

bioMérieux

In vitro Diagnostika dienen der öffentlichen Gesundheit

Als bedeutender Hersteller von *in vitro* Diagnostika seit mehr als 50 Jahren ist unser Handeln stets geprägt von Pioniergeist und dem unermüdlichen Engagement zur Verbesserung der öffentlichen Gesundheit weltweit.

Unsere Diagnostik-Lösungen bringen den Beschäftigten im Gesundheitswesen einen hohen medizinischen Nutzen. Sie liefern schnellstmöglich wichtige und zuverlässige Informationen zur Unterstützung therapeutischer Entscheidungen und verbessern die Patientenversorgung.

Wir sehen es als unsere Aufgabe, die medizinische Aus- und Weiterbildung zu unterstützen, indem wir für möglichst viele Menschen den Zugang zu diagnostischem Wissen fördern. Im Fokus unserer Informationsbroschüre steht der medizinische Nutzen von Diagnostika. Sie sollen das Bewusstsein der wesentlichen Bedeutung diagnostischer Testergebnisse für Therapieentscheidungen stärken.

Es stehen weitere Informationsbroschüren zur Verfügung. Bitte wenden Sie sich an Ihre lokale bioMérieux-Vertretung.

Die Inhalte dieser Broschüre haben nur empfehlenden Charakter und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie ersetzen keinesfalls eine professionelle medizinische Beratung. Wenden Sie sich immer an einen Ärztlichen Direktor, Arzt oder anderen qualifizierten Gesundheitsdienstleister im Hinblick auf die Prozesse und/oder Protokolle zur Diagnostik und Behandlung von medizinischen Erkrankungen. Für die vom Mediziner gestellte Diagnose und die verordnete Therapie ist bioMérieux in keiner Weise haftbar.

bioMérieux Deutschland GmbH • Weberstraße 8 • **72622 Nürtingen**
Tel. +49 (0)7022 3007-0 • Fax +49 (0)7022 36110 • www.biomerieux.de

bioMérieux Austria GmbH • Eduard-Kittenberger-Gasse 95b • **1230 Wien**
Tel. +43 (0)1 8650 650 • Fax +43 (0)1 8650 661

bioMérieux (Suisse) SA • Avenue Blanc 53 • Case postale 2150 • **1211 Geneva 2**
Tel. +41 (0)22 9065 760 • Fax +41 (0)22 9065 742 • www.biomerieux.ch

www.biomerieux.com

PROCALCITONIN

zur Diagnostik und Steuerung der Antibiotika-Therapie



PIONEERING DIAGNOSTICS

Vorwort

Seit einigen Jahren wird Procalcitonin (PCT) zunehmend als Biomarker im Blut eingesetzt, um das Management von Patienten mit systemischen Infektionen und Sepsis zu verbessern.

Diese Broschüre soll als praktischer Leitfaden dienen und Klinikern einen Überblick geben über den möglichen Nutzen und die Grenzen von PCT zur Diagnostik bakterieller Infektionen, zur Unterscheidung bakterieller und viraler Infektionen und anderen Krankheitszuständen, zur Beurteilung der Schwere und Prognose einer Erkrankung sowie zur Steuerung klinischer Entscheidungen in Bezug auf die Antibiotika-Therapie.

Diese Broschüre informiert Kliniker darüber, wie der Biomarker PCT in verschiedenen klinischen Zusammenhängen verwendet werden kann.

KAPITEL 1: Dieser Abschnitt behandelt den Einfluss präklinischer Daten auf die PCT-Regulierung, den kinetischen Verlauf und die diagnostischen Grenzwerte entsprechend der verschiedenen klinischen Situationen.

KAPITEL 2: Diskutiert die diagnostische und prognostische Wertigkeit von PCT mit Beispielen aus klinischen Forschungsstudien.

KAPITEL 3: Zeigt den Einsatz von PCT zur Überwachung von Patienten und zur Steuerung von Entscheidungen in Bezug auf den Beginn und die Dauer einer Antibiotika-Therapie in verschiedenen Infektionen und klinischen Fragestellungen.

KAPITEL 4: In diesem Frage & Antwort Teil werden noch offene Fragen hinsichtlich der Anwendung von PCT erörtert.

Philipp SCHUETZ, MD, MPH

DIESE BROSCHÜRE ENTSTAND MIT FREUNDLICHER UNTERSTÜTZUNG VON:

Prof. Philipp SCHUETZ, MD, MPH

Senior Consultant, Medical University Department
Internal Medicine and Emergency Medicine
Kantonsspital Aarau, Tellstrasse H7, CH-5001 Aarau
Professorship and faculty at the University of Basel

Wir danken Professor Schuetz für die Weitergabe seines wertvollen Wissens zum praktischen Einsatz von Procalcitonin in verschiedenen klinischen Zusammenhängen und seine Unterstützung und Mitwirkung an der Entstehung dieser Broschüre.

EBENSO DANKEN WIR

Prof. Alain GERVAIX

Abteilung für Pädiatrie
Universitätsspital Genf (HUG),
Genf, Schweiz

und

Dr. Andreas HOHN

Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Palliativ- und Schmerzmedizin,
BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ruhr-Universität Bochum,
Bochum, Deutschland

für ihre Beiträge zu den Kapiteln Pädiatrie und chirurgische Intensivmedizin dieser Broschüre.

In den farbigen Textfeldern ist das Wichtigste jedes Kapitels kurz zusammengefasst. So können Sie sich schnell und einfach einen Überblick über den Inhalt dieser Broschüre verschaffen.

Inhalt

HINTERGRUNDINFORMATIONEN

1. Was ist Procalcitonin und wo wird es gebildet? 4
2. Wie wird Procalcitonin auf Zellebene reguliert? 5
3. Unterschiedliche cut-offs in verschiedenen klinischen Situationen 6

DIAGNOSE UND PROGNOSE MIT PROCALCITONIN

1. Einfluss viraler Infektionen und verschiedener bakterieller Infektionen auf die PCT-Spiegel 8
2. Diagnostische Bedeutung von Procalcitonin zur Früherkennung einer Sepsis 10
3. Die Bedeutung von Procalcitonin als prognostischer Marker in der Notaufnahme (NA) und auf der ITS 12
4. Nutzen von Procalcitonin bei Neugeborenen und in der Pädiatrie 14

PCT ZUR STEUERUNG DER ANTIBIOTIKA-THERAPIE

1. Procalcitonin in der hausärztlichen Praxis 16
2. Einsatz von Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotika-Therapie bei Infektionen der unteren Atemwege (UAWI) in der Notaufnahme (NA) und in der klinischen Ambulanz 18
 - Bronchitis und COPD Exazerbation 18
 - Ambulant erworbene Pneumonie 19
 - PCT-gesteuertes Antibiotikatherapie-Protokoll 20
3. Procalcitonin in der ITS 22
 - Sepsis in der ITS 22
 - Ambulant erworbene Pneumonie in der ITS 24
 - Infektiöse Komplikationen bei ITS-Patienten nach chirurgischen Eingriffen 24

HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN 28

- RICHTLINIEN UND EMPFEHLUNGEN 32
- NEUE DEFINITIONEN FÜR SEPSIS UND SEPTISCHEN SCHOCK 33
- PCT-GESTÜTZTE PROTOKOLLE 36

EINFÜHRUNG

Der übermäßige und unsachgemäße Einsatz von Antibiotika ist eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem hinsichtlich hoher Behandlungskosten und erhöht darüber hinaus auch das Risiko für die Ausbreitung resistenter Mikroorganismen.

Resistente Bakterien und die mit *Clostridium difficile* Infektionen verbundenen schwerwiegenden Erkrankungen erfordern effizientere Maßnahmen, **um überflüssige und unnötig lange Antibiotika-Therapien** bei selbstlimitierenden, nicht-bakteriellen und zurückgehenden bakteriellen Infektionen **zu reduzieren**.

Es werden dringend gezielte, diagnostische Hilfsmittel und Biomarker benötigt, mit denen das Risiko für das Vorliegen einer Infektion sowie das Ansprechen des Patienten auf die Antibiotika-Therapie besser beurteilt werden können.

Ein solcher Biomarker ist Procalcitonin (PCT), welcher zunehmend in der klinischen Praxis zur Verbesserung des Patientenmanagements eingesetzt wird. Bei bakteriellen Infektionen steigt der PCT-Spiegel innerhalb von 4-6 Stunden. Die Kinetik korreliert mit der Schwere der Infektion. Die PCT-Konzentrationen sinken täglich um ca. 50 %, wenn die Infektion unter Kontrolle ist und der Patient in angemessener Weise auf die Antibiotika anspricht ⁽¹⁾.

Diese Regulierung und Kinetik belegt in vielen Studien den klinische Nutzen von PCT bei verschiedenen Infektionen.

■ PCT verbessert den frühzeitigen Nachweis einer Sepsis und die Risiko-Stratifizierung ⁽²⁾

■ PCT kann bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter Sepsis als Entscheidungshilfe für das vorzeitige Beenden einer Antibiotikatherapie dienen ⁽³⁹⁾

■ PCT zur Therapieüberwachung von Atemwegsinfektionen hat zu einem gezielteren Einsatz von Antibiotika geführt und damit zu einer Senkung der Antibiotika-Exposition um 30-70 %, je nach klinischer Anwendung ⁽³⁾.

■ Der Einsatz von PCT zur Überwachung von Atemwegsinfektionen hatte darüber hinaus weitere Vorteile, wie ein geringeres Risiko in Bezug auf die mit der Einnahme von Antibiotika verbundenen Nebenwirkungen, kürzere Krankenhausaufenthalte und niedrigere Gesamtkosten auf Grund der Einsparung von Antibiotika ⁽³⁾.

Dennoch ist PCT keine „stand-alone“ Lösung und kein Ersatz für die klinische Intuition und gründliche klinische Bewertung des Patienten. In Verbindung mit klar definierten klinischen Protokollen, bietet PCT **zusätzliche wertvolle Informationen und hilft Ärzten, rationale begründete klinische Entscheidungen** für den einzelnen Patienten zu treffen. Wie bei jedem diagnostischen Test sind Kenntnisse in Bezug auf die Stärken und Einschränkungen von PCT eine Voraussetzung für dessen sicheren und effizienten Einsatz in der klinischen Praxis ⁽⁴⁾.



HINTERGRUNDINFORMATIONEN

1 Was ist Procalcitonin und wo wird es gebildet?

Procalcitonin (PCT) ist das Vorläuferpeptid – oder Prohormon – des reifen Hormons Calcitonin. PCT wird in verschiedenen Geweben als Antwort auf eine bakterielle Infektion über eine direkte Stimulation von Zytokinen freigesetzt⁽⁵⁾. PCT besitzt ein interessantes kinetisches Profil⁽⁶⁾.

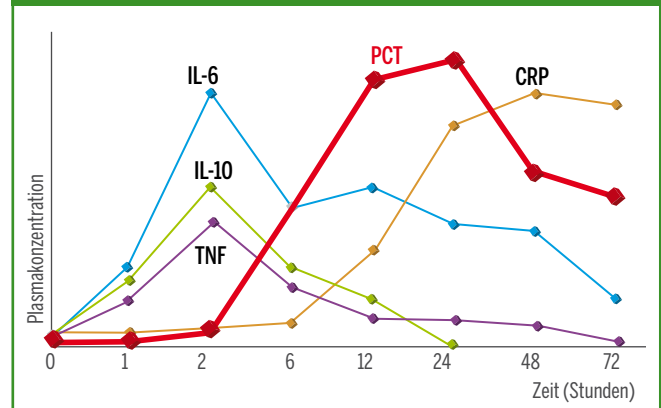
Zytokine wie Interleukin (IL)-6 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) zeigen nach einer Infektion schnell einen anfänglichen Spitzenwert, der jedoch innerhalb weniger Stunden auf den Normalwert absinkt. Die hohe Variabilität dieser Marker ist ein großes Problem für deren Anwendung in der klinischen Praxis.

Das **C-reaktive Protein (CRP)** steigt dagegen langsam an, erreicht nach 48-72 Stunden einen Höchststand und fällt anschließend allmählich wieder ab. CRP wird im Allgemeinen eher als Biomarker für eine Entzündung als für eine Infektion angesehen.

Bei Erwachsenen steigt das **PCT** nach einer Stimulation umgehend innerhalb von 4-6 Stunden an und sinkt täglich um etwa 50 %, wenn die bakterielle Infektion durch das mit einer effizienten Antibiotika-Therapie unterstützte Immunsystem kontrolliert wird (Abbildung 1). Diese Merkmale machen PCT zu einem **interessanten Biomarker zur Überwachung von Patienten mit systemischen Infektionen und Sepsis** und sind Grundlage für **sachgerechtere Entscheidungen in Bezug auf die Verordnung und Dauer einer Antibiotika-Therapie**. Da die PCT Spiegel bei einer Nonresponse keinen starken Rückgang aufweisen, ist die PCT-Verlaufskontrolle auch von prognostischer Bedeutung.

Abbildung 1: Kinetische Profile verschiedener Biomarker einer bakteriellen Infektion

Nach Meisner M. Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. J Lab Med 1999; 23:263-72⁽¹⁾



Procalcitonin hat ein interessantes kinetisches Profil, mit dem die individuelle Immunantwort eines Patienten auf die antimikrobielle Therapie kontrolliert werden kann.

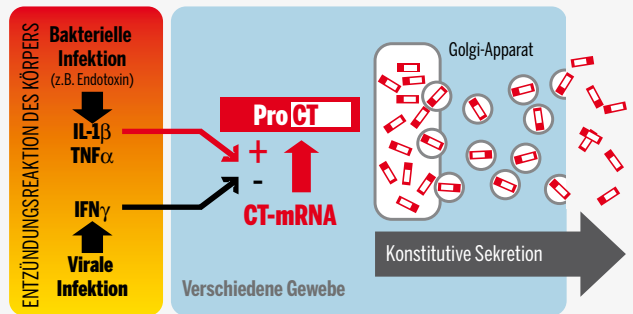
2 Wie wird Procalcitonin auf Zellebene reguliert?

Die Bildung von PCT wird als Reaktion auf mikrobielle Toxine und bestimmte bakteriell-induzierte Zytokine, insbesondere Interleukin (IL)-1 β , Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α und IL-6 ausgelöst und in den Blutkreislauf freigesetzt, wo es gemessen werden kann (Abbildung 2).

