

Wie verlässlich ist die Bestimmung von Procalcitonin als Entzündungsmarker auf Intensivstation?

How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker?

Katharina Biller¹, Peter Fae², Reinhard Germann²,
Autar K. Walli³ und Peter Fraunberger^{1,*}

¹ Medizinisches Zentrallabor, Feldkirch, Österreich

² Abteilung für Anästhesie, Landeskrankenhaus Feldkirch,
Feldkirch, Österreich

³ Institut für Klinische Chemie Klinikum Großhadern,
Universität München, München, Deutschland

Zusammenfassung

Die Rolle von Procalcitonin (PCT)-Plasmaspiegel bei kritisch kranken Patienten wurde in den vergangenen Jahren intensiv untersucht. Insbesondere zur Erkennung von Infektionen erwiesen sich PCT-Plasmaspiegel in vielen Fällen anderen klinischen und biochemischen Markern überlegen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass mit Hilfe der PCT-Spiegel bei bestimmten Erkrankungen die antibiotische Therapie gesteuert und damit der Antibiotika-Verbrauches reduziert werden kann. Für die Beurteilung der Prognose von kritisch kranken Intensivpatienten scheint der Parameter jedoch nur eingeschränkt verwertbar zu sein. Darüber hinaus können in seltenen Fällen falsch positive und falsch negative Werte auftreten. Trotz dieser Einschränkungen werden heutzutage PCT-Plasmaspiegel bereits vielfältig auf Intensivstationen eingesetzt. Die möglichen klinischen Anwendungen dieses Labormarkers als diagnostisches Werkzeug zur Beurteilung kritisch kranker Patienten sollen im Folgenden dargestellt werden.

Schlüsselwörter: IL-6; infektion; procalcitonin; sepsis.

Abstract

The role of procalcitonin (PCT) plasma levels as a diagnostic tool for intensive care patients has been intensively investigated during the past years. In particular for recognition of bacterial

infections, PCT levels have been shown to be superior to other clinical and biochemical markers. Furthermore, some very recent studies show that in patients with lower respiratory tract infections PCT guided antibiotic therapy reduces antibiotic use and thereby may also reduce duration of stay of patients in hospital and thus cut hospitalisation costs. However, various studies indicate that the value of PCT as a prognostic marker is limited because of false positive or negative values. Despite these limitations PCT plasma levels are currently measured in intensive care units. The present study summarises the possible clinical uses of this lab marker as a diagnostic tool for the assessment of critically of ill patients.

Keywords: infection; inflammatory marker; interleukin 6 (IL-6); procalcitonin; sepsis.

Einleitung

Procalcitonin (PCT) wird physiologisch in C-Zellen der Schilddrüse als Prohormon des Calcitonins gebildet. Im Gegensatz zum Calcitonin ist PCT jedoch nicht an der Regulation des Calciumhaushaltes beteiligt. Beim Gesunden kommt das PCT in der Zirkulation nur in sehr geringen Konzentrationen vor. Bereits im Jahr 1993 konnte jedoch gezeigt werden, dass akut entzündliche Erkrankungen wie schwere Infektionen oder Sepsis mit einem starken Anstieg der PCT-Spiegel verbunden sind [1]. Obwohl PCT nicht von zirkulierenden Blutzellen produziert wird, ist seine Synthese mit der Freisetzung proinflammatorische Zytokine wie TNF und IL-6 assoziiert. Experimentell wird die PCT-Synthese und -Freisetzung sowohl durch bakterielle Toxine als auch durch Entzündungsmediatoren wie TNF und IL-6 induziert. Die Gabe von Endotoxin, einem entzündungs-auslösenden Bakterienbestandteil, bei gesunden Freiwilligen führt zu einer Zytokinfreisetzung in die Zirkulation innerhalb von ein bis zwei Stunden. Nach ca. vier Stunden folgt der PCT-Anstieg, der zwischen 8 und 24 Stunden ein Plateau erreicht [2]. Somit scheint die PCT-Freisetzung ein Teil der unspezifischen Entzündungsantwort des Organismus zu sein, die im Rahmen von Infekten durch die Zytokinfreisetzung induziert und koordiniert wird. Allerdings ist die pathophysiologische Bedeutung der PCT-Freisetzung nicht genau geklärt.

