

Sylvia Boenisch*, Peter Fae, Heinz Drexel, Autar K. Walli und Peter Fraunberger

Spielen CRP-Spiegel neben IL-6 und PCT noch eine Rolle für Patienten auf Intensivstationen?

Are circulating levels of CRP compared to IL-6 and PCT still relevant in intensive care unit patients?

Zusammenfassung: In der Diagnostik von Infektionen und inflammatorischen Prozessen ist das C-reaktive Protein (CRP) einer der meistverwendeten Parameter, unter anderem aufgrund der geringen Kosten und der schnellen Verfügbarkeit. Im Zuge der letzten Jahre gewannen jedoch andere Entzündungsparameter, wie zum Beispiel das Interleukin 6 (IL-6) oder Procalcitonin (PCT), zunehmend an Bedeutung. Obwohl diese Parameter im klinischen Alltag noch nicht überall etabliert sind, besitzen sie doch wesentliche Vorteile in der Diagnostik und im Verlaufsmonitoring von entzündlichen Erkrankungen. Beispielsweise ist die Erkennung entzündlicher Komplikationen auf Intensivstationen durch erhöhte IL-6 Spiegel 24 bis 48 Stunden vor einer Erhöhung des CRP möglich. Die deutliche Überlegenheit von PCT gegenüber CRP in der Diagnostik von bakteriellen Infektionen und Sepsis begründet sich in der höheren Spezifität des PCT für bakterielle Infektionen. Der PCT-Verlauf ermöglicht daher eine bessere Beurteilung des Therapieerfolges und Krankheitsverlaufs des Patienten und liefert Hinweise auf eine gegebenenfalls erforderliche Therapieumstellung. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Messung des CRP-Spiegels durch IL-6 und/oder PCT ersetzt werden kann. In dieser Übersichtsarbeit wird die derzeitige Bedeutung von CRP im Verhältnis zu den neueren Entzündungsparametern in der Diagnostik von bakteriellen Infektionen, im therapeutischen Monitoring und in seiner Aussagekraft bezüglich der Prognose des Patienten auf Intensivstationen dargestellt.

Schlüsselwörter: C-reaktive Protein (CRP); Entzündungsmarker; Infektion; Intensivstation; Interleukin 6 (IL-6); Procalcitonin (PCT); Sepsis.

Abstract: C-reactive protein (CRP) currently constitutes one of the most widely used parameters for the diagnosis

of infections and inflammatory processes, due to simple methods and low costs. However, in recent years, other parameters, such as interleukin 6 (IL-6) and procalcitonin (PCT), have gained in importance. Although these parameters are presently not established everywhere in clinical routine, they provide significant advantages in the diagnosis and monitoring of inflammatory diseases. For instance, in intensive care, the increase in IL-6 levels may indicate inflammatory complications 24 to 48 h prior to the increase in circulating CRP levels. In contrast to CRP, PCT shows a higher specificity for bacterial infections, which facilitates the diagnosis of bacterial infections and sepsis. Therefore, PCT values provide a better evaluation of prognosis and therapeutic success and of a necessary change in therapy. These points raise the question whether CRP levels should at least in part be replaced by PCT and/or IL-6. Thus, this review seeks to examine the value of CRP in relation to PCT and IL-6 in the diagnosis of bacterial infections, in therapeutic monitoring, and regarding prognosis in critical care patients.

Keywords: C-reactive protein (CRP); infection; inflammatory marker; intensive care; interleukin 6 (IL-6); procalcitonin (PCT); sepsis.

***Korrespondenz:** Sylvia Boenisch, Medizinisches Zentrallabor, Carinagasse 41, 6800 Feldkirch, Österreich, Tel.: +43-5522-3480-69, Fax: +43-5522-3480-968, E-Mail: sboenisch@mzl.at

Peter Fae: Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

Heinz Drexel: Vorarlberger Institut zur Erforschung und Behandlung von Erkrankungen des Gefäßsystems (VIVIT), Feldkirch, Österreich

Autar K. Walli: Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Großhadern, München, Deutschland

Peter Fraunberger: Medizinisches Zentrallabor, Feldkirch, Österreich

Einleitung

Entzündungsmarker sollen im Idealfall Infektionen schnell, spezifisch und sicher anzeigen, die Beurteilung des Therapieerfolgs erlauben bzw. auf die Notwendigkeit einer Therapieumstellung hinweisen. Darüber hinaus sollen sie die Einschätzung der Prognose des Patienten ermöglichen. Dies erleichtert die Erkennung von Hoch-Risiko-Patienten und erlaubt eine entsprechende Therapieanpassung. Zusätzlich muss für den Entzündungsmarker eine gute Verfügbarkeit gegeben sein und die Kosten müssen in Relation zum Nutzen des Parameters gerechtfertigt sein.

Einer der derzeit meist verwendeten Parameter zur Diagnostik von Infektionen und inflammatorischen Prozessen ist das C-reaktive Protein (CRP). Das CRP gehört der Klasse der Akute-Phase Proteine an und wird unter dem Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen in der Leber synthetisiert [1]. CRP ist an der Opsonisierung von endogenen sowie exogenen Liganden, wie z.B. das C-Polysaccharid von Pneumokokken beteiligt, welche die Entfernung dieser Liganden aus dem Blut beschleunigt. Darüber hinaus wird über CRP der klassische Weg des Komplementsystems aktiviert [1, 2]. Im klinischen Alltag wird die Bestimmung des CRP-Spiegels vor allem zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle von Infektionen sowie zur Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt. Der wesentliche Vorteil der CRP-Bestimmung liegt in der guten und schnellen Verfügbarkeit sowie in den geringen Kosten. Nachteilig wirkt sich allerdings die geringe Spezifität für bakterielle Infektionen aus. So können hohe CRP-Werte durch eine Vielzahl von Ursachen bedingt sein, wie z.B. durch verschiedene inflammatorische Prozesse, Traumata, Operationen oder myokardiale Ischämie [3, 4].

