

Antibiotika: ja oder nein?

Untere Atemwegsinfektion: einmalige Procalcitonin-Messung

Dr. med. Thomas Airey^a; Dr. med. Olivier Boulat^b, FAMH; Celine Torrent^b, FAMH; Dr. med. Sybille Collaud^aCentre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne, Département de médecine; ^b Service de chimie clinique, Département médecine de laboratoire et pathologie

Fallbeschreibung

Ein 91-Jähriger, bei dem Verdacht auf eine ambulant erworbene, bakterielle Pneumonie besteht, wird zur Weiterbehandlung in die Geriatrie-Abteilung überstellt. Bei der Aufnahme leidet er an Husten in Verbindung mit Dyspnoe und Fieber. Die Lungenauskultation ist unauffällig. Die Laborwerte zeigen eine Leukozytose (13,2 G/l, normal: 4,0–10,0 G/l), vorwiegend mit Neutrophilen, und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP), das bei 131 mg/l liegt (normal: <10 mg/l). Die Thoraxröntgenaufnahme zeigt keinen eindeutigen Herd. Man nimmt eine ambulant erworbene Pneumonie an und beginnt eine probatorische Antibiotikatherapie mit Amoxicillin-Clavulansäure intravenös. Nach eintägiger Behandlung ist das Fieber abgeklungen und die Atemwegssymptome haben sich deutlich verbessert. Im Hinblick auf die Frage nach der Fortsetzung der Antibiotikatherapie misst man die Konzentration von Procalcitonin (PCT).

Frage

Der PCT-Wert beträgt 0,54 µg/l (normal: <0,05 µg/l). Dieses Ergebnis ...

- bestätigt die Diagnose einer Aspirationspneumonie.
- erhärtet den Verdacht auf eine bakterielle Atemwegsinfektion.
- spricht eher für eine Virusinfektion.
- belegt die Diagnose einer Sepsis.

Antwort

Die richtige Antwort lautet b.

Diskussion

Die Diagnose einer Pneumonie beruht auf klinischen und radiologischen Befunden. Laut der systematischen Übersichtsarbeit von Ye et al. liegt der Anteil falsch negativer radiologischer Befunde allerdings zwischen 4,4 und 34,0% [1]. Eine Aspirationspneumonie kommt in Betracht, wenn Risikofaktoren (verzögerte

Magenentleerung, Kehlkopfschädigung, gastroösophagealer Reflux, neuromuskuläre Erkrankung, Bewusstseinsstörung, ...) und der klassische, der Anatomie des Arbor bronchialis geschuldete Befall des rechten Unterlappens vorliegen. Die Messung des PCT-Werts kann eine Entscheidungshilfe sein, gehört aber nicht zu den Diagnosekriterien der «European Respiratory Society». Ein PCT-Wert von 0,54 µg/l wäre nicht typischerweise mit einer Virusinfektion assoziiert, da die PCT bei solchen Infektionen nicht (oder nur geringfügig) ansteigt.

Der Nutzen der PCT-Bestimmung ist bei Sepsis gut untersucht. Zusätzlich zum diagnostischen Nutzen könnte sie auch in therapeutischer (bei der Entscheidung über den Beginn einer Antibiotikatherapie) und prognostischer Hinsicht (direkte Korrelation zwischen PCT-Wert und Schweregrad der Infektion) von Interesse sein. Eine Metaanalyse von Wacker et al. [2] mit 3244 Patientinnen und Patienten ergab, dass PCT als Diagnosemarker für Sepsis insgesamt eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 79% aufweist. Zu beachten ist, dass die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte, die in den von der Metaanalyse erfassten Studien angegeben sind, je nach Schweregrad (Sepsis, schwere Sepsis oder septischer Schock) und verwende-

tem Cut-off unterschiedlich sind. In Tabelle 1 fassen wir die PCT-Cut-offs zusammen, die zum Nachweis einer bakteriellen Infektion und einer Sepsis am häufigsten herangezogen werden.

