

*Kinderklinik und Kinderpoliklinik München-Schwabing
der Technischen Universität München
(Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. J.K. Peters)*

Procalcitonin (PCT) bei Kindern mit Fieber während onkologischer Therapie

Michael Felix Oefelein

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. St. E. Müller-Wehrich
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Pontz

Die Dissertation wurde am 22.02.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin
am 09.04.2003 angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

1 INHALTSVERZEICHNIS	1
2 EINLEITUNG	3
2.1 HINTERGRÜNDE DER STUDIE.....	3
2.2 PROCALCITONIN (PCT)	5
2.2.1 Biochemie	5
2.2.2 Bildungsorte des PCT.....	7
2.2.3 Induktion der PCT-Freisetzung.....	8
2.2.3.1 PCT bei bestehender Infektion	8
2.2.3.2 PCT-Anstieg ohne klinische Infektion	10
2.2.3.3 PCT bei malignen Erkrankungen.....	11
2.2.3.4 Erkrankungen ohne Induktion von PCT	11
2.2.4 Immunologische Wirkungen von PCT	12
2.2.5 Eigenschaften für die Routinediagnostik.....	13
3 PATIENTEN UND METHODEN:	14
3.1 PATIENTEN	14
3.2 BLUTPROBEN	16
3.3 MESSVERFAHREN FÜR PCT	16
3.4 STATISTIK.....	18
4 ERGEBNISSE:	19
4.1 PATIENTENAUFTEILUNG-ERREGERVERTEILUNG	19
4.2 VERHÄLTNIS VON PCT ZU CRP	21
4.3 DATENANALYSE DER PCT-WERTE.....	22
4.3.1 Vergleich der Gruppen A „Erreger nachweisbar“ und B „kein Erreger nachweisbar“	22
4.3.2 Vergleich der Gruppen C „Erreger in Blutkultur“ und D „kein Erreger in Blutkultur“	24
4.3.3 Vergleich zwischen Grampositiven und Gramnegativen Infektionen.....	26
4.3.4 Vergleich zwischen leukopenischen Patienten und Patienten mit normalen Leukozytenwerten	27
4.4 MITTELWERTE FÜR PCT UND CRP IN DEN EINZELNEN UNTERGRUPPEN	28
4.4.1 Mittelwerte für PCT.....	28
4.4.2 Mittelwerte für CRP	29
4.5 SPEZIFITÄT UND SENSITIVITÄT.....	30
4.5.1 Spezifität und Sensitivität für die Gruppen A/B mit und ohne Erregernachweis.....	30
4.5.2 Spezifität und Sensitivität von PCT bei CRP-Werten über 100 mg/l	32

4.5.3 Spezifität und Sensitivität für die Gruppen C/D mit und ohne Erreger in der Blutkultur und E/F mit und ohne Berücksichtigung von <i>Staphylococcus epidermidis</i>	32
4.6 PCT BEI PATIENTEN OHNE INFEKTIONSZEICHEN	33
4.7 KINETIK VON PCT IM VERGLEICH ZU CRP	34
4.8 KASUISTIKEN	36
4.8.1 PCT bei einer disseminierten Aspergillose.....	36
4.8.2 PCT bei einer Graft versus Host Reaktion	36
5 DISKUSSION	38
5.1 ABHÄNGIGKEIT DER PCT-WERTE VON ART UND LOKALISATION DES ERREGERS	38
5.2 DOWNREGULATION DER PCT-AUSSCHÜTTUNG BEI PORTINFEKTIONEN?.....	39
5.3 PCT ALS ENTSCHEIDUNGSHILFE FÜR EINE ANTIBIOTIKATHERAPIE.....	41
5.4 PCT IN KOMBINATION MIT WEITEREN ENTZÜNDUNGSPARAMETERN	42
5.5 PCT BEI LEUKOPENIE.....	42
5.6 PCT ZUR VERLAUFSKONTROLLE.....	43
5.7 PCT NACH KNOCHENMARKSTRANSPLANTATION	44
6 ZUSAMMENFASSUNG	46
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	48
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	50

2 Einleitung

2.1 Hintergründe der Studie

In dieser Studie wurde getestet, ob der Entzündungsparameter Procalcitonin (PCT) auf einer pädiatrisch onkologischen Station zur ätiologischen Differenzierung von Fieber zunächst unklarer Genese geeignet ist. Zusätzlich interessierte, ob eventuell mit Hilfe von PCT-Messungen unnötige Antibiotikagaben vermieden werden könnten.

Krebserkrankungen im Kindesalter werden, da sie durch zytostatische Medikamente oft gut beeinflussbar sind in den meisten Fällen mit einer Polychemotherapie behandelt. Dies führt regelmäßig zu einer Knochenmarksdepression, und damit zu einer massiven Schwächung der Immunabwehr des Patienten. Dadurch kommt es zu einer starken Gefährdung des Behandelten durch Infektionen mit Bakterien, Viren oder Pilzen, insbesondere auch durch opportunistische Erreger. Diese können sich sowohl lokal begrenzt als auch generalisiert manifestieren.

Solche Infektionen verlaufen bei immunsupprimierten Patienten wesentlich schwerer, als bei Patienten mit normaler Abwehrlage, was zu einer hohen Morbidität und Mortalität führt.

Oftmals ist Fieber das erste und einzige klinische Zeichen einer beginnenden Infektion. Daher wird Fieber auch zum Infektionsscreening genutzt, welches allerdings ein sehr unspezifisches Verfahren darstellt. Denn gerade im Rahmen der chemotherapeutischen Behandlung kommt es häufig zu Fieberepisoden unklarer Genese.

Diesem FUO (fever of unknown origin) liegt jedoch keineswegs immer eine bakterielle, virale oder pilzbedingte Infektion zugrunde.

Das Fieber kann zum Beispiel durch eine gesteigerte Produktion von Zytokinen bei Knochenmarksuppression, durch bei Tumorzerfall freigesetzte Pyrogene oder aber auch durch Medikamente (z.B. Cytosin-Arabinosid, Bleomycin) [19] verursacht sein.

Nun ist es aber insbesondere bei immunsupprimierten Patienten schwierig infektiös bedingtes Fieber von Fieber ohne zugrunde liegende Infektion abzugrenzen.

Lokale Entzündungszeichen zum Beispiel sind oft nur schwach ausgeprägt, oder fehlen gänzlich.

Für eine Infektion typische Blutbildveränderungen wie Leukozytose oder Linksverschiebung können aufgrund der meist ausgeprägten Leukopenie ebenfalls nicht genutzt werden. Die mikrobiologischen Erregernachweisverfahren sind wegen der oft durchgeführten Antibiotikaprophylaxe unzuverlässig und liefern erst verzögert Ergebnisse.

CRP ist der einzige zur Zeit routinemäßig eingesetzte Entzündungsparameter. Dieser ist jedoch sehr unspezifisch und zeigt nur eine schwache Korrelation zwischen Entzündungsausbreitung und gemessenen Werten [53].

Da bei immungeschwächten Patienten Infektionen schnell lebensbedrohlich werden können, müssen diese möglichst frühzeitig mittels einer kostenintensiven Breitspektrumantibiose behandelt werden. Dabei müssen Medikamente gewählt werden, die sich gegen die in dieser Situation empirisch am häufigsten auftretenden Keime richten. Für die Prognose der Patienten ist dies von entscheidender Bedeutung.

Gleichzeitig beginnt eine umfangreiche Erregersuche und Entzündungsdiagnostik. Oftmals, gelingt aber die Klärung der Fieberursache nicht, so daß es häufig bei persistierendem Fieber zu eskalierenden Therapiemaßnahmen mit weiteren Antibiotika, Antimykotika und Virustatika kommt. In vielen Fällen bleibt bis zum Ende der Therapie unklar, ob überhaupt eine Infektion vorlag.

Daher werden schon seit geraumer Zeit Bemühungen unternommen, Parameter zu finden, die eine bakterielle Infektion als Fieberursache mit hoher diagnostischer Spezifität von einer nichtinfektiösen Ursache diskriminieren, und eine akute bakterielle Infektion frühzeitig mit hoher diagnostischer Sensitivität erfassen.

Mit Procalcitonin gibt es jetzt einen für bakterielle Infektionen spezifischeren Entzündungsparameter, der in bisherigen Studien recht vielversprechende Ergebnisse lieferte [14,16, 29, 35, 38].

Ob er in der Lage ist, bei onkologisch behandelten Kindern die Differenzierung von Fieberursachen zu verbessern und zwischen bakteriellen und nicht bakteriellen

Ursachen zu unterscheiden, soll in dieser Studie geprüft werden. Eventuell könnten dadurch unnötige Antibiotikatherapien vermieden werden.

Zunächst sollen bisher bekannte biochemische und pathophysiologische Grundlagen zum PCT erläutert werden.

2.2 Procalcitonin (PCT)

Bei Procalcitonin handelt es sich um einen Entzündungsparameter, der seit Mitte der neunziger Jahre verstärkt Beachtung findet. Seither wurde und wird er in zahlreichen klinischen Studien bei verschiedenen Patientenkollektiven erprobt und noch weiter untersucht.

Procalcitonin findet inzwischen vor allem im Bereich der Sepsisdiagnostik bereits in zahlreichen Institutionen Verwendung.

2.2.1 Biochemie

Procalcitonin ist ein Glycoprotein ohne bisher bekannte hormonale Aktivität, welches aus 116 Aminosäuren zusammengesetzt ist, und ein Molekulargewicht von circa 13 kDa aufweist (siehe Abbildung 1).

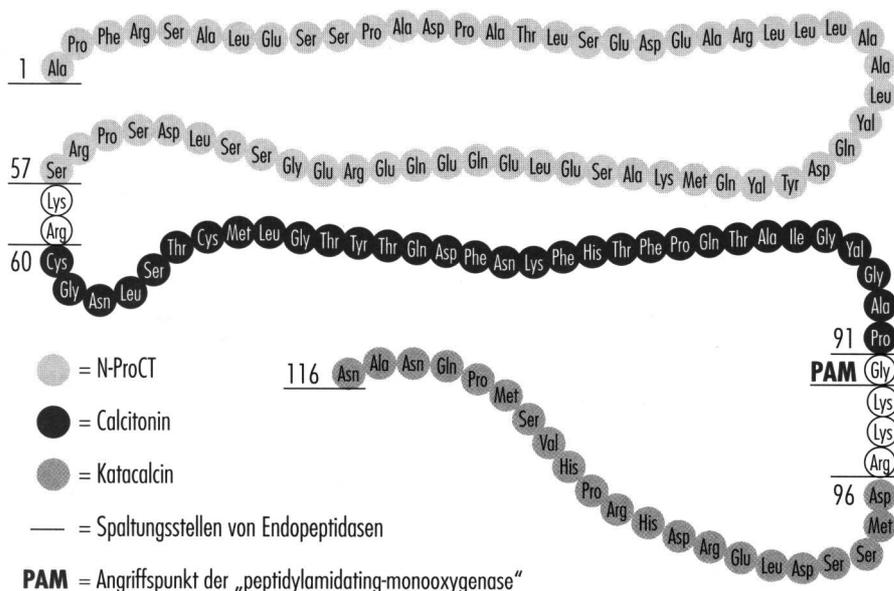


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Aminosäuresequenz von PCT (aus (M. Meisner 97, 35))

Es handelt sich dabei um die Vorstufe des 32 Aminosäuren langen Hormons Calcitonin, welches in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird [1].

Die Biosynthese des PCT beginnt mit der Transkription der DNA des Calcitoningens (CALC-1-Gen) in m-RNA. Die transkribierte m-RNA kann nun, je nach Gewebe, durch alternatives Spleißen für unterschiedliche Proteine kodieren. In den C-Zellen der Schilddrüse, und in endokrin aktivem Lungengewebe entsteht das Präprocalcitonin, während zum Beispiel in Nervenzellen das sogenannte CGRP (Calcitonin-gene-related peptide) gebildet wird [1].

In den C-Zellen der Schilddrüse beginnt die Synthese des PCT mit der Transkription eines 141 Aminosäuren langen Peptids - dem Präprocalcitonin.

Es besteht aus einer Signalsequenz (Aminosäuren 1 -25), einer N-terminalen Region des Procalcitonins („N-ProCT“, AS 26-59), der Sequenz für das Hormon Calcitonin (AS 60-91) und einer C-terminalen Region des Procalcitonins - dem Katalcalcin (AS 92-141) (siehe Abbildung 2).

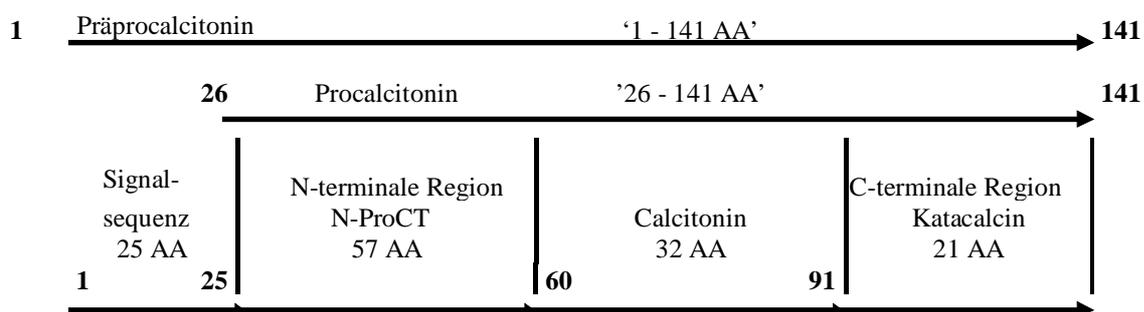


Abbildung 2 Procalcitonin und seine Spaltprodukte. Die Zahlen geben die Position in der Aminosäuresequenz an. Procalcitonin besteht aus 116 Aminosäuren und beinhaltet die amino-terminale Region (N-ProCT), die Calcitoninsequenz und die carboxy-terminale Region (C-terminale Region) Katalcalcin. Die Signalsequenz dient der Aufnahme ins endoplasmatische Retikulum und ist nicht Teil des Procalcitoninmoleküls

Die stark hydrophobe Signalsequenz dient zur Aufnahme in das endoplasmatische Retikulum, wo sie durch eine Endopeptidase abgespalten und vernichtet wird. Das restliche Protein stellt nun das 116 Aminosäuren lange Procalcitonin dar.

