

Procalcitonin

## Hilfreicher Marker bei Entzündungsreaktionen

Trotz bedeutender Fortschritte in der Aufklärung pathophysiologischer Vorgänge bei systemischen Entzündungsreaktionen steht für therapeutisch wegweisende Entscheidungen am Krankenbett bisher kein Parameter für eine zuverlässige Differenzierung zwischen den ätiologisch verschiedenen Formen des systemischen inflammatorischen Syndroms (SIRS) zur Verfügung. Die Entdeckung eines neuen Infektionsparameters, des Procalcitonin, verspricht Antworten für viele Fragestellungen bei diesen Patienten. Erste klinische Studien zeigen eine Korrelation zwischen dem Schweregrad einer Infektion und dem Procalcitonin-Spiegel.

Die rasche Unterscheidung zwischen einer infektiös und einer nicht infektiös bedingten Entzündungsreaktion, Bewertung des Schweregrades eines inflammatorischen Prozesses sowie der Prognose bei Intensivpatienten, Entscheidung über die Notwendigkeit einer Herdsanierung bei intraabdominellem Infektionsherd, Fragen des therapeutischen Ansprechens auf eine antimikrobielle Therapie oder chirurgische Intervention sind zentrale Anliegen. Mikrobiologische Befunde stehen am ersten Tag nur in Ausnahmefällen zur Verfügung. Die Standardparameter Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, C-reaktives Protein, Elastase, Neopterin lassen vor allem bei Intensivpatienten sowie bei den stark immunsupprimierten Transplantationspatienten häufig keine eindeutige Aussage zu. Die Bestimmung von Endotoxin und der proinflammatorischen Zytokine steht für die Routine noch nicht zur Verfügung.

Die im Rahmen von Therapiestudien bestimmte Ausschüttung von Tumornekrosefaktor (TNF) alpha, Interleukin(IL)-1 und IL-6 erfolgt in Pulsen. Die Halbwertszeit der Zytokine ist kurz. Die Spiegel korrelieren zu Beginn der Inflammationsreaktion mit dem Schweregrad der Erkrankung, sie fallen jedoch nach H. J. Gramm (Berlin) innerhalb der ersten Tage ab, auch wenn der septische Prozeß nicht abklingt, und geben daher

keinen zuverlässigen Anhalt für die Verlaufsbeurteilung. Klinische Score-Systeme geben wertvolle Informationen für die initiale Beurteilung oder die Verlaufsbeurteilung bei Schock- und Sepsis-Zuständen. Sie sind jedoch nicht für alle Altersgruppen validiert (zum Beispiel Kinder).

Die Entdeckung eines völlig neuen Infektionsparameters, des Procalcitonin, verspricht Problemlösungen für viele Fragestellungen bei Patienten mit schweren inflammatorischen Syndromen. Procalcitonin (PCT) ist das mengenmäßig bedeutendste stabile Vorläuferpeptid des Calcitonin und besitzt eine Halbwertszeit von 25 bis 30 Stunden. Bei gesunden Probanden liegt der PCT-Spiegel unter der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml.

### Ohne Einfluß auf den Kalziumhaushalt

Bei schweren bakteriellen und Pilz-Infektionen sowie bei Malaria konnten große Mengen von PCT im Plasma oder Serum nachgewiesen werden. Dabei besteht keine erhöhte Ausschüttung von Calcitonin. PCT hat keine Einflüsse auf den Kalzium- oder Phosphat-Haushalt. Sichere Aussagen über die Bildungsstätten von Procalcitonin – diskutiert werden neuroendokrine Zellen, die in allen parenchymatösen Organen zu finden sind – oder die physiologische Rolle dieses

Peptids sind derzeit noch nicht möglich. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß Endotoxin ein starker Stimulator der PCT-Ausschüttung ist. Nach intravenöser Injektion von Endotoxin erfolgt zunächst ein Anstieg von TNF-alpha und IL-6. Der PCT-Anstieg beginnt drei bis sechs Stunden nach Endotoxininjektion, erreicht nach 12 bis 48 Stunden sein Maximum und fällt nach 48 bis 72 Stunden langsam ab. Das Akutphasenprotein C-reaktives Protein beginnt erst später als PCT anzusteigen. Untersuchungen von Brunkhorst (Berlin-Neukölln) zeigten, daß sich PCT im Liquor und in der bronchoalveolären Flüssigkeit nicht nachweisen läßt. Mit abklingender Entzündung fällt PCT rascher ab als IL-6; CRP folgt mit weiterer Verzögerung.