Umgekehrt wird die PCT-Bildung durch bestimmte Zytokine abgeschwächt, welche als Antwort auf eine virale Infektion, insbesondere durch Interferon- γ (INF- γ) gebildet werden. Dieser selektive zelluläre Mechanismus macht PCT zu einem nützlichen diagnostischen Biomarker, der **für bakterielle Infektionen spezifischer** ist, als andere Entzündungsmarker (wie C-reaktives Protein) und hilft, **bakterielle Infektionen von anderen Entzündungsreaktionen oder Virusinfektionen zu differenzieren**.

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Regulierung der CALC-I Genexpression, die unter septischen Bedingungen zur PCT-Freisetzung in Zellen führt.

Nach Christ-Crain M et al. Swiss Medical Weekly 2005;135(31-32):451-460. ⁽⁷⁾
 Pro-CT: Prohormon des Calcitonins. CT-mRNA: Calcitonin-messenger Ribonukleinsäure



Procalcitonin ist ein Marker, der vermehrt bei bakteriellen Infektionen, jedoch nicht bei viralen Infektionen freigesetzt wird und deshalb für bakterielle Infektionen spezifischer ist. Dies ist hilfreich, um eine Virusinfektion von einer bakteriellen Infektion zu unterscheiden.

3 Unterschiedliche cut-offs in verschiedenen klinischen Situationen

Steigende PCT-Werte korrelieren mit der Wahrscheinlichkeit für die Persistenz einer schweren bakteriellen Infektion:

- Je höher der PCT-Spiegel, desto höher das Risiko, dass der Patient eine auf einer bakteriellen Infektion zugrundeliegende Sepsis hat.
- Je höher der PCT-Spiegel, desto schwerer die zugrundeliegende Infektion.
- Je niedriger der PCT-Spiegel, desto geringer das Risiko für eine schwere bakterielle Infektion und desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten eher eine milde Virusinfektionen haben.

Um optimale Ergebnisse zu erhalten, sollten die PCT cut-off Werte an den Schweregrad der Erkrankung (die Höhe des Risikos) und den klinischen Kontext angepasst werden (8).

SUBAKUTE PATIENTEN (ABBILDUNG 3A): normalerweise Patienten mit Atemwegserkrankungen, die sich zur Erstversorgung bei ihrem Hausarzt oder in der Notaufnahme (NA) vorstellen. Ein PCT cut-off von 0,25 ng/ml oder 0,1 ng/ml hat einen sehr hohen negativen Vorhersagewert für den Ausschluss einer schweren bakteriellen Infektion. Virusinfektionen wie Bronchitis oder virusinduzierte Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sind viel wahrscheinlicher.

HOCHAKUTE PATIENTEN (ABBILDUNG 3B): normalerweise Patienten, die auf die Intensivstation (ITS) eingeliefert werden. In diesem Fall sollten PCT cut-offs von 0,5 ng/ml oder 0,25 ng/ml verwendet werden. Bei PCT-Spiegeln unterhalb dieser cut-offs sind schwere bakterielle Infektionen und eine Sepsis sehr unwahrscheinlich. Andere Diagnosen für den medizinischen Zustand des Patienten sollten geprüft werden.

Abbildung 3: PCT Cut-off-Werte nach Schweregrad
 Nach Schuetz P et al. BMC Medicine 2011;9:107 (4) und Albrich WC et al. Arch Intern Med. 2012;172(9):715-722 ⁽⁶⁹⁾

SUBAKUT bezieht sich auf Patienten, die üblicherweise in der Hausarztpraxis oder in der Notaufnahme erscheinen und keine klinischen Anzeichen einer schweren Infektion/Sepsis zeigen.

3A. SUBAKUT			
BAKTERIELLE INFektion?	Geringes Risiko einer schweren bakteriellen Infektion; andere Diagnosen sollten geprüft werden	Eine bakterielle Infektion ist wahrscheinlich, wenn PCT > 0,25 ist und die klinischen Anzeichen für eine Infektion sprechen	
	SEHR UNWAHRSCHEINLICH	UNWAHRSCHEINLICH	WAHRSCHEINLICH SEHR WAHRSCHEINLICH
	0	0.1	0.25 0.5 1 2 >10 PCT ng/ml

HOCHAKUT bezieht sich auf Patienten, die wegen einer schweren Erkrankung auf die Intensivstation eingeliefert werden.

3B. HOCH AKUT			
BAKTERIELLE INFektion?	Geringes Risiko einer Sepsis, andere nicht-infektiöse Diagnosen sind wahrscheinlicher und sollten geprüft werden	Eine Sepsis ist wahrscheinlich bei Patienten mit PCT > 0,5 und klinischem Verdacht auf eine Sepsis	
	SEHR UNWAHRSCHEINLICH	UNWAHRSCHEINLICH	WAHRSCHEINLICH SEHR WAHRSCHEINLICH
	0	0.25	0.5 1 2 >10 PCT ng/ml



DIAGNOSE UND PROGNOSE MIT PROCALCITONIN

1 Einfluss viraler Infektionen und verschiedener bakterieller Infektionen auf die PCT Spiegel

Da PCT vor allem bei bakteriellen Infektionen vermehrt gebildet wird, hilft PCT, **virale Infektionen von bakteriellen Infektionen zu unterscheiden**. Bei Atemwegsinfektionen bleiben die PCT-Spiegel von Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Bronchitis, bei der es sich um einen viralen Infekt handelt, niedrig (im Bereich von Gesunden). Bei Patienten mit einer bakteriellen Pneumonie ist PCT dagegen signifikant erhöht ⁽⁹⁾.

Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Antibiotika-Therapie bei Patienten, die in der Notaufnahme klinische Anzeichen einer Atemwegsinfektion und niedrige PCT-Spiegel zeigen, keinen zusätzlichen Nutzen hat ^(10,11). Dies zeigt, dass ein **niedriger PCT-Wert bei dieser Population hilfreich ist, um bakterielle Infektionen**, für die eine Antibiotika-Therapie erforderlich ist, **auszuschließen**.

Klassische Kulturverfahren, wie die Blutkultur, konzentrieren sich auf die Identifizierung und Charakterisierung der Erreger. Dies ist wichtig, um Informationen darüber zu erhalten, welche Antibiotika eingesetzt werden sollten und um die vorliegenden Resistenzmuster zu kennen. Diese Methoden geben jedoch keine Auskunft über die **Immunantwort** des Patienten auf die Infektion, welche von der Virulenz des Mikroorganismus und der Schwere der Infektion abhängt. Dagegen spiegelt PCT die Reaktion des Patienten auf die Infektion wider und gibt somit indirekt Auskunft über das Ausmaß und die Schwere der Infektion. Mit der Verfügbarkeit neuer mikrobiologischer Methoden, die mit höherer Sensitivität eine schnelle Identifizierung der Mikroorganismen ermöglichen, **kann PCT helfen, die Spezifität dieser Methoden zu erhöhen**, indem es Informationen zur Schwere der Erkrankung und zur „Relevanz“ der mikrobiellen Kulturergebnisse des jeweiligen Patienten liefert.

DIAGNOSE UND PROGNOSE MIT PROCALCITONIN

Dementsprechend hat sich PCT als hilfreich erwiesen, um eine echte Infektion von einer Kontamination des Blutes (Wachstum von Koagulase-negativen Staphylokokken in der Blutkultur) zu unterscheiden ⁽¹²⁾.



PCT hilft, eine virale Infektion von einer bakteriellen Infektion zu unterscheiden und mikrobiologische Testergebnisse richtig zu interpretieren. PCT liefert darüber hinaus weitere Informationen zur Immunantwort des Patienten auf die Infektion.

PCT kann darüber hinaus helfen, das **Risiko einer Bakteriämie**, welche durch eine **positive Blutkultur** definiert wurde, **genau vorherzusagen**. Es hat sich gezeigt, dass PCT bei Patienten mit einer bakteriämischen, ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) signifikant erhöht ist. In einer klinischen Studie hatten weniger als 1 % der Patienten eine positive Blutkultur, wenn deren anfänglicher PCT-Wert $< 0,25$ ng/ml lag. Dieser Anteil hat sich bei Patienten mit PCT-Werten $> 1,0$ ng/ml auf > 20 % erhöht ⁽¹³⁾. Allerdings scheint PCT keine zuverlässige Vorhersage über die Art des bakteriellen Mikroorganismus zu ermöglichen. In der Tat hat eine deutsche Studie gezeigt, dass ein hoher PCT-Spiegel ein starker Hinweis auf eine Infektion bakteriellen Ursprungs war, das Ergebnis gab jedoch keine Auskunft über die Art des Bakteriums (grampositiv/gramnegativ) ⁽¹⁴⁾.



Procalcitonin ist kein Ersatz für mikrobiologische Tests. Es identifiziert nicht die Art des Mikroorganismus und gibt keine Auskunft über die Resistenzmuster.

PCT ist deshalb mehr als Hilfsmittel zu betrachten, mit dem die **Reaktion des Patienten auf die Infektion** und damit indirekt das Ausmaß und die Schwere der Infektion beurteilt werden kann. PCT hilft, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer relevanten bakteriellen Infektion abzuschätzen, da mit ansteigenden PCT-Konzentrationen eine relevante und schwere bakterielle Infektion wahrscheinlicher ist. Umgekehrt ist eine alternative Diagnose wahrscheinlicher, wenn die PCT-Spiegel niedrig bleiben.

2 Diagnostische Bedeutung von Procalcitonin zur Früherkennung einer Sepsis

Jährlich erkranken 20-30 Millionen Patienten an einer Sepsis, davon mehr als 6 Mio. Neugeborene und Kleinkinder die Mortalität der Sepsis bleibt inakzeptabel hoch (30-60 % der Sepsis-Patienten sterben) ⁽¹⁵⁾. Darüber hinaus ist die Erkrankungsrate der Sepsis im letzten Jahrzehnt dramatisch angestiegen – die jährliche Zuwachsrate liegt bei 8-13 %. Gründe hierfür sind die alternde Bevölkerung, die Entwicklung resistenter und virulenterer Varianten von Krankheitserregern sowie in den Entwicklungsländern Mangelernährung, schlechte sanitäre Verhältnisse, fehlender Zugang zu Impfstoffen und einer rechtzeitigen medizinischen Versorgung ⁽¹⁶⁾.

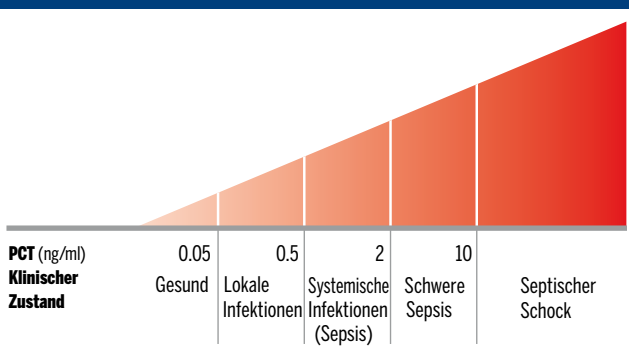
Ein Grundstein für die heutige Behandlung der Sepsis ist **frühzeitiges Erkennen des septischen Zustandes**, **frühzeitiger Beginn einer angemessenen Antibiotika-Therapie** sowie **Flüssigkeitsmanagement**. Klinische Anzeichen, wie die Kriterien des Systemischen Inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) sind nicht sensitiv und spezifisch genug. Blutbiomarker (wie PCT), welche die Schwere bakterieller Infektionen widerspiegeln, verbessern die frühzeitige Diagnostik der Sepsis ^(2,17).

PCT hat sich als klinisch äußerst hilfreich erwiesen und ist den zur frühzeitigen Diagnostik der Sepsis häufig verwendeten klinischen Variablen und Labortests überlegen ⁽²⁾. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass PCT mit dem Ausmaß und der Schwere der mikrobiellen Invasion korreliert. Deshalb verbessert PCT das klinische Management von Patienten mit Verdacht auf eine Sepsis ⁽¹⁷⁾.

IN DER NOTAUFNAHME zeigen niedrige PCT-Werte (< 0,25 ng/ml) bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Infektion, dass die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer bakteriellen Infektion und Sepsis in der Blutkultur gering ist ⁽⁴⁾. Normalerweise findet man bei Patienten mit bakteriellen Infektionen, die zu einer Sepsis führen, PCT-Spiegel von > 0,5 ng/ml oder höher (Abbildung 4).

Abbildung 4: Steigendes PCT spiegelt die kontinuierliche Entwicklung von gesund hin zu Sepsis und septischem Schock

Nach: Meisner M., et al. J Lab Med. 2000;24:076-085 ⁽¹⁸⁾

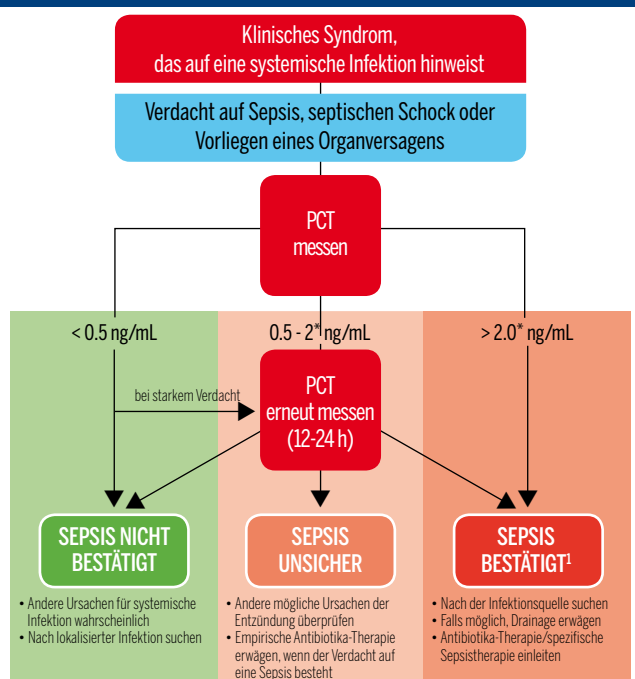


AUF DER ITS und bei Patienten mit Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock findet man meist PCT-Spiegel über 2 ng/ml. Bei einem PCT-Wert < 0,5 ng/ml ist eine Sepsis sehr unwahrscheinlich (hoher negativer Vorhersagewert) ⁽¹⁷⁾ (Abbildung 5).

PCT ermöglicht daher eine **diagnostische Differenzierung verschiedener klinischer Bilder: der schweren systemischen bakteriellen Infektion und Sepsis**. Auf Seite 35 finden Sie die neuen, 2016 veröffentlichten Definitionen der Sepsis. Die Begriffe „Systemisches Entzündliches Respiratorisches Syndrom (SIRS)“ und „schwere Sepsis“ werden als überflüssig aufgegeben.

Abbildung 5: Sepsis-Diagnose mit PCT in der ITS

Nach Harbarth S, et al. Am J. Resp. Crit. Care Med. 2001;164: 396-402 ⁽¹⁷⁾.



