

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021 · 116:561–569
<https://doi.org/10.1007/s00063-020-00703-1>
Eingegangen: 30. März 2020
Überarbeitet: 12. Mai 2020
Angenommen: 24. Mai 2020
Online publiziert: 29. Juni 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Redaktion
M. Buerke, Siegen



S. Großmann · S. Schroll · M. Pfeifer

Klinik für Pneumologie und konservative Intensivmedizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Regensburg, Deutschland

Prokalzitonin auf der Intensivstation

Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie

Einleitung

Ersetzen Biomarker das ärztliche Denken oder vermögen sie dieses zu bereichern?

In dieser Arbeit sollen die differenzialdiagnostischen und differenzialtherapeutischen Möglichkeiten einer Prokalzitoninbestimmung auf der Intensivstation und bei kritisch kranken Patienten im Notfallzentrum erörtert werden.

Dabei soll insbesondere auf die Interpretation der Prokalzitoninwerte bei bestimmten Erkrankungen bzw. im klinischen Kontext eingegangen werden (Zusammenfassung **Tab. 1**).

Die zusätzliche regelmäßige Bestimmung von Prokalzitonin (PCT) als Biomarker wäre dann medizinisch und ökonomisch zu rechtfertigen, wenn es relativ sicher differenzieren könnte zwischen bakteriellen bzw. Pilzinfektionen auf der einen Seite und rein viralen Infektionen bzw. nichtinfektiös bedingten inflammatorischen Zuständen auf der anderen. Dabei sollte es rasch reagieren, den Schweregrad der Erkrankung abbilden und den Behandlungserfolg dokumentieren können. Optimal wäre es, dabei mit einer großen Sicherheit eine Infektion auszuschließen (negativ prädiktiver Wert [NNV]) bzw. nachzuweisen (positiv prädiktiver Wert [PPV]) und dies mit einem klaren „cut-off“ mit möglichst geringem Graubereich (große AUC [Area under the curve] unter der ROC [Receiver-Operating-Characteristics]-Kurve).

In der Therapiesteuerung sollte der Biomarker PCT die Therapiedauer, -ne-

benwirkungen und -kosten mindern und bestenfalls die Mortalität positiv beeinflussen.

Pathophysiologie und Kinetik

Prokalzitonin (PCT) wurde zuerst 1993 von Assicot et al. als Biomarker für Sepsis und Infektion beschrieben [23].

Der Normwert liegt beim Erwachsenen unter 0,05 ng/ml, mit hochsensitiven Assays lassen sich pathologisch erhöhte Werte ab >0,10 ng/ml differenzieren.

Die Produktion von PCT wird bei inflammatorischen Zuständen durch TNF- α bzw. Interleukin 6 und 8 stimuliert. Dabei wird PCT nicht nur in der Nebenschilddrüse produziert, sondern bei generalisierten Inflammationen in den verschiedensten Organen. Damit ist die Synthese nicht abhängig von der Funktion eines einzelnen Organs (z. B. Leber). PCT wird bereits 2–4 h nach Beginn der Sepsis positiv, ein Maximum wird nach 24 h erreicht. Danach kommt es täglich zu einem Abfall um ca. 50 %, wenn die auslösende inflammatorische Situation bzw. das infektiöse Agens beherrscht ist. Bei Ausbleiben dieses Rückgangs ließ sich im Therapiemonitoring durch eine dann eingeleitete weitere Therapieeskalation bisher kein Überlebensvorteil ausmachen [24]. Die Rolle des PCT in der immunologischen Kaskade ist nicht vollständig erklärt, eine direkte Beeinflussung z. B. durch Antikörper erbrachte bisher auch im Tierexperiment keinen Therapieerfolg. Ein besonders ausgeprägter Rückgang des PCT fand sich in einer Studie unter

kombinierter Thiamin-, Hydrokortison- und Vitamin-C-Therapie bei den Sepsispatienten mit günstiger Prognose. Inwieweit diese Triple-Therapie immunmodulatorisch direkt auch in die PCT-Kinetik eingreift, muss in weiteren Studien überprüft werden [25].

PCT und Niereninsuffizienz bzw. Leberzirrhose

Bei verminderter renaler Clearance kommt es zu einem verzögerten Abbau des PCT [18]. Bei einer GFR unter 30 ml/min nimmt die HWZ von 24 h auf 40 h zu. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben kurz vor der Einleitung einer Nierenersatztherapie die höchsten spontanen PCT-Werte als Ausdruck eines inflammatorischen Prozesses im Rahmen der beginnenden Urämie. Bei extrakorporalen Nierenersatzverfahren kommt es durch Filtration und Absorption an die Membran zu einer artifiziellen Minderung der Serum-PCT-Spiegel [18]. Bei akut febrilen Patienten mit dialysepflichtigem chronischem Nierenversagen kann PCT nicht sicher zwischen Infektion und Inflammation unterscheiden [26].

