Entzündungszeichen. Procalcitonin hat spezielle Funktionen, seine Induktion ist streng reguliert. Das Protein hat somit ein eigenes diagnostisches Profil. Diese spezifischen Eigenschaften sind die Basis dafür, dass der Marker Eingang in die Routinediagnostik gefunden hat und interessante diagnostische Informationen bei der klinischen Anwendung liefert.

PCT zeigt insbesondere das Vorliegen einer bakteriell induzierten systemischen Entzündungsreaktion an. Bei bakteriellen Infektionen, die durch eine systemische Entzündungsreaktion gekennzeichnet sind, wird PCT induziert und es finden sich erhöhte Werte im Plasma ($PCT > 0,05 \text{ ng/ml}$) (Abb. 1.2). Bereits ab Werten von $0,5 \text{ ng/ml}$ besteht der Verdacht auf Sepsis, meist finden sich – in Abhängigkeit vom Schweregrad der Entzündungsreaktion – bei Sepsis aber sehr viel höhere Werte. Bei schwerer Sepsis oder septischem Schock sind Plasmakonzentrationen von 2 bis 10 ng/ml keine Seltenheit, manchmal werden auch deutlich höhere Werte gemessen. Konzentrationen > 100 bis $> 1.000 \text{ ng/ml}$ werden jedoch nur selten überschritten. Auch bei lokalen bakteriellen Infektionen kann man erhöhte PCT-Werte im Plasma messen, sofern die entzündliche Reaktion ein gewisses Ausmaß erreicht. Die Konzentrationen liegen hier meist unterhalb des für die Sepsisdiagnose bekannten Schwellenwertes von $0,5 \text{ ng/ml}$. Der Normalbereich von PCT kann mit $< 0,05 \text{ ng/ml}$ angegeben werden, da über 95 % der Werte gesunder Probanden innerhalb dieses Bereichs liegen [1]. Ab einem Schwellenwert von $0,5 \text{ ng/ml}$ sollte immer

der Verdacht auf eine Sepsis oder systemische Entzündungsreaktion ausgesprochen werden – sofern nicht andere Ursachen die erhöhten PCT-Werte erklären.

PCT ist in erster Linie eine Messgröße zur Diagnose von systemischen Entzündungsreaktionen, die durch bakterielle Infektionen ausgelöst werden.

Die Serum oder Plasma-Konzentrationen des löslichen Proteins liegen bei gesunden Personen in der Regel $< 0,05 \text{ ng/ml}$ (Normalbereich). Bei Werten $> 0,5 \text{ ng/ml}$ sollte der Verdacht auf eine Sepsis geäußert werden.

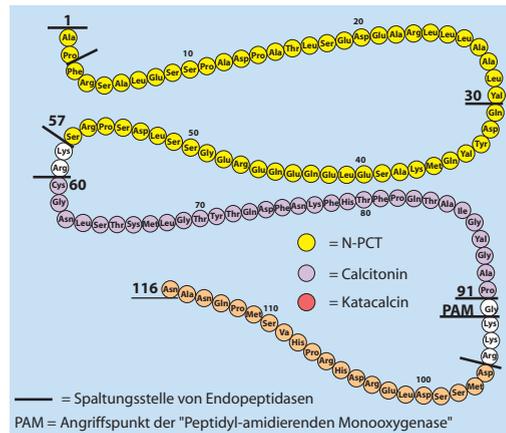


Abb. 1.1: Schematische Darstellung der Aminosäuresequenz von PCT, seiner Fragmente und von möglichen Spaltungsstellen von Peptidasen.

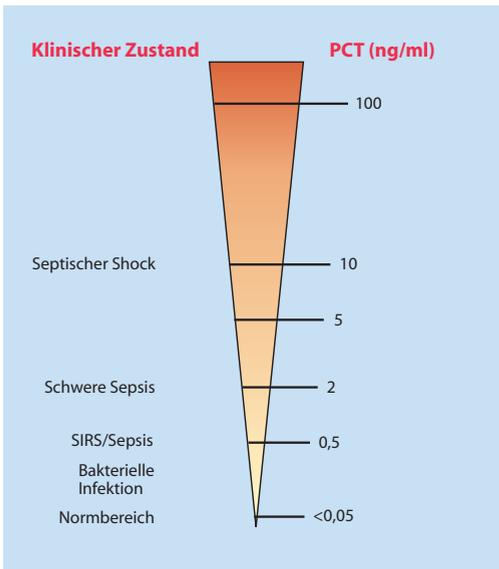


Abb. 1.2: Die Höhe der Serum- oder Plasmakonzentrationen von PCT hat in der Regel einen Bezug zum Schweregrad der systemischen Entzündungsreaktion als Folge einer bakteriellen Infektion. Sie hat damit indirekt – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren und von individuellen Besonderheiten – einen Zusammenhang mit dem letalen Risiko einer Erkrankung.