* Der cut-off von 2 ng/ml dient nur zur Orientierung. In Abhängigkeit von der klinischen Anamnese kann dieser über oder unter 2 ng/ml liegen, z. B. bei großen Operationen (höher) oder Patienten auf der ITS (geringer).

Procalcitonin ist vielversprechend zur frühzeitigen Erkennung von Risikopatienten für Sepsis und Bakteriämie:

- **Niedrige Procalcitonin-Spiegel können Ärzten helfen, eine Sepsis auszuschließen und andere Erkrankungen zu fokussieren.**
- **Hohe Procalcitonin-Spiegel bestätigen, dass eine Sepsis sehr wahrscheinlich ist.**

3 Die Bedeutung von Procalcitonin als prognostischer Marker in der Notaufnahme (NA) und auf der ITS

PCT hat eine prognostische Bedeutung, da die **Konzentrationen mit der Schwere der Infektion korrelieren**. Noch wichtiger ist, dass ein **Absinken von PCT über 24-48 Stunden** auf eine klinische Genesung des Patienten und einen **günstigen Krankheitsverlauf hinweisen**.

Folgende Interpretation klinisch bestätigter PCT-Werte wurde vorgeschlagen ⁽¹⁹⁾:

BEI PATIENTEN MIT SUBAKUTEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN

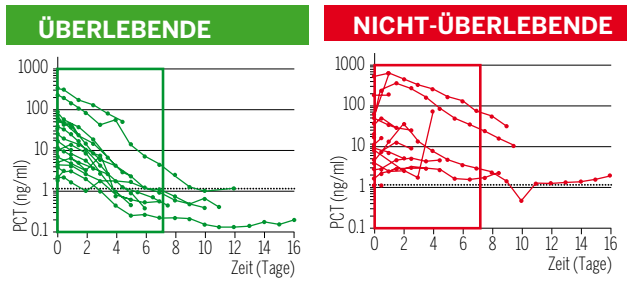
- a) zeigen **niedrige PCT-Spiegel** ein geringeres Risiko für eine Erkrankung bakteriellen Ursprungs und eine CAP und demzufolge eine geringe Mortalität;
- b) zeigen **hohe PCT-Spiegel** ein höheres Risiko für eine Erkrankung bakteriellen Ursprungs und eine CAP sowie möglicherweise eine höhere Mortalität.

IN EINER HOCHAKUTEN POPULATION senken PCT-Spiegel $< 0,1$ ng/ml effektiv die Wahrscheinlichkeit, an einer bakteriellen Erkrankung zu sterben und andere, nicht bakterielle Pathologien sollten dringend gesucht werden.

DIE BEURTEILUNG DES PCT-VERLAUFS ist hilfreicher als die initialen Werte bei Patienten mit mittlerem und höherem Risiko (**Abbildung 6**). Wenn die PCT-Spiegel während der anfänglichen Folgeuntersuchung nicht sinken, ist dies ein Hinweis darauf, dass die Patienten nicht auf die Therapie ansprechen. Diese Schlussfolgerung stimmt auch mit den Ergebnissen von ITS-Studien überein, in denen vor allem Sepsis-Patienten und Patienten mit beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP) untersucht wurden und die gezeigt haben, dass ein **sinkender PCT-Spiegel das Outcome mit höherer Empfindlichkeit vorhersagt**, als die initialen PCT-Werte ⁽²⁰⁻²³⁾.

Abbildung 6: Tägliche Schwankungen der PCT-Spiegel während der ITS-Hospitalisation bei Patienten, die mit einer Sepsis und septischem Schock eingeliefert wurden und überlebten/nicht überlebten.

Nach: Harbarth S., et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164: 396-402 ⁽¹⁷⁾.



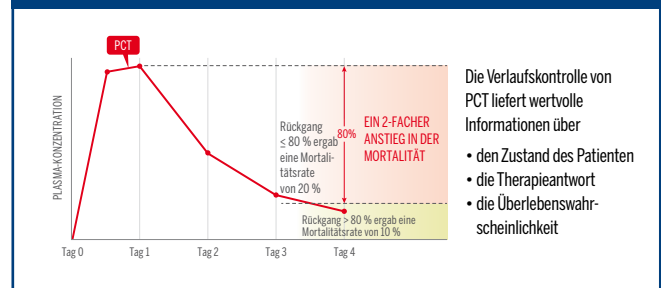
Die Procalcitonin **Monitoring Sepsis Studie (MOSES)** hat dazu beigetragen, dass der klinische Nutzen von PCT ausgeweitet werden konnte. In dieser Studie wird PCT als Hilfsmittel eingesetzt, um die Therapieantwort septischer Patienten durch den Vergleich eines PCT-Ausgangswertes mit einem am 4. Therapietag bestimmten PCT-Wert zu beurteilen ^(24,25). **Die Verlaufskontrolle von PCT** in Verbindung mit anderen Laborergebnissen und klinischen Beurteilungen hilft **bei der Beurteilung des kumulativen 28-Tage-Sterblichkeitsrisikos** bei Patienten, die mit einer Sepsis oder einem septischen Schock in die ITS aufgenommen wurden. (**Abbildung 7**).

Die wichtigsten Ergebnisse dieser umfangreichen US-amerikanischen Multicenter-Studie sind:

- Änderungen des PCT-Spiegels im Therapieverlauf verbessern die Vorhersage des kumulativen 28-Tage-Risikos für die Gesamtmortalität bei Patienten mit einer diagnostizierten Sepsis oder eines septischen Schocks.
- Bei Patienten, deren **PCT-Spiegel in den ersten vier Tagen** nach der Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks um **$< 80\%$ sanken**, wurde ein **2-fach erhöhtes Sterberisiko** festgestellt (Sterblichkeitsrate von 20%), im Vergleich zu denjenigen, deren PCT-Werte um **$> 80\%$ sanken** (Sterblichkeit von 10%).
- Der **PCT-Ausgangswert** ($\leq 2,0$ ng/ml oder $> 2,0$ ng/ml) lieferte darüber hinaus wichtige Informationen über das Sterblichkeitsrisiko, wenn der klinische Verlauf des Patienten mit Hilfe von PCT-Bestimmungen in den nachfolgenden Tagen erneut bewertet wurde.

Abbildung 7: Einsatz der PCT-Verlaufskontrolle zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos.

Nach Schuetz P. et al. Crit. Care Med. 2017; 45(5): 781-789 ⁽²⁵⁾



Die Verlaufskontrolle von PCT liefert wertvolle Informationen über

- den Zustand des Patienten
- die Therapieantwort
- die Überlebenswahrscheinlichkeit

Die besten prognostischen Informationen erhält man durch die Verlaufskontrolle der PCT-Spiegel:

- **Sinkende Werte** findet man bei Patienten, die auf die Antibiotika-Therapie ansprechen
- **Nicht-sinkende Werte** können auf ein Therapieversagen hinweisen.

4 Nutzen von Procalcitonin bei Neugeborenen und in der Pädiatrie

PCT ist ein sehr hilfreicher Biomarker in der Pädiatrie. Die jüngste **NeoPlns Studie** ergab, dass PCT als Entscheidungshilfe **die Dauer der Antibiotikatherapie bei Neugeborenen** mit Verdacht auf eine early onset sepsis **signifikant** verkürzte. Die ProPAED Studie zeigt, dass mit einer **PCT-basierten Therapie die Antibiotika-Exposition bei Kindern und Jugendlichen** mit einer Infektion der unteren Atemwege **signifikant reduziert** wurde^(26,71). Das klinische Bild und PCT-Bestimmungen können den Ärzten in folgenden Situationen helfen:

■ ANTILOTIKA-STEUERUNG

Baer et al. zeigte in einer europäischen randomisierten kontrollierten Studie, dass obwohl die PCT-basierte Steuerung die initialen Antibiotikaverordnungen nicht reduzierte, die Antibiotikaexposition bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Infektionen der unteren Atemwege gesenkt wurde, da die Dauer der Antibiotikatherapie um fast 2 Tage verkürzt wurde (4,5 Tage in der PCT-Gruppe vs. 6,3 Tage in der Kontrollgruppe)⁽²⁶⁾. Dies war insbesondere bei Pneumonie-Patienten markant (5,7 Tage in der PCT-Gruppe vs. 9,1 Tage in der Kontrollgruppe).

In Indien hat eine Studie in der pädiatrischen ITS gezeigt, dass PCT-Bestimmungen helfen können, eine Sepsis auszuschließen und den Antibiotikaverbrauch zu begrenzen. Antibiotika konnten bei 7,7 % der Patienten deeskaliert werden, mit nur einer PCT-Bestimmung benötigten 21 % keine Eskalation (mit einem cut-off < 2 ng/ml)⁽²⁷⁾.

In einer europäischen randomisierten Studie zum Antibiotikaesatz bei Neugeborenen hat ein PCT cut-off von 0,25 ng/ml für den Beginn oder die Fortsetzung der Antibiotika-Therapie die Antibiotika-Exposition bei Kindern um fast 50 % signifikant gesenkt, ohne Auftreten negativer Auswirkungen⁽²⁸⁾.

■ DIFFERENZIERUNG ZWISCHEN VIRALER UND BAKTERIELLER MENINGITIS

Ein PCT-Spiegel $\geq 0,5$ ng/ml assoziiert mit einem hohen Liquor (CSF)-Proteinspiegel, der mit klinischen Regeln interpretiert wird, ist ein sensitiver und spezifischer Marker zur Identifizierung einer bakteriellen Meningitis⁽²⁹⁾. Dieser Ansatz bzw. diese Strategie hilft, unnötige Antibiotika-Therapien zu vermeiden und die Dauer des Klinikaufenthalts von Kindern mit viraler Meningitis zu senken.

■ FIEBERHAFTHE HARNWEGSINFEKTIONEN

PCT kann bei der Diagnose einer akuten Pyelonephritis und bei der Vorhersage von Nierennarben helfen, da PCT-Spiegel $\geq 0,5$ ng/ml mit Nierenschäden einhergehen und PCT bei Kindern mit Nierennarben signifikant erhöht ist. Ein PCT-Wert $\geq 0,5$ ng/ml ist mit einem hochgradigen (> 3) vesico-ureteralen Reflux (VUR) verbunden⁽³⁰⁾.

■ DIAGNOSE VON SCHWEREN BAKTERIELLEN INFEKTIONEN (SBI) BEI KINDERN ≥ 3 MONATEN MIT FIEBER UNBEKANNTER URSACHE (FWS)

Ein PCT cut-off von 0,5 ng/ml wurde zur frühen Differenzierung von SBI und nicht-schweren oder viralen Infektionen bei Kindern mit FWS vorgeschlagen. Ein Risikoindex, der Lab-Score, in Verbindung mit CRP, PCT und Urineststreifen scheint auch ein Hilfsmittel zur Prognose von SBI zu sein.⁽³¹⁾

■ VORHERSAGE EINER PNEUMOKOKKEN-PNEUMONIE

Erhöhtes PCT und CRP in Verbindung mit dem Nachweis von Pneumokokken-Antigen im Urin sagen zuverlässig eine Pneumokokken-Pneumonie vorher⁽³²⁾.

■ NEUGEBORENE

Bei Neugeborenen sind die PCT-Spiegel physiologisch erhöht und variieren während der ersten zwei Lebenstage innerhalb von Stunden (**Tabelle 1**)⁽³³⁾.

Tabelle 1: PCT-Werte bei Neugeborenen

Nach Chiesa et al. Clin Chim Acta 2011;412 (11-12):1053-9⁽³³⁾.

ALTER (STUNDEN)	PCT (ng/ml)
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

PCT-Serumwerte bei Vorstellung der Patienten haben eine sehr gute diagnostische Genauigkeit (AUC = 0,87) für die Diagnose einer neonatalen Sepsis⁽³⁴⁾. In einer umfangreichen prospektiven Studie mit Neugeborenen hat sich **PCT als bester Marker zur Identifizierung einer Bakteriämie und bakteriellen Meningitis bei 7 Tage - 3 Monate alten fiebrigen Säuglingen gezeigt**⁽³⁵⁾.

Mehrere randomisierte Interventionsstudien haben gezeigt, dass ein PCT-gesteuertes Protokoll die **Antibiotika-Therapie bei Neugeborenen mit Verdacht auf eine „early-onset“ Sepsis verkürzen kann**. 2010 hat eine Single-Center-Studie nachgewiesen, dass PCT-gesteuerte Entscheidungen zu einer Verkürzung der Antibiotikatherapie um 22,4 h führen könnte⁽³²⁾. Die aktuelle **Multi-Center Studie NeoPlns, die mit mehr als 1.700 Neugeborenen** hat darüber hinaus gezeigt, dass PCT-gesteuerte Entscheidungen die Dauer der Antibiotikatherapie signifikant reduzieren kann (55 h vs. 65 h bei der Standardtherapie)⁽⁷¹⁾.

Erhöhte **Procalcitonin-Konzentrationen in Nabelschnurblut** wurden als unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit bei Frühgeborenen beschrieben⁽³⁶⁾. Lencot et al. evaluierten den diagnostischen Wert eines PCT-basierten Protokolls im Nabelschnurblut bei Neugeborenen mit Verdacht auf eine Early Onset Neonatal Infection (EONI)⁽³⁷⁾.

Dieses Protokoll erlaubt eine signifikante Senkung von Bluttests und Antibiotika-Verordnungen und hat sich als sichere Alternative im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard bewährt. Diese Studie zeigt, dass PCT ein neuer und effizienter Marker zur Orientierung von Neonatalogen bei Neugeborenen mit Verdacht auf EONI ist. Diese Ergebnisse sollten in einer multizentrischen Validierungsstudie bestätigt werden.

In der Pädiatrie trägt PCT zu frühen Diagnosen, Prognosen, therapeutischem und Antibiotika-Management bei. Es kann unnötige Klinikaufenthalte und Antibiotikaverordnungen bei Kindern mit viraler Meningitis oder geringem Risiko einer bakteriellen Infektion vermeiden.



PCT ZUR STEUERUNG DER ANTIBIOTIKA-THERAPIE

Angesichts der zunehmenden Resistenzentwicklung und fehlender neuer Antibiotika zur Bewältigung der Herausforderungen durch multiresistente Erreger, ist ein umsichtiger Einsatz der vorhandenen Antibiotika von entscheidender Bedeutung, um deren Wirksamkeit zu erhalten. Die Bemühungen zur Reduzierung überflüssiger und unnötig langer Antibiotika-Therapien bei unkritischen, nicht bakteriellen und ausheilenden bakteriellen Infektionen müssen verstärkt werden.