*Korrespondenz: PD Dr. med. Peter Fraunberger, Medizinisches Zentrallabor, Carinagasse 41, 6800 Feldkirch, Österreich
Tel.: +43 (05522) 3480-0
E-Mail: pfraunberger@mzl.at

Während die Injektion von Zytokinen wie dem TNF in tier-experimentellen Modellen oder bei gesunden Freiwilligen zu einer deutlichen, dosis-abhängigen Entzündungsantwort führt, ist die Gabe von PCT mit keiner entzündlichen Abwehrreaktion verbunden. Allerdings konnte im Hamstermodell gezeigt werden, dass eine bestehende Sepsis durch die Gabe von PCT verstärkt und die Mortalität erhöht wird. Vice versa haben neutralisierende Antikörper einen protektiven Effekt [3]. Dies deutet darauf hin, dass PCT selber zwar keine systemische Entzündungsreaktion auslöst aber als sekundärer Mediator der Entzündungsreaktion zur Verstärkung und Prolongierung einer Sepsis beitragen kann.

In den vergangenen Jahren wurde die diagnostische Bedeutung von PCT-Spiegeln im Rahmen vieler entzündlicher Erkrankungen untersucht. So wurde PCT als Marker zur Erkennung einer Sepsis und Quantifizierung des Schweregrades der Sepsis vorgestellt. Gleichzeitig wurden PCT-Spiegel als differenzialdiagnostischer Marker zur Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion, als prognostischer Marker für das Überleben, zur Beurteilung des Therapieerfolges nach chirurgischen Eingriffen oder antibiotischen Therapien sowie als Marker der Schwere der Erkrankung nach Traumen oder Verbrennungen präsentiert. Erwartungsgemäß konnte der Parameter nicht alle Hoffungen erfüllen. In den vergangenen Jahren konnten jedoch einige klare Indikationen für die PCT-Bestimmung herausgearbeitet werden, die den Einbau der PCT-Spiegel in diagnostische und auch therapeutische Strategien ermöglichen. Der aktuelle Stand zur klinischen Anwendung von PCT-Plasmaspiegeln soll im Folgenden dargestellt werden.

Klinische Anwendung der PCT-Spiegel

Infektionsmarker

Eine wesentliche Indikation zur Messung von PCT stellt der Verdacht auf eine Infektion dar. Bereits in den 90iger Jahren konnte ein Zusammenhang zwischen der PCT-Freisetzung und dem Nachweis von Infektionen beobachtet werden. Insbesondere bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis aber auch bei Meningitis und Malaria waren die PCT-Spiegel zum Teil stark erhöht [4]. Dabei zeigte sich eine hohe diagnostische Spezifität und Sensitivität für die Diagnose einer bakteriellen Infektion [5]. Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Spiegel und der Schwere der Entzündungsreaktion nachgewiesen werden. Zur Beurteilung der Schwere einer Entzündung wurden 1992 in einer Konsensuskonferenz Definitionen für systemischen Entzündungsreaktionen, Infektionen und Sepsis eingeführt. In dieser Konsensuskonferenz wurde erstmals die Bezeichnung SIRS (systemic inflammatory response syndrome) für eine systemische Entzündungsreaktion über Leukozytenzahl ($>12,000$ oder <4000 Zellen/ μL), Herzfrequenz (>90 Schläge/min), Atmung (Atemfrequenz >20 /min, $p_a\text{CO}_2 <32$ mm Hg) und Körpertemperatur (>38 oder $<36^\circ\text{C}$) definiert. Der Begriff Sepsis wurde der zusätzlichen Evidenz einer Infektion vorbehalten

[6]. Eine Vielzahl von Studien hat im Folgenden gezeigt, dass Patienten mit Sepsis signifikant höhere PCT-Spiegel aufweisen als Patienten mit SIRS ohne Infektion [7–10]. Darüber hinaus weisen Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock aufsteigende PCT-Konzentrationen als Indikator der Schwere der Erkrankung auf [7, 11, 12]. Diese Beobachtungen haben dazu geführt, dass in einer Neuauflage der ACCP/SCCC-Kriterien PCT-Plasmaspiegel als ein Kriterium zum Nachweis einer Infektion eingeführt wurde [13, 14].