1.2. Eigenschaften von PCT

Der Erfolg der diagnostischen Anwendung von PCT in der klinischen Praxis beruht im Wesentlichen auf folgenden Eigenschaften und den daraus abgeleiteten Indikationen:

► Diagnose schwerer bakterieller Infektion und der Sepsis

PCT hat eine relativ hohe Spezifität für Entzündungsreaktionen, die durch bakterielle Infektionen ausgelöst werden (☞ Kap. 2.1., Abb. 2.1).

► Beurteilung des Schweregrads einer Sepsis

Die Höhe der Plasmakonzentrationen ist ein Surrogat für den Schweregrad der Sepsis und die systemische Entzündungsreaktion (☞ Abb. 1.2 und 1.4).

► Verlaufsbeurteilung der Sepsis

Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von etwa einem Tag und die vergleichsweise gute Korrelation mit dem Schweregrad der Entzündungsreaktion machen tägliche Verlaufsbestimmungen sinnvoll. Diese geben Hinweise auf den Verlauf der

Erkrankung, den Therapieerfolg (z.B. beim Einsatz von Antibiotika oder einer Fokus-Sanierung), die Prognose oder auf eventuell notwendige weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen (☞ Kap. 2.1.4., 5.2. und 6.1.).

► Indikation und Kontrolle einer Antibiotikatherapie

Da die PCT-Werte den Schweregrad und Verlauf insbesondere von bakteriellen Infektionen gut widerspiegelt, gibt die Messgröße wichtige Hinweise zur Notwendigkeit, Dauer oder Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie oder Fokus-Sanierung. Dies geschieht grundsätzlich im Sinne einer Risikoabwägung oder Wahrscheinlichkeitsbetrachtung unter Abwägung verschiedener Einflussfaktoren, z.B. dem klinischen Eindruck oder Zustand des Patienten, bildgebender und weiterer laborchemischer Untersuchungsverfahren, der Beurteilung des Letalitätsrisikos und des individuellen Risikoprofils der vermuteten oder vorliegenden Infektion.

Im Folgenden sind die Hauptindikationen der Bestimmung und weitere wichtige Eigenschaften von PCT im Überblick dargestellt.

1.3. Diagnose schwerer bakterieller Infektionen und von Sepsis

Bakterielle Infektionen induzieren erst dann messbare PCT-Konzentrationen, wenn durch sie eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird (lokal oder systemisch) und diese einen gewissen Schweregrad erreicht hat. Dies bedeutet: Ist PCT erhöht, muss in jedem Fall auch mit einer systemischen Entzündungsreaktion, z.B. als Folge einer Infektion, gerechnet werden (Diagnose der Sepsis). Erhöhte oder ansteigende PCT-Werte zeigen eine mögliche Gefährdung des Patienten an, z.B. durch Organdysfunktion und Sepsis (☞ Abb. 1.2 und 1.5). Hier ist in der Regel eine sofortige Therapie notwendig. Einfache bakterielle Lokalfektionen müssen dagegen nicht immer PCT induzieren. Die Folgerung, dass durch eine PCT-Messung jede Art von bakteriellen Infektionen ausgeschlossen werden kann, ist also nicht gültig, da lokale Infektionen bisweilen nur sehr wenig PCT induzieren. Bei sehr niedrigen PCT-Werten ist die Gefahr einer Sepsis allerdings gering und es bleibt meist ausreichend Zeit, die Notwendigkeit einer antibiotischen Be-

handlung durch weitergehende Untersuchungen abzuwägen.