Bei Leberzirrhose ist einerseits die hepatische Produktion von PCT vermindert, andererseits kommt es speziell bei Vorliegen einer portalen Hypertension durch intestinale Translokation und „shunting“ von Bakterienbestandteilen und Entzündungsmediatoren zu einer vermehrten (extrahepatischen) Bildung von PCT. Die basale PCT-Erhöhung korreliert dabei schwach mit dem MELD-

Tab. 1 PCT-Cut-off für spezifische Erkrankungen bzw. klinische Situationen

Erkrankung	PCT (ng/ml)	Interpretation	Literatur
SEPSIS-3	<0,18	NPV 70,1 %	Jekarl [1]
Differenzierung des infektiösen Agens	>10	Gramneg. Sepsis wahrscheinlich	Thomas-Rüddel [2]
Kandidasepsis	<2,0	Niedriger Werte im Vgl. zu bakteriellen Infektionen	Giacobbe [3]
Pneumonie	<0,25	4 % typische bakterielle Pneumonie	Self [4]
H1N1-Influenza	<0,25	Hoher NPV (90 %) für bakterielle Superinfektion	Wu [5]
COVID-19	>0,5	Schwere Verlaufsform mit höherer Mortalität	Lippi [6]
AECOPD (ICU)	<0,1	Falls keine Antibiotikatherapie – erhöhte 3-Monats-Mortalität	Daubin [7]
Akute Pankreatitis	>1,0	Biliäre Pankreatitis wahrscheinlicher PCT korreliert mit MOV und Mortalität	Brunkhorst [8] Rau [9]
SLE	<0,5	Bakterielle Infektion unwahrscheinlich	Liu [10]
Granulomatose mit Polyangiitis	>1,0	„Cut-off“ für Krankheitsaktivität vs. Infektion	Schwenger [11]
Adulter M. Still	>1,4	NPV und PPV = 100 % für bakterielle Infektion	Chen [12]
Aspirationspneumonie bei Patienten mit Coma (GCS \leq 4)	>0,09	Geringer diagnostischer Zusatznutzen (PPV 60 %, NPV 71 %)	Legriell [13]
Meningitis	<0,10	Bakterielle Meningitis unwahrscheinlich	Velissaris 2018
Ventrikulitis	>1,0	Hoher PPV	Berger [14]
Neutropenie	<0,15	Hoher NPV für lebensbedrohliche Infektionen	Aimoto [15]
Kardiogener Schock	>2,0	Hohe Mortalität	Parenica [16]
Dekompensierte Herzinsuffizienz	>0,25	Hinweis auf infektiöse Komponente z. B. Pneumonie vs. stauungsbedingte Infiltrate	Schuetz [17]
Niereninsuffizienz	<0,5	Im fortgeschrittenen Stadium höherer „cut-off“ zum Ausschluss Infektion, bei Dialysepatienten Messung vor der Hämodialyse oder CVVHD	Grace [18]
Leberzirrhose	>0,54 (>0,61)	Bei Bilirubin zwischen 5 und 10 mg/dl Bzw. >10 mg/dl	Junyan [19]
Tumorerkrankung	0,4 vs. 1,3 <0,5	Median bei Tumorpatienten ohne und mit Sepsis NPV 93 %	Debiane [20] Haddad [21]
Trauma	>5	Erhöhte Mortalität plus septische Komplikationen	AlRawahi [22]

Score. Proportional zur Erhöhung des Gesamtbilirubins müssen, um eine ausreichende Spezifität für das Vorliegen einer Infektion zu erlangen, höhere Cut-off-Werte für das PCT gewählt werden. Bei einem schweren akuten Leberschaden (ASH, NASH, akutes Leberversagen) kommt es über die Kaskade DAMP – Lymphozyt – IL-6/IL-8/TNF- α zu einer Induktion von PCT ([19, 27]; s. [Abb. 1](#)).

PCT in Abhängigkeit des infektiösen Agens

Durch die Interferonsynthese im Rahmen von viralen Infektionen wird die PCT-Bildung gehemmt. Damit ergibt sich eine erhöhte Spezifität für bakterielle bzw. mykotische Infektionen. Höchste PCT-Werte finden sich im Rahmen von gramnegativen generalisierten Infektionen (insbesondere *E. coli*-Sepsis mit urogenitalem Ursprung).

Bei Kandidasepsis sind die zu erwartenden PCT-Werte niedriger als bei bakteriellen Infektionen [2]. Eine Ausnahme bilden Septikämien mit *Candida tropicalis*-Infektionen. Eine Kombination aus deutlich erhöhtem (1,3)- β -D-Glucan (Serum) und moderatem PCT erhöht den positiven prädiktiven Wert [3]. Patienten mit bakteriell bedingter Pneumonie weisen höhere PCT-Werte auf als Patienten mit viraler oder atypischer Pneumonie. Eine Ausnahme bilden Pneumonien durch Infektion mit Legionellen [4]. Bei Lungentuberkulose besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Höhe des PCT [28].