Dieses Polypeptid enthält die Aminosäuresequenz des Hormons Calcitonin, welches durch basische Aminosäuren flankiert wird (Lys-Arg und Gly-Lys-Lys-Arg), die das

Signal für eine spezifische Proteolyse durch das Enzym Prohormonkonvertase darstellt. Durch Einwirkung dieses Enzyms entstehen nun die Spaltprodukte Calcitonin, das C-terminale Katalcalcin und N-ProCT. Calcitonin wird anschließend nach Bildung einer Ringstruktur über Disulfidbrücken, der Abspaltung des C-terminalen Glycins und nachfolgender Amidierung in die Blutzirkulation abgegeben, wo es den Calciumhaushalt reguliert. Es besitzt eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten.

Unter physiologischen Bedingungen wird das Procalcitonin vollständig in der oben beschriebenen Weise gespalten [5, 35, 47].

2.2.2 Bildungsorte des PCT

Die genauen Bildungsstätten des PCT sind bis heute noch nicht exakt geklärt. Bisher gilt als sicher, daß PCT in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Jedoch wurden auch hohe PCT-Konzentrationen bei Patienten mit totaler Thyreodektomie gemessen, so daß die Schilddrüse eine eher untergeordnete Rolle zu spielen scheint [2]. Folglich sind weitere Bildungsorte wahrscheinlich.

Es gibt bereits einige Studien, die Hinweise auf andere Bildungsorte liefern. So hat zum Beispiel M. Oberhoffer gezeigt, daß PCT in verschiedenen Arten von Leukozyten gebildet werden kann [44, 46]. E.S. Nylen vermutet, daß neuroendokrin aktive Zellen des Bronchialepithels eine weitere Quelle darstellen [43].

Kulchitskyszellen der Lunge sind laut K.L. Becker in der Lage Calcitonin zu sezernieren [4]. Dafür, daß die Lunge eine Quelle für die PCT-Ausscheidung ist, spricht auch, daß bei Patienten mit akuten Lungenverletzungen nach Kardiopulmonalen Bypassoperationen auffällig hohe PCT-Konzentrationen gemessen werden konnten [24].

Auch das Hepatosplanchnikusgebiet kommt als möglicher Bildungsort in Betracht. Darauf deutet eine Studie von M. Silomon hin, der bei Patienten mit aortokoronaren Bypassoperationen PCT-Spiegel zeitgleich im arteriellen, gemischtvenösen und lebervenösen Blut gemessen hat und dabei eine signifikant höhere PCT-Konzentration im lebervenösen Blut feststellen konnte [59].

Nach wie vor unklar ist aber, welche Bildungsorte letztendlich für die teilweise extremen PCT-Werte bei schweren bakteriellen Infektionen verantwortlich sind.

Wahrscheinlich scheint aber zu sein, daß PCT an mehreren Orten gleichzeitig freigesetzt wird.

Ebenso ungeklärt ist der Pathomechanismus, der für die Freisetzung des PCT's bei einer Infektion sorgt.

T. Bertsch und W. Oczenski schreiben, daß unter Einwirkung von Zytokinen und bakteriellen Zellwandbestandteilen (Endotoxinen) die Prohormonkonvertase gehemmt wird, so daß Procalcitonin und seine Fragmente Katalcalcin und N-Procalcitonin nicht mehr abgebaut werden können, und so ins periphere Blut abgegeben werden [5, 47].

Bemerkenswert ist auch, daß im Falle einer systemischen Entzündungsantwort (SIRS) oder einer Sepsis trotz stark erhöhter PCT-Werte die Calcitonin-Werte nicht ansteigen und im Normalbereich bleiben. Im Gegensatz dazu sind bei pathologisch erhöhten PCT-Konzentrationen, die durch endokrine Tumoren (medulläres Karzinom der Schilddrüse, kleinzelliges Lungenkarzinom) bedingt sind, gleichzeitig auch die Calcitonin-Werte stark erhöht [61].

2.2.3 Induktion der PCT-Freisetzung

Bisher ist der genaue Mechanismus der PCT-Induktion noch nicht erforscht. Daher beruhen bisherige Erkenntnisse lediglich auf klinische Beobachtungen und Theorien. Im folgenden werden diese kurz dargelegt.

2.2.3.1 PCT bei bestehender Infektion

Bisher weiß man, daß Infektionen, die durch Pilze, Parasiten und insbesondere Bakterien verursacht werden, zu erhöhten PCT-Werten führen können. Insbesondere bei systemischen und schweren Infektionen kommt es zu extrem hohen PCT-Werten, während bei lokalen oder leichten bakteriellen Infektionen, beziehungsweise bei viralen Infektionen nur moderate oder gar keine PCT-Anstiege registriert werden [2].

Bisher gelten Endo- und Exotoxine und $\text{TNF}\alpha$ als sichere Induktoren der PCT-Freisetzung.

Es wurden auch erhöhte PCT-Spiegel bei Malariapatienten gemessen. Dies zeigt, daß PCT auch bei parasitären Erkrankungen erhöht sein kann [25, 40].

P. Dandona hat an Freiwilligen festgestellt, daß PCT drei bis vier Stunden nach einer in-vivo Stimulation mit Endotoxin stark anstieg und nach ca. 6 Stunden für 24 Stunden ein Plateau erreichte (siehe auch Abbildung 3). Dabei konnte er zeigen, daß TNF α und IL-6 vor Erscheinen von PCT die höchsten Werte erreichten und nach 24 Stunden wieder unter die Nachweisgrenze fielen [10].

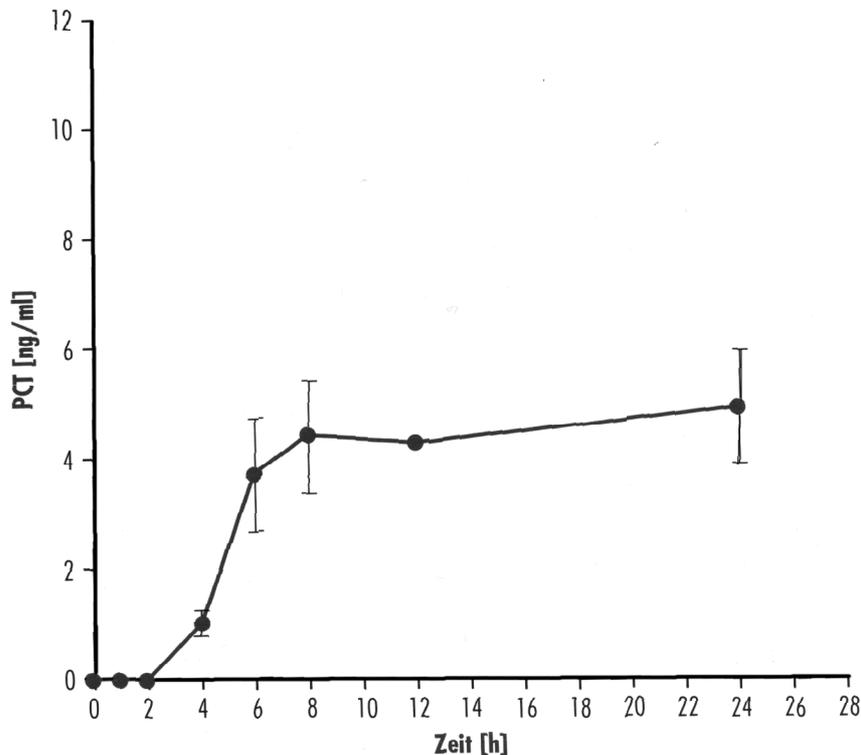


Abbildung 3 PCT-Plasmakonzentrationen (ng/ml) gesunder Probanden (n=7) nach Endotoxininjektion (E. coli 0113:H10:k, 4ng/kg Körpergewicht, Zeitpunkt 0). Vom Zeitpunkt 0-2 Stunden ist PCT nicht nachweisbar. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardfehler für den Mittelwert (SEM) dargestellt (aus M. Meisner 1997 35)

M. Meisner stellte einen gleichartigen Verlauf bei Patienten nach schwerem operativen Trauma fest (siehe Abbildung 4). F.M. Brunkhorst konnte eine ähnliche Kinetik bei einer 76-jährigen Patientin beobachten, die ein mit *Acinetobacter baumannii* kontaminiertes Dialysat von Kälberblut erhielt [6].

Der enge zeitliche Zusammenhang zwischen dem Erscheinen von PCT und Zytokinen wie IL-6 und TNF α legt die Vermutung nahe, daß die Induktion von PCT in unmittelbarem Zusammenhang mit der Entstehung proinflammatorischer Zytokine steht .

Auch nach Injektion von IL-2 wurde ein Anstieg von PCT beobachtet [2].

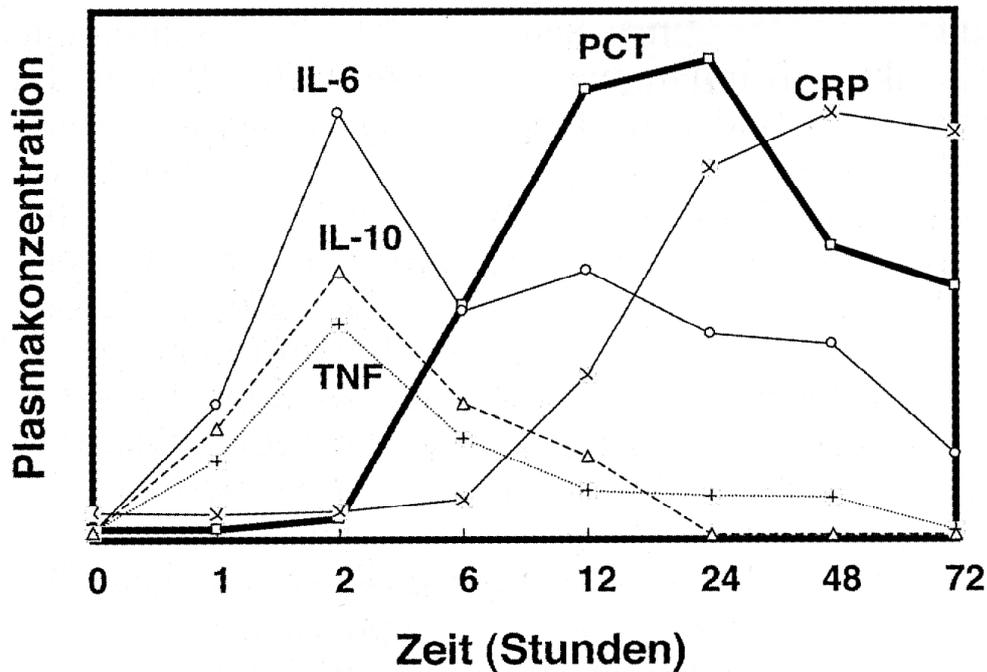


Abbildung 4 Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentrationen von PCT, CRP, TNF α , IL-6, IL-10 nach operativem Trauma (aus M. Meisner 1999, 34)

2.2.3.2 PCT-Anstieg ohne klinische Infektion

Es wurden aber auch PCT- Erhöhungen gemessen, ohne daß manifeste Zeichen einer Infektion durch Bakterien oder Pilzen vorlagen. Dies gilt vor allem für Polytraumen, Verbrennungen und große Operationen.

Ob hierbei gestörte Mukosabarrieren mit konsekutiver Endotoxineinschwemmung (zum Beispiel intestinale Operationen) oder die Zytokinantwort im Rahmen der inflammatorischen Reaktion (zum Beispiel nach extrakorporaler Zirkulation, Verbrennungen, Polytraumen) zur PCT-Induktion beitragen ist noch unklar.

So wurden zum Beispiel erhöhte PCT-Werte bei polytraumatisierten Patienten innerhalb der ersten zwei Tagen [37], bei großen chirurgischen Eingriffen wie Nierentransplantationen [12], Lebertransplantationen [30], großen Darmoperationen [8], Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation [49, 59] oder in den ersten Tagen nach der Geburt bei Neugeborenen [56] gemessen. Nach schweren Verbrennungen kommt es ebenfalls zu PCT Anstiegen, die mit dem UBS- Score korrelieren [8].

Derartige Erhöhungen sind jedoch in der Regel gering ausgeprägt, und fallen bei komplikationsfreiem Verlauf meist innerhalb der ersten zwei Tage wieder auf Normalwerte ab.

Daß vor allem intestinale Operationen zu PCT-Anstiegen führen können hat M. Meisner festgestellt [36]. Er vermutet , daß es möglicherweise während Phasen intestinaler Minderperfusion, die zum Beispiel durch intraoperative Manipulationen hervorgerufen werden könnten, zu einem Übertritt von bakteriellen Endotoxinen zum Beispiel in die Blutbahn kommt.

Ebenso konnten bei Patienten mit Hitzschlag PCT-Anstiege gemessen werden [41].

2.2.3.3 PCT bei malignen Erkrankungen

Auch maligne Erkrankungen können zu erhöhten PCT- Werten führen. Bisher ist dies bei einigen endokrinen Tumoren wie kleinzelligem Lungenkarzinom, medullärem Karzinom der Schilddrüse, Phäochromozytom oder Karzinoidtumoren beschrieben worden [5, 61]. Jedoch sind erhöhte PCT-Konzentrationen bei malignen Grunderkrankungen eher die Ausnahme. Die klinische Relevanz dieser Ausnahmen ist auf einer onkologischen Kinderstation als äußerst gering einzuschätzen, da oben genannte Erkrankungen bei Kindern sehr selten vorkommen.

2.2.3.4 Erkrankungen ohne Induktion von PCT

Bei Autoimmunkrankheiten kommt es in der Regel nicht zur Induktion von PCT. O.K. Eberhard hat bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes und Myositis normale PCT-Werte gemessen [11]. Auch bei rheumatologischen Grunderkrankungen, wie rheumathoider Arthritis und ANCA assoziierter Vaskulitis blieb eine PCT-Induktion aus [38, 58, 64].

Das gleiche trifft für die Abstoßungsreaktion transplantierte Organe zu. Dies wurde bereits bei Herz-, Lungen-, Nieren-, und Lebertransplantationen beobachtet [7, 12, 22, 30]. Ebenso liegen die PCT-Werte selbst bei schweren viralen Infektionen wie HIV und Hepatitiden unterhalb des pathologischen Bereichs von 0,5 ng/ml [2, 18]

2.2.4 Immunologische Wirkungen von PCT

Es wird vermutet, daß dem PCT eventuell eine funktionelle Bedeutung bei der Immunabwehr zukommt. Untersuchungen einer Arbeitsgruppe der Universität Erlangen zeigten, daß PCT in der Lage ist die Arachidonsäure-induzierte Prostaglandin - und Thromboxan - Bildung in Lymphozyten ex vivo signifikant zu hemmen. So kommt es ex vivo schon bei verhältnismäßig niedrigen PCT-Konzentrationen zu einer über 80 %-igen Thromboxan B2 und Prostaglandin E2-Hemmung. Dies entspricht durchaus der Wirkung nichtsteroidaler Analgetika oder Acetylsalicylsäure, und ist auf eine Hemmung der Cyclooxygenase-Aktivität zurückzuführen [35] (siehe auch Abbildung 5).