Es hat sich gezeigt, dass PCT in verschiedenen klinischen Situationen verwendet werden kann, um auf Grundlage der PCT-Ausgangswerte und wiederholter PCT-Messungen Entscheidungen über den **Beginn, die Fortsetzung oder den Abbruch einer Antibiotika-Therapie zu lenken**. PCT trägt auf diese Weise zu einem effizienten Antibiotic Stewardship bei ^(3,8).

1 Procalcitonin in der hausärztlichen Praxis

Die Unterscheidung zwischen einer viralen und einer bakteriell bedingten Infektion bei subakuten Patienten, die sich mit Symptomen von unteren und oberen Atemwegsinfektionen in der Hausarztpraxis vorstellen, ist noch immer eine schwierige Aufgabe.

Eine PCT-Strategie zur Steuerung der Antibiotika-Therapie hat zweierlei Auswirkungen:

- sie verbessert die diagnostische Kompetenz des Arztes zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer bakteriellen Infektion,
- sie trägt zur Beruhigung des Patienten bei, wenn man ihm mitteilen kann, dass keine Antibiotika notwendig sind.

Eine Meta-Analyse, die als Grundlage für eine **Cochrane-Analyse (Cochrane Systematic Review 2017)** diente, untersuchte die Auswirkungen eines Einsatzes von PCT als Entscheidungshilfe für den **Beginn oder den Abbruch einer Antibiotikatherapie** bei Patienten mit akuten Atemwegsinfektionen (ARIs). ⁽⁷³⁾ Es zeigte sich, dass die PCT-gesteuerte Behandlung die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit ARIs aus verschiedenen klinischen Settings signifikant verbesserte (Abbildung 8).

PCT ZUR STEUERUNG DER ANTIBIOTIKA-THERAPIE

- Die **Mortalität nach 30 Tagen** war bei PCT-gesteuerten Patienten signifikant niedriger als bei Kontrollpatienten (9 % vs. 10,0 %, $p = 0,037$). Dieser positive Einfluss auf die Mortalitätsrate war in verschiedenen klinischen Settings und Infektionsarten konsistent, mit Ausnahme der Grundversorgungseinrichtungen und Patienten mit Bronchitis, bei denen die Mortalität extrem niedrig war.
- Die **Antibiotika-Gesamtexposition** war bei den Patienten mit PCT gesteuerter Antibiose signifikant niedriger als bei den Kontrollpatienten (5,7 Tage vs. 8,1 Tage, $p < 0,0001$) und war auf niedrigere anfängliche Verschreibungsraten (Primärversorgung), niedrigere Verschreibungsraten und kürzere Therapiezeiten (NA) sowie kürzere Behandlungszeiten (ITS) zurückzuführen.
- Die mit der **Einnahme von Antibiotika verbundenen Nebenwirkungen** waren bei Patienten mit PCT-gesteuerter Therapie im Vergleich zu Kontrollpatienten signifikant reduziert (16 % vs. 22 %, $p < 0,0001$).

Abbildung 8: Auswirkungen eines Einsatzes von PCT als Entscheidungskriterium für den Beginn oder den Abbruch einer Antibiotikatherapie bei Patienten mit akuten Atemwegsinfektionen

Nach Schütz P. et al. Lancet Infect Dis. 2018; 18 (1): 95-107 ⁽⁷³⁾

	PCT Gruppe (n=3336)	Kontrolle (n = 3372)	p-Wert
30-Tage Mortalität	286 (9 %)	336 (10 %)	0,037
Gesamte Antibiotika-Exposition Tage (Mittelwert)	5,7	8,1	< 0,0001
Antibiotika-bedingte Nebenwirkungen	16 %	22 %	< 0,0001

Bei Patienten mit akuten Atemwegsinfektionen ist die PCT-gesteuerte Behandlung mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko, einer niedrigeren Rate an Therapieversagern, einer reduzierten Antibiotika-Exposition und weniger Antibiotika-bedingten Nebenwirkungen verbunden (8).

2 Einsatz von PCT zur Steuerung der Antibiotika-Therapie bei UAWI in der NA und klinischen Ambulanz

Infektionen der unteren Atemwege (UAWI) wie die ambulant erworbene Pneumonie (CAP), Bronchitis oder COPD Exazerbation sind Infektionen, die in der Mehrzahl der Fälle viral bedingt sind. Dennoch werden die Patienten häufig antibiotisch „überbehandelt“, da der Nachweis bzw. Ausschluss einer bakteriellen Ursache anhand der klinischen Anzeichen schwierig ist.

■ BRONCHITIS UND COPD EXAZERBATION

Studien, in denen das PCT-Modell bei diesen Patienten evaluiert wurde, haben gezeigt, dass der **Beginn einer Antibiotika-Therapie** bei klinisch stabilen Patienten, die in der NA behandelt oder hospitalisiert werden, auf die **klinischen Anzeichen** und einen **PCT-Wert, welcher über einem zuvor festgelegten Grenzwert ($\geq 0,25$ ng/ml) liegt**, gestützt werden sollte.

- **bleibt PCT niedrig sind Antibiotika nicht nötig** und die Patienten können ohne Bedenken einer klinischen Neubewertung unterzogen werden.
- **Sind die Patienten klinisch stabil, sollte eine andere Diagnose** in Erwägung gezogen werden.
- **Sind die Patienten klinisch instabil, kann eine Antibiose in Erwägung gezogen werden.**
- **Zeigen die Patienten innerhalb kurzer Zeit (6-12 h) keine Besserung, werden eine klinische Neubewertung und eine nochmalige PCT-Bestimmung empfohlen** (Abbildung 10, Seite 21).

Dieses Konzept wurde mit mehr als 1.000 Patienten mit Bronchitis und COPD-Exazerbation in verschiedenen Studien untersucht ⁽³⁾. Diese Studien haben gezeigt, dass unnötiger Antibiotikaeinsatz bei Bronchitis-Patienten um 50 % und bei COPD-Patienten um 65 % gesenkt wurde – bei gleichen Ergebnissen in Bezug auf die Überlebensrate, dem Risiko einer ITS Einweisung oder krankheitsspezifischer Komplikationen, wiederkehrenden Infektionen und Erholung der Lungenfunktion (FEV1).

➤ **Patienten mit einer Bronchitis oder COPD-Exazerbation und niedrigen PCT-Spiegeln benötigen keine Antibiotika-Therapie, wenn keine „overruling“ Bedingung vorliegt. Bei einer schweren COPD kann eine empirische Therapie bei initial hochakuten Patienten weiterhin erwogen werden.**

■ AMBULANT ERWORBENE PNEUMONIE

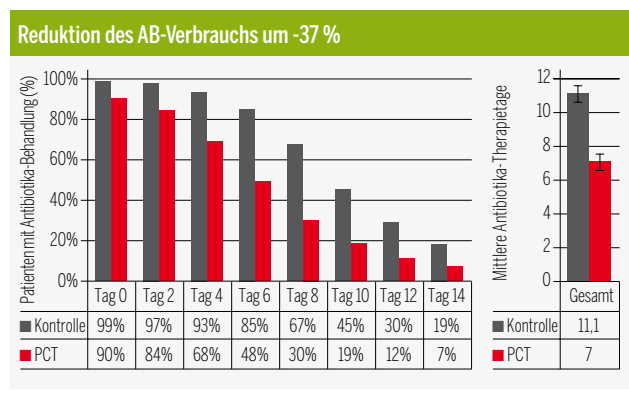
Die höchste klinische Evidenz für den Einsatz von PCT zur Steuerung von Antibiotika-Verordnungen stammt von randomisierten Antibiotika Stewardship-Studien mit mehr als 2.000 Patienten mit ambulant-erworbener Pneumonie (CAP) ⁽⁹⁾.

Auf der Grundlage dieser Studien weisen **PCT-Werte $> 0,25$ ng/ml** stark darauf hin, dass eine **bakterielle Infektion wahrscheinlich ist** und **rasch eine Antibiotika-Therapie eingeleitet** werden sollte. Ist die PCT-Bestimmung innerhalb von **1-2 Stunden nach der Aufnahme verfügbar, kann die Entscheidung über den Beginn einer Antibiotika-Therapie durch die initialen PCT-Werte unterstützt werden**. In anderen Situationen, in denen sich die PCT-Testung möglicherweise verzögert, sollte der Beginn einer Antibiotika-Therapie auf den klinischen Verdacht gestützt werden, mit dem Vorbehalt, die Antibiotika in Abhängigkeit von dem PCT-Spiegel wieder abzusetzen. Für Patienten, die Antibiotika erhalten, sollte der PCT-Wert alle 2 Tage bestimmt werden, um den Therapieverlauf zu überprüfen. **Antibiotika können sicher abgesetzt werden, wenn ein Patient Anzeichen einer klinischen Genesung zeigt und der PCT-Wert auf $< 0,25$ ng/ml sinkt (oder um mindestens 80-90 % gegenüber dem PCT-Spitzenwert)**.

Solche Modelle zur Steuerung der Antibiotika-Therapie haben zu einer signifikanten Reduktion des **Antibiotika-Verbrauchs um nahezu 40 %** geführt, ohne nachteilige Folgen für die Patienten und ohne erhöhtes Risiko für eine wiederkehrende Infektion (Abbildung 9).

Stark erhöhte PCT-Werte in dieser Situation machen eine bakterielle Erkrankung wahrscheinlicher und sprechen dafür, dass die Infektion möglicherweise ernster ist, als dies auf Grund der klinischen Anzeichen und Symptome zu erwarten ist.

Abbildung 9: Antibiotika-Verbrauch bei CAP-Patienten mit (rot) und ohne (grau) PCT-Steuerung
Nach Schuetz P et al. Clin Infect Dis. 2012 ⁽⁹⁾



➤ **Patienten mit einer PCT-gelenkten Therapie wurden im Mittel 7 Tage behandelt im Vergleich zu 11,1 Tagen in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer Senkung der Antibiotika-Exposition um nahezu 40 % (Abbildung 9).**

Bei **Patienten**, bei denen auf Grund von Infiltraten der **Verdacht auf eine Pneumonie besteht**, sprechen (**über 24 bis 48 Stunden**) **gleichbleibende PCT-Werte < 0,1 ng/ml** oder sogar **0,1 ng/ml bis < 0,25 ng/ml**, gegen eine typische bakterielle Infektion. In diesem Fall sollte der Arzt andere Ursachen der Erkrankung differentialdiagnostisch prüfen, wie Lungenembolie, akute Herzinsuffizienz (AHl), Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP), Pneumocystis jiroveci Pneumonie (PJP) und Viruspneumonie. Insbesondere während einer Grippesaison kann die Influenza eine wichtige zu berücksichtigende Diagnose sein⁽⁸⁾.

■ **PCT-GESTEUERTES ANTIBIOTIKATHERAPIE-PROTOKOLL**

In einer umfangreichen internationalen multizentrischen „ProREAL“ Studie wurde die praxisnahe Wirksamkeit einer PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie untersucht. Diese Kontrollstudie wurde mit 1.820 Patienten, die sich auf Notfallstationen oder bei niedergelassenen Ärzten mit Infekten der unteren Atemwege (UAWI) vorstellten, durchgeführt. Bei 1.520 Patienten wurde die Diagnose einer UAWI abschließend bestätigt⁽⁶⁹⁾. Diese Studie hat **unter realen Bedingungen** gezeigt, dass der **Antibiotikaverbrauch durch die Anwendung einer PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie signifikant gesenkt werden konnte**, ohne dadurch das Risiko für Komplikationen zu erhöhen. Es wurde nachgewiesen, dass die Antibiotikaexposition bei der PCT-gesteuerten Therapie im Vergleich zur Standardtherapie um **1,51 Tage signifikant verkürzt wurde**, ohne das Risiko für Komplikationen zu erhöhen (Abbildung 10).

➤ **Die proREAL Studie zeigt, dass der Antibiotika-Verbrauch mit einer PCT-gesteuerten Therapie signifikant gesenkt wird, ohne dass sich dadurch das Risiko für Komplikationen unter „real-life“ Bedingungen erhöht. Die Compliance mit diesem PCT-Protokoll unter „real-life“ Bedingungen ist möglich, wird jedoch von kulturell-geographischen Unterschieden bezüglich der Verordnungspraxis von Antibiotika beeinflusst und erfordert Maßnahmen zur Sicherung einer optimalen Nutzung.**

Abbildung 10: Protokoll einer Procalcitonin (PCT)-gesteuerten Antibiotika-Therapie bei Patienten mit Verdacht oder Bestätigung einer UAWI
Nach Albrich WC, et al. Arch Intern Med. 2012;172(9):715-722⁽⁶⁹⁾.