PCT bei verschiedenen Erkrankungen

PCT bei Immunsuppression bzw. Leukopenie

Die Therapie mit Glukokortikoiden beeinflusst das PCT nicht signifikant. Patienten mit anderen Immunsuppressiva bzw. Leukopenie wurden aus den Studien zur Antibiotikasteuerung ausgeschlossen. Insgesamt ist hier aufgrund der reduzierten zellulären und humoralen Inflamationsreaktion mit einer verminderten PCT-Produktion zu rechnen. Zum Ausschluss einer schweren bakteriellen Infektion müssen daher niedrigere Cut-off-Werte verwendet werden. Die maximalen PCT-Werte sind dann insgesamt niedriger als bei nichtneutropenen Patienten. Bei Vorliegen eines septischen Schocks sind aber signifikant erhöhte Werte im Vergleich zur lokalen Infek-

tion oder zum nichtinfektiös bedingten Fieber zu messen. Die Höhe des PCT kann zwischen Fieber unklarer Ätiologie (FUO) oder lokaler Infektion auf der einen Seite und schwerer lebensbedrohlicher Infektion auf der anderen Seite differenzieren helfen [15].

PCT und Sepsis

Die Höhe des PCT korreliert gut mit dem SOFA-Score [29] und damit auch mit den Kriterien der aktuellen Sepsis-3-Definition. Eine PCT-Bestimmung in der Notaufnahme bei Patienten mit Fieber lässt Rückschlüsse auf die Notwendigkeit einer Aufnahme auf die Intensivstation zu, in Kombination mit der klinischen Einschätzung ergibt sich eine hohe Sensitivität und Spezifität [30].

In der MOSES-Studie zeigten serielle PCT-Messungen eine signifikante Prognosevorhersage bei Patienten mit schwerer Sepsis [31]. Bei adäquater Sepsistherapie kommt es innerhalb der folgenden 72 h zu einem signifikanten Abfall des PCT.

Eine Kombination aus (q)SOFA-Wert und dem PCT verbessert zusätzlich die Möglichkeit, Patienten mit niedriger und hoher Mortalität zu unterscheiden [32]. In einer Studie aus Südkorea zeigte PCT in einer Multivariatanalyse eine Odds-Ratio von 2,004 (1,240–3,238) bezüglich des Überlebens von Sepsispatienten nach der Sepsis-3-Definition [1].

PCT-Werte über 1,0 ng/ml machen die Diagnose einer Sepsis wahrscheinlich, unter 0,50 ng/ml wird die Diagnose unwahrscheinlicher.

Wegen der hohen Morbidität und Letalität der Sepsis und des septischen Schocks ist bei initial niedrigem PCT-Wert erst nach einer Kontrolle die Sicherheit ausreichend, um die Differenzialdiagnose Sepsis infrage zu stellen und die eingeleitete antiinfektive Therapie zu beenden. Ein initialer PCT-Wert unter 0,50 ng/ml bei der Verdachtsdiagnose Sepsis sollte jedoch immer eine Intensivierung der differenzialdiagnostischen Überlegungen für das progrediente Organversagen induzieren.

Patienten mit Leberzirrhose haben bezüglich der (q)SOFA-Kriterien eine niedrigere Spezifität für die Differenzialdia-

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021 · 116:561–569 <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00703-1>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Großmann · S. Schroll · M. Pfeifer

Prokalcitonin auf der Intensivstation. Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie

Zusammenfassung

Prokalcitonin (PCT) wird bei systemischen Inflammationszuständen IL6-, IL8- und TNF- α -vermittelt in multiplen Organen und Strukturen des Körpers gebildet. Dabei werden insbesondere bei der Sepsis deutlich erhöhte Werte gemessen. Die Höhe des PCT korreliert dabei gut mit der Krankheitsschwere, ein signifikanter Abfall unter Therapie mit der Prognose. In der differenzialdiagnostischen Abklärung kann die PCT-Bestimmung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen unterscheiden. Nichtinfektiösbedingte inflammatorische Reaktionen können jedoch moderat erhöhte PCT-Werte zeigen.

Cut-off-Werte sind abhängig von der renalen und hepatischen Funktion. Ein Therapiealgorithmus zur Antibiotikadauer mit PCT-Verlaufsbestimmungen kann den Antibiotikagebrauch reduzieren. In dieser Arbeit sollen die differenzialdiagnostischen und differenzialtherapeutischen Möglichkeiten einer Prokalcitoninbestimmung bei kritisch kranken Patienten erörtert werden.

Schlüsselwörter

Prokalcitonin · Sepsis · Inflammation · Differenzialdiagnose · Antibiotikatherapie · Antibiotic Stewardship

Procalcitonin in the intensive care unit. Differential diagnostic and differential therapeutic possibilities

Abstract

Procalcitonin (PCT) is formed in IL6-mediated, IL8-mediated, and TNF α -mediated systemic inflammation conditions, in multiple organs and structures of the body. In patients with sepsis, significantly increased PCT levels are found. The PCT levels are highly correlated with the severity of the illness, and decreased PCT levels under therapy correlates with a better prognosis. In the differential diagnosis, measuring the PCT level helps differentiate between bacterial and viral infections. Noninfectious inflammatory reactions can, however, show moderately

increased PCT levels. Cut-off values depend on renal and hepatic function. A therapeutic algorithm using PCT levels could be used for determining duration of a course of antibiotics, which can reduce antibiotic usage. In this paper, the differential diagnostic and differential therapeutic possibilities of PCT levels for critically ill patients are discussed.