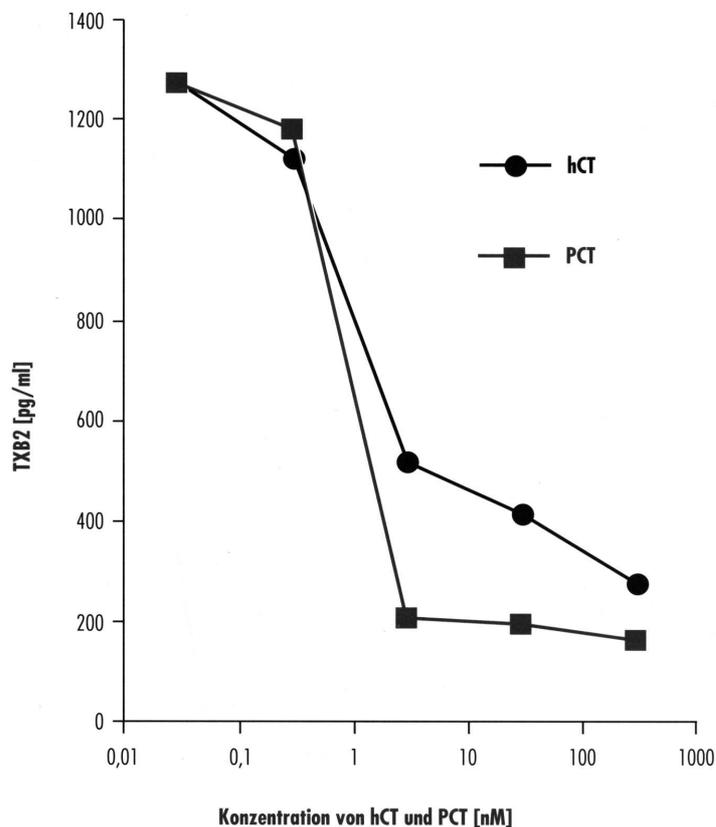


Abbildung 5 Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Thromboxan B2-Produktion humaner Lymphozyten durch Procalcitonin und humanes Calcitonin ex vivo (aus M. Meisner 1997, 35)

In einer Tierversuchsreihe bei Hamstern mit experimentell erzeugter Sepsis, konnte E. S. Nylen zeigen, daß die Mortalität der Tiere bei Gabe von PCT stieg und bei

Verabreichung eines Procalcitonin-Antiserums sank [42]. Auch diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß PCT eine Rolle in der Immunantwort des Organismus spielt.

2.2.5 Eigenschaften für die Routinediagnostik

PCT besitzt für die Routinediagnostik günstige physikalische Eigenschaften.

Es steht ein schnelles und zuverlässiges Meßverfahren mit dem LUMI®-test PCT Kit von Brahms Diagnostica zu Verfügung, welches innerhalb von 2 Stunden ein Ergebnis liefert.

Es ist sogar ein Schnelltest auf dem Markt erhältlich , der innerhalb von 30 Minuten eine semiquantitative Procalcitoninmessung ermöglicht.

Bei Raumtemperatur ist PCT ein stabiles Protein, was eine besondere Behandlung zwischen Probenentnahme und Messung überflüssig macht.

Die Halbwertszeit des PCT in Vivo beträgt ungefähr 18-24 Stunden. Dies ist insbesondere für tägliche Verlaufskontrollen ein sehr günstiger Zeitraum. Die lange Halbwertszeit ist auch ein großer Vorteil gegenüber anderen neuen Entzündungsparametern wie Interleukin 6, Interleukin 10, Interleukin 8 oder TNF α , die wesentlich kürzere Halbwertszeiten aufweisen.

Es gibt keine Unterschiede zwischen dem arteriellen oder venösen Blut, und auch die Art der Antikoagulation (EDTA, Lithium-heparin, Citratplasma oder reines Serum) der Blutprobe hat keinen entscheidenden Einfluß auf die gemessenen PCT-Konzentrationen [33].

Zudem sind die Werte von tageszeitlichen Schwankungen unabhängig, im Gegensatz zu Zytokinen wie IL-6, IL-8 oder TNF α , die teils erheblichen Tagesschwankungen unterliegen.

Eingenommene Medikamente sind nach bisherigen Erkenntnissen ohne Einfluß auf das Meßverfahren [34].

3 Patienten und Methoden:

3.1 Patienten

In dieser klinischen Studie, wurden 58 Patienten im Alter von 5 Monaten - 17 Jahren auf der onkologisch-hämatologischen Station der Universitätskinderklinik der TU München Schwabing im Zeitraum Oktober 1996 bis Februar 1999 erfaßt. Alle Patienten hatten eine onkologische Grunderkrankung (siehe Tabelle 1), während derer Behandlung Fieberepisoden auftraten.

Es wurden bei sämtlichen Fieberepisoden, in deren Rahmen es zu CRP-Werten größer 50 mg/dl kam aus der gleichen Blutprobe die PCT-Konzentrationen bestimmt. Um die Unabhängigkeit der Daten zu gewährleisten ging jeweils nur die erste Fieberepisode eines jeden Patienten, bei der es zu CRP-Plasma-Spiegeln über 50 mg/l kam, in die statistische Auswertung ein, obgleich es des öfteren bei ein und dem selben Patienten zu mehreren solcher Fieberepisoden innerhalb des Beobachtungszeitraums kam. Wenn für Ergebnisse oder Auswertungen alle Fieberepisoden (n=105), also auch Zweit-, oder Drittepisoden von einigen Patienten berücksichtigt wurden, wird an entsprechender Stelle extra darauf hingewiesen.

Diagnose	n	Diagnose	n
ALL	18	Neuroblastom	2
AML	5	Medulloblastom	2
Morbus Hodgkin	4	andere Hirntumoren	7
Non Hodgkin Lymphom	6	Rhabdomyosarkom	4
Hepatoblastom	1	Ewingsarkom	2
Astrozytom	1	Osteosarkom	3
Glioblastom	1	Wilmstumor	2

Tabelle 1 Verteilung der Diagnosen auf die 58 Patienten

Das Vorliegen einer Fieberepisode wurde definiert als ein Fieberanstieg über 38,5°C, oder wenn die Temperatur bei zwei aufeinander folgenden Messungen über 38,0°C lag.

Die Patienten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten und der mikrobiologischen Befunde in die Gruppen „Erreger nachweisbar“ beziehungsweise „kein Erreger nachweisbar“ eingeteilt (siehe Tabelle 2).

Die Gruppe „Erreger nachweisbar“ wurde zusätzlich noch in die Untergruppen „lokale Infektion“, „Pneumonie“, „Erreger in Blutkultur oder Liquor“ (außer *Staphylococcus epidermidis*), „*Staphylococcus epidermidis* in Blutkultur“ und „Pilzinfektionen“ unterteilt.

Für die mikrobiologischen Untersuchungen, die individuell, je nach klinischem Erscheinungsbild angeordnet wurden, sind Blutkulturen, Abstriche (von Rachen, Nase, Ohr, Wunden, Kathetereintrittspforten und Vagina), Sputum, Bronchiallavageflüssigkeit, sowie Stuhl- und Urinproben entnommen worden.

Die Zuteilung in die Gruppe „Erreger in Blutkultur oder Liquor“ erfolgte bei mindestens einer positiven Blutkultur, oder einem positivem Liquorbefund.

In die Gruppe „*Staphylococcus epidermidis* in Blutkultur“ wurde der Patient bei Nachweis von mindestens zwei mit diesem Erreger positiven Blutkulturen eingeteilt.

Für lokale Infektionen wurde mindestens ein positiver mikrobiologischer Nachweis aus Abstrichen oder Stuhl- und Urinproben erbracht. Die Diagnose Pneumonie erforderte radiologisch nachweisbare Infiltrate und/oder einen Erregernachweis in der Bronchiallavage.

Außerdem wurden während den Fieberepisoden die Körpertemperatur, die Leukozytenzahl, die CRP- und PCT- Plasmaspiegel bestimmt.

Bei 21 Patienten wurde kein Erreger gefunden, während bei den restlichen 37 Patienten ein Erreger nachgewiesen werden konnte. Im Mittel hatten die Patienten Leukozytenzahlen von 3300 Leukozyten/yl Blut und eine Körpertemperatur von 39,1°C. Die Patienten erhielten oft schon frühzeitig nach Fieberanstieg eine breite antibiotische Behandlung.

	Kein Erreger nachweisbar	Erreger nachweisbar
Patienten (n)	21	37
Alter (Jahre)	11	7,3
Leukozyten / μ l Blut	3100	3500
Körpertemperatur ($^{\circ}$ C)	38,9	39,2

Tabelle 2 Charakterisierung und Verteilung der Patienten. Angaben von Alter, Leukozytenzahl und Körpertemperatur sind Mittelwerte

3.2 Blutproben

Es wurde venöses Blut bei Aufnahme, während Fieberepisoden (bis klinisch keine Infektionszeichen mehr bestanden) und im Rahmen von Kontroll- und Routineuntersuchungen entnommen.

Die Messungen erfolgten im Labor der Kinderklinik, in welchem die PCT-Bestimmung etabliert ist. Die Blutproben (EDTA-Blut) wurden innerhalb von vier Stunden bei 1500 g 10 Minuten zentrifugiert und bis zur Bestimmung bei -70° C aufbewahrt.

Die PCT-Plasmakonzentrationen wurden immer dann bestimmt, wenn ein CRP-Plasma-Spiegel größer gleich 50 mg/l gemessen wurde.

Es wurden jeweils die Maxima der PCT- bzw. CRP-Plasma-Spiegel einer jeder Fieberepisode für die statistische Auswertung genommen.

3.3 Meßverfahren für PCT

Die Messung des Procalcitonins wurde mit Hilfe des LUMI® test PCT-Kit, ein standardisierter immunoluminometrischen Assay der Firma B.R.A.H.M.S. Diagnostica Berlin durchgeführt.

Dabei werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die das PCT (Antigen) an zwei verschiedenen Stellen - dem Calcitonin- und dem Katalcalcin-

Anteil - binden, im Überschuß eingesetzt. Einer der beiden Antikörper ist lumineszenzmarkiert (Tracer), der andere ist auf der Innenseite der Röhren fixiert (Coated tube System). Im Verlauf der Inkubation reagieren beide Antikörper mit den PCT-Molekülen der Probe zu sogenannten „Sandwich-Komplexen“, wodurch der Tracer an die Röhrenoberfläche gebunden wird (siehe Abbildung 6).

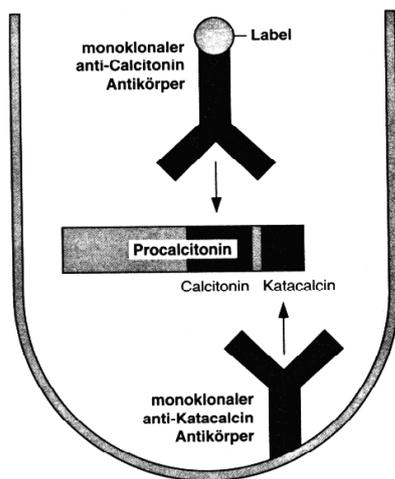


Abbildung 6 Schema zur Bestimmung des Procalcitonins mit Hilfe zweier Antikörper

Der ungebundene Tracerüberschuß wird durch sorgfältiges Waschen komplett aus dem Röhrchen entfernt. Der verbliebene Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals in einem dafür geeigneten Luminometer ermittelt.

Die Größe des Lumineszenzsignals ist der PCT-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional.

Der Test ist spezifisch für Procalcitonin. Interferenzen mit Calcitonin treten erst ab einer Calcitonin-Plasmakonzentration von 10 000 ng/ml auf. Die Bestimmungsdauer beträgt etwa 2 Stunden. Es werden pro Messung ca. 40 µl Plasma bzw. Serum benötigt. Die Analytische Assaysensitivität liegt bei 0,1 ng/ml, die funktionelle Assaysensitivität - kleinster Meßwert, der mit einer Präzision von max. 20 % Interassayvarianz gefunden wird - beträgt ca. 0,3 ng/ml.

In dieser Studie wurde die Nachweisgrenze für PCT-Plasmaspiegel auf 0,5 ng/ml festgelegt. Alle darunter liegenden Werte sind zu „PCT < 0,5 ng/ml“ zusammengefaßt worden.

3.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows Version 8.0 benützt. Für den Vergleich unabhängiger Proben wurde der Mann - Whitney U - Wilcoxon Test verwendet. Werte für Spezifität, Sensitivität, positiver und negativer Vorhersagewert wurden mit Hilfe von Kreuztabellen bestimmt.

Bei einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen zwei Gruppen angenommen. Bei einem $p < 0,001$ wurde ein hochsignifikanter Unterschied angenommen.

Das Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München stand bei der Auswertung beratend zur Seite.

4 Ergebnisse:

4.1 Patientenaufteilung-Erregerverteilung

Aufgrund der mikrobiologischen Ergebnisse wurden die Patienten in die Gruppen „Erreger nachweisbar“ (Gruppe A) und „kein Erreger nachweisbar“ (Gruppe B) eingeteilt.