PCT Ergebnis (ng/ml)	< 0,1	0,1 - 0,25	0,26 - 0,5	> 0,5
Antibiotika-Empfehlung	STRIKT ABZURATEN	ABZURATEN	EMPFOHLEN	AUSDRÜCKLICH EMPFOHLEN

FOLLOW-UP WENN KEINE ANTIBIOTIKATHERAPIE BEGONNEN WURDE:

- PCT-Nachkontrolle innerhalb 6-24 h (auch bei ambulanten Patienten bei Verschlechterung der Symptomatik oder ausbleibender klinischer Besserung)
- Differentialdiagnosen? z.B. Lungenembolie, Herzinsuffizienz, Tumor, BOOP, Virusinfektion, Pilzinfektion

Antibiotikatherapie kann erwogen werden bei:

- 1. Einweisung auf ITS oder IMC:** (a) respiratorische Instabilität (Atemfrequenz > 30/min oder O2 Sättigung < 90 % mit 6 L / O2/min); (b) Hämodynamische Instabilität (syst. Blutdruck mind. 1 h < 90 mm Hg, trotz adäquater Volumengabe oder Notwendigkeit von Vasopressoren)
 - 2. Lebensbedrohliche Comorbidität:** (a) Imminenter Tod; (b) schwere Immunsuppression (Neutrophile < 500/µl; bei HIV: CD4 < 350/µl); (c) chronische Infektion oder anderer Antibiotika-bedürftiger, nicht respiratorischer Begleitinfekt (z.B. Endokarditis, TB)
 - 3. Komplikationen und schwer zu behandelnde Erreger:** Legionellen (Antibiotika > 10 Tage) Abszess, Empyem
 - 4. (a) PCT < 0,1 ng/l:** CAP PSI V (> 130) oder CURB-65 > 3 Punkte, COPD GOLD IV; **(b) PCT 0,1-0,25 ng/l:** CAP PSI IV und V (> 90), CURB-65 > 2, COPD GOLD III und IV, SaO2 < 90 % trotz 30 minütiger intensiver Sauerstofftherapie
- Falsch niedriges PCT: z.B. parapneumonischer Erguss, abgekapselter Infekt (Empyem), Frühphase eines Infektes, Pilzinfektion, schwerste Immunsuppression

FOLLOW-UP WENN ANTIBIOTIKATHERAPIE BEGONNEN WURDE:

Follow-up wenn Antibiotikatherapie begonnen wurde:

- **PCT-Kontrolle an Tag 2-3, 4-5, 6-8 und danach jeden 2. Tag zur Steuerung der Antibiotikatherapie**
- **Zum Abbruch einer laufenden Antibiotikatherapie die oben beschriebenen cut-offs verwenden**
- **Bei ambulanten Patienten: Dauer der Antibiotikatherapie nach Höhe des letzten PCT-Wertes** (> 0,25 ng/ml 3 Tage, > 0,5 ng/ml 5 Tage, > 1 ng/ml 7 Tage)
- **Bei initial sehr hohem PCT (z.B. > 5 ng/ml) sollte das relative Absinken von PCT überwacht werden und bei klinischer Besserung über den Abbruch der Antibiotikatherapie entscheiden:**
 - Abfall > 80 % vom Peak: Abbruch empfohlen
 - Abfall > 90 % vom Peak: Abbruch ausdrücklich empfohlen
- **Persistierend erhöhtes PCT:** Hinweis auf komplizierten Verlauf (resistenter Keim, MOV, Abszess...) Falsch erhöhtes PCT: z.B. schweres SIRS und Schock, ARDS, Trauma, post-operativ, Tumor (z.B. medulläres Schilddrüsen-Ca, SCLC), Pilzinfektion, Malaria

ARDS, acute respiratory distress syndrome; BOOP, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia; CAP, community-acquired pneumonia; COPD GOLD, chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CURB-65, confusion, serum urea nitrogen, respiratory rate, blood pressure, and age 65 years or older; HIV, human immunodeficiency virus; ICU, intensive care unit; IMC, intermediate care unit; MOF, multiple organ failure; PSI, Pneumonia Severity Index; SCLC, small-cell lung cancer; SIRS, sepsis inflammatory response syndrome; TB, tuberculosis

3 Procalcitonin in der medizinischen ITS

■ SEPSIS IN DER ITS

Die 2016 veröffentlichte größte randomisierte multizentrische Studie Stop Antibiotics on Procalcitonin guidance Study (SAPS) zeigt deutlich den Nutzen von PCT zum Antibiotic Stewardship bei schwer kranken Patienten.

Die Studie hat gezeigt, dass niedrige PCT-Werte den behandelnden Ärzten helfen, die Antibiotikatherapie bei Patienten mit anfänglichem Verdacht auf eine Infektion früher zu beenden. Sie leisten somit einen Beitrag zu einer sachgemäßen Diagnostik und Therapie, die Meilensteine eines Antibiotic Stewardship.

Wichtig ist, dass die PCT-gesteuerte Therapie zu einem Rückgang der **28-Tage Mortalität von 27 % auf 21 %** führte, was im langfristigen Follow-up nach einem Jahr unverändert stabil blieb⁽³⁹⁾.

Eine neuere Literaturanalyse von Carr et al. untersuchte die Vorteile einer Verwendung von PCT als Entscheidungshilfe für eine angemessene Beendigung der Antibiotikatherapie und Kosteneinsparungen in verschiedenen ITS-Settings⁽⁴⁰⁾.

Die Analyse zeigt, dass **PCT-Spiegel > 2,0 ng/ml die höchste Sensitivität und Spezifität für eine Sepsis besitzen und dass bei PCT-Spiegeln < 0,5 ng/ml die Antibiotikatherapie bei septischen ITS-Patienten sicher abgesetzt werden kann.**

Die Analyse unterstützt darüber hinaus die Verwendung PCT-basierter Protokolle, wie sie von Schuetz et al empfohlen werden⁽⁸⁾.

■ Für einen Patienten mit einer **systemischen Entzündungsreaktion und einem initialen PCT-Wert < 0,5 ng/ml** ist die Wahrscheinlichkeit eines infektiös-bedingten SIRS sehr gering, so dass die **Antibiotika früher abgesetzt werden können**⁽⁴⁰⁾. In diesem Fall sollten andere Ursachen wie virale Erkrankungen differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

■ Bei hochakuten Krankheitsbildern mit **starkem Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion haben PCT-Werte > 2 ng/ml** eine hohe Spezifität und einen hohen Positiven Vorhersagewert (PVW) für eine Sepsis. In diesem Fall sollte **unverzüglich eine Antibiotikatherapie eingeleitet werden**⁽⁴⁰⁾.

Eine sorgfältige klinische Beurteilung und eine regelmäßige Kontrolle der PCT-Spiegel (alle 1 bis 2 Tage) nach Beginn der Antibiotikatherapie sind der richtige Therapieansatz für diese Patienten⁽⁸⁾ (**Abbildung 11**).

■ Ein Absinken von PCT auf **< 0,5 ng/ml (oder um mindestens 80-90 %** der Spitzenwerte) scheint ein angemessener und gesicherter Grenzwert für den **Abbruch einer Antibiotikatherapie** zu sein, wenn die Patienten ein positive klinische Reaktion zeigen^(8,40).

■ **Sinken die PCT-Werte nicht alle 1-2 Tage um ca. 50 %, ist ein Therapieversagen in Betracht zu ziehen** und eine Neubewertung des Patienten ist zu empfehlen⁽⁸⁾.

Abbildung 11: Vorschlag eines Protokolls für den Einsatz von PCT-Werten zur Steuerung der Antibiotika-Therapie bei HOCHAKUTEN INFektionen (das heißt hohes Risiko, Sepsis) auf Intensivstationen.

Nach Schuetz P et al. Arch Intern Med 2011;171(15):1322-1331⁽⁸⁾.

Beurteilung bei Aufnahme				
PCT Ergebnis (ng/ml)	< 0,25	0,25 - < 0,5	0,5 - < 1	≥ 1
Antibiotika-Empfehlung	STRIKT ABZURATEN	ABZURATEN	EMPFOHLEN	AUSDRÜCKLICH EMPFOHLEN
Kriterium zur Aufhebung des Algorithmus („Overruling“)	Empirische Therapie für alle Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Infektion empfohlen			
Überwachung/ andere Kommentare	Andere Diagnose in Betracht ziehen, Zustand des Patienten neu beurteilen und PCT-Spiegel alle 2 Tage überprüfen		Zustand des Patienten neu beurteilen und PCT-Spiegel alle 2 Tage messen, um ein Absetzen der AB zu prüfen.	

Kontrolluntersuchungen alle 1-2 Tage				
PCT-Ergebnis (ng/ml)	< 0,25 oder Absinken um > 90 %	0,25 - < 0,5 oder Absinken um ≥ 80%	0,5 und Absinken um < 80 %	≥ 1 und PCT-Anstieg
Antibiotika-Empfehlung	ABSETZEN DER AB AUSDRÜCKLICH EMPFOHLEN	ABSETZEN DER AB EMPFOHLEN	FORTSETZEN DER AB EMPFOHLEN	FORTSETZEN DER AB AUSDRÜCKLICH EMPFOHLEN
Kriterium zur Aufhebung des Algorithmus („Overruling“)	Fortsetzen der AB in Erwägung ziehen, wenn die Patienten klinisch instabil sind			
Überwachung/ andere Kommentare	Klinische Neubewertung, wenn erforderlich		Therapieversagen in Betracht ziehen, wenn PCT-Spiegel nicht in ausreichendem Maß fallen.	

Es hat sich gezeigt, dass der Einsatz von PCT mit einem **cut-off von < 0,5 ng/ml** als Entscheidungskriterium **wann Antibiotika** bei Patienten mit Lungenentzündungen und/oder Sepsis **abgesetzt werden sollten**, den gesamten **Antibiotikaverbrauch reduziert** und die **Dauer der Antibiotikatherapie verkürzt**⁽⁴⁰⁾.

In klinischen Studien, für die mehr als 500 Patienten der medizinischen und chirurgischen ITS untersucht wurden, haben diese Protokolle dazu geführt, dass die **Dauer der Antibiotika-Therapie im Mittel von 12 auf 8 Tage gesenkt werden konnte**, mit vergleichbarem Outcome für die Patienten und in einigen Studien mit reduzierter Verweildauer auf der ITS⁽⁹⁾.

Ein initial niedriger PCT-Wert erhöht die Wahrscheinlichkeit für andere, nicht-infektiöse Differentialdiagnosen.
 Eine Kontrolle des PCT-Verlaufs hilft Ärzten, die Behandlungsdauer ohne negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf zu reduzieren.
 Dennoch sollte eine zeitnahe empirische Antibiotika-Therapie bei ITS-Patienten mit einer Sepsis immer in Betracht gezogen werden.

■ AMBULANT ERWORBENE PNEUMONIE IN DER ITS

Der übermäßige Gebrauch von Antibiotika bei ITS-Patienten mit viraler Pneumonie, die durch Influenza A (H1N1) hervorgerufen wird, könnte signifikant reduziert werden, wenn die Antibiotikabehandlung nur auf die Patienten mit einer echten ambulant erworbenen Koinfektion der Atemwege (community-acquired respiratory co-infection – CARC) limitiert werden könnte.

Procalcitonin hat sich als hilfreicher Marker für den Ausschluss von Influenza bei ITS-Patienten mit Pneumonie erwiesen. Eine neuere Studie von Rodriguez et al. hat gezeigt, dass niedrige PCT-Serumspiegel bei Patienten, die mit einer bestätigten Influenza A (H1N1) Infektion und ohne Schock in die Notaufnahme aufgenommen wurden, ein verlässlicher prognostischer Marker für den Ausschluss einer CARC ist (< 6 %) ⁽⁴¹⁾.

Darüber hinaus hat diese Studie gezeigt, dass PCT eine höhere diagnostische Präzision besitzt als CRP, welches noch immer der Standard-Biomarker ist, der in vielen Notfallstationen routinemäßig verwendet wird.

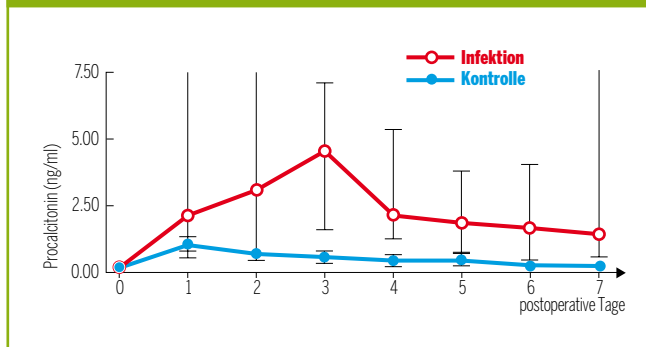
■ INFEKTÖSE KOMPLIKATIONEN BEI ITS-PATIENTEN NACH CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Für Patienten mit Verdacht auf eine post-operative Infektion nach großen operativen Eingriffen oder Traumata ist der Einsatz eines Blut-Biomarkers wie PCT möglicherweise limitiert, da die Biomarker-Konzentrationen die Zytokin-Antwort auf die Verletzung widerspiegeln und nicht notwendigerweise auf eine zugrundeliegende Infektion hinweisen. In dieser Situation ist die Kinetik der Biomarker wesentlich wichtiger als die initialen post-operativen Werte, wie dies für PCT der Fall ist.

■ Bei post-chirurgischen Patienten steigen die PCT-Werte auf Grund der operativen Belastung sofort an, bei einem unkomplizierten Eingriff sollten sie jedoch schnell wieder abfallen (um 50 % jeden zweiten Tag).

■ Steigt PCT nach 24 Stunden weiterhin an oder fällt nur langsam ab, sind Komplikationen im postoperativen Verlauf durch eine Infektion wahrscheinlich (Abbildung 12) ⁽⁴²⁾.

Abbildung 12: Vergleich der PCT-Werte bei Patienten mit komplizierten (Infektion) und unkomplizierten postoperativen Verläufen
 Nach Jebali MA et al. Anesthesiology 2007;107:232-8 ⁽⁴²⁾.



Die post-operative Überwachung mit PCT liefert dem Arzt deshalb wichtige Informationen.

In Studien wurde darauf hingewiesen, dass PCT zur Differenzierung von infektiösen und nicht-infektiösen Fieberursachen nach orthopädischen Eingriffen hilfreich ist ⁽⁴³⁾.

■ PCT-Werte, die 3-4 Tage nach einer Operation oder einem Trauma einen Höchststand erreichen, weisen auf eine sekundäre bakterielle Infektion hin.

■ Werden in der postoperativen Phase auf Grund eines klinischen Verdachts Antibiotika verabreicht, erleichtert die Kontrolle der PCT-Werte eine frühzeitige Beendigung der Antibiotika-Therapie bei Patienten, die eine klinische Besserung mit zurückgehenden PCT-Werten zeigen ⁽⁴⁴⁾.

Die Überwachung von PCT in der postoperativen Phase ist hilfreich, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen und die Dauer der Antibiotika-Therapie zu steuern.



BEISPIEL: Bedeutung des PCT-Verlaufs bei postoperativen Patienten

Die Entscheidung für eine Relaparotomie nach sekundärer Peritonitis ist schwierig, dennoch ist eine **frühzeitige Kontrolle eines persistierenden intra-abdominalen Infektionsherds von entscheidender Bedeutung**. Der frühzeitige Nachweis einer persistierenden oder rekurreierenden Infektion alleine anhand der klinischen Parameter oder eines Entzündungsmarkers wie C-reaktives Protein, ist in den ersten 48 Stunden nach einer erstmaligen Operation, wegen der unklaren Auswirkungen durch das operative Trauma, die Anästhesie und die damit einhergehende Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung, Sedierung und Analgesie nur begrenzt möglich.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die **Kontrolle der PCT-Spiegel** in dieser Situation die **Risiko-Stratifizierung verbessert**, da festgestellt wurde, dass der PCT-Spiegel im Serum von Patienten mit einer erfolgreichen operativen Sanierung des Infektionsherds mit der erstmaligen Laparotomie signifikant absinkt. Bei Patienten mit persistierendem Infektionsherd fielen die PCT-Werte dagegen nicht ab.

Ein PCT-Quotient von $> 1,03$ zwischen den postoperativen Tagen 1 und 2 wurde als starker Indikator für eine nicht erfolgreiche Eliminierung des septischen Herds empfohlen⁽⁴⁵⁾.



HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

1 Gibt es einen internationalen Standard für Procalcitonin-Tests?

Derzeit gibt es zahlreiche Procalcitonin (PCT)-Tests auf dem Markt. Alle B.R.A.H.M.S PCT™ Tests erfüllen die höchsten internationalen Qualitätsstandards, sind mit dem gleichen Standard kalibriert und bieten eine ausgezeichnete Korrelation und Übereinstimmung mit den etablierten klinischen cut-offs. Bei der Verlaufskontrolle eines Patienten wird empfohlen, das gleiche PCT-Testverfahren zu verwenden.

2 Kann Procalcitonin in Abwesenheit einer bakteriellen Infektion fälschlicherweise erhöht sein oder niedrig sein, wenn eine bakterielle Infektion vorliegt?

- Ein **unspezifischer Anstieg** der PCT-Werte ohne eine zugrundeliegende bakterielle Infektion ist normalerweise in **extremen Belastungssituationen** zu beobachten, zum Beispiel nach einem schweren Trauma, einem kardialen Schock oder chirurgischen Eingriffen. In diesen Situationen sind die PCT-Werte normalerweise nur mäßig erhöht und zeigen in Verlaufsbestimmungen einen schnellen Rückgang.
- Umgekehrt werden **falsch niedrige PCT-Spiegel** normalerweise in der Frühphase oder bei lokalisierten Infektionen (z. B. Empyem) beobachtet und zeigen in Verlaufsbestimmungen häufig einen Anstieg. In diesen Fällen kann ein schleichender PCT-Anstieg bereits auf eine zugrundeliegende Infektion hinweisen. Es werden deshalb hoch **sensitive PCT-Tests benötigt**, die schleichende PCT-Änderungen in sehr geringen Konzentrationen nachweisen können und die Testsensitivität und damit auch die Sicherheit des Patienten erhöhen.

HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

KLINISCHE LIMITIERUNGEN VON PCT

ERHÖHTE PCT-SPIEGEL sind möglicherweise nicht immer ein Hinweis auf eine systemische bakterielle Infektion

Es wurden mehrere Situationen beschrieben, in denen erhöhte PCT-Spiegel keine bakteriellen Ursachen haben. Dazu zählen unter anderem:

- Neugeborene < 48 Lebensstunden (physiologische Erhöhung)⁽⁴⁶⁾
- Akutes Atemnotsyndrom
- Die ersten Tage nach einem schweren Trauma, einem großen chirurgischen Eingriff, schweren Verbrennungen, Behandlung mit OKT3-Antikörpern und anderen Medikamenten, die eine Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine auslösen⁽⁴⁷⁾
- Patienten mit invasiven Pilzinfektionen oder akuter *Plasmodium falciparum* Infektion⁽⁴⁷⁾
- Patienten mit länger andauerndem kardiogenem Schock, länger andauernden schweren Durchblutungsstörungen von Organen, kleinzelligem Bronchialkarzinom, medullärem C-Zell Karzinom der Schilddrüse⁽⁴⁷⁾.

NIEDRIGE PCT-SPIEGEL schließen die Anwesenheit einer bakteriellen Infektion nicht automatisch aus

Niedrige PCT-Spiegel finden sich **sehr früh im Verlauf einer Infektion, bei lokalisierten Infektionen** und bei einer **subakuten Endokarditis**. Follow-up und erneute PCT-Bestimmung bei klinischem Verdacht auf eine Infektion oder bei anhaltenden Symptomen ist deshalb von entscheidender Bedeutung.

➤ **PCT-Spiegel sollten in klinische Protokolle aufgenommen werden und in Verbindung mit einer sorgfältigen klinischen Beurteilung verwendet werden.**

3 Welche Bedeutung hat Procalcitonin bei immunsupprimierten Patienten?

Verschiedene Studien haben den Nutzen von PCT bei Patienten mit febriler Neutropenie untersucht. Eine systematische Literaturanalyse fand 30 Publikationen zu diesem Thema und kommt zu folgender Schlussfolgerung: PCT ist als **diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel bei Patienten mit febriler Neutropenie** von Bedeutung. Wegen der Unterschiede in den Patientenpopulationen und der Qualität der Studie sind jedoch weitere Forschungsarbeiten notwendig⁽⁴⁸⁾.

Von besonderer Bedeutung ist, dass die **PCT-Bildung offenbar nicht von Corticosteroiden gehemmt wird** und nicht abhängig ist von weißen Blutkörperchen. In einer Studie mit 102 kritisch kranken Patienten mit systemischen Infektionen auf der medizinischen Intensivstation (ITS), wurden signifikant niedrigere CRP- und IL-6-Spiegel gefunden, jedoch vergleichbare PCT-Spiegel bei Patienten, die mit systemischen Corticosteroiden (20 bis 1.500 mg/Tag Prednisolon parenteral) behandelt wurden, im Vergleich zu unbehandelten Patienten⁽⁴⁹⁾.

Diese Beobachtungen wurden bei gesunden, männlichen, freiwilligen Personen bestätigt, die verschiedene Prednisolon-Dosierungen von bis zu 30 mg/Tag erhielten, bevor ein Sepsis-ähnliches Syndrom mit *Escherichia coli* Lipopolysaccharid-(LPS) Injektionen induziert wurde⁽⁵⁰⁾. Während andere Biomarker in Abhängigkeit von der Dosierung signifikant gehemmt wurden, zeigte sich bei den PCT-Werten während des Studienzeitraums keine Hemmung.

➤ **Observationsstudien zeigen, dass PCT die Diagnostik bei immunsupprimierten Patienten verbessern kann und die PCT-Spiegel durch Corticosteroide nicht beeinflusst werden.**

4 Ist die PCT-Bestimmung kosteneffizient?

Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Verwendung eines neuen diagnostischen Tests sind die damit verbundenen Kosten und die möglichen Kosteneinsparungen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass **PCT in der Intensivmedizin (ITS) kosteneffizient ist, wenn es als Entscheidungskriterium für eine Antibiotika-Therapie verwendet wird**, die bei kritisch kranken Patienten mit hohen Antibiotika-Kosten verbunden ist^(51,52,70).

Eine umfangreiche retrospektive US-amerikanische Datenbank-Analyse zu Klinik und Kosten von PCT hat gezeigt, dass eine PCT-gelenkte Therapie mit niedrigen Kosten sowie kürzeren Krankenhausverweilzeiten verbunden ist und hat Nutzen und Auswirkungen in der klinischen Praxis nachgewiesen. Die durchschnittlichen Kosteneinsparungen **pro Patient, der mit einer PCT-gelenkten Therapie behandelt wurde, lagen bei 2.759 \$**⁽⁷⁰⁾.

Eine Studie zur Gesundheitsökonomie einer PCT-gesteuerten Antibiotikabehandlung bei akuten Atemwegsinfektionen (AWI) auf Grundlage einer individuellen Patientendaten-Metaanalyse zeigt erhebliche Einsparungen in Gesundheitseinrichtungen der USA⁽⁵³⁾. Die Studie kam zu dem Schluss, dass eine PCT-gesteuerte Behandlung mit Einsparungen von 73.326 \$ in der ITS bis > 5 Millionen \$ in der Ambulanz und der NA verbunden ist, was **Einsparungen von insgesamt mehr als 6 Millionen \$ ohne negative Auswirkungen auf den Behandlungserfolg** entspricht.

Wichtig ist, auch die Folgekosten durch Nebenwirkungen und das Entstehen von Antibiotika-resistenzen zu berücksichtigen, welche sich nicht nur auf Patienten-, sondern auch auf Bevölkerungsebene zeigen.

Darüber hinaus ist die Sepsis kostenintensiv. Ein Bericht von 2015 bestätigt, dass die Sepsis die höchste Wiedereinweisungsrate innerhalb von 30 Tagen nach der Krankenhausentlassung besitzt. Die lebensbedrohliche und oft verkannte Sepsis ist auch die kostspieligste Diagnose, die jedes Jahr Wiedereinweisungskosten von mehr als 3,1 Milliarden \$ verursacht⁽⁵⁴⁾. Kosteneffiziente diagnostische Lösungen können somit einen signifikanten Beitrag dazu leisten, die Kosten der Sepsis zu senken.



Kostenvorteile mit PCT beinhalten eine Reduktion der Antibiotikaverordnungen, weniger Antibiotika-assoziierte Nebenwirkungen, kürzere Krankenhausverweilzeiten und die Vermeidung eines Auftretens von MRE.

5 Weitere Anwendungsbereiche

■ PCT UND PILZINFEKTIONEN

Mehrere Studien haben den potenziellen klinischen Nutzen von PCT in der Vorhersage invasiver Pilzinfektionen nachgewiesen^(55,56). PCT zeigt einen hohen negativen Vorhersagewert für den Nachweis von *Candida* spp. und könnte ein nützliches diagnostisches Hilfsmittel für den Ausschluss von Pilzinfektionen bei septischen Patienten sein, da mit diesem Biomarker unnötige antimykotische Behandlungen limitiert werden. Dies muss jedoch in weiteren umfangreicheren Interventionsstudien beurteilt werden.

■ PCT BEI HÄMODIALYSE-PATIENTEN

Ein hoher PCT-Spiegel und ein Anstieg (bzw. ein fehlendes Absinken) des PCT-Wertes im Therapieverlauf kann als starker Hinweis auf eine bakterielle Infektion bei Hämodialysepatienten sein⁽⁵⁷⁾. Diese Studie zeigt, dass die PCT-Spiegel vor Beginn der Hämodialyse bestimmt werden sollten, mit einem für diese Population empfohlenen cut-off von 0,5 ng/ml. Dieser neue Anwendungsbereich von PCT sollte jedoch in umfangreicheren klinischen Studien validiert werden.

■ PCT UND ASTHMA

Eine klinische Studie von Long *et al.* mit einem 12-monatigen Kontrollzeitraum hat gezeigt, dass mit einer PCT-gelenkten Strategie, die Antibiotika-Exposition bei Patienten mit schwerer akuter Asthma-Exazerbation ohne negative Auswirkungen reduziert werden konnte⁽⁵⁸⁾. Angesichts der Prävalenz von Asthma und der Dauer der Erkrankung könnte eine Reduktion der Antibiotika-Verordnungen bei Exazerbationen zu einer Verminderung der Nebenwirkungen und zu einer Senkung der Behandlungskosten führen, und darüber hinaus dazu beitragen, dass antimikrobielle Resistenzen reduziert werden, insbesondere in Ländern mit übermäßigem Antibiotikaverbrauch. Diese Ergebnisse müssen in weiteren großen Multicenter-Studien bestätigt werden.

RICHTLINIEN UND EMPFEHLUNGEN

Auf Grundlage der Fachliteratur wurden die **aktuellen nationalen und internationalen Richtlinien** hinsichtlich der Verwendung von PCT zur Bestätigung oder zum Ausschluss schwerer bakterieller Infektionen, zur Überwachung von Patienten und zur Steuerung der Antibiotikatherapie überarbeitet.

- Gemäß den **Surviving Sepsis Campaign (SSC) Richtlinien**, die 2012 veröffentlicht und 2016 aktualisiert wurden, können niedrige PCT-Spiegel helfen, eine Infektion bei Patienten mit einem Systemischen Inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) auszuschließen. Die SSC Richtlinien 2012 empfehlen „die Verwendung von niedrigen Procalcitonin-Werten, um dem Kliniker dabei zu helfen, eine empirische Antibiotikatherapie abzubauen, wenn kein Nachweis für eine Infektion gefunden wird (Grad 2C)...“⁽⁵⁹⁾. Die aktualisierten Richtlinien empfehlen jetzt, dass die „Messung der PCT-Spiegel verwendet werden kann, um die Dauer der Antibiotikatherapie bei Sepsis-Patienten zu verkürzen“⁽⁷²⁾.
- 2015 wurde darüber hinaus das SSC-6-Stunden-Maßnahmenbündel auf Grund der neuen Erkenntnisse in Bezug auf den Gebrauch von zentralen Venenkathetern überarbeitet⁽⁶⁰⁾.
- 2012 hebt die **Europäische Leitlinie für Atemwegserkrankungen** hervor, dass PCT verwendet werden sollte, um die Antibiotika-Behandlung von Patienten zu überwachen. Insbesondere wird festgestellt, dass Biomarker die Behandlungsdauer mit vordefinierten Abbruchregeln steuern können. Solche Regeln funktionieren selbst bei schwersten Erkrankungen wie Pneumonie mit septischen Schock, auch wenn Ärzte die für den Abbruch einer AB-Therapie vordefinierten Kriterien aufheben können⁽⁶¹⁾.
- Die **Richtlinien der Deutschen Sepsis Gesellschaft von 2011** empfehlen den Einsatz von PCT, um eine systemische Infektion bei Patienten mit klinischem Verdacht zu bestätigen oder auszuschließen, da Studien wiederholt gezeigt haben, dass niedrige PCT-Spiegel eine Sepsis mit einem hohen negativen Vorhersagewert zuverlässig ausschließen, während ein hoher PCT-Spiegel für die Anwesenheit einer Infektion/Sepsis spricht⁽⁶²⁾.
- 2008 haben das **American College of Critical Care Medicine** und die **Infectious Diseases Society of America** ihre Richtlinien zur Evaluierung von neu auftretendem Fieber bei kritisch-kranken erwachsenen Patienten aktualisiert und PCT als sensitiveren Test für den frühzeitigen Nachweis bakterieller Infektionen und Sepsis bei Patienten in den ersten Tagen auf der ITS aufgenommen⁽⁶⁴⁾.
- **Richtlinien zur Diagnostik der Sepsis in der Notaufnahme in Schweden, den USA, China, Spanien, Brasilien und Irland** umfassen den Einsatz von PCT⁽⁶³⁻⁶⁷⁾.

NEUE DEFINITIONEN DER SEPSIS UND DES SEPTISCHEN SCHOCKS

Basierend auf der Dritten Internationalen Konsensus Definition der Sepsis und des septischen Schocks (Sepsis-3) Singer et al. JAMA. 2016; 315(8):801-810⁽⁶⁸⁾.