Allerdings wird die klinische Bedeutung von PCT zur Unterscheidung infektiöser von nicht-infektiösen Ursachen der Sepsis in der Literatur kontrovers diskutiert [15–18]. Insbesondere einige große Metaanalysen kommen zu keinem eindeutigen Ergebnis zum Nutzen von PCT-Spiegeln als Infektionsmarker [19, 20]. Auch konnte noch kein eindeutiger Schwellenwert zur Erkennung einer möglichen Sepsis definiert werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse werden durch verschiedene Messmethoden und durch Unterschiede bei den Einschlusskriterien der Patienten erklärt [21, 22]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine ganze Reihe nicht-infektiöser Ereignisse wie Medikamentenieber, Autoimmunerkrankungen, Transfusionsreaktionen, Tumoren sowie Traumen und Operationen zu einer Erhöhung der zirkulierenden PCT-Spiegel führen. Dies erklärt auch warum die Sensitivität der PCT-Spiegel zur Erkennung einer positiven Blutkultur zwar hoch ist, die Spezifität jedoch nur bei ca. 60% liegt [23]. Trotz dieser Einschränkung zeigen viele Studien, dass Spezifität und Sensitivität der PCT-Spiegel für die Diagnose einer bakteriellen Infektion höher als die anderer Parameter wie zum Beispiel den immer noch am häufigsten genutzten CRP-Spiegeln oder den Leukozytenzahlen sind [24]. Auch konnte in neueren Studien gezeigt werden, dass PCT-Spiegel besser in der Lage sind zwischen SIRS und Sepsis zu unterscheiden als CRP, IL-6 und LBP-Plasmaspiegel [10, 25]. Insgesamt weisen die vorliegenden Daten darauf hin dass ein Anstieg der PCT-Spiegel bei einem Risikopatienten auf Intensivstation als Verdacht auf eine zugrunde liegende oder beginnende Infektion gewertet werden muss und auf jeden Fall weiter abgeklärt werden muss.

Therapiesteuerung

Neben der hohen Spezifität und Sensitivität zur Erkennung bakterieller Infektionen zeigt sich in vielen Studien auch ein hoher negativer prädiktiver Wert. Bereits 2002 wurde [26] die These aufgestellt, dass bei Patienten mit akutem Fieber und niedrigem PCT-Spiegel ($<0,4$ ng/mL) eine Infektion unwahrscheinlich ist (negativer prädiktiver Wert: 98,8%) und eine unnötige Antibiose vermieden werden könnte. Dieser Aspekt wurde in den folgenden Jahren in vielen weiteren Studien untersucht. So wurde 2004 [27] ein Studienprotokoll präsentiert, in dem mittels definiertem Algorithmus bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen die antibiotische Therapie anhand der PCT-Werte gesteuert werden sollte. Während bei Patienten mit PCT-Spiegeln über $0,25$ $\mu\text{g/L}$ eine empirische Antibiose empfohlen wurde, sollte bei niedrigen PCT-Spiegeln ($<0,25$ $\mu\text{g/L}$ bzw. $<0,1$ $\mu\text{g/mL}$) die antibiotische Therapie weitgehend unterlassen werden. Die

klinische Auswertung dieser Studie ergab, dass dieses Vorgehen keinen negativen Effekt auf das klinische Ergebnis hatte, jedoch zu einer deutlichen Reduktion des Antibiose-Verbrauchs führte [27]. Auch in einer nachfolgenden Studie bei stationären Patienten mit nosokomialen Pneumonien konnte mit der PCT-gesteuerte Antibiose die antibiotische Therapie signifikant reduziert ohne die Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder die Inzidenz von Komplikationen negativ zu beeinflussen [28]. Ähnliche Ergebnisse wurden später bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Ventilator-assoziierte Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen erhoben [29–31].