Auch nicht-bakterielle entzündliche Erkrankungen können PCT induzieren. Dennoch wird PCT in der Regel bei bakteriellen Infektionen stärker induziert, als bei entzündlichen Reaktionen anderer Ursache (Ausnahmen \Rightarrow Kap. 8.). Dies lässt sich differentialdiagnostisch nutzen. So induzieren virale Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Transplantat-Abstoßung oder allergische Reaktionen in der Regel kein PCT. Auch bei kardial (hämodynamisch) bedingter arterieller Hypotonie oder Perfusionsstörungen, z.B. bei Lungenembolie, kardiogenem Schock oder Volumenmangel wird zunächst kein oder wenig PCT induziert. Es kann aber hier im weiteren Verlauf der Erkrankung (z.B. beim prolongierten kardiogenen Schock oder der Notwendigkeit einer Katecholamingabe) zum Anstieg von PCT kommen. Für eine korrekte Interpretation der PCT-Werte muss daher immer der klinische Kontext berücksichtigt werden.

1.4. PCT und Schweregrad der Erkrankung

Für das letale Risiko einer Sepsis, aber auch anderer intensivpflichtiger Erkrankungen, ist das Ausmaß der Organdysfunktion von entscheidender Bedeutung (\Rightarrow Abb. 1.3). So steigt beispielsweise indirekt mit dem SOFA-Score (SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment* [2]) aber auch dem Schweregrad der Sepsis (\Rightarrow ACCP/SCCM-Kriterien der Sepsis) das letale Risiko (\Rightarrow Tab. 1.1). Dies betrifft sowohl Patienten bei Einweisung in das Krankenhaus, als auch die Progression der Erkrankung im Krankenhaus (\Rightarrow Abb. 1.3).

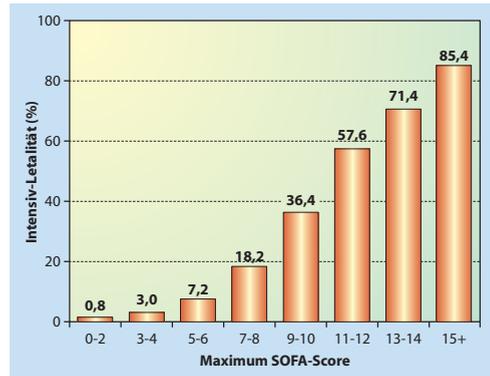


Abb. 1.3: Letalität auf deutschen Intensivstationen in Abhängigkeit vom Anstieg des SOFA-Scores im Krankenhaus (Differenz Tag 1 bis zum Maximum). Säulen: Letalität in Prozent, Linie: Fallzahl. Der Abbildung liegen Daten von 36 Intensivstationen, 45.000 Patienten und 200.000 Behandlungstagen aus dem Jahr 2005 zugrunde. Mit freundlicher Genehmigung von C. Waydhas, DIVI).

PCT bildet dieses erhöhte Risiko gut ab, da die PCT-Werte einen Bezug zum Schweregrad der systemischen Entzündung bei Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock haben. In der Regel sind die PCT-Werte bei Vorliegen von Organdysfunktionen als Folge einer Infektion (Diagnose "schwere Sepsis" oder "septischer Schock") deutlich höher als bei Patienten ohne Organfunktionsstörung (\Rightarrow Abb. 1.4). PCT ist somit auch ein Letalitäts-Indikator [370]. Dies gilt insbesondere für die Beurteilung des Verlaufs der PCT-Werte [157, 20, 36].

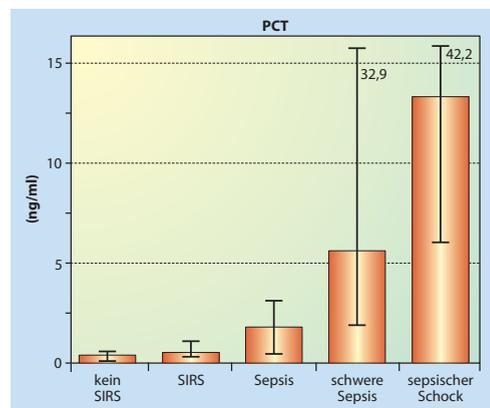


Abb. 1.4: PCT-Werte bei den Diagnosen "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS) (\Rightarrow ACCP/SCCM-Definitionen des Sepsis [5]), keine Sepsis, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock [6].

Mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis finden sich in der Regel auch höhere PCT-Werte. Bei "schwerer Sepsis" oder "septischem Schock" (Sepsis mit Organdysfunktion) ist PCT meist deutlich über den Grenzwert von 0,5 ng/ml hinaus erhöht (häufig >2 ng/ml).

Hier ist der Patient vital gefährdet. Es besteht therapeutischer und diagnostischer Handlungsdruck.