Keywords

Procalcitonin · Sepsis · Inflammation · Differential diagnosis · Antibiotic therapy · Antibiotic stewardship

gnose Sepsis [33]. Patienten mit Leberzirrhose sind im Rahmen ihres hyperdynamischen Kreislaufs auch ohne Infektion oftmals hypoton und im Rahmen einer hepatischen Enzephalopathie bewusstseinsverändert. Hier kann PCT zur Abgrenzung dienen.

PCT und Tumorpatienten

Tumorpatienten zeigen in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung erhöhte basale PCT-Werte. Dabei zeigen insbesondere auch Patienten mit akuten Leukämien oder Lymphomen PCT-Erhöhungen [20]. Nur bei deutlich erhöhtem PCT kann dieses zwischen

tumorbedingtem Fieber und bakteriellen Infektionen differenzieren. Neuere immunvermittelte bzw. immunmodulatorisch wirksame Chemotherapeutika können PCT signifikant erhöhen, bei sepsisähnlichen Krankheitsbildern ist dann oftmals ein pragmatischer Ansatz aus antiinfektiver und immunsupprimierender Therapie notwendig.

PCT und Pankreatitis

Ob PCT zwischen der reinen Inflammation oder der sekundären Infektion bei schwerer nekrotisierender Pankreatitis unterscheiden kann, ist derzeit ungeklärt und Gegenstand einer aktuellen

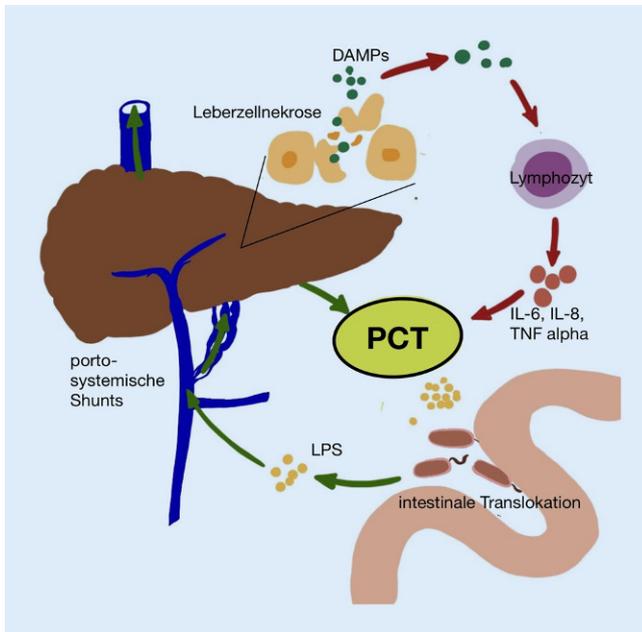


Abb. 1 ◀ Induktion von PCT bei Patienten mit Leberzirrhose. *LPS* Lipopolysaccharide, *IL* Interleukin, *TNF* Tumornekrosefaktor, *DAMPs* „damage-associated molecular patterns“. (Modifiziert nach Dong [27])

Studie (PROCAP, 2019; [34]). Verlaufsbeobachtungen zeigen bereits initial erhöhte PCT-Werte bei besonders schweren Krankheitsformen. Bei Patienten mit hoher Mortalität kommt es dabei im weiteren Verlauf nicht zu einem signifikanten Abfall bzw. zu einem erneuten sekundären Anstieg. Die Höhe des PCT korreliert mit dem Auftreten eines Multiorganversagens [9]. Bei biliärer Pankreatitis ist das initiale PCT – durchaus auch als Ausdruck einer (Begleit)cholangitis – höher als bei anderen Ätiologien [8].

PCT und schwere viral bedingte Pneumonien

Signifikante PCT-Erhöhungen werden bei viralen Pneumonien, z. B. Influenza (H1N1), als Ausdruck einer sekundären bakteriellen Infektion gewertet [35]. Bei intensivpflichtigen respiratorabhängigen Patienten empfehlen die Leitlinien jedoch wegen der ausgeprägten Vulnerabilität unabhängig von der Höhe des PCT eine (prophylaktische) Antibiotikatherapie [36].

In einer Metaanalyse von 4 Studien zur Coronaviruserkrankung (COVID-19) zeigte sich das PCT mit der Erkrankungsschwere korreliert (OR 4,76). Ein PCT-cut-off-Wert von >0,5 ng/ml wurde dabei angewandt. Inwieweit die PCT-Erhöhung bei prognostisch ungünsti-

geren Verlaufsformen Ausdruck einer bakteriellen Superinfektion oder einer ausgeprägten IL-6-Produktion ist, bleibt vorerst ungeklärt [6].

PCT und Exazerbation einer COPD

Die Bestimmung von PCT konnte bei weniger schwer kranken Patienten mit V.a. einen Infekt der unteren Atemwege gut zwischen bakterieller und viraler Ätiologie unterscheiden und damit den Antibiotikaverbrauch reduzieren [37].