Zusätzlich haben wir für die genauere Analyse weitere zwei Gruppenpärchen gebildet. Wir untersuchten die Gruppen „Erreger in Blutkultur“ (Gruppe C) und „kein Erreger in Blutkultur“ (Gruppe D), wobei wir bei der Gruppe „Erreger in Blutkultur“ nochmals gesondert die Gruppen „Erreger in Blutkultur außer *Staphylococcus epidermidis*“ (Gruppe E) und „kein Erreger bzw. *Staphylococcus epidermidis* in Blutkultur“ (Gruppe F) betrachtet haben. Siehe auch dazu Tabelle 3

Gruppe	enthaltene Patienten	Anzahl n
A	Alle Patienten bei denen <i>ein</i> Erreger nachgewiesen werden konnte (BK, Liquor, lokalisierte Entzündungen, Pneumonien)	37
B	Alle Patienten bei denen <i>kein</i> Erreger nachgewiesen werden konnte	21
C	Alle Patienten bei denen <i>ein</i> Erreger in der <i>Blutkultur</i> oder im <i>Liquor</i> nachgewiesen werden konnte	18
D	Alle Patienten bei denen in der <i>Blutkultur</i> oder im <i>Liquor</i> <i>kein</i> Erreger nachgewiesen werden konnte	40
E	Alle Patienten bei denen in der Blutkultur oder im Liquor ein Erreger außer <i>Staphylococcus epidermidis</i> nachgewiesen werden konnte	10
F	Alle Patienten bei denen in der Blutkultur oder im Liquor kein Erreger oder <i>Staphylococcus epidermidis</i> nachgewiesen werden konnte	48

Tabelle 3 Beschreibung der Gruppen

Bei 37 von 58 fiebernden Patienten mit CRP-Plasma-Spiegeln > 50mg/l konnte ein Erreger mikrobiologisch nachgewiesen werden. Folgende Abbildung 7 zeigt die genaue Aufteilung.

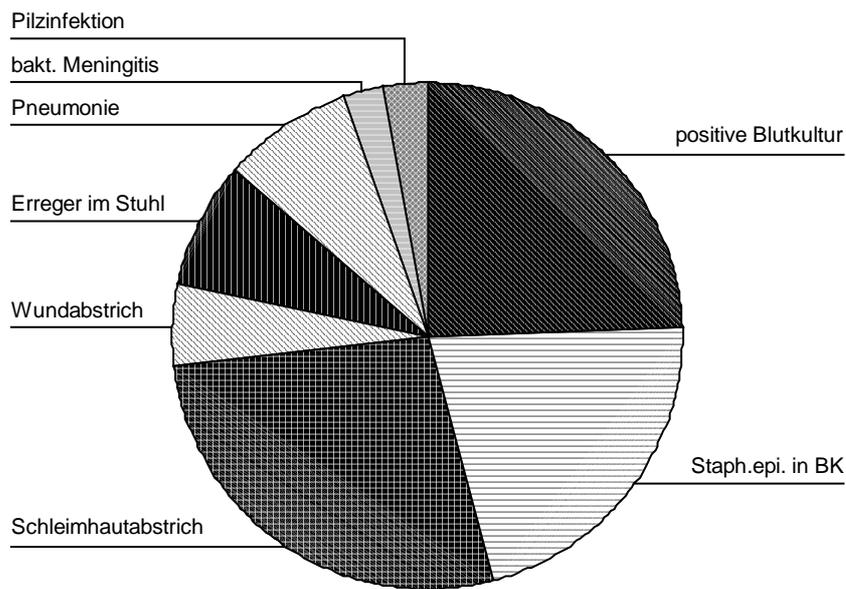


Abbildung 7: Lokalisation der gefundenen Erreger: positive Blutkultur n=9; Staphylococcus epidermidis in Blutkultur n=8 Schleimhautabstriche n=10; Wundabstriche n=2; Erreger im Stuhl n=3; Erreger in der Lunge n=3; bakterielle Meningitis n=1; Pilzinfektion n=1;

In Blutkulturen wurden neben Staphylococcus epidermidis (n=8), vergrünende Streptokokken (n=5), Streptococcus mitis (n=2) und Staphylococcus aureus (n=1) nachgewiesen. Bei Schleimhautabstrichen konnten Streptokokken (n=5), Staphylokokken (n=2), Hämophilus influenzae (n=2) und Pneumokokken (n=1) gefunden werden. Hämophilus influenzae (n=2) und Pneumocystis carinii (n=1) wurden in der Lunge, Staphylococcus aureus (n=1) und Pseudomonas aeruginosa (n=1) in Wunden nachgewiesen, im Stuhl Clostridium difficile (+Toxin) (n=3) diagnostiziert. Die Meningitis wurde durch Escherichia coli verursacht. Bei der Pilzinfektion handelte es sich um eine Aspergillusmastoiditis.

Bei den übrigen 21 Patienten konnte trotz Fiebers und CRP-Plasma-Spiegeln > 50 mg/l weder ein Erreger nachgewiesen, noch eine Infektion klinisch bewiesen werden.

Keiner der Patienten ist während des Beobachtungszeitraums an einer Infektion verstorben.

4.2 Verhältnis von PCT zu CRP

Abbildung 8 zeigt das Verhältnis von PCT zu CRP -Werten für die Gruppen „Erreger nachweisbar“ (Gruppe A ohne E) (Dreiecke) und „kein Erreger nachweisbar“ (Gruppe B) (Kreise). In der Gruppe „Erreger nachweisbar“ werden die Patienten mit positiver Blutkultur ohne *Staphylococcus epidermidis* (Gruppe E) extra hervorgehoben (schwarze Vierecke).

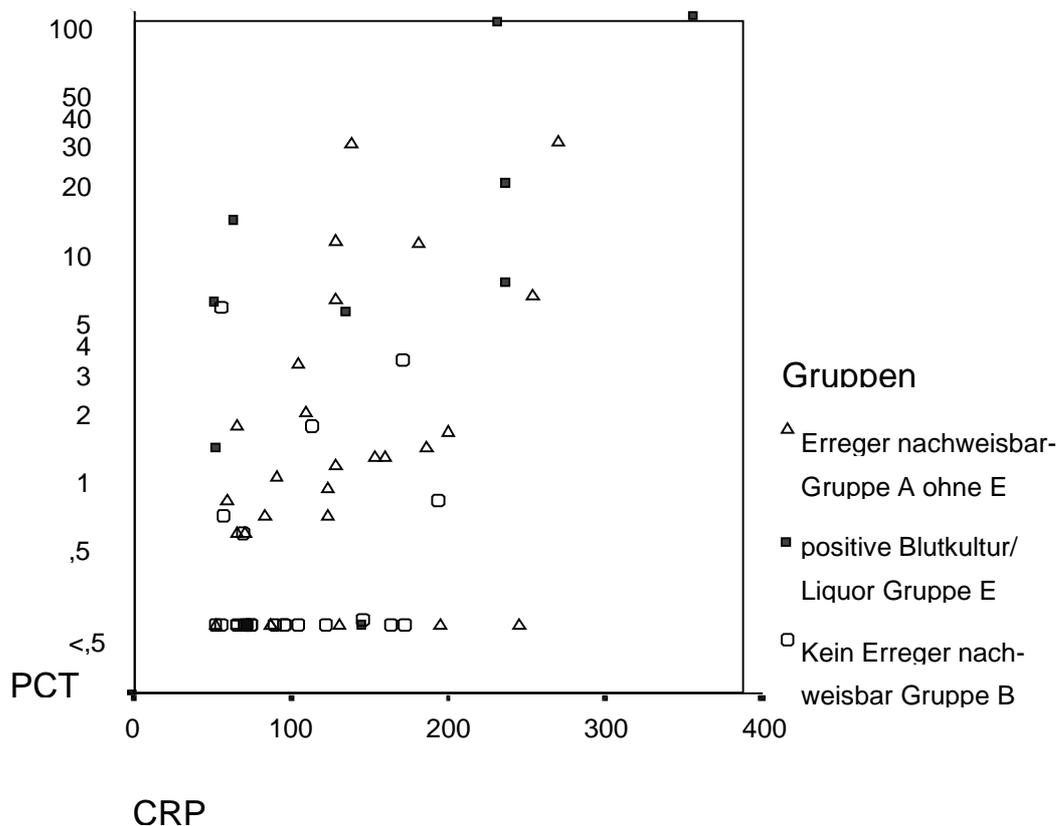


Abbildung 8 Verhältnis der PCT-Werte in ng/ml zu CRP-Werten in mg/l bei den Gruppen „Erreger nachweisbar“ (Gruppe A) (Dreiecke), „positive Blutkultur/Liquor ohne *Staphylococcus epidermidis*“ (Gruppe E) (schwarze Vierecke) und „kein Erreger nachweisbar“ (Gruppe B) (Kreise).

PCT ist bei gelungenem Erregernachweis im Gegensatz zu nicht gelungenem Erregernachweis deutlich öfter erhöht. Die Höhe der PCT-Werte korreliert auch mit der Schwere der Infektion.

Vor allem wenn ein Erreger systemisch in der Blutkultur (Ausnahme *Staphylococcus epidermidis*), oder im Liquor nachgewiesen wurde kam es zu Werten meist über 5

ng/ml. Hierbei wurden Werte bis 100 ng/ml gemessen (bei einer positiven Blutkultur mit vergrünenden Streptokokken , und einer Escherichia coli Meningitis).

Bei lokalen Infektionen oder positiven Blutkulturen mit Staphylococcus epidermidis (in den meisten Fällen Portinfektionen) wurden in der Regel Normalwerte, oder nur leicht erhöhte Werte zwischen 0,5 und 5 ng/ml gemessen. Aber auch hier kam es zu PCT-Werten über 20 ng/ml. In unserer Studie war dies bei einem Abszeß mit Pseudomonas aeruginosa (26 ng/ml) der Fall.

Pneumonien führten teilweise ebenfalls zu deutlichen PCT-Anstiegen. Bei einer Pneumocystis carinii - Pneumonie wurden 27 ng/ml, bei einer Hämophilus-influenzae-Pneumonie 9,8 ng/ml gemessen.

Bei 6 Patienten wurde trotz erhöhter PCT-Werte kein Erreger nachgewiesen. Jedoch waren alle Werte bis auf einen (5ng/ml) nur leicht erhöht. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die relativ geringe Sensitivität der mikrobiologischen Erregernachweisverfahren sein.

Zu bemerken ist, daß die CRP-Werte in allen Fällen mit über 50 mg/l deutlich erhöht waren. Somit war es schwierig zwischen beiden Gruppen A und B differenzieren zu können. Mit Hilfe der erhobenen PCT-Werten war eine Unterscheidung besser möglich.

4.3 Datenanalyse der PCT-Werte

4.3.1 Vergleich der Gruppen A „Erreger nachweisbar“ und B „kein Erreger nachweisbar“

Den geschilderten Sachverhalt bestätigen auch die Boxplots für die Maximalwerte von PCT und CRP (Abbildung 9 und Abbildung 10), und der Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Test .

Die Boxen sind begrenzt durch die 25. und 75. Perzentile. Die Innere Linie entspricht dem Median. Die Maximal - und Minimalwerte sind, sofern sie innerhalb der eineinhalbfachen Boxenlänge liegen, durch die äußeren Linien gekennzeichnet. Ausreißer sind durch Punkte kenntlich gemacht.

Bei den Boxen für die CRP-Werte kommt es im Gegensatz zu den Boxen der PCT-Werte zu einer starken Überlappung.

Es fällt auch auf, daß extreme PCT-Werte nur in der Gruppe „Erreger nachweisbar“ auftraten.

In nahezu allen Fällen war dies bei einem Erregernachweis in der Blutkultur der Fall.

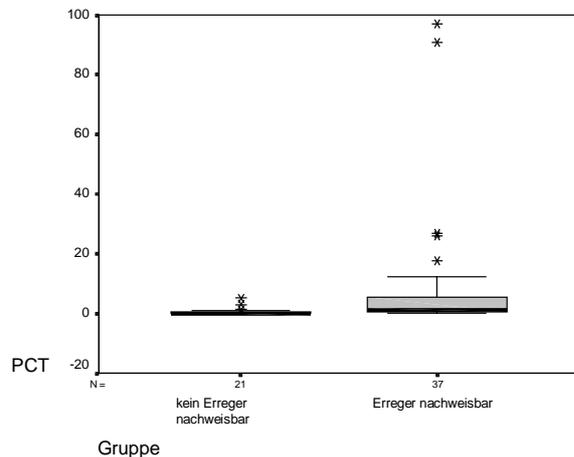


Abbildung 9 Boxplot der PCT-Werte für die Gruppen B „kein Erreger nachweisbar“ und A „Erreger nachweisbar“.

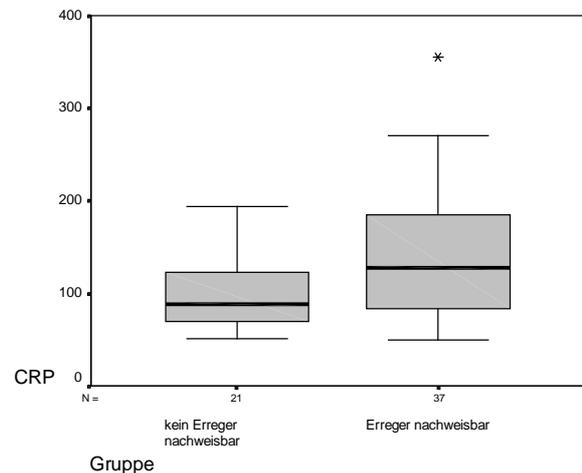


Abbildung 10 Boxplot der CRP-Werte für die Gruppen B „kein Erreger nachweisbar“ und A „Erreger nachweisbar“.

Tabelle 4 zeigt, daß der Median der Gruppe B „kein Erreger nachweisbar“ für PCT unter dem Normalwert von 0,5 ng/ml liegt, während der, der Gruppe A „Erreger nachweisbar“ mit 1,2 ng/ml deutlich darüber angesiedelt ist. Bei den Mittelwerten wird der Unterschied noch deutlicher (0,7 ng/ml - 9,1 ng/ml).

Der Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Test zeigt, daß der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hochsignifikant ist ($p < 0,001$).

Auch beim CRP gibt es Unterschiede bei Median (89,0 mg/l - 128 mg/l) und Mittelwert (100,2 mg/l - 140,1 mg/l). Doch statistisch konnte zum Niveau $p < 0,05$ kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,06$).

Diese Beobachtungen lassen die Schlußfolgerung zu, daß die CRP-Werte zwischen den beiden Gruppen weniger gut differenzieren, als die PCT Werte.

		Median	Mittelwert
kein Erreger nachweisbar	PCT ng/ml	<0,5	0,7
	<i>CRP mg/l</i>	<i>89,0</i>	<i>100,2</i>
Erreger nachweisbar	PCT ng/ml	1,2	9,1
	<i>CRP mg/l</i>	<i>128,0</i>	<i>140,1</i>

Tabelle 4 Mediane und Mittelwerte von PCT und CRP für die Gruppen B „kein Erreger nachweisbar“ und A „Erreger nachweisbar“.