Weiterhin wurde ein ähnliches Vorgehen der PCT-gesteuerten Antibiose bei nicht stationären, ambulanten Patienten mit behandlungsbedürftigen Atemwegsinfektionen untersucht. In dieser Studie wurden Patienten in der PCT-Gruppe trotz klinischer Evidenz einer Infektion nur dann antibiotisch behandelt, wenn sie einen PCT-Wert über 0,25 ng/mL aufwiesen. In der Kontrollgruppe wurden alle Patienten entsprechend den Evidenz-basierten Richtlinien antibiotisch abgedeckt [32]. Auch in diesem Patientengut konnte die Antibiose deutlich reduziert werden ohne negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. In einer neueren Studie bei Patienten mit akuten Atemwegsinfektionen wurde mittels PCT-gesteuerter Antibiose bei klinischem Verdacht einer bakteriellen Infektion sogar eine Reduktion des Antibiotikaverbrauches um über 40% erreicht [33].

Neben den bisher genannten Untersuchungen, die ausschließlich mit Patienten mit Atemwegsinfekten durchgeführt wurden gibt es mittlerweile ähnliche Studien zur Bedeutung von PCT bei der Behandlung anderer Infektionserkrankungen. So konnte in mehreren Studien bei Intensivpatienten mit Sepsis mittels eines vergleichbaren PCT-gesteuerten Algorithmus der Antibiose-Verbrauch reduziert werden ohne die Komplikationsrate, die Mortalität oder den Intensivaufenthalt zu verschlechtern [34, 35]. Schließlich konnte der Benefit einer PCT-gesteuerten antibiotischen Therapie in einer multi-zentrischen Studien an nicht-chirurgischen Intensivpatienten mit Verdacht auf eine Infektion [36] bestätigt werden. In der NeoPlns-Studie konnte darüber hinaus auch bei Neugeborenen gezeigt werden, dass eine PCT-Steuerung der Antibiose möglich ist. Allerdings konnte in dieser Studie ein geringes Risiko, dass die Beendigung der Antibiose zu früh erfolgt und damit eine Exacerbation neonataler Infekte stattfindet, nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Limitation dieser Studie war die Indikationsstellung der Antibiose die ausschließlich auf der klinischen Einschätzung durch den Neonatologen und nicht nach definierten Sepsiskriterien erfolgte [37].

In einer neueren Studie an 110 chirurgischen Intensivpatienten mit dem klinischen Verdacht einer Infektion wurde durch Verlaufsuntersuchungen geprüft, ob neben einem festen PCT-Schwellenwert auch der Abfall der PCT-Spiegel im Verlauf eine Beendigung einer laufenden antibiotischen Therapie erlauben. In dieser Studie konnte eine Reduktion der Antibiosedauer um ca. 2 Tage erreicht werden ohne den klinischen Erfolg zu verschlechtern [38]. Die Bedeutung der PCT-Verlaufsmessungen wurde auch bei Intensivpatienten

mit Sepsis und bestehender empirischen antibiotischen Therapie untersucht [39]. Hier wurde unterschieden zwischen einer durch nachträgliche mikrobielle Untersuchung dokumentierten adäquaten Antibiose von einer Antibiose, die nicht gegen den ursächlichen Keim gerichtet war. Während die auf den ursächlichen Keim wirksame Antibiose zu einem Abfall der PCT-Spiegel innerhalb von 2 Tagen führt, war die Antibiose, die nicht gegen den auslösenden Keim gerichtet war mit einem weiteren Anstieg der PCT-Spiegel verbunden. Dies deutet darauf hin, dass PCT insbesondere als Verlaufsmarker bzw. „Therapieerfolgsmarker“ während einer empirischen antibiotischen Therapie eingesetzt werden kann. Während ein Abfall des PCT nach Beginn einer antibiotischen Therapie mit einem Therapieerfolg assoziiert ist, könnte ein fehlender Abfall Anstieg als Alarmzeichen gewertet werden. Zur klinischen Anwendungen müssen allerdings die für die Verlaufsbeurteilung relevanten Schwellenwerte für die jeweiligen Grunderkrankungen und Stadien der Erkrankung in weiteren Studien noch festgelegt werden. Die Ermittlung solcher spezifischen Schwellenwerte stellt sich auf Grund der hohen Schwankungen der PCT-Spiegel im Verlauf jedoch häufig schwierig dar [40].