- 2016 wurden neue Definitionen der Sepsis und des Septischen Schocks veröffentlicht. Die SIRS (Systemic Inflammatory Respiratory Syndroms)-Kriterien wurden auf Grund ihrer ungenügenden Sensitivität oder Spezifität gestrichen. Der bisherige Begriff der „schweren Sepsis“ wurde als überflüssig betrachtet.
- Die **Sepsis** wird jetzt als eine **lebensbedrohliche Störung der Organfunktion definiert, die als Folge einer fehlregulierten Antwort des Körpers auf eine Infektion hervorgerufen wird**.
- Die Organschädigung kann sich in einem Anstieg des SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment)-Scores um 2 oder mehr Punkte zeigen, welcher mit einer Krankenhaus-Sterblichkeit von mehr als 10 % verbunden ist (**Tabelle 2**).
- **Der septische Schock** wird als eine Untergruppe der Sepsis definiert, bei der **die Kreislaufreaktion und die zellulären und metabolischen Störungen so tiefgreifend sind, dass das Sterberisiko substantiell zunimmt**.
- Klinische Kriterien eines septischen Schocks sind die Notwendigkeit von Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen Druck > 65 mm Hg aufrechtzuerhalten und einen Serum-Laktat-Spiegel von > 2 mmol/l (> 18 mg/dl), bei Abwesenheit einer Hypovolämie. Dies ist mit einer Krankenhaussterblichkeit von mehr als 40 % verbunden.
- **Es wurde ein neuer Score zur klinischen Verdachtsdiagnose am Krankenbett – der sogenannte quickSOFA (qSOFA) Score – etabliert, um eine schnelle Identifizierung von potenziell septischen Patienten im ambulanten Bereich, in der Notaufnahme oder auf Allgemeinstationen des Krankenhauses zu ermöglichen (Abbildung 13)**.
- Erwachsene Patienten, die bei vermuteter Infektion eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome einer typischen Sepsis haben, können schnell erkannt werden, wenn mindestens zwei der folgenden klinischen Kriterien erfüllt sind:

- Atemfrequenz > 22/min
- Änderung des Bewusstseinszustandes
- Systolischer Blutdruck < 100 mm Hg

Tabelle 2: Der SOFA SCORE Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score

Nach Singer M. et al. JAMA. 2016; 315(8):801-810⁽⁶⁸⁾.

SYSTEM	SCORE				
	0	1	2	3	4
ATEMFREQUENZ					
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) mit Beatmung	< 100 (13,3) mit Beatmung
BLUTGERINNUNG					
Thrombozyten, x10 ³ /µl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
LEBERFUNKTION					
Bilirubin, mg/dl (µmol/l)	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (204)
HERZ-KREISLAUF					
	MAD ≥ 70 mm Hg	MAD < 70 mm Hg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosis) ^b	Dopamin 5,1-15 oder Enephrin ≤ 0,1 oder Norepinephrin ≤ 0,1 ^a	Dopamin > 15 oder Enephrin > 0,1 oder Norepinephrin > 0,1 ^a
ZENTRALES NERVENSYSTEM					
Glasgow Coma Score ^b	15	13-14	10-12	6-9	< 6
NIERENFUNKTION					
Kreatinin mg/dl (µmol/l)	< 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	> 5,0 (440)
Urinausscheidung ml/Tag				< 500	< 200

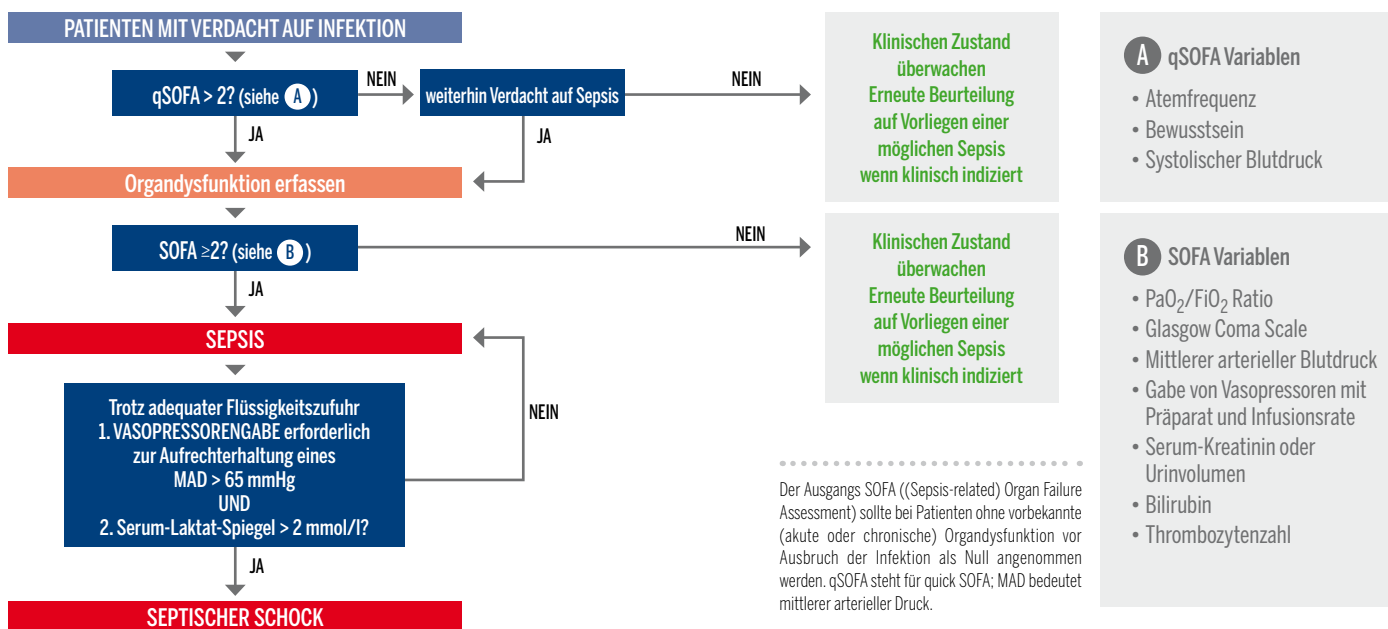
Abkürzungen: FiO₂: inspiratorischer Sauerstoffanteil; MAD: mittlerer arterieller Druck; PaO₂ Sauerstoffpartialdruck, Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score (Wert zur Beurteilung des Organversagens bei Sepsis)

^a Katecholamin Dosierungen werden als µg/kg/min für mindestens 1 Stunde angegeben

^b Glasgow Coma Score beträgt 3-15; ein höher Score zeigt eine bessere neurologische Funktion an

Abbildung 13: Einsatz klinischer Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock

Nach Singer M. et al. JAMA. 2016;315(8):801-810⁽⁶⁸⁾.



PCT-GESTÜTZTE PROTOKOLLE

Die folgenden Seiten geben Richtlinien zum BEGINN, zur FORTSETZUNG oder zum ABRUCH einer Antibiotikatherapie bei UAWI- oder septischen Patienten

Die Protokolle können aus der Broschüre abgetrennt und als hilfreiche Referenz aufbewahrt werden (entlang der gestrichelten Linie ausschneiden).

Alternativ können Sie die Ableseschablone von bioMérieux anfordern.



WICHTIG: Die PCT-Ergebnisse sind kein Ersatz für die klinische Bewertung und Beurteilung. Klinische Limitierungen von PCT finden Sie auf Seite 29.

Procalcitonin-gesteuertes Protokoll zur Entscheidung für den BEGINN EINER ANTI-BIOTIKATHERAPIE bei Patienten mit Verdacht oder bestätigter Infektion der unteren Atemwege (UAWI**)

Quelle: Albrich WC, et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in "Real Life": An International, Multicenter Post-study Survey (ProREAL). Arch Intern Med. 2012;172(9):715-722



! PCT-Ergebnisse sind kein Ersatz für die klinische Bewertung und Beurteilung.

* UAWI: untere Atemwegsinfektion

** **LRTI MIT HOHEM RISIKO**: Intensivstationen
Schwere Lungenerkrankungen (hohes Sterblichkeitsrisiko)

PATIENTEN MIT KLINISCHEN SYMPTOMEN EINER UAWI*

KLINISCHE BEWERTUNG VORNEHMEN

PCT Bestimmung durchführen

→ PCT-Testergebnis bei Aufnahme (ng/ml)

→ Entscheidung für den BEGINN EINER ANTI-BIOTIKATHERAPIE

< 0,1

ANTIBIOTIKA-THERAPIE STRIKT ABZURATEN

0,1 - 0,25

ANTIBIOTIKATHERAPIE ABZURATEN

0,26 - 0,5

ANTIBIOTIKATHERAPIE EMPFOHLEN

> 0,5

ANTIBIOTIKATHERAPIE AUSDRÜCKLICH EMPFOHLEN

→ Kriterien zur Aufhebung des Algorithmus („Overruling“)

→ Überwachung/Kommentare

→ PCT-Test wiederholen

AB-THERAPIE IN ERWÄRUNG ZIEHEN, WENN PATIENT KLINISCH INSTABIL IST, BEI STARKEM VERDACHT AUF EINE PNEUMONIE ODER BEI HOHEM RISIKO**

WENN KEINE KLINISCHE BESSERUNG EINTRITT, KLINISCHE NEUBEWERTUNG EMPFOHLEN

PCT NACH 6-24 STUNDEN WIEDERHOLEN

KLINISCHE NEUBEWERTUNG EMPFOHLEN

PCT ALLE 2-3 TAGE WIEDERHOLEN
ABSETZEN DER ANTI-BIOTIKA FRÜHER IN ERWÄRUNG ZIEHEN

SIEHE ÜBERSICHT ZUR STEUERUNG IN BEZUG AUF DIE FORTSETZUNG ODER DEN ABRUCH EINER ANTI-BIOTIKATHERAPIE

KONTROLLE WENN KEINE ANTI-BIOTIKATHERAPIE BEGONNEN WURDE:

- PCT-Nachkontrolle innerhalb 6-24h (auch bei ambulanten Patienten bei Verschlechterung der Symptomatik oder ausbleibender klinischer Besserung)
- Differentialdiagnosen? z.B. Lungenembolie, Herzinsuffizienz, Tumor, BOOP, Virusinfektion, Pilzinfektion
- **Antibiotikatherapie kann erwogen werden bei:**
- 1. **Erweisung auf ITS oder IMC:** (a) respiratorische Instabilität (Atemfrequenz > 30/min oder O2 Sättigung < 90 % mit 6 l O2/min); (b) Hämodynamische Instabilität (syst. Blutdruck mind. 1.h < 90 mm Hg, trotz adäquater Volumengabe oder Notwendigkeit von Vasopressoren)
- 1. **Lebenswichtige Comorbidität:** (a) Immunterfekt; (b) schwere Immunsuppression (Neutrophilie < 5000/µl; bei HIV; CD4 < 350/µl); (c) chronische Infektion oder anderer Antibiotika-bedingter nicht-respiratorischer Begleitinfekt (z.B. Endokarditis, TB)
- 3. **Komplikationen und schwer zu behandelnde Erreger:** Legionellen (Antibiotika > 10 Tage), Abscess, Empyem
- 4. (a) **PCT < 0,1 ng/l** CAP PSI V (> 130) oder CURB-65 > 3 Punkte; COPD GOLDV
- (b) **PCT 0,1-0,25 ng/l** CAP PSI IV und V (> 90); CURB-65 > 2; COPD GOLD Stadien II und IV, SaO2 < 90% trotz 30minütiger intensiver Sauerstofftherapie

Falsch niedriges PCT: z.B. paraneuronischer Erguss, abgekapselter Infekt (Empyem), Frühphase eines Infektes, Plazimktion, schwerste Immunsuppression

BOOP: Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie; CAP: community-acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie); COPD GOLD: Chronic Obstructive Lung Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Globale Initiative für Chronisch-obstruktive Lungenerkrankheiten); CURB-65: Confusion (Verwirrtheit), Harnstoff-Stickstoff im Serum, Atemfrequenz, Blutdruck und Alter > 65 Jahre; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; ITS: Intensivstation; IMC: intermediate care unit (Überwachungsstation); PSI: Pneumonia Severity Index (Lungenerkrankung Schwere-Index); SCLC: small-cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom); TB: Tuberkulose

Procalcitonin-gesteuertes Protokoll zur Entscheidung für die FORTSETZUNG oder den ABRUCH EINER ANTIOTIKATHERAPIE bei Patienten mit bestätigter Infektion der unteren Atemwege (UAWI*)



Quelle: Albrich WC, et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in "Real Life": An International, Multicenter Post-study Survey (ProREAL). Arch Intern Med. 2012;172(9):715-722

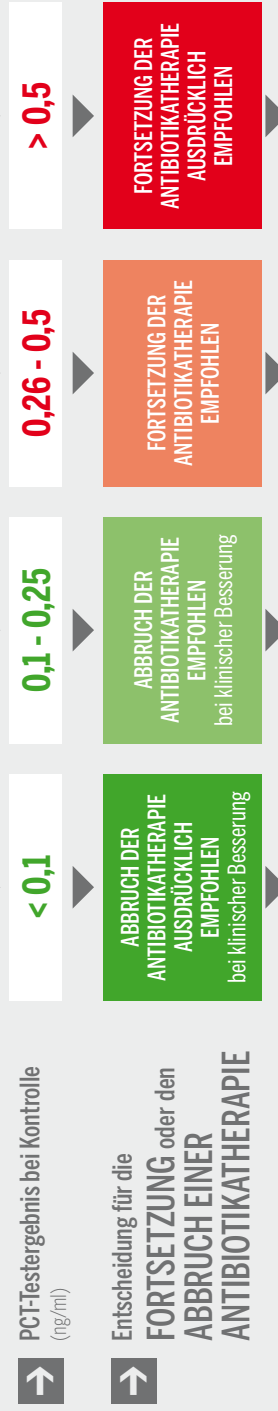
! PCT-Ergebnisse sind kein Ersatz für die klinische Bewertung und Beurteilung.