4.3.2 Vergleich der Gruppen C „Erreger in Blutkultur“ und D „kein Erreger in Blutkultur“

Vergleicht man die beiden Gruppen C „Erreger in Blutkultur“ und D „kein Erreger in Blutkultur“, so kann man für die PCT-Werte zunächst nur geringe Unterschiede bezüglich Median und Mittelwert erkennen (siehe Tabelle 5).

Auch statistisch kann man keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen belegen ($p < 0,319$).

Wenn aber die Blutkulturen, in denen *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen wurde, nicht berücksichtigt werden (Gruppe E), sind die Unterschiede sehr viel deutlicher (siehe Tabelle 6). Hier besteht auch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen E und F ($p < 0,006$). Siehe auch dazu Abbildung 11 und Abbildung 12

Im Gegensatz dazu ist beim CRP auch ohne Berücksichtigung von *Staphylococcus epidermidis* keine genaue Trennung zwischen der Gruppe E und der Gruppe F möglich. Mediane und Mittelwerte unterscheiden sich nur unwesentlich (siehe Tabelle 6). Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,62$).

Mit Berücksichtigung von *Staphylococcus epidermidis*-Infektionen sind die Mittelwerte und Mediane des CRP für die Gruppe D „kein Erreger in Blutkultur“ sogar etwas höher, als die in der Gruppe C „Erreger in Blutkultur“ (siehe Tabelle 5). Auch hier ist statistisch kein Unterschied nachweisbar ($p = 0,97$).

In Abbildung 13 und Abbildung 14 sind die Ergebnisse für CRP mit Boxplots graphisch dargestellt.

		Median	Mittelwert
kein Erreger in Blutkultur	PCT ng/ml	0,6	5,1
	<i>CRP mg/l</i>	<i>113</i>	<i>127</i>
Erreger in Blutkultur	PCT ng/ml	0,8	8,4
	<i>CRP mg/l</i>	<i>110</i>	<i>124</i>

Tabelle 5 Mediane und Mittelwerte von PCT und CRP für die Gruppen D „kein Erreger in Blutkultur“ und C „Erreger in Blutkultur“.

		Median	Mittelwert
kein Erreger in Blutkultur	PCT ng/ml	0,6	2,4
	<i>CRP mg/l</i>	<i>107,5</i>	<i>119</i>
Erreger in Blutkultur außer Staphylococcus epidermitis	PCT ng/ml	5,9	23,6
	<i>CRP mg/l</i>	<i>139,5</i>	<i>157</i>

Tabelle 6 Mediane und Mittelwerte von PCT und CRP für die Gruppen F „kein Erreger in Blutkultur“ und E „Erreger in Blutkultur außer Staphylococcus epidermidis“

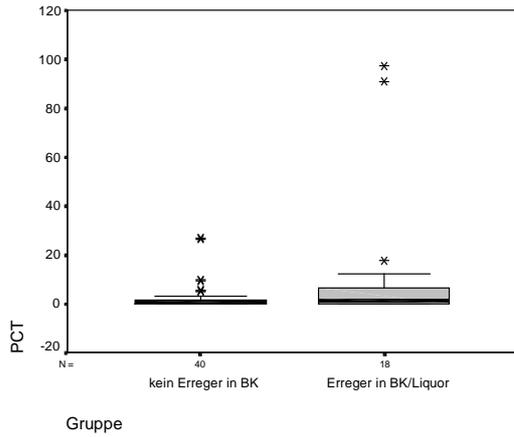


Abbildung 11 Boxplot für die PCT-Maxima für die Gruppen C „Erreger in Blutkultur“ (auch Staphylococcus epidermidis) und D „kein Erreger in Blutkultur“.

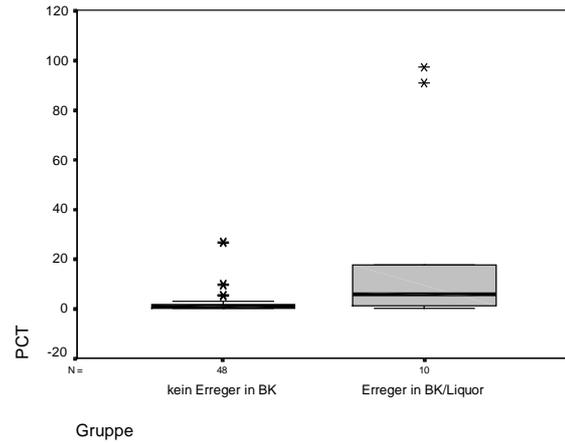


Abbildung 12 Boxplot für die PCT-Maxima für die Gruppen E „Erreger in Blutkultur außer Staphylococcus epidermidis“ und F „kein Erreger oder Staphylococcus epidermidis in Blutkultur“.

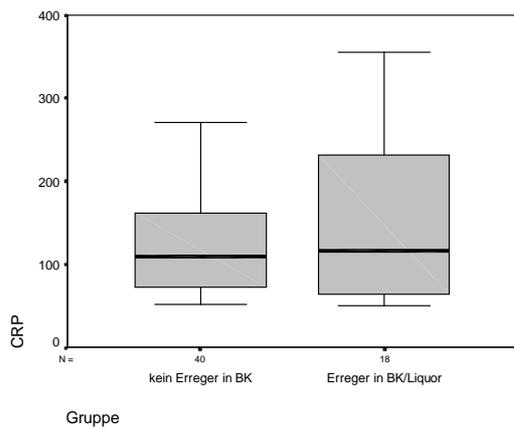


Abbildung 13 Boxplot für die CRP-Maxima für die Gruppen C „Erreger in Blutkultur“ (auch Staphylococcus epidermidis) und D „kein Erreger in Blutkultur“.

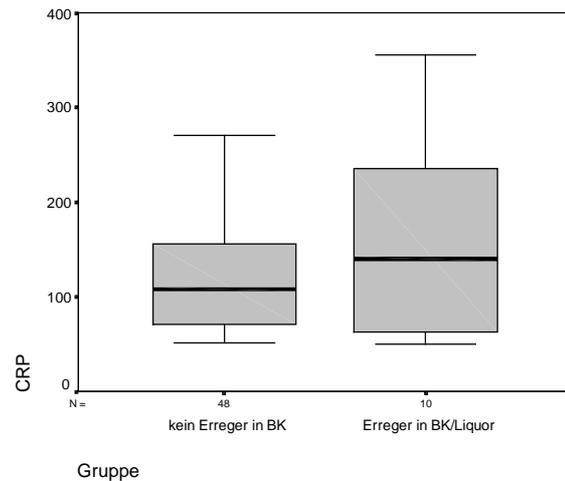


Abbildung 14 Boxplot für die CRP-Maxima für die Gruppen E „Erreger in Blutkultur außer Staphylococcus epidermidis“ und F „kein Erreger oder Staphylococcus epidermidis in Blutkultur“.

4.3.3 Vergleich zwischen Grampositiven und Gramnegativen Infektionen

Für diesen Vergleich wurden alle Fieberepisoden, auch mehrere bei demselben Patienten des Beobachtungszeitraums mit bakteriellen Infektionen betrachtet (n=56).

Es zeigt sich, daß es in der Höhe der PCT-Anstiege bei grampositiven (n = 45) oder gramnegativen (n = 11) Erregern Unterschiede gibt.

Der Median liegt mit 0,8 ng/ml bei grampositiven Infektionen deutlich unter dem Median von gramnegativen Infektionen (3,8 ng/ml). Auch die Mittelwerte zeigen mit 5,2 ng/ml für grampositive und 18,3 ng/ml für gramnegative Infektionen deutliche Unterschiede (siehe auch Abbildung 15). Es fiel auf, daß bei Nachweis eines gramnegativen Bakteriums PCT immer erhöht war.

Statistisch erreichten diese Ergebnisse jedoch keine Signifikanz (p = 0,06).

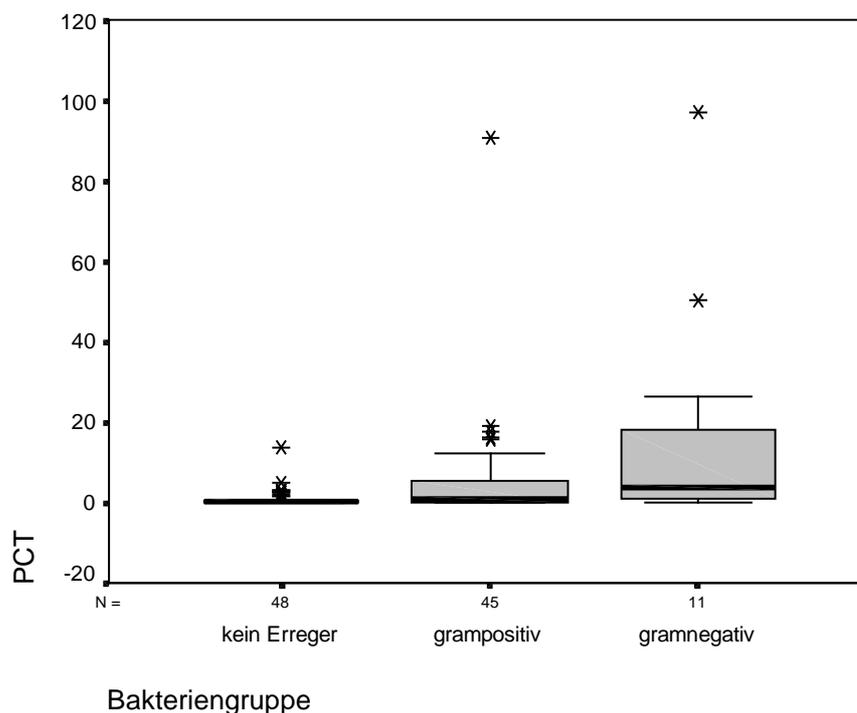


Abbildung 15 Boxplot für die PCT-Maxima in ng/ml bei Unterscheidung zwischen Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Bakterien.

4.3.4 Vergleich zwischen leukopenischen Patienten und Patienten mit normalen Leukozytenwerten

Auch hier wurden alle Fieberepisoden, bei denen ein Erreger nachgewiesen wurde, betrachtet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit niedrigen Leukozytenwerten (Leukozyten<1000) (n = 31), und solchen mit Werten größer 1000 (n = 31) registriert werden (p<0,43). Jedoch ist die Fallzahl viel zu

gering, und die Streuung der PCT-Werte zu hoch, um diese Feststellung sicher belegen zu können.

Wir konnten jedenfalls auch bei Patienten mit extrem niedrigen Leukozytenwerten hohe PCT Plasmaspiegel messen. Zum Beispiel wurde bei einem Patienten mit einer Streptococcus mitis Sepsis und lediglich 100 Leukozyten/yl Blut ein PCT-Plasmaspiegel von 17,7 ng/ml gemessen.

4.4 Mittelwerte für PCT und CRP in den einzelnen Untergruppen

4.4.1 Mittelwerte für PCT

Abbildung 16 zeigt die Mittelwerte der PCT-Maxima für die einzelnen Untergruppen bei „gelingenem Erregernachweis“ (Gruppe A). So erkennt man, daß es vor allem bei positiven Blutkulturen ohne Staphylococcus epidermidis (Gruppe E) und Pneumonien zu einem deutlichen Anstieg der PCT-Werte kommt.

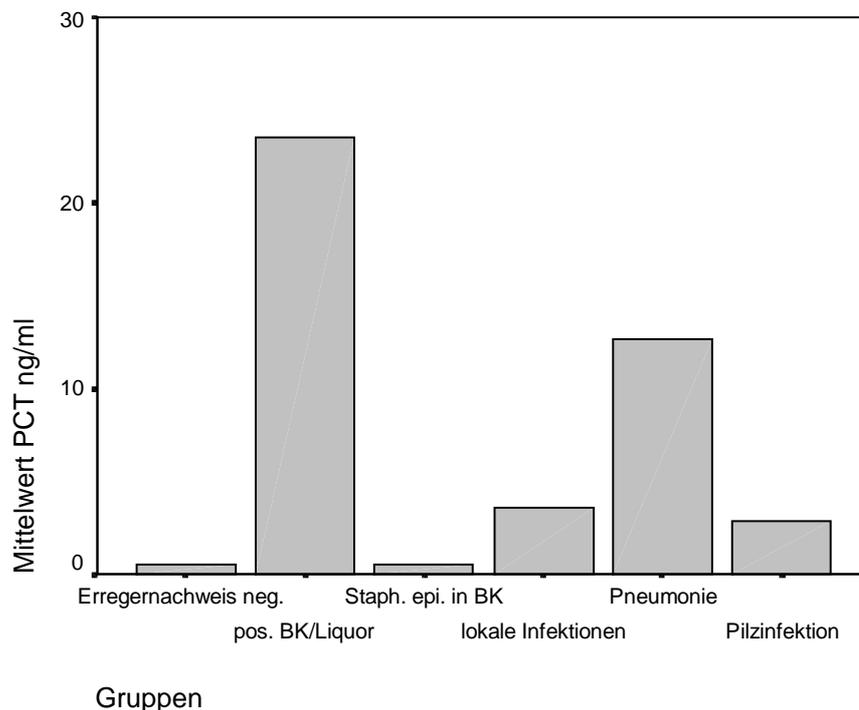


Abbildung 16 Mittelwerte von PCT in ng/ml in den Gruppen „kein Erreger nachweisbar“ (n=21), „positive Blutkultur/Liquor ohne Staphylococcus epidermidis“ (n=10), „Staphylococcus epidermidis in Blutkultur“ (n=8), „lokale Infektionen“ (n=15), „Pneumonien“ (n=3) und „Pilzinfektion“ (n=1).

Als lokale Infektionen wurden alle fieberhaften Episoden mit Erregernachweis in Abstrichen oder im Stuhl definiert. Es kam meist nur zu leicht erhöhten PCT-Plasma-Werten. Infektionen mit *Clostridium difficile* führten nur bei der Hälfte der Fälle zu leicht erhöhten Werten.

Da nur eine Pilzinfektionen in diese Studie einging, ist es schwer möglich Aussagen zu machen. Allerdings konnte bei lokalen *Candida albicans*-Infektionen (Mund – Darm), die bei zweit - oder dritt- Episoden mit Fieber bei ein und demselben Patienten auftraten, beobachtet werden, daß es hier nicht zu PCT- Werten über 0,5 ng/ml kam.

Bei Pneumonien war bei erfolgreichem Erregernachweis (n=3) PCT immer erhöht. Bei 3 radiologisch diagnostizierten Pneumonien (Alle traten bei späteren Fieberepisoden auf und wurden deshalb bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt) ohne Erregernachweis war PCT nicht erhöht.