Darüber hinaus ist unklar welche Bedeutung ein Anstieg der PCT-Spiegel bei Intensivpatienten hat. So konnte kürzlich in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass die Eskalation einer bestehenden antibiotischen Therapie bei steigendem PCT-Spiegeln keinen Benefit bei Sepsis-Patienten aufweist [41]. In dieser Studie wurde sogar ein erhöhter Organschaden und eine verlängerte Intensivaufenthaltsdauer in der PCT-gesteuerten Therapiegruppe beobachtet werden. Dies unterstützt die These, dass niedrige PCT-Werte zwar einen hohen negativen prädiktiven Wert für die Abwesenheit von Infektionen haben, hohe PCT-Werte jedoch neben Infektionen auch andere Ursachen haben können und nicht zur Therapiesteuerung geeignet sind. Zur endgültigen Beurteilung müssen jedoch weitere Studien abgewartet werden.

Die empirische antibiotische Therapie gehört bei Risikopatienten zur etablierten Therapie einer möglichst frühen und schnellen Behandlung bakterieller Infektionen. Eine PCT-gesteuerte Reduktion der Antibiotikagabe könnte nicht nur die Nebenwirkung dieser Therapie reduzieren sondern auch der Entwicklung von Resistenzen der nosokomialen Keime vorbeugen. Darüber hinaus wird auch eine mögliche Kosteneinsparung durch Reduktion der antibiotischen Therapie diskutiert. Allerdings könnte diese Kostenersparnis aufgehoben werden durch die Kosten der PCT-Testung, da die Bestimmung von PCT insbesondere im Verlauf aufgrund der hohen Reagenzienkosten sehr teuer ist [42]. In zwei Studien bei Patienten mit akuten Atemwegsinfektion konnte zwar gezeigt werden, dass die Antibiosesteuerung mit ein bis zwei PCT-Messungen pro Patient [31] oder sogar nur mit einer einzigen Messung [43] möglich ist. Vor allem die neueren Studien weisen jedoch darauf hin, dass im Rahmen der Therapiesteuerung PCT-Verlaufsmessungen unerlässlich sind. Die hohen Kosten der Verlaufsmessungen könnten daher trotz Einsparung der Antibiose sogar zu einer Erhöhung der Gesamtkosten führen [44].

Prognosemarker

Die Prognosewertigkeit von Procalcitonin wird in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. Während in einigen Studien erhöhte PCT-Spiegel eindeutig mit schlechter Prognose assoziiert waren, konnte in anderen Studien insbesondere in der Frühphase einer entzündlichen Erkrankung kein eindeutiger Zusammenhang zwischen PCT-Spiegeln und der Mortalität beobachtet werden. Weitere Studien zeigen eine vergleichbare prognostische Aussage von PCT- und CRP-Spiegeln [45].