Erkrankung	Letalität [3] (1995)	Letalität [4] (2006)
Keine Sepsis/SIRS	7 % (SIRS)	14 % ("keine Sepsis")
Sepsis	16 %	27 %
Schwere Sepsis	20 %	32 %
Septischer Schock	46 %	54 %

Tab. 1.1: Letalität von SIRS und Sepsis (nach Rangel-Frausto, 1995 [3], und Vincent, 2006 [4]).

Das Ausmaß der Induktion von PCT hängt im Wesentlichen von zwei Faktoren ab:

- dem Schweregrad der Inflammationsreaktion ("Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock")
- einer bakteriellen Infektion als Ursache der Erkrankung

Die gute Korrelation zum Schweregrad einer Sepsis ist Grundlage für die Zulassung von PCT als Sepsismarker durch die FDA (*Food and Drug Administration*) in den USA.

Die Zulassung lautet unter anderem: "... PCT ist zur Diagnostik zugelassen "...zusammen mit anderen Laborwerten und klinischen Daten..."... als Hilfe für die Risikobewertung kritisch kranker Patienten bezüglich der Progression zur schweren Sepsis und dem septischen Schock am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation..."

Gegenwärtig werden in der FDA-Zulassung unter anderem folgende Interpretationshilfen genannt:

"PCT >2 ng/ml: Diese Werte repräsentieren am ersten Tag der Einweisung auf die Intensivtherapie ein hohes Risiko für die Progression zur schweren Sepsis oder zum septischen Schock.

PCT <0,5 ng/ml: Diese Werte schließen eine Infektion nicht aus, weil lokal begrenzte Infektionen (ohne systemische Entzündungsreaktion) auch mit solchen Werten assoziiert sein können. Auch wenn die PCT-Messung sehr frühzeitig erfolgte (z.B. innerhalb von 6 Stunden seit Erkrankungsbeginn), können die Werte noch niedrig sein.

PCT 0,5-2 ng/ml: PCT-Werte zwischen 0,5 und 2 ng/ml sollten vorsichtig beurteilt und der spezifische Hintergrund und die Umstände eines jeden Patienten individuell bewertet werden, da es verschiedene nicht-infektiöse Erkrankungen gibt, bei denen PCT induziert werden kann."

Ausführliche Angaben zu den einzelnen Indikationen auch mit Hinweisen auf klinische Studien finden sich in den folgenden Kapiteln.

1.5. Nicht-bakterielle Ursachen einer PCT-Erhöhung

PCT ist ein vergleichsweise spezifischer Marker für schwere bakterielle Infektionen oder Sepsis. Dennoch sind einzelne Situationen bekannt, bei denen es – teilweise in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung – zur Induktion von PCT kommt, ohne dass eine bakterielle Infektion vorliegt (☞ Kap. 8.1). Dies sind oft schwere traumatische Ereignisse oder Situationen, bei denen es – unabhängig von einem spezifischen bakteriellen Fokus – zu einer Endotoxinbelastung des Körpers kommt, z.B. nach größeren abdominalen Eingriffen, einem abdominalen Trauma, bei schweren generalisierten Mikrozirkulationsstörungen mit hohem Katecholaminbedarf, bei einem schweren MODS, bei schwerer Pankreatitis oder schwerer Leberschädigung. Kennt man solche Situationen, kann durch Verlaufsbestimmungen unter Berücksichtigung der individuellen Situation zumindest teilweise die "unspezifische" (meist ereignisabhängige) PCT-Produktion von septisch induziertem PCT abgegrenzt werden. Das ärztliche Wissen und eine Verlaufsbeobachtung erhöhen die diagnostische Sicherheit im Einzelfall. Gelingt dies nicht, kann der PCT-Wert nicht interpretiert werden oder muss im Zweifelsfall als septisch-induzierter Wert angesehen werden.

Auch schwere Pilzkrankungen können PCT induzieren. Es gibt aber Patienten, bei denen kein PCT induziert wird [7-9]. Bei Pilzinfektion sind die erwarteten PCT-Werte oft niedriger als bei

Bakteriämien. So fanden sich bei Candidämie nur selten PCT-Werte von mehr als 5 ng/ml [10, 11]. Sprechen PCT-Werte auf eine Antibiotikatherapie nicht ausreichend an, kann dies ein Hinweis auf eine Pilzinfektion sein.