Sensitivität und Spezifität der in diesen Studien herangezogenen Cut-off-Werte sind hoch, wobei für das Vorliegen einer Infektion die Sensitivität zwischen 41 und 89% und die Spezifität zwischen 78 und 96% liegt; für das Vorliegen einer Sepsis liegt die Sensitivität zwischen 56 und 97% und die Spezifität zwischen 56 und 100%. Im oben beschriebenen Fall wäre der gemessene Wert aufgrund dieser Cut-off-Werte nicht mit einer Sepsis assoziiert, er schliesst eine Sepsis aber auch nicht aus und muss im klinischen Kontext interpretiert werden. Die richtige Antwort lautet darum, dass ein Wert von 0,54 µg/l den Verdacht auf eine bakterielle Atemwegsinfektion erhärtet und stark dafür spricht, die Antibiotikatherapie für insgesamt fünf Tage fortzusetzen.

PCT ist das Prohormon des Calcitonins und wird im Normalfall hauptsächlich in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Bei einer bakteriellen Infektion steigt seine Produktion in peripheren mononukleären Zellen (Monozyten, Lymphozyten) und diversen parenchymatösen Geweben, insbesondere in der Leber,

Tabelle 1: Klinische Interpretation der Konzentration von Procalcitonin (PCT) (angepasst und übersetzt nach [3])

PCT (µg/l)	Interpretation
<0,05	Infektion unwahrscheinlich
0,05–0,49	Systemische Infektion unwahrscheinlich, lokale Infektion möglich
0,5–1,99	Systemische Infektion möglich
2–9,99	Systemische Infektion und/oder Sepsis wahrscheinlich
>10	Sepsis oder septischer Schock

1 © 2017 International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC); published under CC BY-NC 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Tabelle 2: Anerkannte Ursachen falsch positiver und falsch negativer Messergebnisse von Procalcitonin (PCT) (angepasster und übersetzter Auszug aus [4]¹)

PCT falsch positiv	PCT falsch negativ
Verbrennungen	Frühphase einer Infektion
Nach Operationen	Stark lokalisierte Infektion
Trauma	Infektion durch intrazelluläre Bakterien
Akutes Atemnotsyndrom	Subakute Endokarditis
Malariaanfall	
Chemisch induzierte Pneumonie	
Neugeborene an den Tagen nach der Geburt	

¹ © 2005 EMH Swiss Medical Publishers Ltd; published under CC BY-NC-ND 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>.

an. Dies ist durch die Präsenz von Endotoxinen oder entzündungsfördernden Zytokinen bedingt. Die PCT-Konzentration im Blut steigt vier Stunden nach Beginn einer Infektion, erreicht zwischen 8 und 24 Stunden ein Plateau und normalisiert sich bei günstigem Verlauf innert 2–3 Tagen. Zu betonen ist, dass auch andere Erkrankungen als bakterielle Infektionen eine Erhöhung des PCT-Werts hervorrufen (falsch positiv), während bestimmte bakterielle Infektionen dagegen nicht mit einem erhöhten PCT-Wert einhergehen (falsch negativ). Diese Beispiele sind in Tabelle 2 angegeben.

Eine Metaanalyse von Simon et al. [5] zeigte die Überlegenheit von PCT gegenüber dem CRP bei der Diagnose einer bakteriellen Infektion. Für die Unterscheidung einer bakteriellen Infektion von einer nichtinfektiösen Entzündung ergab die Studie eine Sensitivität von 88% für PCT und von 75% für das CRP sowie eine Spezifität von 81% für PCT und von 67% für das CRP. Für die Unterscheidung einer Bakterien- von einer Virusinfektion wurde zudem eine Überlegenheit von PCT mit einer Sensitivität von 92% gegenüber 86% für das CRP festgestellt (die Spezifitäten waren vergleichbar).

Im Hinblick auf Infektionen der unteren Atemwege zeigte die Studie von Christ-Crain et al. [6], dass die am PCT-Wert orientierte Antibiotikatherapie die Gesamt-Antibiotikaexposition sowie die durchschnittliche Behandlungsdauer im Vergleich zu den damals geltenden Leitlinien verringerte. Um über den Beginn oder das Absetzen von Antibiotika aufgrund des PCT-Werts zu entscheiden, wurde eine Algorithmus entwickelt, der auch heute noch verwendet wird und auf der Studie von Vijayan et al. von 2017 beruht [7]: Demnach sollte ab einem PCT-Wert von 0,25 µg/l ein Antibiotikum begonnen werden (ab 0,5 µg/l wird dies stark empfohlen), unter 0,25 µg/l wird davon abgeraten.