Neben dem CRP erlangten neuere Parameter wie das Procalcitonin (PCT) und Interleukin 6 (IL-6) in den letzten Jahren immer größere Bedeutung. PCT ist das Prohormon von Calcitonin, welches an der Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase beteiligt ist [5]. Im Gegensatz zum vollwertigen Hormon spielt PCT für den Calciumhaushalt jedoch keine Rolle. Während Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert wird, induziert eine mikrobielle Infektion die Synthese und Freisetzung von PCT durch parenchymale Zellen, wie zum Beispiel Lunge, Leber, Niere, Muskel und Fettgewebe [6, 7]. Die Höhe des Anstiegs korreliert dabei mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Prognose [8, 9]. Experimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass die Synthese von PCT sowohl durch bakterielle Toxine als auch durch Entzündungsmediatoren wie IL-6 induziert wird [10–12]. Die pathophysiologische Bedeutung von PCT ist nicht völlig geklärt, es wurde aber

in Tiermodellen gezeigt, dass die Injektion von PCT den Schweregrad einer bestehenden Sepsis und deren Mortalität erhöht. Im Gegensatz dazu verbesserten neutralisierende Antikörper gegen PCT den Zustand der Tiere [13–15]. Wesentliche Indikationen zur PCT-Bestimmung sind die Diagnostik von bakteriellen Infektionen, die Beurteilung des Schweregrads einer Sepsis sowie die Einschätzung von Krankheitsverlauf, Therapieerfolg und, in eingeschränktem Maß, auch der Prognose des Patienten [9, 16–20]. Die hohe Spezifität von PCT für bakterielle Infektionen erleichtert die Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Erkrankungen [17, 21–26]. Darüber hinaus ermöglicht PCT anhand einer Risikostratifizierung den gezielten Einsatz von Antibiotika, wobei einerseits unnötige Verabreichung von Antibiotika vermieden werden kann und andererseits Hochrisikopatienten entsprechend intensiv therapiert werden können [24, 27–30].

Das proinflammatorische Zytokin IL-6 wird von Makrophagen, Lymphozyten sowie endothelialen und mesenchymalen Zellen synthetisiert und ist an der Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie dem CRP, beteiligt [31]. Aus diesem Grund ist der IL-6 Anstieg im Blut deutlich früher messbar als der CRP-Anstieg, eine Tatsache, die einen Zeitgewinn in Diagnose und Therapiebeginn ermöglicht. Dies wurde unter anderem bei Neugeborenen sowie im Zusammenhang mit beginnenden Komplikationen bei Intensivpatienten gezeigt. Der Anstieg von IL-6 war hier 24 bis 48 Stunden vor den klinischen Zeichen und vor einer messbaren Reaktion der anderen gängigen Biomarker nachweisbar [32, 33]. Neben seiner hohen Wertigkeit als Frühmarker kann IL-6 auch zur Einschätzung der Prognose dienen. Zahlreiche Untersuchungen führten diesbezüglich zu dem Ergebnis, dass erhöhte IL-6 Spiegel ein Indikator für den Schweregrad und für das Mortalitätsrisiko sind [20, 34–39].

Die Vorteile der neueren Entzündungsmarker im Vergleich zum CRP liegen insgesamt in früherem Anstieg und besserer diagnostischer Wertigkeit, wie z.B. in der Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen. Des Weiteren dienen sie zur Einschätzung der Prognose und ermöglichen eine Risikostratifizierung, mit deren Hilfe sich unnötiger Antibiotika-Einsatz vermeiden lässt, was die Gefahr der Entwicklung von multiresistenten Keimen verringert. Darüber hinaus lassen sich Hochrisikopatienten auf diese Weise leichter identifizieren und können damit rascher gezielt therapiert werden [21–24, 27–30, 40–43].

Diagnostische Bedeutung von CRP

Das CRP besteht aus fünf identischen, nicht-kovalent verbundenen Monomeren, die symmetrisch um eine zentrale

Pore angeordnet sind [44]. Entdeckt und benannt wurde das CRP durch seine Fähigkeit, das „C“ Polysaccharid von Pneumokokken zu binden und zu präzipitieren. Neben diesem klassischen Liganden ist CRP an der Oponisierung von einer Reihe weiteren exogenen sowie endogenen Liganden beteiligt [44]. Des Weiteren wird durch Liganden-gebundenes oder aggregiertes CRP über Interaktion mit C1q der klassische Weg des Komplementsystems aktiviert [1, 2]. Seine Synthese erfolgt in den Hepatozyten im Rahmen der akuten Phase-Reaktion und unterliegt der Steuerung von proinflammatorischen Zytokinen, wie zum Beispiel dem IL-6 und IL-1 [1]. Der Anstieg des CRP-Spiegels beginnt circa 4–6 h nach einem inflammatorischen Reiz und erreicht sein Maximum nach ca. 36 Stunden [45].

Indikationen zur Bestimmung von CRP umfassen unter anderem die Diagnose und Verlaufskontrolle von Infektionen bzw. Sepsis, das Erkennen von postoperativen Komplikationen, die Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Meningitis bzw. Pneumonie sowie eine Reihe von chronischen entzündlichen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Daneben werden geringe Veränderungen der CRP-Konzentration zur Risikostratifizierung im Rahmen einer KHK verwendet. Diese sogenannten hoch-sensitiven CRP-Bestimmungen ermöglichen die Früherkennung von Patienten mit hohem Risiko für zukünftige Myokardinfarkte oder koronare Ischämie. Erhöhte CRP-Spiegel können darüber hinaus nach Traumata, bei Metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ II, Myokardinfarkt sowie bei Malignomen gefunden werden [2–4].