Intensivpflichtige Patienten mit exazerbierter COPD (AECOPD) jedoch zeigen eine erhöhte 3-Monats-Mortalität, wenn sie aufgrund eines erniedrigten PCT-Werts initial nicht mit Antibiotika therapiert werden [7]. Die Einleitung einer Antibiotikatherapie kann also in dieser Patientengruppe nicht von dem (initialen) PCT-Wert abhängig gemacht werden. Dabei sollte aber der persistierend niedrige PCT-Wert an die Differenzialdiagnosen der Exazerbation (Überwässerung, Lungenembolie, viraler Infekt) denken lassen.

PCT und Autoimmunerkrankungen

Das Vorliegen von Inflammationszeichen bei Autoimmunerkrankungen lässt differenzialdiagnostisch an einen Schub der Grunderkrankung oder an eine Infekti-

on (meist im Rahmen der immunsuppressiven Therapie) denken. Bei Patienten mit aktiven Autoimmunerkrankungen ist das PCT mäßig erhöht. Hier ist besonders bei der Granulomatose mit Polyangiitis eine PCT-Erhöhung festzustellen [11]. In einer Metaanalyse fand sich für den systemischen Lupus erythematoses kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem Schub des SLE vs. Patienten mit Infektion [10]. In dieser Metaanalyse waren sehr heterogene Einzelstudien eingeschlossen. Bei Patienten mit rheumatoider Polyarthrit kann PCT helfen, zwischen inflammatorischem Schub und septischer Arthritis zu unterscheiden [38]. Eine Infektion künstlicher Gelenke lässt sich mit PCT-Bestimmung dagegen nicht detektieren. Bei Patienten mit adultem M. Still ist in febrilen Phasen vermittelt durch TNF- α eine signifikante PCT-Erhöhung festzustellen [39]. **Tab. 2** zeigt Autoimmunerkrankungen mit PCT-Erhöhung im Rahmen der Krankheitsaktivität der Grunderkrankung.

PCT bei Meningitis/Ventrikulitis

Bei bakterieller Meningitis ist das PCT im Serum im Vergleich zur viralen Ätiologie signifikant erhöht [40]. Auch bei Ventrikulitis im Rahmen einer nosokomialen Infektion finden sich deutlich erhöhte PCT-Werte im Serum [14].

PCT bei kardiogenem Schock und nach Reanimation

Bei kardiogenem Schock ist das PCT unabhängig vom Vorliegen einer Infektion erhöht. Als mögliche Erklärung findet sich eine bakterielle intestinale Translokation im Rahmen der Organminderperfusion. Dabei finden sich allerdings niedrigere Werte als beim septischen Schock. Ein Anstieg des PCT nach einem ersten Gipfel nach 48 h spricht für das Auftreten von infektiösen Komplikationen [16].

Patienten nach NSTEMI oder STEMI ohne Vorliegen eines Schocks haben nur selten PCT-Erhöhungen, wenn keine zusätzlichen infektiösen Probleme vorliegen [41].

Nach Reanimation korreliert das PCT mit der Prognose. Niedrige PCT-Werte

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Autoimmunerkrankungen mit PC-T-Erhöhung

Adulter M. Still
„Kawasaki disease“
Systemischer Lupus erythematoses
Riesenzellarteriitis
ANCA-assoziierte Vaskulitis
Sweet-Syndrom

(in Kombination mit niedrigen S100B-Werten) finden sich bei Patienten mit guter neurologischer Prognose [42].

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ergeben sich bei erhöhtem PCT-Wert ($>0,20$ ng/ml) Hinweise auf eine zusätzlich infektiöse Komponente (z. B. stauungsbedingte Infiltrate). Im akuten IMPACT-EU Trial (Rekrutierungsphase) wird dieser „cut-off“ als Kriterium für den Beginn einer Antibiotikatherapie überprüft.

PCT (post)operativ

Insbesondere nach viszeralchirurgischen Eingriffen ist postoperative das PCT erhöht. Die höchsten PCT-Werte werden am 2. postoperativen Tag nachgewiesen, dabei kommt es bei komplikationslosem Verlauf nach 72 h zu einem signifikanten Rückgang des PCT. Eine Persistenz oder sekundäre Erhöhung lässt an eine infektiöse Komplikation denken. Bei streng lokalisierten Infektionen (Abszess) ist aber nicht mit einem ausgeprägten PCT-Anstieg zu rechnen. Dabei zeigt sich für niedrige PCT-Werte ein hoher NPV bei geringer Spezifität.

Bei Hohlorganperforationen mit Peritonitis korrelieren erhöhte PCT-Werte mit der Mortalitätsrate und es ergibt sich durch eine PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie ein Trend zu einer Reduktion der Therapiedauer [43].

Ähnliches gilt für Patienten mit ausgeprägten Traumen (Korrelation mit dem Injury Severity Score, ISS) oder Verbrennungen. Bei Patienten mit Trauma und initial erhöhtem PCT findet sich eine Assoziation mit dem Auftreten septischer Komplikationen und der Mortalität [22].

PCT und nosokomiale Infektionen

Pathogene Keime mit niedriger Virulenz, die häufig Auslöser nosokomialer Infektionen sind (*Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*, koagulasenegative Staphylokokken), führen nur zu geringen PCT-Anstiegen [24].