In eigenen Studien konnten wir zeigen, dass bei internistischen Intensivpatienten in der sehr frühen Phase des Fieberanstieges die prognostische Aussage der IL-6-Konzentrationen den PCT-Konzentrationen überlegen sind [46]. Dies war insbesondere durch die große Variation der PCT-Werte in dieser frühen Krankheitsphase bedingt. Verlaufsuntersuchungen bei Intensivpatienten zeigten jedoch eine höhere prognostische Aussage von PCT-Spiegeln, die denen der CRP-Werte oder der Leukozytenzahl überlegen war [47]. Möglicherweise wird in diesen Patienten PCT als Antwort auf eine durch Translokation im Darm bedingte Endotoxinfreisetzung freigesetzt und repräsentiert damit die Schwere des entzündlichen Traumas. Diese These wird durch eine Untersuchung an kardiochirurgischen Patienten unterstützt, bei denen die PCT-Freisetzung ebenfalls mit der systemischen Entzündungsreaktion korreliert [48]. Allerdings weisen in diesem Patientengut die jeweiligen Mittelwerte bei den unterschiedlichen Patientengruppen eine große Heterogenität auf, sodass kein eindeutiger Schwellenwert definiert werden kann [49].

Bereits in den frühen Studien zum PCT in den 90iger Jahren erwiesen sich die PCT-Spiegel bei Sepsispatienten zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose als schlechte Prognosemarker [12]. Hier scheinen die Spiegel proinflammatorischer Zytokine wie zum Beispiel IL-6-Spiegel besser geeignet zu sein. Zwar steigt die Prognosewertigkeit von PCT-Spiegeln, wenn sie im Verlauf gemessen werden. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass PCT-Spiegel in der letalen Phase einen signifikanten Abfall aufweisen [3]. Inwieweit dies als Reduktion der PCT-Synthese oder als gesamtes Versagen des Immunsystems interpretiert werden muss, ist bisher unklar. Insgesamt erscheinen PCT-Spiegel trotz einer Korrelationen mit dem Überleben in bestimmten Patientengruppen als Prognosemarker nicht optimal geeignet.

Zusammenfassende Bewertung

PCT-Spiegel stellen mittlerweile ein unverzichtbares diagnostisches Werkzeug auf Intensivstationen dar. In der klinischen Routine können jedoch manchmal unerklärlich niedrige PCT-Werte trotz schwerer systemischer Infektionen oder auch exzessiv hohe Werte bei vergleichsweise harmlosem klinischem Bild beobachtet werden. Obwohl diese Fälle selten sind, beeinträchtigen sie in Einzelfällen doch die diagnostische Wertigkeit der PCT-Spiegel und dies muss bei der diagnostischen Anwendung dieses Parameters berücksichtigt werden.

Erhöhte PCT-Spiegel sind mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der Anwesenheit einer Infektion, insbesondere einer bakteriellen Infektion verbunden. Die Spezifität und der positive prädiktive Wert zur Erkennung einer Infektion liegen in den meisten Untersuchungen bei >80% und damit über denen anderer biochemischer Marker [10, 11, 50, 51]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auch andere Erkrankungen zum Anstieg der zirkulierenden PCT-Spiegel führen können. Zu den Erkrankungen mit erhöhten PCT-Spiegeln ohne einem nachweisbaren bakteriellen Infekt gehören Calcitonin-produzierende Tumore, Pneumonitis, ARDS, große Operationen, schwere Traumen, Verbrennungen oder andere schwere entzündliche Reaktionen ohne nachweisbare bakterielle Beteiligung. Auch nach Therapie mit Antithymozyten-Antikörpern und physiologischerweise bei Neugeborenen ist ein PCT-Anstieg nachweisbar. Unklar ist bisher, ob diese unklaren PCT-Anstiege tatsächlich falsch positiv sind oder durch eine geringe, nicht nachweisbare Bakteriämie oder Endotoxämie induziert werden.

Zu den Infektionsereignissen, die mit keiner oder nur geringer PCT-Freisetzung verbunden sind gehören lokalisierte Infektionen (z. B. Abszess) und Endokarditiden. Auch in der frühen Phase einer Infektion sind PCT-Spiegel häufig noch nicht nachweisbar. Zur Früherkennung inflammatorischer Ereignisse scheinen andere Parameter wie zum Beispiel die IL-6-Spiegel besser geeignet zu sein [45]. Auch bei der Ventilator-assoziierte Pneumonie treten trotz eines zugrunde liegenden Infektionsereignisses falsch niedrige PCT-Spiegel auf. Ursache hierfür könnte sein, dass die Ventilator-assoziierte Pneumonie häufig durch wenig virulente Keime verursacht wird [21].