Eine Metaanalyse mit 26 Studien aus 12 Ländern bestätigte 2018 diese Ergebnisse und zeigte, dass die Antibiotikaexposition, die damit verbundenen unerwünschten Wirkungen und die Mortalität sinken, wenn sich die Antibiotikatherapie am Ergebnis der PCT-Messung orientiert.

Um die Nachfrage nach Bestimmung des PCT-Werts zu decken, wurden zahlreiche Immunassays entwickelt. Manche dieser Methoden sind mit der Methode harmonisiert, die als Referenz gilt (BRAHMS sensitive Kryptor™ [PCT LIA]) und mit der die Grenzwerte festgelegt wurden [8] (das heisst in diesem Fall 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2 und 10 µg/l). Dieser Elektrochemilumineszenz-Immunassay (ECLIA) beruht auf zwei monoklonalen, spezifisch gegen PCT gerichteten Mäuse-Antikörpern (als «Sandwich»). Jede PCT-Messmethode korreliert mit der als Referenz herangezogenen Methode und man findet in der Fachliteratur die Gleichungen der Korrelationsgeraden (Passing-Bablok-Regression) [9]. Neben dem Ergebnis muss man darum die Messmethode, mit der es bestimmt wurde, (und ihre Messunsicherheit) kennen, um die PCT-Grenzwerte sachkundig zu verwenden. Diese Information ist beim Leistungserbringen-

den Labor verfügbar. Im Falle einer individuellen Verlaufskontrolle ist es deshalb ebenfalls wichtig, stets dieselbe Messmethode zu verwenden. In Abbildung S1 im Online-Appendix des Artikels ist die Verteilung der Werte dargestellt, die in den Schweizer Laboratorien ausgehend von ein und derselben Probe erhalten werden.

Schlussfolgerung

PCT ist also ein Biomarker, der bisweilen in der Akutversorgung bei Sepsis verwendet wird. Es ist in diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Hinsicht von Interesse. Sein Nutzen wurde auch bei der Diagnose einer bakteriellen Infektion, der Unterscheidung von anderen Arten von Infektionen und zur Orientierung für eine allfällige Antibiotikatherapie im Rahmen einer Infektion der unteren Atemwege untersucht. In den Vereinigten Staaten hat die «Food and Drug Administration» (FDA) diese Praxis anerkannt, gleichwohl ist sie noch nicht Teil der meisten internationalen Empfehlungen für Atemwegsinfektionen. Im Rahmen anderer bakterieller Infektionen (Magen-Darm, Harnwege, Haut etc.) wird die PCT-Bestimmung derzeit wenig angewandt, es könnte sich jedoch als lohnend erweisen, sie zum Gegenstand künftiger Studien zu machen. Auch wenn die PCT-Bestimmung von Interesse ist und immer häufiger verwendet wird, gilt es zu bedenken, dass die Interpretation des Werts im individuellen Fall vom klinischen Bild abhängt und die Messung 75,60 CHF kostet. Um einen einmaligen PCT-Wert sachkundig zu verwenden, muss man die verwendete Messmethode und deren Messunsicherheit kennen.

Korrespondenz

Dr. med. Thomas Airey
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[thomas.airey\[at\]chuv.ch](mailto:thomas.airey[at]chuv.ch)

Verdankung

Wir danken Dr. Vanessa Kraege, Kaderärztin, Service de médecine interne, CHUV, fürs Gegenlesen und die wertvolle Unterstützung beim Verfassen des Artikels.

Disclosure Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.\$

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09323>.

Der Online-Appendix ist verfügbar unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09323>.



Dr. med. Thomas Airey
Service de médecine interne, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Hauptbotschaften

- Die Bestimmung des Procalcitonins (PCT) zur Orientierung für eine allfällige Antibiotikatherapie im Rahmen einer Infektion der unteren Atemwege ist derzeit wenig verbreitet, das Interesse an dieser Praxis nimmt jedoch zu und es könnte sich als lohnend erweisen, sie eingehender zu untersuchen.
- Neben dem Resultat der PCT-Bestimmung muss man die Messmethode kennen und im Falle einer individuellen Verlaufskontrolle stets dieselbe Messmethode verwenden.