Die breite Anwendung des CRP-Spiegels begründet sich zum einen in seiner guten Verfügbarkeit und zum anderen in seinen geringen Kosten. Die große Anzahl von entzündlichen Prozessen, die mit erhöhten CRP-Konzentrationen einhergeht, bedingt allerdings eine geringe Spezifität für bakterielle Infektionen. Hierdurch wird der Nutzen von CRP für einige wichtige Fragestellungen, wie beispielsweise der Unterscheidung zwischen Sepsis und SIRS, beeinträchtigt. Die Wertigkeit von CRP-Spiegeln zur Einschätzung der Prognose bzw. des Schweregrads von Infektionen und Sepsis sowie des Mortalitätsrisikos wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Verschiedene Studien zeigten, dass erhöhte CRP-Spiegel mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [46–49]. So ergab eine prospektive Kohorten-Studie von 603 Intensivpatienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten, die mit hohen CRP-Werten von der Intensivstation entlassen wurden [49]. Erhöhte CRP-Konzentrationen waren weiterhin mit einem erhöhten Risiko von Organversagen und Mortalität verbunden [47]. Eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass die tägliche Kontrolle von CRP

bei Sepsispatienten ein guter Marker zur Identifikation von Patienten mit schlechter Prognose war. Desweiteren war ein CRP-Abfall innerhalb der ersten 5 Tage des Aufenthalts auf der Intensivstation mit einer guten Prognose assoziiert [46]. Neuere Studien stellen allerdings die prognostische Wertigkeit von CRP insbesondere bei Patienten mit infektiösen Grunderkrankungen in Frage. Beispielsweise wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass erhöhte CRP-Spiegel bei Patienten mit Sepsis oder Pneumonie sowie bei Intensivpatienten nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind [20, 50, 51]. Darüber hinaus erwies sich die Messung des Serum-CRP-Spiegels weder am Tag der Sepsisdiagnose noch am Tag der Entlassung von der Intensivstation als guter Prognosemarker [52, 53].

Diagnostische Bedeutung von IL-6

IL-6 gehört zur Gruppe der proinflammatorischen Zytokine und wird sowohl von immunkompetenten Zellen wie Makrophagen und Lymphozyten als auch von endothelialen und mesenchymalen Zellen synthetisiert und sezerniert. In vivo induziert IL-6 zusammen mit anderen Zytokinen wie TNF oder IL-1 die Akute-Phase-Reaktion und führt damit unter anderem zur Produktion von Akute Phase Proteinen wie dem CRP [31].

Der Anstoß zur Produktion von IL-6 erfolgt durch Viren, bakterielle Bestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS), durch Gewebetraumata und den damit verbundenen Sauerstoff-Mangel sowie durch andere Zytokine wie z.B. TNF, PDGF und IL-1 [54, 55]. Im Rahmen einer Sepsis können bis zu 1000-fach erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen gemessen werden [33]. Sowohl IL-1 als auch TNF erscheinen im Plasma kurz vor dem IL-6 Anstieg, konnten sich aber aufgrund der geringen Zeitspanne, in der sie nachweisbar sind, in der Routine nicht durchsetzen [56]. Im Gegensatz zu diesen Parametern ist IL-6 allerdings deutlich länger in der Zirkulation nachweisbar und erlaubt so den mit Routinemethoden derzeit frühestmöglichen Nachweis eines inflammatorischen Prozesses.

Frühmarker

Der Anstieg von IL-6 auf einen inflammatorischen Reiz erfolgt bereits 24–48 h vor dem Auftreten klinischer Symptome wie Fieber und vor anderen, gängigen Biomarkern wie dem CRP [57–59]. So konnten bei Patienten mit

Chemotherapie und konsekutiver Neutropenie bereits 48 Stunden vor dem Fieberanstieg erhöhte IL-6-Konzentrationen gemessen werden [57]. Auch bei Intensivpatienten erwiesen sich erhöhte IL-6-Spiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme als gute Prädiktoren einer später nachgewiesenen Bakteriämie [56, 58]. Darüber hinaus wurde IL-6 bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose als Frühmarker von bakteriellen Infektionen beschrieben [59]. In dieser frühen Erkrankungsphase zeigte sich IL-6 in diesen Studien anderen Entzündungsmarkern wie dem CRP, der Leukozytenzahl, Fibrinogen oder TNF auch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen. Aus diesem Grund kommen IL-6-Plasmaspiegel als Frühmarker für beginnende Komplikationen bei Intensivpatienten besondere Bedeutung zu.

Auch in der Diagnostik der neonatalen Sepsis ist der Zeitpunkt der Diagnose verbunden mit einer raschen Therapieeinleitung von immenser Bedeutung für den Krankheitsverlauf. In diesem Fall konnte gezeigt werden, dass IL-6-Konzentrationen bereits vor der Entwicklung klinischer Symptome und vor anderen Routineparametern wie dem CRP-Spiegel erhöht waren [32]. Beispielsweise wurden bei Frühgeborenen bereits 1–2 Tage vor der klinischen Diagnose der Sepsis erhöhte IL-6-Konzentrationen nachgewiesen [60, 61]. Die Bestimmung von IL-6 kann zudem zum Zeitpunkt erster infektiöser Symptome die Frühdiagnose einer neonatalen Sepsis erleichtern [62].

Desweiteren können erhöhte IL-6-Spiegel als Frühmarker auf infektiöse Komplikationen nach Operationen hinweisen. Bei Patienten mit postoperativen Infektionen lassen sich früh erhöhte IL-6-Werte nachweisen [63]. Während postoperativ erhöhte Werte bei komplikationslosem Verlauf rasch wieder abfallen, sind postoperativ deutlich erhöhte IL-6-Konzentrationen sowie ein verzögerter Abfall in den nachfolgenden Tagen mit infektiösen Komplikationen assoziiert [56, 63, 64]. Obwohl auch CRP-Konzentrationen postoperativ erhöht sind, erfolgt der Abfall des CRP-Spiegels aufgrund der längeren Halbwertszeit auch bei komplikationslosem Verlauf wesentlich langsamer als der Abfall des IL-6-Spiegels [4].