Unter Berücksichtigung der Ursachen für falsch positive und falsch negative Werte erscheinen PCT-Spiegel als die zurzeit besten Infektionsmarker. Insbesondere niedrige PCT-Spiegel können auf Grund der hohen negativen Prädiktion als starker Hinweis für eine erfolgreiche antibiotische Therapie bzw. die Abwesenheit einer bakteriellen Infektion gewertet werden. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob Verlaufsmessungen von PCT, zusammen mit IL-6 und weiteren Organfunktionsmarkern, zur Verbesserung von Mortalität und Morbidität beitragen können.

Literatur

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515–8.
2. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605–8.
3. Dahaba AA, Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anestesiol* 2009;75:447–52.
4. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:595–602.
5. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis. *Anaesthesist* 1998;47:581–7.

6. American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–74.
7. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 2):S148–52.
8. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.
9. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
10. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:594645.
11. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioloro R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607–13.
12. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396–402.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
14. Weiss M, Huber-Lang M, Taenzler M, Traeger K, Altherr J, Kron M, et al. Different patient case mix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2009;9:25.
15. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuilla A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000;26:1232–8.
16. Brodska H, Drabek T, Malickova K, Kazda A, Vitek A, Zima T, et al. Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients before hematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2009;13:R37.
17. Mclean A. Procalcitonin: seeking a niche. *Crit Care* 2009;13:149.
18. Uçkay I, Garzoni C, Ferry T, Harbarth S, Stern R, Assal M, et al. Postoperative serum pro-calcitonin and C-reactive protein levels in patients with orthopedic infections. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13124.
19. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.
20. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941–52.
21. Christ-Crain M, Schuetz P, Huber AR, Müller B. Procalcitonin und seine Bedeutung für die Diagnose bakterieller Infektionen. *J Lab Med* 2008;32,6:425–33.
22. Shehabi Y, Seppelt I. Pro/Con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care* 2008;12:211.
23. Rowther FB, Rodrigues CS, Deshmukh MS, Kapadia FN, Hegde A, Mehta AP, et al. Prospective comparison of eubacterial PCR and measurement of procalcitonin levels with blood culture for diagnosing septicemia in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 2009;47:2964–9.
24. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010;60:409–16.
25. Iapichino G, Marzorati S, Umbrello M, Baccalini R, Barassi A, Cainarca M, et al. Daily monitoring of biomarkers of sepsis in complicated long-term ICU-patients: can it support treatment decisions? *Minerva Anestesiol* 2010;76:814–23.
26. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002;35:156–61.
27. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, 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;363:600–7.
28. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
29. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9–19.
30. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009;34:1364–75.
31. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Effect of Procalcitonin-based Guidelines Compared to Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The Randomized-Controlled Multicenter ProHOSP Trial. *J Am Med Assoc* 2009;302:1059–66.
32. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000–7.
33. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010;36:601–7.
34. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498–505.
35. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:221–6.
36. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al.; PRORATA Trial Group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463–74.
37. Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPINS). Effect of procalcitonin-guided

- decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: a multi-centre randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatr* 2010;10:89.
38. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13:R83.
39. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009;13:R38.
40. Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS, Looke D, Jones M, Hall J, et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:20–6.
41. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al.; for The Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048–58.
42. Bignardi GE, Dhar R, Heycock R, Bansal S, Majmudar N. Can procalcitonin testing reduce antibiotic prescribing for respiratory infections? *Age Ageing* 2006;35:625–6.
43. Kristoffersen KB, Sjøgaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission – a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:481–7.
44. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39:1792–9.
45. Fraunberger P, Walli AK. Biomarker bei Sepsis und Entzündung. *J Lab Med* 2007;31:294–309.
46. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 2006;26:10–2.
47. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596–602.
48. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol* 2004;59:624–9.
49. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006;10:R145.
50. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451–60.
51. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996–2003.