Untersuchungen am Klinikum Benjamin Franklin (Berlin) an 149 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und 63 Intensivpatienten mit klinisch diagnostizierter Sepsis zeigen, daß die Höhe des PCT gut mit dem Einsetzen, dem Schweregrad und der weiteren Entwicklung der Entzündungsreaktion korrelierte. Bei ambulant erworbenen Pneumonien wurden Werte von 0,1 bis 6,7 (Median 0,2) ng/ml, bei Peritonitis von 1,1 bis 35,3 (Median 3) ng/ml und bei Sepsis 0,5 bis 5 420 (Median 31,8) ng/ml gemessen. Persistenz oder weiteres Ansteigen der Spiegel zeigte mit hoher Sensitivität und Spezifität das Fortbestehen eines Infektionsfokus an.

In einer prospektiven Studie von Reith (Bochum) wurden die PCT-Bestimmungen bei 246 Patienten mit Sepsis oder Infektionen wie Peritonitis, Pankreatitis und andere abdominelle Infektionen und parallel neben den Standard-Laborparametern auch TNF, IL-6 und CRP-Spiegel gemessen. Die Untersuchungen wurden gleichzeitig bei vier Kontrollgruppen vorgenommen: 11 Patienten, bei denen eine Standard-Cholezystektomie durchgeführt wurde, 12 Patienten mit laparoskopischer Cholezystektomie, 21 Patienten mit Kolonresektion, Gastrektomie oder Resektion des Pankreaskopfes sowie zehn Patienten, bei denen wegen Karzinom-Rezidiv eine Revision erfolgte.

Entzündungsparameter wurden präoperativ, am Tag der Operation,

und im weiteren Verlauf zehn Tage lang oder bis zum Ende der Behandlung auf der Intensivstation gemessen. Bei allen Patienten mit Peritonitis, Pankreatitis und Sepsis fanden sich erhöhte PCT-Spiegel, die zurückgingen, wenn Infektion und Sepsis kontrolliert werden konnten. Bei 59 Patienten, die verstarben, zeigten sich initial im Median PCT-Spiegel von 44,7 ng/ml mit Anstieg auf 72,2 ng/ml am Tag zehn nach Studienbeginn. Die PCT-Spiegel stiegen parallel mit TNF und noch vor IL-6 an.

Nach Reith ist die PCT-Bestimmung der aufwendigeren Zytokinmessung vorzuziehen. Gegenüber Routineparametern der Entzündung erwies sich PCT als wesentlich sensitiver. Die bei den Kontrollgruppen durchgeführten Bestimmungen zeigten, daß Operationstrauma – im Gegensatz zu CRP, TNF und IL-6 – keine PCT-Erhöhung verursacht. Eine Differenzierung zwischen traumatisch und infektiös bedingter Entzündung ist nach Reith mit dem PCT-Wert mit sehr hoher Sensitivität möglich.

### Korrelation mit dem Grad der Sepsis

Shah und Mitarbeiter (Universität Frankfurt) untersuchten im Rahmen einer prospektiven Studie 337 Patienten, bei denen die Frage einer schweren Infektion geklärt werden mußte. In 215 Fällen handelte es sich um ein systemisches inflammatorisches Syndrom (SIRS) ohne mikrobiologischen Nachweis einer Infektion, in 53 Fällen um SIRS mit Erregernachweis, aber negativen Blutkulturen bei klinischen Manifestationen wie Pyelonephritis, Malaria oder Pneumonie.

Bei 49 Patienten mit SIRS war ein Erregernachweis in der Blutkultur gelungen. In der vierten Gruppe mit 20 Patienten bestand ein schweres Inflammationssyndrom bei negativen Blutkulturen, aber mit Zeichen des septischen Schocks und der Organfunktionsstörung.

Bei Mittelwerten von 34,7 ng/ml war PCT in der vierten Gruppe signifikant höher als in der ersten Gruppe (6,6 ng/ml). In Gruppe zwei lagen die Spiegel bei 6,6 ng/ml, in Gruppe drei bei 8,5 ng/ml. Shah sieht in der Höhe

der PCT-Spiegel und in ihrem Verlauf eine wichtige Entscheidungshilfe für die Notwendigkeit einer maximalen Antibiotikatherapie, für die Beurteilung eines Ansprechens auf Antibiotika und – was in prospektiven Studien noch zu prüfen ist – möglicherweise auch einen Hilfsparameter für die Beendigung einer Antibiotikatherapie.