Bei Patienten mit Aspirationspneumonie kann das PCT nicht zwischen Infektion vs. Pneumonitis z. B. nach Aspiration von Magensäure unterscheiden [44].

Die PCT-Bestimmung hilft nicht zur Erfassung von nosokomialen ventilatorinduzierten Pneumonien. Erst wenn durch diese eine Sepsis induziert wird, steigt das PCT signifikant an.

Bei Patienten mit ausgeprägter Störung des Bewusstseins und Gefahr einer Aspirationspneumonie zeigt sich nur ein geringer diagnostischer Zusatznutzen durch die PCT-Bestimmung [13].

Bei Patienten an der ECMO wird durch den extrakorporalen Kreislauf eine systemische Inflammationsreaktion induziert. Patienten mit kulturell nachgewiesener Infektion haben signifikant höhere PCT-Werte als Patienten ohne Infektion ($23,4 \pm 31,8$ ng/ml vs. $1,78 \pm 1,74$ ng/ml; [45]).

PCT zur Steuerung der Antibiotikatherapiedauer

Die Therapiesteuerung mittels Biomarker sollte die Therapiedauer, -nebenwirkungen und -kosten mindern und die Mortalität erniedrigen [46]. Aufgrund der aktuellen Studienlage sind diese Kriterien nicht eindeutig zu klären:

Es existieren Algorithmen, durch serielle Messungen von PCT die Dauer der Therapie mit Antibiotika zu steuern. Dabei wird ein Absetzen der antiinfektiven Therapie bei schweren Infektionen empfohlen, wenn das PCT unter $0,50$ ng/ml gefallen ist oder ein Rückgang auf 80 % des Maximalwerts festgestellt wird. Die Studie von de Jong [47] bei Patienten auf der Intensivstation (mittlerer SOFA-Score 6) zeigte dabei einen Rückgang der Antibiotikadauer um durchschnittlich 1,22 Tage auf durchschnittlich 5 Tage (Konfidenzintervall 95 %) ohne Beeinflussung der Mortalität der eingeschlossenen Patienten. Insgesamt fand sich

– außer in der Metaanalyse von Wirz et al. [48] mit einer Odds-Ratio von 0,89 (95 %-Konfidenzintervall 0,80–0,99 $p = 0,03$) – in allen Studien kein signifikanter Mortalitätsunterschied und auch die Aufenthaltsdauern auf der Intensivstation unterschieden sich nicht [49, 50]. Eine weitere Metaanalyse zeigte eine geringere Antibiotikatherapiedauer unter PCT-Steuerung insbesondere für Patienten mit *E. coli*-Urogenitalinfektion oder Pneumokokkenpneumonie [51].

Auffällig war, dass in den Studien zur Überprüfung der Prognose die Adhärenz für das PCT-gesteuerte Protokoll – wohl beeinflusst durch klinische Kriterien – bei unter 50 % lag. Dabei wurde die Antibiotikatherapie bei nahezu allen Patienten innerhalb der folgenden 48 h beendet [52].

Eine Therapiesteuerung mittels PCT erbrachte somit bisher nur eine Reduktion der Antibiotikatherapiedauer. Das Ausmaß war dabei abhängig von der Dauer der Therapie in der Kontrollgruppe. Bei insgesamt bestehender Tendenz zur kürzeren Antibiotikatherapiezyklen im Rahmen eines Antibiotic Stewardship sind diese Differenzen geringer. Der ökonomische Aspekt ist dabei abhängig vom Preis der verwendeten Antiinfektiva.

Sicherlich ist eine Reduktion der Antibiotikatherapiedauer positiv im Sinne einer Minderung individueller Nebenwirkungen und im gesamtgesellschaftlichen Kontext relevanter bakterieller Resistenzentwicklung.

Ein sinnvoller Ansatz wäre die Durchführung von Studien zur Erfassung der Häufigkeit antibiotikaassoziierter Nebenwirkungen (insbesondere *Clostridium-difficile*-Infektion, Entwicklung von Multiresistenzen) mit und ohne PCT-Steuerung. Dabei müsste die Protokolladhärenz >80 % in der PCT-gesteuerten Gruppe betragen und einem Vergleich mit einem strikten Antibiotic-Stewardship-Programm standhalten [53].