Neben der frühen Diagnostik von Infektionen können IL-6-Spiegel aufgrund der guten Korrelation zwischen der Höhe der IL-6-Konzentrationen und der Schwere der Erkrankung dazu dienen, Hochrisikopatienten zu identifizieren und die Therapie entsprechend anzupassen. So könnten IL-6-Konzentrationen über 1000 pg/mL zum Zeitpunkt des Fieberanstiegs auf Intensivstationen bei der frühen Erkennung von Hochrisikopatienten helfen. Auch beginnende Komplikationen bei Intensivpatienten

können auf diese Weise früher erkannt werden als mittels anderer Parameter [33, 39].

Im Vergleich zu IL-6-Spiegeln erfolgt der CRP-Anstieg später und erreicht auch sein Maximum deutlich nach dem IL-6-Peak. Dies erklärt sich durch die Tatsache, dass IL-6 zu den proinflammatorischen Zytokinen gehört, die die Akut-Phase-Reaktion und damit die Freisetzung von CRP auslösen [1]. Die Bestimmung der IL-6-Konzentrationen ermöglicht daher eine deutlich frühere Diagnosestellung als der CRP-Spiegel [57–59]. PCT-Konzentrationen steigen ca. 4 Stunden nach Kontakt zu bakteriellem Endotoxin und reagieren damit langsamer als IL-6 aber rascher als CRP, welches erst 10–12 Stunden nach dem Einsetzen einer Infektion signifikante Veränderungen aufweist [4, 11, 33, 65]. Somit ist IL-6 in Bezug auf Frühwertigkeit nicht nur dem CRP sondern auch dem PCT-Spiegel überlegen.

Einschränkend ist zu beachten, dass erhöhte IL-6-Konzentrationen auch durch nicht infektiöse Ursachen bedingt sein können. Darunter fallen zum Beispiel postoperative Komplikationen wie Nahtinsuffizienzen nach großen abdominalen Operationen, schwere Traumata, Verbrennungen, Transfusionsreaktionen oder das „fever of unknown origin“ bei neutropenischen Patienten [54, 64, 66–69]. Trotz dieser Einschränkungen bieten IL-6-Spiegel im Vergleich zu CRP- und PCT-Spiegeln aufgrund ihres frühen Anstiegs einen Zeitgewinn in Diagnose, Risikoabschätzung und Therapie-Einleitung.

Prognose

IL-6 ist nicht nur für die Frühdiagnose von systemischen Infektionen sondern auch als Prognosemarker gut geeignet [35, 39, 57, 59, 69]. Dies wurde unter anderem an Patienten mit Sepsis und septischem Schock, bei Patienten mit Fieber sowie bei Patienten mit Peritonitis bestätigt [36, 37, 39, 57, 69]. Bei septischen Patienten korrelierte die Höhe des IL-6-Spiegels sowohl mit der Mortalität, als auch mit dem Schweregrad der Sepsis, dem Ausmaß der Organ-dysfunktion sowie mit dem Auftreten eines septischen Schocks [39]. Aufgrund seines frühen Anstiegs ermöglicht IL-6 bei internistischen Intensivpatienten bereits in der sehr frühen Phase des Fieberanstiegs eine prognostische Aussage, was die Identifikation von Hochrisikopatienten mit entsprechender Therapieanpassung ermöglicht [33]. In dieser frühen Phase sind IL-6-Spiegel in ihrer Aussagekraft bezüglich der Prognose des Patienten dem PCT-Spiegel überlegen. Eine prospektive Studie von 253 septischen Patienten ergab, dass erhöhte IL-6-Konzentrationen besser mit dem Mortalitätsrisiko der Patienten korrelierten

als PCT-Werte. Hohe CRP-Spiegel waren im Gegensatz dazu nicht mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert. IL-6-Spiegel waren über den gesamten Verlauf aussagekräftig (Tag 7, Tag 28, Entlassung, 6 Monate sowie 1 Jahr nach der Entlassung). Die Höhe der IL-6-Spiegel war eng verbunden mit dem Schweregrad der Sepsis [20]. Auch nach Verbrennungen waren die IL-6-Spiegel bei Patienten, die nicht überlebten, deutlich höher als bei Überlebenden. Darüber hinaus konnte in der präfinalen Phase ein IL-6-Anstieg verzeichnet werden, während die IL-6-Konzentrationen bei Überlebenden im Verlauf abfielen [38].

Eine prospektive Kohorten-Studie, die die Mortalität von ambulant erworbener Pneumonie ein Jahr nach der Entlassung beurteilte, konnte nachweisen, dass erhöhte IL-6-Spiegel bei der Entlassung mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert waren. Hohe IL-6-Konzentrationen waren insbesondere mit Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen, malignen Tumoren, Infektionen und Nierenversagen assoziiert [34]. Bei chirurgischen Patienten können IL-6-Konzentrationen darüber hinaus auf die Schwere und das Ausmaß des Gewebetraumas hinweisen. So wurden bei Hernienoperationen, die mit größerem Gewebetrauma verbunden sind, signifikant höhere IL-6-Konzentrationen nachgewiesen als bei gering traumatischen, laparoskopischen Eingriffen [70]. In einer weiteren Studie konnte der Schweregrad von Weichteil- und Frakturtraumata mittels IL-6-Spiegel beurteilt werden [71].

Obwohl zahlreiche Studien die prognostische Wertigkeit von IL-6, insbesondere in der Frühphase, bestätigen, postulieren einige Studien, dass die Kontrolle des PCT-Spiegels im Zuge der Krankheitsentwicklung zur Beurteilung der Prognose besser geeignet sei als IL-6-Messungen [72–74]. In ihrer Aussagekraft hinsichtlich der Prognose scheinen jedoch sowohl PCT als auch das früher ansteigende IL-6, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, dem CRP-Spiegel überlegen zu sein.