Es konnte beobachtet werden, daß der Wert für die Gruppe „*Staphylococcus epidermidis* in Blutkultur“ oft gering ausfällt, und häufig sogar unter der Grenze von 0,5 ng/ml blieb.

Insgesamt scheinen die PCT-Werte mit der Schwere der Infektion zu korrelieren.

4.4.2 Mittelwerte für CRP

In Abbildung 17 sind die Mittelwerte für CRP in den einzelnen Untergruppen wiedergegeben. Bei den CRP Mittelwerten fällt der hohe Wert in der Gruppe „kein Erreger nachweisbar“ (Gruppe B) auf.

Der Unterschied zwischen der Gruppe „Erregernachweis in der Blutkultur“ und den anderen Gruppen fällt nicht so deutlich aus wie beim PCT.

CRP war auch bei *Staphylococcus epidermidis* - Nachweis in der Blutkultur öfter und deutlicher erhöht.

Insgesamt ist aber eine Trennung zwischen „kein Erreger nachgewiesen“, Erreger in Blutkultur“ und „lokalen Infektionen“ weniger gut möglich, als es beim PCT der Fall war. Einschränkend muß aber erwähnt werden, daß es möglicherweise, insofern zu einer Selektion der Patienten kam, als das die PCT-Werte erst ab einem CRP von 50 mg/l bestimmt wurden.

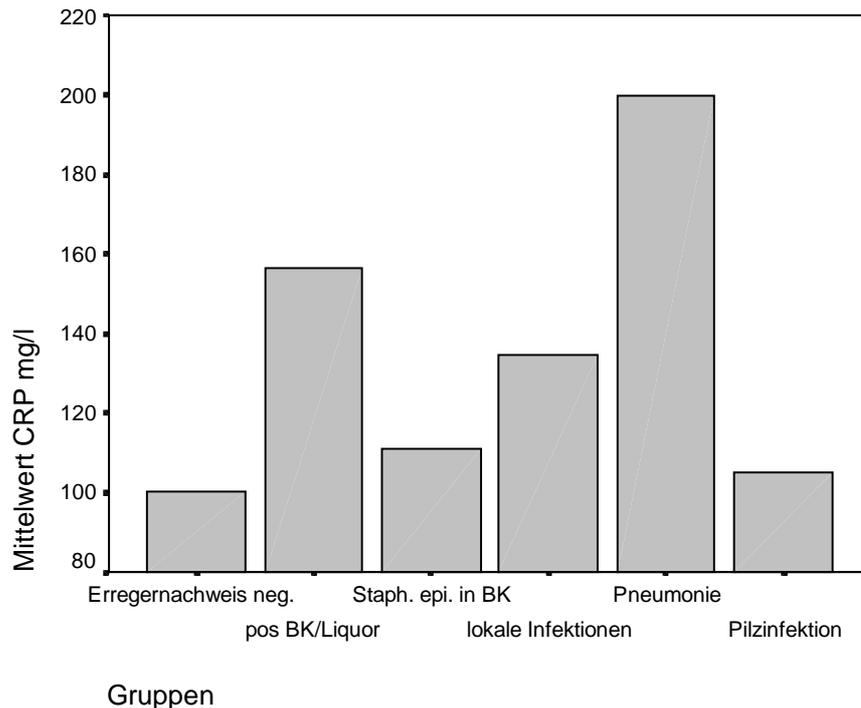


Abbildung 17 Mittelwerte von CRP in mg/l in den Gruppen „kein Erreger nachweisbar“ (n=21), „positive Blutkultur/Liquor ohne Staphylococcus epidermidis“ (n=10), „Staphylococcus epidermidis in Blutkultur“ (n=8), „lokale Infektionen“ (n=15), „Pneumonien“ (n=3) und „Pilzinfektion“ (n=1).

4.5 Spezifität und Sensitivität

Da PCT bei Infektionen mit Staphylococcus epidermidis häufig nicht induziert wurde, werden die Gruppen C „Erreger in Blutkultur“ und E „Erreger in Blutkultur außer Staphylococcus epidermidis“ getrennt untersucht.

4.5.1 Spezifität und Sensitivität für die Gruppen A/B mit und ohne Erregernachweis

Für Spezifität (entspricht dem Anteil der Patienten ohne Erregernachweis, bei denen PCT-Werte $<0,5$ ng/ml gemessen wurden) und Sensitivität % (entspricht dem Anteil der Patienten mit Erregernachweis, bei denen PCT-Werte $>0,5$ ng/ml gemessen wurden) erhielten wir folgende Ergebnisse.

Bei einem Entscheidungswert (Cut-off-Wert) von $0,5$ ng/ml kann man in unserer Studie mit einer Spezifität von 71,4% und einer Sensitivität von 78,4 % die beiden Gruppen B „kein Erreger nachweisbar“ und A „Erreger nachweisbar“ unterscheiden. Der prädiktive Wert - gibt an, bei welchem Anteil der Patienten, bei denen PCT-

Werte >0,5 ng/ml gemessen wurden tatsächlich ein Erreger gefunden wurde - liegt bei 82,8%, und der negative Vorhersagewert - gibt an bei welchem Anteil der Patienten, bei denen PCT-Werte <0,5 ng/ml gemessen wurden, tatsächlich kein Erreger gefunden wurde - bei 65,2% (siehe dazu auch Tabelle 7).

Entscheidungswert 0,5 ng/ml	in %
Spezifität	71,4
Sensitivität	78,4
prädiktiver Wert	82,8
negativer Vorhersagewert	65,2

Tabelle 7 Spezifität und Sensitivität des PCT zur Differenzierung der Gruppen A „Erreger nachweisbar“ und B „kein Erreger nachweisbar“ beim Entscheidungswert von 0,5 ng/ml

Mit steigendem Entscheidungswert nimmt die Spezifität weiter zu, während die Sensitivität fällt. Bei ungefähr 5 ng/ml hat die Spezifität 100 % erreicht. Die Sensitivität liegt hier aber nur noch bei 32,4%.

Den genauen Zusammenhang zwischen Spezifität und Sensitivität kann man der Abbildung 18 entnehmen.

Bemerkenswert ist, daß die Aufnahme sämtlicher Fieberepisoden eines jeden Patienten in die statistische Auswertung - wodurch die Fallzahl auf 105 knapp verdoppelt wird - die Ergebnisse nur unwesentlich ändert.

Zu beachten ist, daß nur bei solchen Patienten das PCT untersucht wurde, bei denen CRP-Plasma-Spiegel über 50 mg/l gemessen wurden.

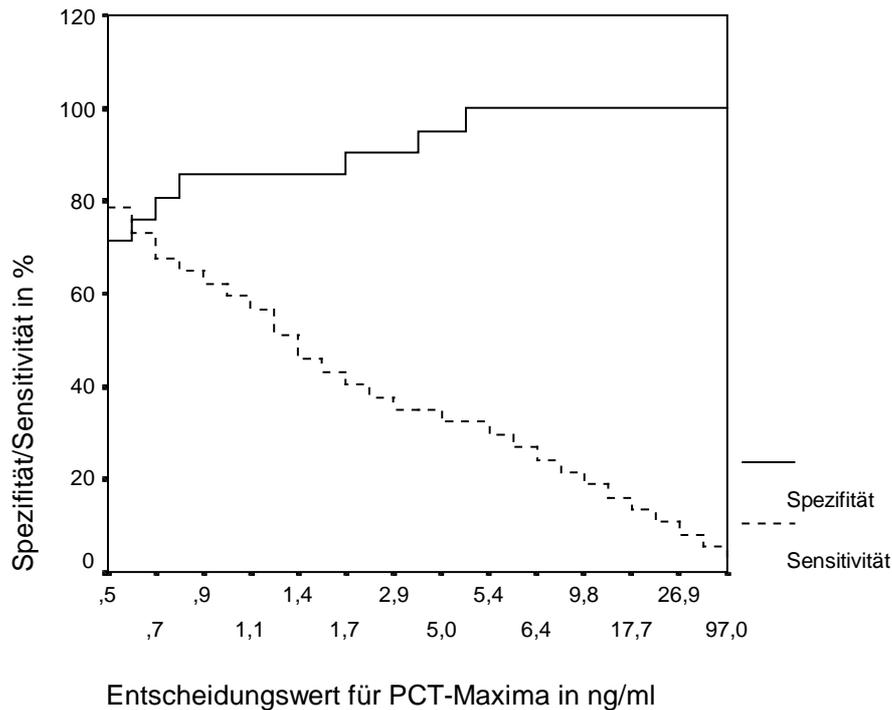


Abbildung 18 Zusammenhang von Spezifität und Sensitivität der PCT-Maxima bei steigenden Entscheidungswerten (Cut-off-Werten).

4.5.2 Spezifität und Sensitivität von PCT bei CRP-Werten über 100 mg/l

Bei Betrachtung der Fälle mit einem CRP - Plasma - Spiegel von mindestens 100 mg/l ergeben sich bei einem Entscheidungswert von 0,5 ng/ml für PCT eine Spezifität von 62,5 %, und eine Sensitivität von 83,3 % (vorher 71,4 % und 78,4%). Wenn CRP über 200 mg/l und PCT über 0,5 ng/ml ansteigen erreicht man eine Sensitivität von 87,5%. Jedoch kam es nur selten zu so extremen CRP-Plasma-Spiegeln.

Die Sensitivität für das Erkennen von Erregern steigt also bei Kombination der beiden Parameter.

4.5.3 Spezifität und Sensitivität für die Gruppen C/D mit und ohne Erreger in der Blutkultur und E/F mit und ohne Berücksichtigung von Staphylococcus epidermidis

Für die Unterscheidung der Gruppen E „Erreger in Blutkultur außer Staphylococcus epidermidis“ und F „kein Erreger in Blutkultur“ ergeben sich für einen Entscheidungswert von 0,5 ng/ml eine Spezifität 43,7 % und eine Sensitivität 80 %.

Wird der Entscheidungswert auf 1ng/ml erhöht steigt die Spezifität bei bleibender Sensitivität auf 65 %. Bei einem Entscheidungswert von 5ng/ml liegt die Spezifität bei 87,5 % und die Sensitivität bei 60 %.

PCT - Werte über 5 ng/ml scheinen also ein sehr spezifischer Hinweis auf eine systemische Infektion zu sein (siehe Tabelle 8).

Bei Mitberücksichtigung der Infektionen mit Staphylococcus epidermidis (Gruppen C und D) fallen die Werte für die Sensitivität vor allem bei höheren Entscheidungswerten deutlich niedriger aus. Sie liegen dann nur noch bei 72% (EW 0,5 ng/ml), 50% (EW 1 ng/ml) beziehungsweise 33% für einen Entscheidungswert von 5 ng/ml (siehe auch Tabelle 8).

Dies liegt an den niedrigen PCT-Plasma-Spiegeln, die bei mit Staphylococcus epidermidis positiven Blutkulturen gemessen wurden (siehe oben).

Erreger in Blutkultur / kein Erreger in Blutkultur (Gruppen C/D)	Spezifität in %	Sensitivität in %
Entscheidungswert 0,5 ng/ml	45	72
Entscheidungswert 1 ng/ml	60	50
Entscheidungswert 5 ng/ml	85	33
<hr/>		
Erreger in Blutkultur außer Staphylococcus epidermitis / kein Erreger in Blutkultur (Gruppen E/F)		
Entscheidungswert 0,5 ng/ml	43,7	80
Entscheidungswert 1 ng/ml	65	80
Entscheidungswert 5 ng/ml	87.5	60

Tabelle 8 Spezifität und Sensitivität von PCT in den Gruppen „Erreger in Blutkultur“ und „kein Erreger in Blutkultur“ mit und ohne Berücksichtigung von Staphylococcus epidermidis in Blutkultur

4.6 PCT bei Patienten ohne Infektionszeichen

Eine weitere Beobachtung konnten wir bei 10 Patienten machen, die keinerlei klinische Zeichen einer Infektion zeigten, aber trotzdem bei Routineuntersuchungen stark erhöhte CRP-Plasma-Spiegel vorwiesen.

Bei 7 dieser 10 Patienten wurden die hohen Werte innerhalb weniger Tage nach Diagnosestellung gemessen. Bei den übrigen handelte es sich um Tumorstadien, während derer nur noch palliative Behandlungsmaßnahmen durchgeführt wurden. Somit ist es als wahrscheinlich anzusehen, daß die CRP-Werte auf die Tumorerkrankungen zurückzuführen waren. PCT-Plasmaspiegel waren jedoch in keinem dieser Fälle über 0,5 ng/ml angestiegen (siehe Abbildung 19).

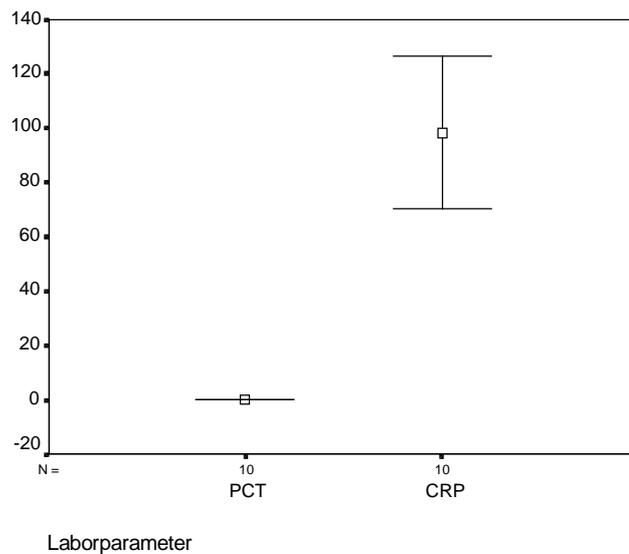


Abbildung 19 95%-Konfidenzintervalle für PCT und CRP bei 10 Patienten ohne Anzeichen einer klinischen Infektion, aber mit stark erhöhten CRP-Werten

4.7 Kinetik von PCT im Vergleich zu CRP

Über die Kinetik von PCT läßt sich in unserer Studie nur über den Abfall der Werte eine Aussage machen.

Der initiale Anstieg wurde aus methodischen Gründen in der Regel nicht erfaßt.

Es zeigt sich, daß bei adäquater Therapie mit Antibiotika die PCT-Plasmaspiegel prompt wieder fallen, und innerhalb einiger Tage auf Normalwerte absinken.