* UAWI: untere Atemwegsinfektion

** **LRTI MIT HOHEM RISIKO**: Intensivstationen, Schwere Lungenerkrankungen (hohes Sterblichkeitsrisiko)

UAWI* PATIENTEN MIT ANTIOTIKATHERAPIE

PCT-Bestimmung alle 2 – 3 Tage wiederholen



FORTSETZUNG DER AB-THERAPIE ERWÄGEN, WENN PATIENT KLINISCH INSTABIL IST, BEI STARKEM VERDACHT AUF EINE PNEUMONIE ODER BEI EINEM HOHEM RISIKO**



FOLLOW-UP WENN ANTIOTIKATHERAPIE BEGONNEN WURDE:

Follow-up wenn Antibiotikatherapie begonnen wurde:

- **PCT-Kontrolle am Tag 2, 3, 4-5, 6-8 und danach jeden 2. Tag zur Steuerung der Antibiotikatherapie**
- **Zum Abbruch einer laufenden Antibiotikatherapie die oben beschriebenen Cut-offs verwenden**
- **Bei ambulanten Patienten Dauer der Antibiotikatherapie nach Höhe des letzten PCT-Wertes (> 0,25 ng/ml 3 Tage, > 0,5 ng/ml 5 Tage, > 1 ng/ml 7 Tage)**
- **Bei initial sehr hohem PCT (z.B. > 5 ng/ml): sollte das relative Absinken von PCT überwacht werden und bei klinischer Besserung über den Abbruch der Antibiotikatherapie entscheiden:**
 - Abfall > 80 % vom Peak: Abbruch ausdrücklich empfohlen
 - Abfall > 90 % vom Peak: Abbruch empfohlen
- **Persistierend erhöhtes PCT:** Hinweis auf komplizierten Verlauf (resistenter Keim, MOV, Abszess...)
- **Falsch erhöhtes PCT:** z.B. schweres SIRS und Schock, ARDS, Trauma, post-operativ, Tumor (z.B. medulläres Schilddrüsen-Ca, SCLC), Pilzinfektion, Malaria

ARDS: Acute respiratory distress syndrome (Akutes Atemnotsyndrom), MOV: Multiples Organversagen; SCLC: small-cell lung cancer (Kleinzelliges Lungenkarzinom); SIRS: sepsis inflammatory response syndrome (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom);

Procalcitonin-gesteuertes Protokoll zur Entscheidung für den BEGINN EINER ANTI-BIOTIKATHERAPIE bei Patienten mit Verdacht auf SEPSIS auf INTENSIVSTATIONEN^{1,2,3}



Nach Bouadma L, et al. Lancet 2010; und Schuetz P, et al. Arch Intern Med. 2012 with recommendations to consider antibiotic treatment to maximize patient safety.^{2,3} Literatur: 1. Bouadma L, et al. Lancet 2010; 375:463-74. ■ 2. Schuetz P, et al. Arch Intern Med. 2011;171:1322-1331. ■ 3. Rhodes A, et al. Critical Care Medicine 2017; 45(3):486-562

! PCT-Ergebnisse sind kein Ersatz für die klinische Bewertung und Beurteilung.

PATIENTEN MIT KLINISCHEN SYMPTOMEN EINER SEPSIS

▲ SOFORTIGER BEGINN EINER EMPIRISCHEN ANTIOTIKATHERAPIE, BEI STARKEM VERDACHT AUF SEPSIS

KLINISCHE BEWERTUNG VORNEHMEN

PCT-Test durchführen



SIEHE ÜBERSICHT ZUR STEUERUNG IN BEZUG AUF DIE FORTSETZUNG ODER DEN ABRUCH EINER ANTIOTIKATHERAPIE

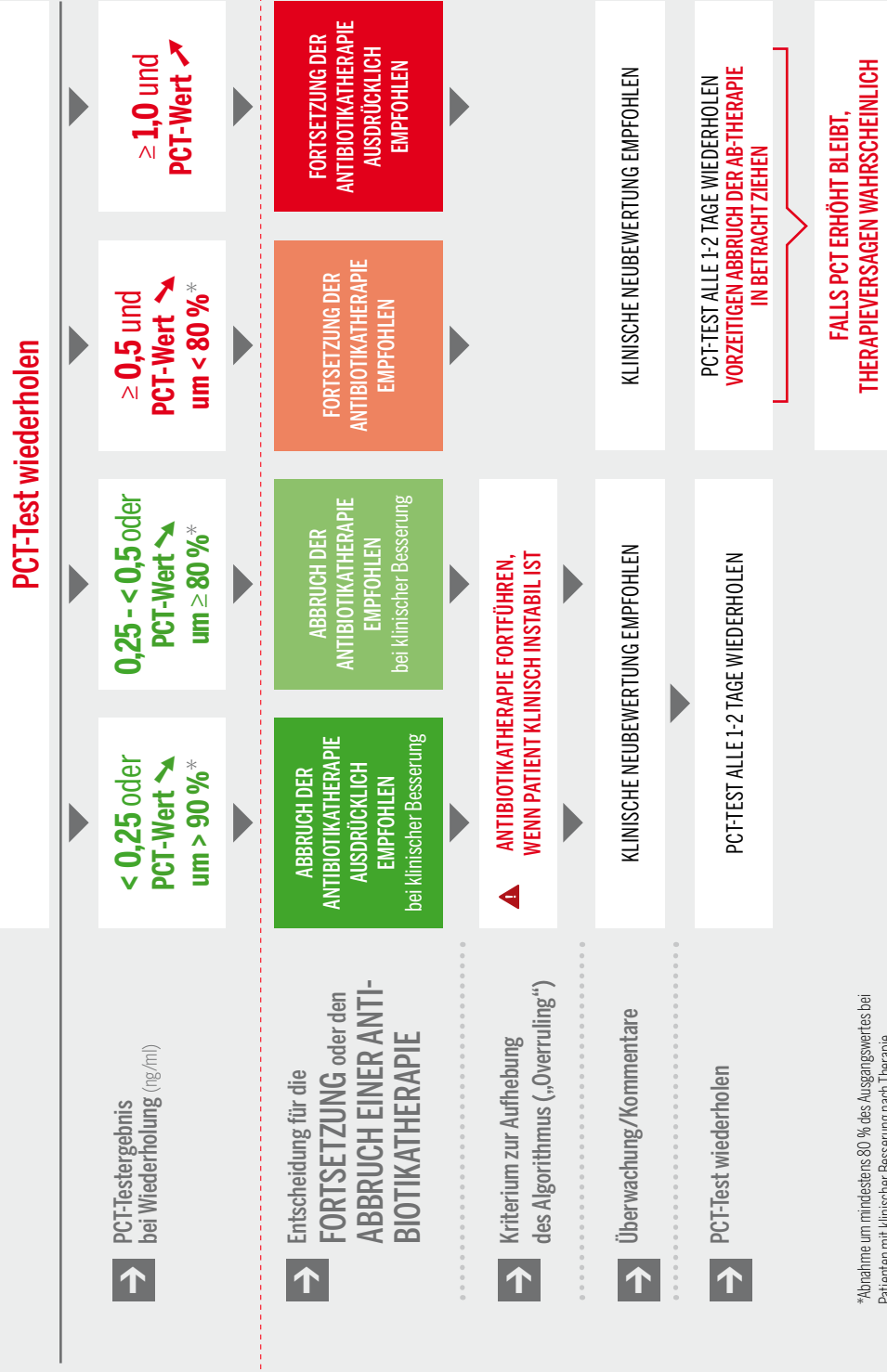
Procalcitonin-gestütztes Protokoll zur Entscheidung für die FORTSETZUNG oder den ABRUCH EINER ANTIOTIKATHERAPIE bei Patienten mit einer SEPSIS auf INTENSIVSTATIONEN 1, 2, 3



Nach Bouadma L, et al. Lancet 2010;1 and Schuetz P, et al. Arch Intern Med. 2012 with recommendations to consider antibiotic treatment to maximize patient safety 2,3
 Literaturhinweise: 1. Bouadma L, et al. Lancet 2010;375:463-74. n. 2. Schuetz P, et al. Arch Intern Med. 2011;171:1322-1331. n. 3. Rhodes A, et al. Critical Care Medicine 2017; 45(3):486-552

! PCT-Ergebnisse sind kein Ersatz für die klinische Bewertung und Beurteilung.

SEPTISCHE PATIENTEN UNTER ANTIOTIKATHERAPIE



*Abnahme um mindestens 80 % des Ausgangswertes bei Patienten mit klinischer Besserung nach Therapie

ABKÜRZUNGEN

AHF	Akute Herzinsuffizienz
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT-mRNA	Calcitonin-Messenger-Ribonukleinsäure
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
GOLD	Globale Initiative für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung
IFN	Interferon
ITS	Intensivstation
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharid
MRE	Multi Resistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NA	Notaufnahme
PCT	Procalcitonin
Pro-CT	Calcitonin Prohormon
PSI	Pneumonie Schwere-Index
qSOFA	quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Scores (Maßzahl zur schnellen Beurteilung des Organversagens bei Sepsis)
SIRS	Schwere Entzündungsreaktion (severe inflammatory response syndrome)
SOFA	Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Scores (Wert zur Beurteilung des Organversagens bei Sepsis)
TNF	Tumor Nekrose Faktor
UAWI	untere Atemwegsinfektion
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated Pneumonia)

LITERATUR

1. Meisner M. Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J Lab Med* 1999;23:263-72.
2. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2006, 34(7):1996-2003.
3. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):651-62.
4. Schuetz P, Albrich W, Muller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011, 9:107.
5. Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001, 86(1):396-404.
6. Meisner M, Tschakowsky K, Palmaers T, et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care* (London, England) 1999, 3(1):45-50.
7. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, more or less? *Swiss Medical Weekly* 2005, 135(31-32):451-460.
8. Schuetz P, Chiappa V, Briel et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of Internal Medicine* 2011, 171(15):1322-1331.
9. Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2007, 7:10.
10. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009, 302(10):1059-1066.
11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, 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(9409):600-607.
12. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection* 2007, 35(5):352-355.
13. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010, 138(1):121-129.
14. Kruger S, Ewig S, Papassotiropoulos J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009, 10:65.
15. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine* 2001, 29(7):1303-1310.
16. World Sepsis Declaration. 2012 www.world-sepsis-day.org
17. Harbarth S, Holecikova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001, 164(3):396-402.
18. Meisner M, Rotgeri A, Brunkhorst F.M. A semi-quantitative point-of-care test for the measurement of procalcitonin. *J Lab Med* 2000; 24:076-085.
19. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012, 141(4):1063-1073.
20. Charles PE, Tinell C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Critical Care* (London, England) 2009, 13(2):R38.
21. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care* (London, England) 2010, 14(6):R205.
22. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005, 171(1):48-53.
23. Schuetz P, Maurer P, Purjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Critical Care* 2013;17:R115.
24. Moses Clinical Trial Data. On file at bioMerieux, Inc.
25. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017; 45(5):781-789
26. Baer G, Baumann P, Buettcher M, et al. Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in children and Adolescents (ProPAED): A Randomized Controlled Trial. *Plos one*. 2013;Volume 8 (Issue 8).
27. Achra A, Nararia P, Lodha R, et al. Procalcitonin in pediatric intensive care unit of a tertiary care hospital. *Clin Epidemiol Glob Health* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2016.01.001>
28. Stocker M, Fontana M, el Helou S, et al. Use of Procalcitonin-Guided Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial. *Neonatology* 2010, 97(2):165-174.
29. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 2010;95:963-7.
30. Leroy S, Gervais A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv Urol*. 2011;397618 21274426.
31. Galletto-Lacour A, Zamora SA, Andreaola B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2010;95:968-973.
32. Galletto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1175-9.
33. Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C-reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011;412 (11-12):1053-9
34. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37:747-62.
35. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):62-69.
36. Lautridou A, Ancel PY, Launay E, et al. Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2407-12.
37. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1229-1238.
38. Long W, Deng X, Zhang Y, et al. PCT guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community acquired pneumonia. *Respirology*. 2011;16:819-824.
39. De Jong A, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. Published online 29 February 2016. [doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0).
40. Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *Journal of Intensive Care*. 2015;3:36.
41. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAD decision-tree analysis. *J Infect*. 2016;72(2):143-51.
42. Jebali MA, Hausfater P, Abbas Z, et al. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2007, 107(2):232-238.
43. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2010, 92(1):138-148.
44. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger A, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical Care* 2009, 13(3):R83.
45. Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery* 2009, 145(1):20-26.
46. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998, 26:664-72
47. Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new, innovative infection parameter. *Biochemical and Clinical aspects*. Thieme: Stuttgart, NY, 2000; ISBN 3-13-105503-0
48. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008, 36(5):396-407.
49. Muller B, Peri G, Doni A, et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol* 2002, 72(4):643-649.

50. de Kruijf MD, Lemaire LC, Giebelen IA, *et al.* **The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia.** *Intensive Care Medicine* 2008, **34**(3):518-522.
51. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, *et al.* **Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation.** *Critical Care Medicine* 2011, **39**(7):1792-1799.
52. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, *et al.* **Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008, **177**(5):498-505.
53. Schuetz P, Balk R, Briel M, *et al.* **Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective.** *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:583-92
54. Fingar K, Washington R. **Trends in Hospital Readmissions for Four High-Volume Conditions, 2009-2013. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Brief #196. November 2015.** Agency for Healthcare Research and Quality.
55. Charles PE, Dalle F, Aho S, *et al.* **Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 2006;32(10):1577-1583.
56. Cortegiani A, Russotto V, Montalto F, *et al.* **Procalcitonin as a marker of Candida species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients.** *BMC Anesthesiology*. 2014;14:9
57. Mori KI, Noguchi M, Sumino Y, *et al.* **Use of Procalcitonin in Patients on Chronic Hemodialysis: Procalcitonin Is Not Related with Increased Serum Calcitonin.** *International Scholarly Research Network (ISRN) Urology Volume 2012; Article ID 431859*
58. Long W, Li LJ, Huang GZ, *et al.* **Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up.** *Crit Care*. 2014;18(5):471
59. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* **Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.** *Crit Care Med* 2013;41:580-637
60. **Surviving Sepsis Guidelines: Updated Bundles in Response to New Evidence.** Revised April 2015 by the SSC Executive Committee. www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/ssc_bundle.pdf Consulted 08/04/2016.
61. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, *et al.* **Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.** *Clin Microbiol Infect* 2011, **17** (Suppl. 6): E1-E59.
62. Reinhardt K, Brunkhorst FM, Bone HG, *et al.* **Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis- Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)).** *Ger Med Sci* 2010, **8**:Doc14.
63. Salomão R, Diamant D, Rigatto O, *et al.* **Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock: management of the infectious agent, source control and antimicrobial treatment.** *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; **23**(2):145-157
64. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, *et al.* **Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America.** *Critical care medicine* 2008, **36**(4):1330-1349.
65. Leon Gil C, Garcia-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, *et al.* **Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments.** *Med Intensiva* 2007, **31**(7):375-387.
66. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, *et al.* **SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia.** *Arch Bronconeumol* 2011, **47**(10):510-520.
67. Irish National Guidelines: **Sepsis Management - National Clinical Guideline No. 6 – National Clinical Effectiveness Committee – November 2014**
68. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, *et al.* **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
69. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, *et al.* **Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in "Real Life": An International, Multicenter Post-study Survey (ProREAL).** *Arch Intern Med*. 2012;172(9):715-722
70. Balk RA, Kadri SS, Cao Z, *et al.* **Effect of Procalcitonin Testing on Healthcare Utilization and Costs in Critically Ill Patients in the United States.** *Chest* 2017;151(1):23-33
71. Stocker M, van Herk W, el Helou S, *et al.* **Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPlns).** *The Lancet* 2017;doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-772.
72. Rhodes A, Evans L, Alhazzani, W, *et al.* **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** *Critical Care Medicine* 2017; **45**(3):486-552
73. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, *et al.* **Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis.** *The Lancet Infectious Diseases* 2018;18(1):95-107