Diagnostische Bedeutung von PCT

Das Prohormon PCT wird im Rahmen von systemischen Infektionen durch parenchymale Zellen von Lunge, Leber, Niere, Muskel und Fettgewebe synthetisiert und freigesetzt [6, 7]. Während beim Gesunden nur geringe Konzentrationen von PCT messbar sind [75], können im Fall einer schweren Infektion oder einer Sepsis bis auf das mehrfach Tausendfache erhöhte Spiegel nachgewiesen werden [8, 9]. PCT-Konzentrationen steigen ca. 4 Stunden nach Kontakt zu bakteriellem Endotoxin und erreichen ihr Maximum nach 6–8 Stunden [11, 65].

Bakterielle Infektionen

Die Differentialdiagnose bakterieller Infektionen kann unter Umständen Schwierigkeiten bereiten, da gram-positive und gram-negative aber auch virale und fungale Infektionen sowie nicht infektiöse Prozesse, wie Pankreatitis oder Vaskulitis, ähnliche Symptome verursachen können [76–79]. In diesem Zusammenhang wurde für PCT, verglichen mit CRP, in einer Vielzahl von Studien eine höhere Spezifität für bakterielle Infektionen festgestellt [9, 24, 25, 80–87].

Auf Intensivstationen erleichtert die hohe Spezifität von PCT für bakterielle Infektionen die Sepsisdiagnostik [9, 25, 80–83, 88–90]. Bereits 1993 beschrieben Assicot et al. [8] erhöhte PCT-Konzentrationen in septischen Patienten. Seither demonstrierte PCT in zahlreichen Studien seine Überlegenheit als diagnostischer Marker für Sepsis gegenüber dem CRP [9, 25, 80–83, 88–90]. So beschrieben Becker et al. [5] für PCT eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 94% in der Diagnose der Sepsis. Auch in der besonders schwierigen Differenzierung zwischen Sepsis und SIRS bei Intensivpatienten mit längerer Liegedauer zeigte sich die diagnostische Wertigkeit des PCT-Spiegels überlegen gegenüber IL-6 und CRP [81]. Eine weitere auf Intensivstationen häufig anzutreffende Problematik besteht in der Modulation von Entzündungsmarkern durch Steroide. Im Gegensatz zu CRP oder IL-6 scheint der PCT-Anstieg allerdings durch die Gabe von Corticosteroiden nicht beeinflusst zu werden [18, 91, 92]. Auch im Rahmen der Diagnostik von anderen Infektionen, wie Meningitis, Pankreatitis oder akute infektiöse Endokarditis, belegt eine Vielzahl von Studien den hohen Nutzen der PCT-Bestimmung [8, 17, 24, 84–87, 93–98]. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass PCT besser als CRP für die Unterscheidung von bakterieller und viraler Meningitis bei Kindern und Erwachsenen geeignet ist [24, 84, 85].

Trotz der überwiegend positiven Ergebnisse in Bezug auf den Einsatz von PCT zur Diagnose von systemischen bakteriellen Infektionen stellen einige Studien die Eignung von PCT in Frage [46, 99–102]. Beispielsweise kommt eine Meta-Analyse von Tang et al. zu dem Ergebnis, dass PCT keine eindeutige Differenzierung zwischen Sepsis und SIRS durch nicht-infektiöse Ursachen ermöglicht [99]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse werden durch verschiedene Einschlusskriterien sowie andere Messmethoden erklärt [103, 104]. Wie bei der CRP-Bestimmung müssen auch bei PCT-Spiegeln verschiedene Einschränkungen berücksichtigt werden. Zum einen ist zu beachten, dass PCT-Spiegel auch in Abwesenheit einer bakteriellen Infektion erhöht sein können, wie z.B. nach

schweren Traumata, Operationen oder Verbrennungen [93, 105–107]. Zum anderen können „falsch“ negative PCT-Werte, d.h. falsch niedrige Werte obwohl eine bakterielle Infektion vorhanden ist, vor allem im Frühstadium von Infektionen, bei subakuter, infektiöser Endokarditis oder bei lokal begrenzten Infektionen vorkommen [27, 93–95]. Da PCT bei schweren systemischen Infektionen von parenchymalen Zellen wie z.B. der Lunge oder der Leber, freigesetzt wird, finden sich erwartungsgemäß bei lokal begrenzten Infektionen ohne systemische Beteiligung generell niedrigere oder kaum erhöhte PCT-Werte [93]. Angesichts dieser Einschränkungen ist eine einzelne PCT-Bestimmung unter Umständen irreführend. In Abwesenheit einer bakteriellen Infektion fällt der PCT-Spiegel aber im Allgemeinen innerhalb von 48 h unter 1 ng/mL [24, 108]. Dies ist insbesondere für die Verlaufskontrolle und Beurteilung von postoperativ erhöhten Werten von Bedeutung.

Insgesamt kamen diverse Studien zu dem Ergebnis, dass die PCT-Bestimmung eine höhere Spezifität und Sensitivität für die Diagnose einer bakteriellen Infektion besitzt als der CRP-Spiegel [81, 109].

Therapiesteuerung

Auf Intensivstationen werden Patienten bis zum Eintreffen der Mikrobiologie in der Regel mit prophylaktischer Breitbandantibiose abgeschirmt. Erst nach Vorliegen des mikrobiologischen Befunds kann auf eine gezielte Antibiose umgestellt werden. Auch außerhalb von Intensivstationen besteht, beispielsweise bei Atemwegsinfektionen, aufgrund der unter Umständen schwierigen Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Ätiologie, ein erhöhter Verbrauch an Antibiotika. Durch Einsparung von Antibiotika könnte einerseits der Gefahr der Entwicklung multiresistenter Keime und andererseits dem erhöhten Risiko von allergischen Reaktionen entgegengewirkt werden [40–43, 110].

Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass hohe PCT-Werte mit Infektionen assoziiert sind. Die Spezifität und Sensitivität liegt dabei über anderen Infektionsparametern, wie z. Bsp. dem CRP. Umgekehrt besitzt PCT einen hohen negativen prädiktiven Wert, d.h. niedrige PCT-Konzentrationen schließen eine Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit aus [19, 25]. So wurde zum Ausschluss einer Sepsis für PCT bei einem Cut-Off von 0,2 ng/mL ein negativer prädiktiver Wert von 99% beschrieben [111]. Für CRP konnte bei einem Cut-Off von 15,4 mg/dL lediglich ein negativer prädiktiver Wert von 63,5% zum Ausschluss einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks gezeigt werden

[112]. Aufgrund dieser Überlegungen zum negativen prädiktiven Wert des PCT wurde die Steuerung der Antibiose anhand des PCT-Spiegels eingehend untersucht. Diverse Studien belegen, dass die PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie die Verschreibung von Antibiotika bei tiefen Atemwegsinfektionen, ambulant erworbenen Pneumonien, Meningitis aber auch bei schwerer Sepsis ohne negativen Einfluss auf das klinische Ergebnis oder die Dauer des Krankenhausaufenthaltes signifikant verringert [24, 27–30, 113–115]. Beispielsweise konnte bei Patienten mit akuter Atemwegsinfektion über PCT-gesteuerte Antibiose der Antibiotikaverbrauch um über 40% vermindert werden [116]. PCT könnte zudem bereits vor Einlangen der Mikrobiologie eine ineffektive Antibiose anzeigen. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Antibiose, die gegen den ursächlichen Erreger gerichtet ist, innerhalb von 2 Tagen zu einem PCT-Abfall führt. Im Gegensatz dazu war eine Antibiose, die nicht gegen den ursächlichen Erreger gerichtet war, mit einem weiteren Anstieg der PCT-Konzentration verbunden. Ein ausbleibender PCT-Abfall unter empirischer Antibiotikatherapie könnte also Hinweise auf ein Therapieversagen liefern und eine eventuell erforderliche Therapieumstellung anzeigen [117].

Inwieweit eine solche Therapiesteuerung mittels CRP auch möglich wäre, ist nicht bekannt, da diesbezügliche Studien nicht durchgeführt wurden. Zwar wurde für CRP bei septischen Patienten beobachtet, dass ein CRP-Anstieg von mindestens 2,2 mg/dL in den ersten 48 Stunden auf eine ineffektive Antibiose hinweisen kann. Allerdings wurde hier nur eine Sensitivität von 77% sowie eine Spezifität von lediglich 67% erreicht [118]. Einige weitere Studien postulieren, dass CRP und PCT eine vergleichbar gute Beurteilung des Therapieerfolgs bzw. des Risikos eines Therapieversagens ermöglichen. So waren bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sowohl hohe Serumspiegel von CRP als auch von PCT am Tag 1 bzw. am Tag 3 mit höherem Risiko von Therapieversagen assoziiert. Andererseits hatten niedrige CRP- bzw. PCT-Werte am Tag 1 einen hohen negativen prädiktiven Wert für frühes Therapieversagen [119].

Bei Gesamtbetrachtung aller vorliegenden Daten erscheint PCT aufgrund der höheren Spezifität für bakterielle Infektionen ein besserer Marker für die Steuerung der Antibiose zu sein als der CRP-Spiegel.

Prognose

Die Aussagekraft von PCT zur Prognose von diversen Infektionen wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Zahlreiche Studien belegen, dass PCT-Konzentrationen

sowohl mit dem Schweregrad der Erkrankung als auch mit der nachfolgenden Mortalität korrelieren [8, 9, 25, 26]. In einer Studie an 472 kritisch kranken Intensivpatienten konnten Jensen et al. [51] zeigen, dass hohe PCT-Werte und ein PCT-Anstieg von einem Tag frühe Indikatoren für Mortalität innerhalb 90 Tage nach Aufnahme auf der Intensivstation waren. Erhöhte CRP-Konzentrationen schienen dagegen in dieser Studie nicht mit der Mortalität der Patienten assoziiert zu sein [51]. Darüber hinaus konnte bei septischen Patienten gezeigt werden, dass die Höhe des PCT-Spiegels eng verbunden ist mit dem Schweregrad der Sepsis [20]. Auch für Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie war PCT besser geeignet zur Einschätzung der Prognose als das CRP [50]. Persistierend hohe PCT-Spiegel korrelieren mit einer schlechteren Prognose. So ist ein langsamer bzw. kein Abfall der PCT-Konzentration 48 h nach Aufnahme des Patienten mit einem ungünstigen Krankheitsausgang assoziiert [120]. Im Gegensatz dazu deuten fallende PCT-Spiegel auf eine gute Prognose hin [108]. Allerdings wurde in einigen Studien, insbesondere in der frühen Erkrankungsphase, kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Spiegel und der Mortalität beschrieben. Andere Studien postulieren wiederum eine ähnliche prognostische Wertigkeit von CRP und PCT [121]. Einschränkend muss jedenfalls in der Beurteilung der Prognosewertigkeit des PCT, wie auch beim CRP-Spiegel, das Auftreten von falsch negativen bzw. falsch positiven Werten, wie zum Beispiel nach schweren Traumata oder Operationen, berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

In der Diagnostik von systemischen Infektionen und Sepsis hat, neben der klassischen CRP-Konzentration, die Bestimmung von IL-6- und PCT-Spiegeln immer größere Bedeutung erlangt. Da eine akkurate und schnelle Diagnostik und die damit verbundene rasche Therapie-Einleitung großen Einfluss auf den Krankheitsausgang haben kann, werden an Entzündungsmarker hohe Ansprüche gestellt. Diese beinhalten eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität, einen hohen negativ prädiktiven Wert sowie möglichst präzise Aussagen über Schweregrad der Erkrankung und individuelles Mortalitätsrisiko. Diese Anforderungen werden von IL-6 und/oder PCT besser erfüllt als durch den CRP-Spiegel.