Pilzinfektionen können PCT induzieren. Bleibt eine Normalisierung der PCT-Werte unter antibiotischer Therapie aus, muss auch an eine Pilzinfektion gedacht werden.

1.6. Prognostische Bedeutung und Verlaufsbeurteilung der Sepsis

PCT ist auch ein guter prognostischer Marker. Vielen Entzündungsmarkern fehlt diese klinisch wichtige Eigenschaft weitgehend (z.B. CRP, LBP, sTREM, Endotoxin). Anhand von CRP sind beispielsweise kaum prognostische Aussagen möglich, da dieses Protein nur wenig mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert und die Kinetik der Plasmaspiegel vergleichsweise langsam ist. PCT weist dagegen in vielen Studien prognostische Eigenschaften auf, insbesondere wenn der Verlauf der Werte in die Interpretation mit einbezogen wird (☞ Abb. 1.5 und 5.2) [12, 16-21, 157].

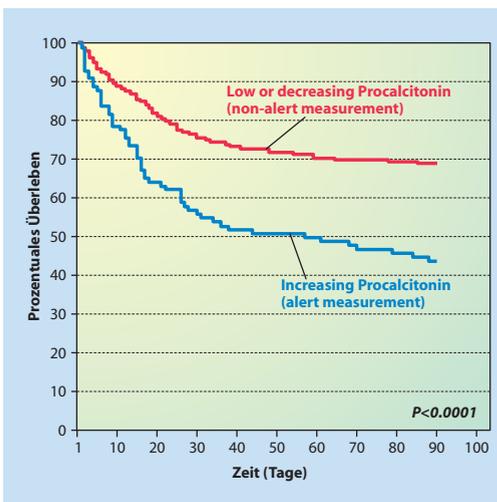


Abb. 1.5: 90-Tages-Überlebensrate von Patienten einer multidisziplinären Intensivstation. Vergleich von Patienten mit ansteigenden ("alert measurement", PCT ≥ 1 ng/ml mit Anstieg am Folgetag) oder rückläufigen ("non-alert measurement", PCT ≥ 1 ng/ml ohne Anstieg) bzw. niedrigen PCT-Werten (PCT < 1 ng/ml) (n=472 Patienten) [157].

PCT hat gute prognostische Eigenschaften, da der Marker mit dem Schweregrad der Erkrankung und ihrem zeitlichen Verlauf (z.B. dem Therapieerfolg) korreliert.

Obwohl die absolute Höhe der PCT-Werte keinen direkten Einfluss auf die Prognose der Erkrankung hat, sind stark erhöhte oder nicht rückläufige PCT-Werte oft Zeichen einer schweren Erkrankung mit hohem Risiko von Organdysfunktionen. Hier ist das letale Risiko meist deutlich höher als bei normalen oder nur gering erhöhten PCT-Werten (☞ Abb. 1.3 und 1.4) [157, 38, 12, 36]. Eine rasch begonnene und erfolgreiche Therapie kann aber auch bei diesen Patienten zu einem prognostisch günstigen Verlauf führen.

Dies ist wichtig für die Beurteilung des Patienten bei Therapiebeginn: so sollten Patienten mit vermutlich hohem letalen Risiko unverzüglich einer raschen und umfassenden Therapie (z.B. leitliniengerechte Therapie der Sepsis) auf einer entsprechend ausgerüsteten Station (Intensivstation) behandelt werden.

Das frühzeitige Erkennen von Patienten mit einem hohen vitalen Risiko (also auch einem hohen Risiko für das Auftreten von Organfunktionsstörungen und anderen Komplikationen) ist für die Behandlungsplanung des Patienten ebenso wichtig, wie die frühe Kenntnis der spezifischen Diagnose.

Verlaufsbestimmungen erhöhen die diagnostische Sicherheit einer prognostischen Beurteilung von PCT. Sie können damit – neben weiteren klinischen Daten – Angaben zur Bewertung des Therapieerfolges machen und so Hinweise auf eine mögliche Änderung oder das Beibehalten eines therapeutischen Verfahrens geben.

Die prognostische Bedeutung eines Markers wie PCT hat unmittelbaren Einfluss auf die Therapieplanung: Bei hohem vitalem Risiko sollte unverzüglich eine hochwertige, spezifische und organprotektive Behandlung begonnen werden, bei geringem vitalen Risiko ist möglicherweise die Behandlung auf der Normalstation und unter regulären Bedingungen zu vertreten.