Das PCT- Maximum wird meist gleichzeitig, oder kurz vor dem CRP-Maximum erreicht. Die CRP-Werte bleiben jedoch über einen längeren Zeitraum erhöht.

Bezüglich der Prognose können keine Aussagen gemacht werden, da keine der Infektionen einen letalen Ausgang hatten.

Alle Patienten zeigten jedoch auch einen prompten und deutlichen PCT-Abfall innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn. In den Abbildungen 19-24 sind hierzu einige Beispielverläufe gezeigt.

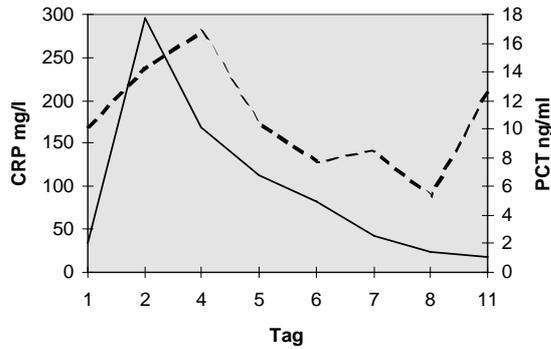


Abbildung 20 Kinetik von PCT (Linie) und CRP (Striche) bei positiver Blutkultur mit Streptococcus mitis

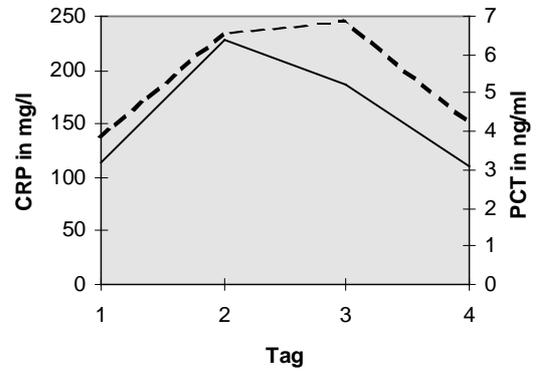


Abbildung 21 Kinetik von PCT (Linie) und CRP (Striche) bei positiver Blutkultur mit Streptococcus mitis

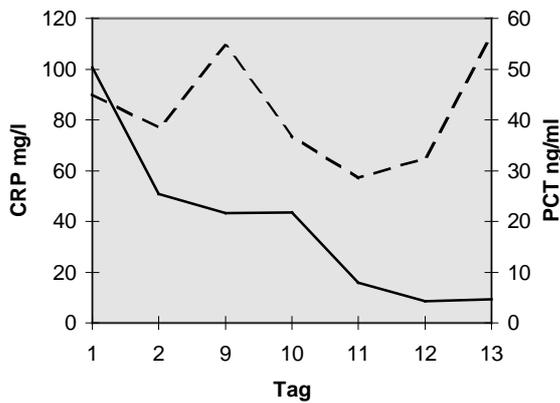


Abbildung 22 Kinetik von PCT (Linie) und CRP (Striche) bei positiver Blutkultur mit Klebsiella oxytocea

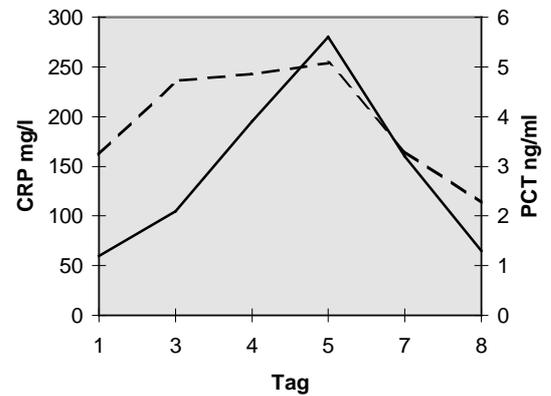


Abbildung 23 Kinetik von PCT (Linie) und CRP (Striche) bei einer Tonsillitis

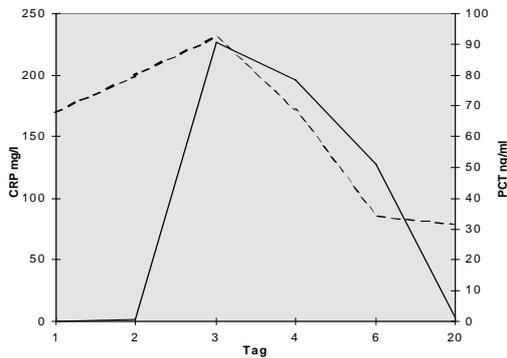


Abbildung 24 Kinetik von PCT (Linie) und CRP (Striche) bei positiver Blutkultur mit vergrünenden Streptokokken

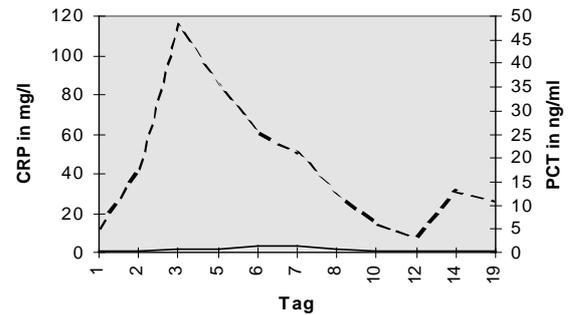


Abbildung 25 Kinetik von PCT (Linie) und CRP (Striche) bei einer Graft versus Host Reaktion

4.8 Kasuistiken

Während des Studienzeitraums konnten wir noch weitere erwähnenswerte Beobachtungen machen.

4.8.1 PCT bei einer disseminierten Aspergillose

Bei einem 17-jährigen Patienten mit einem Granulozyten-Funktions-Defekt (CGD-Syndrom), der aufgrund der nichtonkologischen Grunderkrankung nicht in die Studie aufgenommen wurde, wurde eine disseminierten Aspergillose diagnostiziert. Hierbei wurden über mehrere Wochen CRP-Plasma-Spiegel zwischen 50 und 100 mg/l gemessen. Bei keiner Messung konnten erhöhte PCT-Plasma-Werte festgestellt werden.

4.8.2 PCT bei einer Graft versus Host Reaktion

Ein 10-jähriger Junge, entwickelte am 12. Tag nach einer allogenen Knochenmarktransplantation eine Graft versus Host - Reaktion. Es kam nur zu einem kurzen und geringfügigen PCT-Anstieg über fünf Tage mit einem Maximalwert von 1,3 ng/ml.

Hingegen wurden CRP - Spiegel von bis zu 115 mg/l gemessen, die sich schließlich nach erfolgter Cortisontherapie über mehrere Wochen bei 30 mg/l einpendelten (siehe auch Abbildung 25).

5 Diskussion

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob Procalcitonin bei der ätiologischen Differenzierung von Fieber zunächst unklarer Genese ein hilfreicher Entzündungsparameter ist, und ob dieser Parameter hilfreich ist bei der Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Behandlung

5.1 Abhängigkeit der PCT-Werte von Art und Lokalisation des Erregers

In unserer Studie bestätigte sich, daß mit PCT ein recht spezifischer Entzündungsparameter insbesondere für schwere bakterielle Infektionen gefunden wurde. Jedoch ist Procalcitonin nicht sensitiv genug, so daß vor allem leichtere oder lokale Infektionen häufig nicht erfaßt werden. In unserer Studie blieben bei 20 % der Patienten, bei denen ein Erreger gefunden wurde, die PCT-Plasma-Werte im Normbereich (< 0,5 ng/ml).

Aber gerade bei immunsupprimierten Patienten müssen oft auch schon lokale Infektherde möglichst frühzeitig antibiotisch behandelt werden, um eine mögliche Eskalation zu vermeiden. Derartige Infektionen werden von PCT jedoch häufig nicht erfaßt.

In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, daß bei Bakteriämie, Sepsis und septischem Schock die höchsten PCT-Werte zu erwarten sind (6 - >100 ng/ml), bei lokalisierten bakteriellen Infektionen nur leichte PCT-Anstiege (<3 ng/ml), und bei viralen und nichtinfektiösen Entzündungsreaktionen kaum PCT-Erhöhungen (<1,5 ng/ml) gemessen werden [2, 16, 17].

Dies bestätigte sich in unserer Studie. Die höchsten PCT-Spiegel konnten wir bei Kindern mit Bakteriämie, Sepsis, oder schwerer bakterieller Lungenentzündungen messen. Eine Ausnahme hierbei waren allerdings Infektionen, die durch *Staphylococcus epidermidis* verursacht wurden.

Hierbei hat sich auch gezeigt, daß die Höhe der PCT-Plasmaspiegel mit dem klinischen Bild und der Ausbreitung der Infektion korreliert. Somit ist es möglich anhand der PCT-Konzentrationen Rückschlüsse auf die Schwere der Infektion zu

ziehen. Diese Beobachtung wurde auch in vorangegangenen Studien gemacht [21, 31, 60, 66] .

Bei lokal begrenzten Infektionen in Darm, Hals-Nasen-Rachenraum, Ohren oder Wunden durch Bakterien oder Pilze blieben die PCT-Werte oft unterhalb der 0,5 ng/ml- Schwelle zurück, oder waren nur leicht erhöht. Insbesondere bei lokalen Pilzinfektionen (durch *Candida albicans*) konnten wir in keinem Fall erhöhte PCT-Plasmaspiegel messen.

Anhand den bisher gewonnenen Daten verschiedener Studien orientiert sich auch eine Referenzwerttabelle, die von der Firma Brahms Diagnostica als Empfehlung erstellt wurde.

Hier werden für Normalpersonen, bei chronisch entzündlichen Prozessen, viralen Infektionen und leichten bis mittelschweren bakteriellen Infektionen Werte < 0,5 ng/ml als Referenzwerte genannt, bis 2ng/ml bei SIRS, Polytrauma und Verbrennungen, und ab 2 ng/ml bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis.

Unsere Ergebnisse zeigten allerdings, das eine so strenge Trennung nur schwer möglich ist, da es bei weniger schweren Infektionen durchaus zu Werten über 2 ng/ml kam, andererseits wie auch Werte unter 2 ng/ml bei Bakteriämie gemessen wurden. Daher sollten diese Werte wirklich nur zur groben Orientierung herangezogen werden.

5.2 Downregulation der PCT-Ausschüttung bei Portinfektionen?

Auffällig in unserer Studie waren die Ergebnisse für Patienten, bei denen der Erreger *Staphylococcus epidermidis* in der Blutkultur gefunden wurde, was in der Regel auf Portinfektionen zurückzuführen ist. Hierbei blieb häufig ein Anstieg der PCT-Werte aus, oder die Werte waren nur minimal erhöht (in 9/17 Fällen). Insgesamt kam es nur in 5/17 Fällen mit *Staphylococcus epidermidis* in der Blutkultur zu deutlich erhöhten Werten (zwischen 7 und 19 ng/ml). Auch C. Chiesa machte die Beobachtung, daß bei *Staphylococcus epidermidis* die PCT-Werte deutlich unter denen von anderen Erregern blieben [9]. Die Ursache hierfür ist unklar.

Zum einen könnte es daran liegen, daß die Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis* klinisch meist bland verlaufen, und es zu einer weniger starken

Immunantwort kommt, als es bei anderen Erregern normalerweise der Fall ist; doch haben wir auch niedrige Werte bei Kindern gemessen die hohes Fieber entwickelten.

Eine weitere Ursache könnte darin bestehen, daß ein kurzer und leichter PCT-Anstieg in unserer Studie nicht erfaßt wurde, da erst ab einem CRP-Plasma-Spiegel über 50 mg/l PCT-Werte mitbestimmt wurden. Ein so kurzer und leichter PCT-Anstieg wäre für diesen Parameter bei einer systemischen bakteriellen Infektion allerdings ungewöhnlich.

Dies wäre vielleicht damit zu erklären, daß durch Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis*, sei es weil quantitativ weniger oder weniger pathogen wirksames Endotoxin gebildet wird das inflammatorische Entzündungssystem nicht stark genug stimuliert wird, und so ein Anstieg der PCT-Werte ausbleibt. Die Beobachtung, daß Infektionen durch *Staphylococcus epidermidis* auch klinisch milder verlaufen, könnte dies bestätigen.

Denkbar wäre aber auch, daß die Bakteriämie in einigen Fällen schon länger bestand, ohne klinisch manifest zu werden, und das es zu einer Downregulation der PCT-Ausschüttung kam. Ex vivo ist bereits eine Downregulation des PCT beschrieben worden [35]. Dabei wäre zum Beispiel möglich, daß die von T. Bertsch diskutierte Hemmung des Enzyms Prohormonkonvertase, die für die PCT-Ausschüttung verantwortlich sein soll [5, 47] zeitlich begrenzt ist oder kompensiert wird.

Dieser Mechanismus könnte auch die normalen PCT-Werte, die wir bei einem Patienten mit disseminierter Aspergillose gemessen haben erklären. Insbesondere deshalb, weil in der Literatur zwei weitere Fälle einer disseminierten Aspergillose ohne nennenswerte PCT-Anstiege beschrieben wurden [3].

W. Huber beschreibt einen Fall, bei dem der Patient ausgehend von einem zentralen Venenkatheter eine Sepsis mit *Candida albicans* und *Staphylococcus aureus* entwickelte, bei der PCT im Normbereich blieb [26]. J. Gleiß hat bei sieben Patienten auf einer Intensivstation das Ausbleiben eines PCT-Anstieges bei wiederkehrenden Infektionen beobachtet [20]. Auch hier wurde eine Downregulation als Ursache diskutiert.

Ruokonen hat bei 3 Patienten, in deren Blutkulturen grampositive Erreger gefunden wurden normale PCT-Werte gemessen [55]. Ob hier allerdings eine Portinfektion oder ein wiederkehrende Infektion vorlag, geht aus der Arbeit nicht hervor.

5.3 PCT als Entscheidungshilfe für eine Antibiotikatherapie

Es hat sich gezeigt, daß PCT ein hilfreicher Entzündungsparameter in der Differenzierung von Fieber unklarer Genese ist. Insbesondere, da mit dem CRP ein bisher - gerade bei Patienten mit malignen Erkrankungen - nur sehr unspezifischer Entzündungsparameter zu Verfügung steht, der für die Differenzierung zwischen infektionsbedingtem Fieber und Fieber anderer Ursache nur eingeschränkt geeignet ist [28, 32, 53, 54]. Auch in unserer Studie bestätigte sich dies, da bei sämtlichen Patienten, unabhängig davon, ob ein Erreger gefunden wurde oder nicht, das CRP stark erhöht war.