Die Bestimmung von IL-6 hat aufgrund seines frühen Anstiegs insbesondere in der Frühphase einer Infektion große diagnostische Wertigkeit. Erhöhte IL-6-Werte können bis zu 48 Stunden vor Auftreten klinischer

Symptomatik wie z.B. Fieber und vor Anstieg des CRP-Spiegels messbar sein. Dieser frühe Anstieg ermöglicht nicht nur eine schnellere Aussage zur Gefahr einer Infektion oder einer Sepsis, sondern auch eine frühe Risikostratifizierung, da erhöhte IL-6-Werte mit Schwere und Mortalität der Erkrankung korrelieren. Auch für die schwierige Diagnose der neonatalen Sepsis ist die Bestimmung des IL-6-Spiegels von großer Bedeutung. Da IL-6-Konzentrationen bereits vor der Entwicklung klinischer Symptome und vor anderen Routineparametern wie dem CRP-Spiegel erhöht sind, erleichtert die IL-6-Bestimmung die Frühdiagnostik einer neonatalen Sepsis wesentlich und ermöglicht dadurch einen früheren Therapiebeginn. Darüber hinaus konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass PCT-Spiegel im Vergleich zur CRP-Bestimmung sowohl bessere Spezifität als auch höhere Sensitivität für bakterielle Infektionen aufweisen. Aufgrund ihres hohen negativen prädiktiven Werts ermöglichen sie weiters eine genauere Steuerung der Antibiotikatherapie. Darüber hinaus besitzt die Höhe der PCT-Konzentration im Gegensatz zum CRP eine gute Korrelation mit dem Schweregrad einer Sepsis.

Im Vergleich mit PCT und IL-6 wirken sich die geringere Spezifität des CRP-Spiegels sowie dessen trägere Kinetik nachteilig aus. Beispielsweise schränkt der spätere Anstieg der CRP-Konzentration im Vergleich zu IL-6 die Wertigkeit von CRP als Frühmarker stark ein. Auch die prognostische Wertigkeit von CRP wird kontrovers diskutiert. Obwohl einige Studien eine ähnliche prognostische Wertigkeit für CRP und PCT postulieren, kommt eine Vielzahl von Studien zu dem Ergebnis, dass PCT besser zur Einschätzung der Prognose und zur Verlaufsbeurteilung geeignet ist als CRP. In der sehr frühen Phase der Erkrankung scheint jedenfalls IL-6 aufgrund seines zeitigen Anstiegs für die prognostische Beurteilung am besten geeignet zu sein.

Allerdings können auch die neueren Entzündungsmarker wie zum Beispiel PCT und IL-6 „falsch“ positive und negative Werte aufweisen. Daher ist es notwendig, sich der Stärken und Schwächen der einzelnen Parameter bewusst zu sein. Beispielsweise werden „falsch“ hohe PCT-Konzentrationen in Abwesenheit einer bakteriellen Infektion nach Traumata, Verbrennungen oder größeren Operationen gemessen. Für die Verlaufsbeurteilung ist darüber hinaus wichtig, dass PCT in der letalen Phase einem deutlichen Abfall unterliegt. Dies könnte durch eine generelle Erschöpfung des Immunsystems bedingt sein [122].

Im Vergleich zu PCT unterliegt der CRP-Spiegel jedoch aufgrund seiner hohen Unspezifität zum Teil noch größeren Einschränkungen. So kommen „falsch“

hohe CRP-Werte bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, bei Myokardinfarkt, Malignomen sowie nach Traumata vor. Dies unterstreicht, dass die Beurteilung des Patienten nicht auf Inflammationsmarker allein beruhen darf, sondern vielmehr immer in Zusammenhang mit dem klinischen Bild und anderen Befunden erfolgen muss. Desweiteren ist zu beachten, dass eine einzelne Messung unter Umständen irreführend sein kann und somit Inflammationsmarker immer im Verlauf evaluiert werden sollten. Obwohl die CRP-Bestimmung, insbesondere im ambulanten Bereich, aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit und ihrer geringen Kosten, weiterhin großen Nutzen für Screening auf Infektionen sowie zur Kontrolle des Therapieverlaufs besitzt, dürfte die Bestimmung von IL-6 und PCT auf Intensivstationen, verglichen mit dem CRP, bessere diagnostische Aussagekraft für die Früherkennung einer Sepsis bzw. für das

	IL-6	PCT	CRP
Frühmarker	+++	+(+)	–
DD bakteriell/viral	+	+++	+
Prognose	+++	+	(+)
Therapieerfolg	++	+++	+

Tabelle 1 Eignung von PCT, IL-6 und CRP für verschiedene Fragestellungen in Diagnose und Verlauf von Infektionen und Sepsis.

Vorliegen einer bakteriellen Infektion besitzen. Tabelle 1 fasst die unterschiedliche Eignung von PCT, IL-6 und CRP für verschiedene Fragestellungen in Bezug auf Diagnose und Verlauf von Infektionen und Sepsis zusammen.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189–97.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9.
- Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653–7.
- Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr Rep* 2011;3:e1.
- Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512–25.
- Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396–404.
- Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144:5578–84.
- 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.
- Muller B, Becker KL, Schachinger 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.
- Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:458–61.
- 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.
- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:888–9.
- Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care (Lond)* 1999;3:11–6.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001–6.
- Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000;14:73–8.
- de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero 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.
- Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:679–87; quiz 88.
- Muller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F, 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;72:643–9.
- Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054–60.
- Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, Alemán-Valls MR, Martínez-Riera A, González-Reimers E, et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw* 2010;21:19–26.