In einem „Delphi-Prozess“ haben 2019 18 Experten aus Intensivmedizin und Infektiologie länderübergreifend ein Positionspapier zum differenzialtherapeutischen Gebrauch von PCT veröffentlicht. In **Tab. 3** findet sich der Algorithmus für vermutete schwere Infektion (SOFA-Score-Anstieg) von Pa-

Tab. 3 Diagnostik- und Therapiealgorithmus. (Nach [54])

Klinische Einschätzung	Bakterielle Infektion unwahrscheinlich		Bakterielle Infektion wahrscheinlich	
PCT (ng/ml)	<0,5	>0,5	<0,5	>0,5
Wahrscheinlichkeit für bakterielle Infektion nach PCT-Wert	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
Interpretation	Bakterielle Infektion unwahrscheinlich	Bakterielle Infektion möglich	Bakterielle Infektion möglich	Bakterielle Infektion sehr wahrscheinlich
Initiale Therapie	Antibiotikagabe plus differenzialdiagnostische Abklärung	Antibiotikagabe	Antibiotikagabe plus differenzialdiagnostische Abklärung	Antibiotikagabe
Follow-up	Kontrolle PCT (24–48 h) und Absetzen der AB-Therapie falls weiterhin <0,5	Kontrolle PCT (24–48 h) und Absetzen der AB-Therapie falls <0,5 (oder <80 % des Ausgangswerts)	Kontrolle PCT (24–48 h) und Absetzen der AB-Therapie falls weiterhin <0,5	Kontrolle PCT (24–48 h) und Absetzen der AB-Therapie falls <0,5 (oder <80 % des Ausgangswerts)

tienten auf der Intensivstation. In allen Fällen (!) wird hier frühzeitig („golden hour“ of Sepsis) eine Antibiotikatherapie begonnen. Passt der PCT-Wert (auch wiederholt) nicht zur Verdachtsdiagnose, soll das differenzialdiagnostische „work-up“ intensiviert werden. Ein Absetzen der antiinfektiven Therapie wird bei persistierend niedrigen Werten empfohlen oder bei Erreichen eines PCT-Werts <0,5 ng/ml (bzw. <80 % des Maximalwerts; [54]). In der Empfehlung wurde darauf aufmerksam gemacht, dass Vorsicht geboten sein sollte bei der Anwendung des Algorithmus bei Patienten mit Immunsuppression, Pankreatitis, Trauma, Schwangerschaft, nach Massentransfusionen und Malaria. Ausgeschlossen sind auch Patienten mit chronischen Infekten wie Osteomyelitis und Endokarditis.

Schlussfolgerungen

Nach Durchsicht der aktuellen Studien zeigt sich für die differenzialdiagnostische Interpretation des Prokalcitonins ein sehr heterogenes Bild. Dabei finden sich für eindeutig niedrige Werte (<0,25 ng/ml) akzeptable negative prädiktive Werte für das Nichtvorliegen einer bakteriellen Infektion.

Bei schweren klinischen Verläufen muss aber, bevor insbesondere die Diagnose einer Sepsis verworfen werden kann, eine Wiederholungsmessung dies bestätigen. Bei Patienten, die sich mit akuten Organfunktionsstörungen ([q]SOFA) bzw. dem klinischen Bild

eines Schocks vorstellen, erhärtet eine deutliche Erhöhung des PCT die Verdachtsdiagnose eines infektiösen Ursprungs. Bei niedrigen Werten ist der differenzialdiagnostische „work-up“ zu intensivieren.

Die Höhe des PCT korreliert gut mit der Prognose und ist zusammen mit dem klinischen Bild ein Argument für die Aufnahme auf die Intensivstation.

Problematisch sind PCT-Werte in einem Graubereich (0,25–1,00 ng/ml) und bei schweren nichtinfektiös bedingten inflammatorischen Auslösern (Trauma, Pankreasnekrose, OP etc.). Hier ist fraglich, ob sich neben der klinischen Einschätzung und dem klassischen differenzialdiagnostischen Vorgehen (Bildgebung, Mikrobiologie, konventionelles Labor etc.) ein zusätzlicher Nutzen für die PCT-Bestimmung finden kann. Insbesondere bei lokalen Infektionen sind die Veränderungen des PCT zum sicheren Nachweis einer bakteriellen Ursache zu gering.

Interessant ist das PCT für den Kliniker also immer nur im Kontext mit anderen Parametern und insbesondere der klinischen Einschätzung.

Daher sind auch alle PCT-gesteuerten Therapieempfehlungen immer mit Verweis auf den klinischen Kontext verknüpft. Angesichts des finanziellen Aufwands für wiederholte PCT-Messungen kann also in eindeutigen klinischen Situationen auch auf diese verzichtet werden und der Kliniker darf damit individuell für jeden Patienten entscheiden,

wann er das PCT als zusätzliche Information benötigt.

Individuell und kritisch eingesetzt kann das PCT die differenzialdiagnostischen und differenzialtherapeutischen Überlegungen des Intensivmediziners durchaus ergänzen.

Fazit für die Praxis

- In einem deutlich erhöhten Bereich (PCT > 1,0 ng/ml) vermag es Prokalcitonin sehr gut, bakterielle bzw. mykogene generalisierte Infektionen von Inflammationen anderer nichtinfektiöser Ursachen zu unterscheiden.
- Die Höhe des PCT korreliert bei schweren Infektionen gut mit der Prognose.
- Durch regelmäßige Kontrollen kann die Steuerung der Antibiotikatherapie ergänzt werden.
- Bei konstant eindeutig niedrigen Werten (PCT < 0,25 ng/ml) ist eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich.
- In einem Graubereich (PCT = 0,25–1,00 ng/ml) finden sich diverse Differentialdiagnosen als Ursache (▣ Tab. 1).