Die Fragestellung Abstoßungsreaktion oder Infektion, bakterielle oder virale Infektion stellt sich nach Hammer (Universität München) bei Transplantationspatienten täglich. Neben den seriellen Organ-Punktionen für die histologische Untersuchung auf Abstoßungsreaktionen bieten zytologisch-immunologische Untersuchungen an peripheren Lymphozyten Hinweise auf das Vorliegen einer Abstoßungsreaktion. Aus den Ergebnissen werden weitreichende Konsequenzen für die Dosierung der Immunsuppressiva gezogen. Differentialdiagnostisch ist zudem zwischen Virusinfektionen und bakteriellen, parasitären oder Pilzinfektionen zu unterscheiden.

Parallel-Bestimmungen von PCT und Zytokinen über mehr als sieben Tage nach orthotoper Herztransplantation wurden bei 48 Patienten durchgeführt. Bei akuter Abstoßungsreaktion und bei Virusinfektionen konnte im Plasma kein zirkulierendes PCT nachgewiesen werden. PCT-Nachweis in unterschiedlicher Höhe korrelierte mit nachgewiesenen bakteriellen oder Pilzinfektionen. Bei Infektionen mittleren Schweregrades lagen die PCT-Spiegel in der Regel unter 10 ng/ml, bei systemischen Infektionen und Infektionen mit septischem Krankheitsbild lagen die Spiegel über 10 ng/ml. Wenn der Infektionsprozeß unter Kontrolle gebracht werden konnte, gingen die PCT-Spiegel innerhalb weniger Tage unter die Nachweisgrenze zurück. Patienten, bei denen die Beherrschung der Infektion nicht gelang, zeigten bleibend hohe oder nach vorübergehendem Absinken er-

neut ansteigende PCT-Spiegel. Die immunsuppressive Therapie hatte auf die PCT-Spiegel keinen Einfluß. Laut Hammer verspricht Procalcitonin ein entscheidender Hilfsparameter für die Frühentdeckung einer Infektion und die Entscheidung für oder gegen eine Intensivierung der Immunsuppression bei Transplantationspatienten zu werden.

### Erfahrungen auf Intensivstation

Umfangreiche Fragestellungen der Differenzierung ätiologisch verschiedener fieberhafter Zustände bei Intensivpatienten wurden durch die Arbeitsgruppe von Brunkhorst (Ber-

lin-Neukölln) geprüft. Eine Unterscheidung zwischen nicht infektiösen hyperinflammatorischen Zuständen im Rahmen einer Systemerkrankung und infektiös bedingtem septischen Bild ist auch mit den Mitteln der modernen Diagnostik bisher in vielen Fällen nicht möglich gewesen.

PCT-Werte von 173,8 bis 273,2 ng/ml fanden Brunkhorst und Mitarbeiter bei 20 Patienten mit septischem Krankheitsbild und positiver Blutkultur, wobei bei gramne-

gativem Erreger der Trend zu höheren PCT-Konzentrationen bestand als bei grampositiven Infektionen. Patienten mit Fieber unbekannter Ursache hatten Spiegel unter 0,5 ng/ml.

Darüber hinaus konnten mit der PCT-Bestimmung wertvolle Hinweise und Verlaufsbeobachtungen bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern gewonnen werden. Dazu gehören: Leberzirrhose, akutes Leberversagen, Myokardinfarkt, akute Pankreatitis, septisch bedingtes ARDS (bei toxisch bedingtem ARDS oder kardiogenem Lungenödem erfolgt kein PCT-Anstieg) sowie bakteriell oder viral bedingter Meningitis.

Dr. med. Elisabeth  
Gabler-Sandberger

Für die Bestimmung von Procalcitonin im Serum oder Plasma steht das LUMItest®-Meßkit zur Verfügung. Dieser immunlumineszenzmetrische Assay wird im Rahmen der Routine eines Kliniklabors durchgeführt; für eine Automatisierung ist er derzeit noch nicht entwickelt. Die untere Nachweisgrenze für PCT liegt bei 0,1 ng/ml. Bei Werten über 500 ng/ml (Sepsis) erfolgt die Bestimmung nach Verdünnung der Probe.