21. Monneret G, Doche C, Durand DV, Lepape A, Bienvenu J. Procalcitonin as a specific marker of bacterial infection in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:67–8.
22. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:202–9.
23. de Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin: a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? *Infection* 2000;28:398–400.
24. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr* 2002;9:358–64.
25. 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 [erratum] 2005;40:1386.
26. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. 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.
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, Muller 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. 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 Internal Med* 2008;168:2000–7; discussion 2007–8.
30. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Huber P, Leuppi J, Müller C, et al. Procalcitonin guidance significantly reduces antibiotic duration in community-acquired pneumonia. *Proc 25th Int. Congress of Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM), Brussels, 2005.*
31. Zetterstrom M, Sundgren-Andersson AK, Ostlund P, Bartfai T. Delineation of the proinflammatory cytokine cascade in fever induction. *Ann N Y Acad Sci* 1998;856:48–52.
32. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:13–6.
33. 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.
34. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1242–7.
35. Groeneveld AB, Tacx AN, Bossink AW, van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. *Clin Immunol* 2003;106:106–15.
36. Martin C, Boisson CH, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor- α and interleukin-6) after sepsis shock, hemorrhagic shock, and trauma. *Crit Care Med* 1997;25:1813–9.
37. Van Dissel J, van Langevelde P, Westendorp R, Kwappenberg K, Fröhlich M. Antiinflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998;351:950–3.
38. Peteiro-Cartelle FJ, Alvarez-Jorge A. Dynamic profiles of interleukin-6 and the soluble form of CD25 in burned patients. *Burns* 1999;6:487–91.
39. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *J Am Med Assoc* 1995;274:58–65.
40. Wenzel RP, Wong MT. Managing antibiotic use – impact of infection control. *Clin Infect Dis* 1999;28:1126–7.
41. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med* 1999;341:233–9.
42. Guillemot D, Courvalin P. Better control of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2001;33:542–7.
43. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:31–40.
44. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487–90.
45. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27:211–5.
46. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
47. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043–9.
48. Chauveau P, Level C, Lasseur C, Bonarek H, Peuchant E, Montaudon D, et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr* 2003;13:137–43.
49. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2008;34:481–7.
50. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
51. 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.
52. Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker? *BMC Anesthesiol* 2010;10:17.
53. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 2009;35:909–13.

54. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner U. Is Interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma humans? *Arch Surg* 2000;135:291–5.
55. Le JM, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989;61:588–602.
56. Fraunberger P, Walli AK, Seidel D. Zytokinanalytik Was ist machbar – was ist sinnvoll? *Internist* 2001;42:35–46.
57. Steinmetz HAT, Herberth A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 1995;171:225–8.
58. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994;22:1102–7.
59. Le Moine O, Deviere J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J, et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:819–24.
60. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998;352:1271–7.
61. Kallman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmstrom B, Schollin J. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1999;88:880–4.
62. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, et al. Serial interleukin 6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2000;46:267–71.
63. Tang G, Kuo C, Yen T, Kuo H, Chan K, Yien H, et al. Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor- and interleukin-6 in infected patients. *Crit Care Med* 1996;24:423–8.
64. Kragstbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995;161:17–22.
65. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F229–35.
66. LaPar DJ, Rosenberger LH, Walters DM, Hedrick TL, Swenson BR, Young JS, et al. Severe traumatic head injury affects systemic cytokine expression. *J Am Coll Surg* 2012;214:478–86; discussion 486–8.
67. Lin JS, Tzeng CH, Hao TC, Hu HY, Ho YT, Lyou JY, et al. Cytokine release in febrile non-haemolytic red cell transfusion reactions. *Vox Sang* 2002;82:156–60.
68. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:539–44.
69. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva* 2012;36:556–62.
70. Jess P, Schulz K, Bendtzen K, Nielson OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg* 2000;166:540–4.
71. Stecker W, Gebhard F, Rager J, Bruckner UB, Steinbach G, Kinzl L. Early biochemical characterization of soft-tissue trauma and fracture trauma. *J Trauma* 1999;47:358–64.
72. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res* 2004;53:158–63.
73. Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, Meller R, Müller C, Krettek C, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care* 2010;18:89–100.
74. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1Y9.
75. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001;38:483–93.
76. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
77. World Health Organization (WHO). Removing obstacles to healthy development. Geneva: WHO; 1999.
78. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:2039–45.
79. Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000;133:981–91.
80. 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.
81. 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.
82. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:ii33–40.
83. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med* 2012;43:97–106.
84. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240–2.
85. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1313–6.
86. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832–40.
87. Bihari D. Monitoring procalcitonin is of value in acute pancreatitis. *Br Med J* 2004;329:232.
88. 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.
89. Balç IC, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoğlu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85–90.
90. 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.
91. de Kruijff MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiropoulos J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2008;34:518–22.
 92. de Kruijff MD, Lemaire LC, Giebelen IA, van Zoelen MA, Pater JM, van den Pangaart PS, et al. Prednisolone dose-dependently influences inflammation and coagulation during human endotoxemia. *J Immunol* 2007;178:1845–51.
 93. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451–60.
 94. van Dissel JT. Procalcitonin: what should be its role in the clinical management of febrile patients admitted to the hospital? *Clin Infect Dis* 2003;36:824–5; author reply 826–7.
 95. Debard AL, Vautrin C, Pariset C, Bienvenu J, Monneret G. High serum procalcitonin levels do not predict bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2003;36:825–6; author reply 826–7.
 96. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1707–10.
 97. Mueller C, Christ-Crain M, Müller B. What cardiologists do need to know about procalcitonin. *Clin Lab* 2005;51:1–4.
 98. Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, Lang S, Lambert PA, Ranasinghe AM, et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J Infect* 2007;55:220–5.
 99. 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.
 100. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007;11:R38.
 101. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25:804–12.
 102. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101–8.
 103. 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.
 104. Shehabi Y, Seppelt I. Pro/con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care* 2008;12:211.
 105. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950–7.
 106. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680–4.
 107. Becker KL, O’Neil WJ, Snider RH Jr, Nylen ES, Moore CF, Jeng J, et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993;236:136–8, 172–3; discussion 138–43.
 108. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010;14:203.
 109. Limper M, de Kruijff 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.
 110. World Health Organization (WHO). Overcoming antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2000.
 111. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:524–7.
 112. Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis* 2011;11:299.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. 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.
 116. 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.
 117. 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.
 118. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008;36:213–9.
 119. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447–52.
 120. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. 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.
 121. Fraunberger P, Walli AK. Biomarker bei Sepsis und Entzündung. *J Lab Med* 2007;31:294–309.
 122. Dahaba AA, Metzler H. Procalcitonin’s role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anesthesiol* 2009;75:447–52.