Korrespondenzadresse

S. Großmann

Klinik für Pneumologie und konservative Intensivmedizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfeninger Str. 86, 93049 Regensburg, Deutschland
stefan.grossmann@barmherzige-regensburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Großmann, S. Schroll und M. Pfeifer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Jekarl D (2019) Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal*. <https://doi.org/10.1002/jcla.22996>
- Thomas-Rüddel D (2018) Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care* 22:128
- Giacobbe D (2017) Combined use of serum (1,3)- β -D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care* 21:176
- Self W (2017) Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 65(2):183–190
- Wu M (2013) Can procalcitonin test aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 7(3):349–355
- Lippi G (2020) Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 505:190–191
- Daubin C (2018) Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 44:428–437
- Brunkhorst F (1998) Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *Am J Gastroenterol* 93(7):1191
- Rau B (2007) Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 245(5):745–754
- Liu L (2017) Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 37:1991–1998
- Schwenger V (1998) CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 26:274–276
- Chen D (2009) Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 68:1074–1075
- Legriel S (2019) Diagnostic accuracy of procalcitonin for early aspiration pneumonia in critically ill patients with coma: a prospective study. *Neurocrit Care*. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0623-8>
- Berger C (2014) Serum procalcitonin in cerebral vasculitis. *Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/00003246-200208000-00017>
- Aimoto M (2014) Diagnostic performance of serum high-sensitivity procalcitonin and serum C-reactive protein tests for detecting bacterial infection in febrile neutropenia. *Infection* 42:971–979
- Parentica J (2017) Infectious complications and immune/inflammatory response in cardiogenic shock patients: a prospective observational study. *Shock* 47(2):165–174
- Schuetz P (2014) Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 175(3):464–472
- Grace E (2014) Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 59:1761–1767
- Junyan Q (2016) Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: a retrospective analysis of 324 cases. *Medicine* 95:30
- Debiane L (2014) The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *CCM* 42(12):2500–2507
- Haddad H (2018) Biomarkers of sepsis and bloodstream infections: the role of procalcitonin and proadrenomedullin with emphasis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 67(6):971–977
- AlRawahi A (2019) The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care* 23:390
- Lachmann G (2020) The history of biomarkers—how far have we come. *Crit Care Clin* 36:1–10
- Albrich W (2015) Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med* 41(10):1739–1751. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3978-8>
- Marik P (2017) Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 151:1229–1238
- Schneider R (2019) Procalcitonin in hemodialysis patients presenting with fever or chills to the emergency department. *Intern Emerg Med* 15(2):257–262. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02156-7>
- Dong R (2019) Procalcitonin and liver disease: a literature review. *J Clin Transl Hepatol* 7:51–55
- Ugajin M (2011) Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 37:371–375
- Meisner M (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care Med* 3(1):45–50
- de Kruijf M (2010) Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med* 38(2):457–463. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9ec33>
- Schuetz P (2017) Serial Procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) study. *CCM* 45(5):781–789
- Yu H (2019) Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine (Baltimore)* 98(23):e15981. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015981>
- Müller M (2019) qSOFA score not predictive of in-hospital mortality in emergency patients with decompensated liver cirrhosis. *Med Klin*. <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0477-z>
- Siriwardena A (2019) ProCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 20(1):463
- Pfister R (2014) Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care*. <https://doi.org/10.1186/cc13760>
- Uyeki T (2019) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 68(6):895–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>
- Huang D (2018) Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 379:236–249
- Chouk M (2019) Value of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial septic arthritis in daily practice in rheumatology. *Clin Rheumatol* 38:2265–2273
- Shaikh M (2015) Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology* 54:231–240
- Velissaris D (2018) The role of procalcitonin in the diagnosis of meningitis: a literature review. *J Clin Med* 7(6):148. <https://doi.org/10.3390/jcm7060148>
- Picariello C (2011) Procalcitonin in acute cardiac patients. *Intern Emerg Med* 6:245–252
- Jang J (2019) Combination of S100B and procalcitonin improves prognostic performance compared to either alone in patients with cardiac arrest: a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014496>
- Sliker J (2017) Procalcitonin-guided antibiotics after surgery for peritonitis: a randomized controlled study. *Gastroenterol Res Pract*. <https://doi.org/10.1155/2017/3457614>
- El-Solh A (2011) Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med* 39:1251–1256
- Tanaka D (2013) Can procalcitonin differentiate infection from systemic inflammation reaction in patients on ECMO? *CCM* 33(11):1186–1188
- Oppert M (2019) Sepsisdiagnostik und Antibiotikasteuerung. *Med Klin* 114(4):286–289
- de Jong E (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet* 387:819–827
- Wirz Y (2018) Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and

-
- sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 22:191
49. Inakova I (2017) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in patients with suspected or confirmed sepsis: a systematic review and meta-analysis. *CCM* 46(5):691–698
 50. Pepper D (2019) Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 155(6):1109–1118
 51. Meier M (2019) Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis* 69(3):388–396. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy917>
 52. Bouadma L (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375(9713):463–474
 53. Kalil A (2019) To procalcitonin, or not to procalcitonin? *Chest* 155(6):1085–1087
 54. Schuetz P (2019) Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>

Hier steht eine Anzeige.