Es hat sich gezeigt, daß man bei erhöhten PCT-Werten von einer Infektion ausgehen kann. Die Höhe der Werte korreliert mit der Schwere der Infektion und erlaubt eine grobe Einschätzung, ob eine systemische oder eine lokale Infektion vorliegt [21, 34, 60, 66] . So zeigte sich in unserer Studie, daß man ab einem Wert von 5 ng/ml von einem Erreger im Blut oder einer schweren Pneumonie ausgehen kann. Eine ähnliche Grenze legten W. Karzai und W. Kämmerer fest [27, 29]. Die höchsten PCT-Werte (50 -100 ng/ml) haben wir bei einem Patienten mit einer E.coli-Meningitis und bei septischen Krankheitsbildern beobachtet.

Insgesamt kann man bei einem neutropenischen Patienten mit erhöhtem PCT (>0,5 ng/ml) von einer Infektion ausgehen, so daß eine möglichst frühzeitige Antibiotikagabe indiziert ist.

Jedoch sollte nicht der Umkehrschluß gezogen werden, daß durch einen nicht erhöhten PCT-Wert eine bakterielle Infektion ausgeschlossen werden kann. Die Sensitivität ist mit 80 % zu gering, und das mögliche Nichtansprechen des PCT auf Infektionen mit Staphylococcus epidermidis in unserer und anderer Studien bergen ein zu großes Risiko einen rechtzeitigen Therapiebeginn zu versäumen, sofern man sich allein auf den PCT-Wert verläßt. In Einzelfällen könnte jedoch bei nicht nachweisbarem PCT und entsprechender Klinik des Patienten ein Aufschieben der Antibiose oder eine ambulante Beobachtung des Patienten erwogen werden.

5.4 PCT in Kombination mit weiteren Entzündungsparametern

Es hat sich gezeigt, daß man durch Kombination mit anderen Entzündungsparametern die Sensitivität erhöhen kann. Durch Kombination mit CRP konnten wir die Sensitivität auf ca. 85 % steigern. F. Lestin erhöhte die richtige Patientengruppenzuordnung in ihrer Studie von 75% bei alleiniger Bewertung des PCT, auf 95% durch kombinierte Bewertung von PCT und CRP [31].

A. Engel und A. Franz berichteten, daß Interleukin 8 ein sehr sensitiver und spezifischer Entzündungsparameter ist. Sie kamen zu dem Schluß, daß IL-8 dem PCT in der Abgrenzung von Fieber mit bakterieller Ursache und Fieber unklarer Genese überlegen sei [13, 15].

Doch wurde nicht verglichen, ob sich Sensitivität und Spezifität bei einer Kombination beider Parameter noch weiter verbessern lassen.

Für eine kombinierte Bewertung kommen zum Beispiel CRP und IL 8, aber auch TNF α und IL 6 in Frage.

Bei der Kombination mehrere Parameter sind allerdings aufgrund der Komplexität der inflammatorischen Entzündungsantwort die unterschiedlichen Kinetiken (siehe Abbildung 4), Halbwertszeiten und eventuelle tageszeitliche Schwankungen der einzelnen Parameter zu beachten. So kann die Bestimmung einzelner Parameter zu ungeeigneten Zeitpunkten der Entzündungsantwort zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Daher ist es wichtig den genauen Beginn der Infektion zu wissen, was sich oft nur schwer feststellen läßt. Es gibt bisher auch nur wenig Erfahrungen mit den neuen Parametern, so daß erst in großen Studien deren Eignung in der klinischen Anwendung geprüft werden muß.

5.5 PCT bei Leukopenie

M. Oberhoffer hat festgestellt, daß Leukozyten als möglicher Bildungsort eine Rolle bei der Produktion von PCT bei Infektionen spielen könnten [44, 46]. Dies könnte zur Folge haben, daß bei leukopenischen Patienten ein PCT-Anstieg geringer ausfällt, als bei nichtleukopenischen Patienten, oder sogar ganz ausbleibt.

Wir konnten jedoch keine Unterschiede zwischen leukopenischen und nichtleukopenischen Patienten feststellen. Allerdings ist die Fallzahl unserer Studie recht klein.

Jedenfalls konnten wir auch bei extrem leukopenischen Patienten deutliche PCT-Anstiege verzeichnen. Somit scheint die Leukozytenzahl keinen entscheidenden Einfluß auf den PCT-Spiegel zu haben, so daß die Bestimmung auch bei leukopenischen Patienten sinnvoll ist. Dies wurde auch in anderen Arbeiten bestätigt [13, 14, 31, 55]. Jedoch gibt es bisher nur wenig Daten von leukopenischen Patienten, so daß erst eine groß angelegte Studie endgültige Klarheit bringen kann. Allerdings konnte Al-Nawas in einer Studie , in der immunsupprimierte und nichtimmunsupprimierte Patienten verglichen wurden, zeigen, daß bei den immunsupprimierten Patienten die PCT-Werte ab dem dritten Tag signifikant niedriger ausfielen, als bei den Patienten mit intaktem Immunsystem. Jedoch war die Fallzahl zu gering, um dies statistisch sicher zu belegen. Außerdem war die Immunsuppression nicht in allen Fällen auf eine Chemotherapie und damit auf eine Leukopenie zurückzuführen [39].

5.6 PCT zur Verlaufskontrolle

PCT hat sich in zahlreichen Studien als hervorragender Verlaufsparemeter von schweren bakteriellen Infektionen bewährt. Hinzu kommt, daß PCT für die tägliche Verlaufskontrolle die nahezu optimale Halbwertszeit von 18-24 Stunden besitzt.

Auch in unserer Studie hat sich gezeigt, daß die PCT-Werte schon sehr bald nach ansprechender Therapie deutlich sanken und innerhalb weniger Tage auf Normalwerte fielen. Zwar fielen auch die CRP-Werte nach begonnener Therapie, doch war hier der Rückgang nicht immer so deutlich und prompt, wie es beim PCT der Fall war. Auch blieben die Werte über einen deutlich längeren Zeitraum im pathologischen Bereich.

Alle Patienten sprachen auf die Therapie an, was auch durch fallende PCT-Werte angezeigt wurde. In unserer Studie wurde kein Patient erfaßt, der an den Folge einer Infektion verstarb; doch zeigte sich in anderen Studien, daß ein anhaltend hoher PCT-Spiegel ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen ist und auf ein Nichtansprechen der Therapie hinweist, während das Sinken der Werte Zeichen für ein Abklingen der Infektion ist, und auch mit einer klinischen Besserung des Zustandes des Patienten verbunden ist.

Auch bei der postoperativen Patientenbeobachtung hat sich PCT als nützlich erwiesen, so zeigt zum Beispiel ein schneller Abfall der PCT Spiegel nach einer Operation oder bei Schwerstbrandverletzten einen komplikationslosen Verlauf an, während ein bleibender oder steigender PCT-Wert auf eine Infektion hinweist. Auch im Vergleich mit anderen Entzündungsparametern hat sich PCT als der prognostisch Wertvollste erwiesen [5, 21, 23, 30, 45, 48, 52, 57, 60, 65].

E. Nylen hat bei Patienten mit Hitzschlag allerdings festgestellt, daß hohe PCT-Spiegel mit einer besseren Prognose verbunden waren, als niedrige. Der Grund hierfür ist noch unbekannt [41]. Dies ist jedoch die bisher einzige in der Literatur beschriebene Ausnahme.

Ein weiterer Vorteil des PCT liegt in dem frühzeitigen Anstieg der Werte im Vergleich zu CRP [34]. Allerdings konnten wir hierüber keine Beobachtungen machen, da wir erst ab einem CRP-Spiegel von 50 mg/l die PCT-Spiegel mitbestimmten und somit bei Beginn der Infektion in der Regel PCT nicht gemessen wurde.

Ein frühzeitiges Erfassen einer Infektion ist aber von großer Bedeutung, um möglichst schnell eine Therapie einleiten zu können. Dies wird jetzt noch zusätzlich dadurch gefördert, da für PCT ein Testverfahren zur Verfügung steht, das bereits innerhalb von 30 Minuten ein Ergebnis liefert. Auf diese Weise können Wartezeiten auf Laborergebnisse eingespart, und gute Ausgangsbedingungen für einen möglichst schnellen Therapiebeginn geschaffen werden.

Abzuwarten bleibt auch, ob sich in Zukunft bei schweren bakteriellen Infektionen neue Therapieansätze mit Procalcitoninantiseren bieten. Da allerdings die Rolle des PCT in der Entzündungsantwort noch zu unbekannt ist, bleibt dies vorerst spekulativ. Es gibt jedoch Hinweise, daß PCT nicht nur als Marker sondern auch als Mediator fungiert. So konnte E. Nylen an Hamstern einen therapeutischen Effekt von PCT-Antikörper nachweisen [42].

5.7 PCT nach Organ- und Stammzelltransplantationen

Aufgrund der starken Immunsuppression sind Infektionen eine häufige Komplikation nach einer Organ- und Stammzelltransplantation. Klinisch ist es jedoch sehr schwierig eine akute Infektion von einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation zu unterscheiden, weil es noch keine diagnostischen Verfahren gibt, die am Beginn, oder bei Überlappung der Ereignisse verlässliche und schnelle Ergebnisse liefern. Da die Immunsuppressive Medikation bei einer Abstoßungsreaktion jedoch eine Verschlechterung der Infektion bewirkt und umgekehrt, ist hier eine besonders frühzeitige Differentialdiagnostik erforderlich, um eine adäquate Therapie einleiten zu können, die eine Zustandsverschlechterung bis hin zum Tode des Patienten verhindern kann [62, 63].

PCT hat die günstige Eigenschaft, bei Abstoßungsreaktionen nicht stimuliert zu werden [22, 62, 63].

Bei einem Patienten, der eine Graft versus Host Reaktion zeigte, blieb ein PCT-Anstieg aus.

In Studien mit Organtransplantationspatienten zeigte sich, daß PCT bei der Differenzierung zwischen Abstoßungsreaktion und bakteriellen Infektionen ein hilfreicher und wertvoller Parameter ist [22, 50, 62, 63].

Die Überwachung posttransplantierter Patienten zur Unterscheidung zwischen einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation und einer Infektion ist damit eine weitere Verwendungsmöglichkeit des PCT in der Transplantationsmedizin.

6 Zusammenfassung

In unserer Studie wurde bei 58 onkologisch erkrankten und behandelten Patienten in der klinischen Routine der neue Entzündungsparameter Procalcitonin bezüglich seiner Wertigkeit zur Differenzierung von Fieber unklarer Genese getestet. Von Interesse war außerdem, ob mit dessen Hilfe Einfluß auf Therapieentscheidungen bezüglich Antibiotikagaben genommen werden kann.

Die Erwartungen in diesen Parameter, die in vorangegangenen Arbeiten geweckt wurden, haben sich in unserer Studie nicht im vollen Umfang bestätigt.

Dies liegt insbesondere an den falschnegativen Ergebnissen, die bei *Staphylococcus epidermidis*-Infektionen auftraten. Ein weiterer Nachteil ist die geringe Sensitivität bei lokal begrenzten Infektionen, die gerade auch bei neutropenischen Patienten ebenfalls einer antibiotischen Therapie bedürften. Aus diesen beiden Gründen wäre ein Unterlassen einer antibiotischen Therapie bei einem Patienten mit möglichen Infektionszeichen, aber normalen PCT-Werten zu riskant. Klinische Gesichtspunkte sind weiterhin bei der Einschätzung von Fieber-Episoden unentbehrlich.

Andererseits hat sich gezeigt das PCT durchaus Vorteile gegenüber den bisher üblichen Entzündungsparametern besitzt.

So kann man bei einem erhöhten PCT mit größter Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, daß die Fieberursache auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen ist. Darüber hinaus ist anhand der Höhe der gemessenen Werte eine ungefähre Abschätzung über die Ausbreitung und Schwere der Infektion möglich. Ein Wert über 5 ng/ml weist zum Beispiel auf ein septisches Geschehen hin.

Wir konnten bei keinem unserer Patienten eine PCT-Erhöhung messen, die auf die Tumorerkrankung zurückzuführen gewesen wäre, während eine tumorbedingte CRP-Erhöhung nicht selten vorkommt.

Zusätzlich kann durch tägliche Bestimmung des PCT der Verlauf einer Infektion beurteilt, und das Ansprechen einer eingeleiteten Therapie schon nach kurzer Zeit bestätigt werden. Ein über mehrere Tage stagnierender oder steigender PCT-Wert

ist mit einer schlechten Prognose verbunden, während schnell und deutlich sinkende PCT-Werte ein Beherrschen der Infektion signalisieren.

Vorteilhaft ist auch, daß ein Meßverfahren zu Verfügung steht, welches innerhalb einer halben Stunde Ergebnisse liefert. Dadurch wird aufgrund der Eigenschaft des PCT, schon wenige Stunden nach Auftreten einer Infektion anzusteigen eine schnelle Entzündungsdiagnostik möglich.

In der Transplantationsmedizin einschließlich Stammzelltransplantation findet PCT neben der Klärung von unbekanntem Fieberursachen eine weitere Anwendungsmöglichkeit. Da bei Abstoßungsreaktionen PCT nicht stimuliert wird kann dieses bei Transplantationspatienten für die Differenzierung zwischen einer akuten Abstoßungsreaktion und dem Vorliegen einer schweren Infektion nützlich sein. Bei Stammzelltransplantationen droht außer einer Abstoßung auch eine Graft versus Host Reaktion (GvHD), welche durch Infektionen verstärkt werden kann und ihrerseits Infektionen Vorschub leistet. Die klinischen Symptome beider Komplikationen überlappen sich teilweise. Bei einem unserer Patienten, der eine GvHD zeigte, blieb bei hohem CRP ein Anstieg des PCT aus. Ob die Bestimmung beider Parameter einen Beitrag zur Differenzierung zwischen Infektion und GvHD leisten kann, müßte bei einer größeren Zahl von Patienten geprüft werden.

Es hat sich in dieser wie auch in anderen Studien gezeigt, daß sich durch Kombination des PCT mit anderen Entzündungsparametern die Sensitivität und Spezifität für das Erkennen einer Infektion steigern läßt. Dies liegt unter anderem an der unterschiedlichen Kinetik dieser Entzündungsparameter. Hierfür bieten sich zum Beispiel CRP, IL-6, IL-8 oder TNF α an.

Abschließend ist festzustellen, daß bislang große Studien unter klinischen Routinebedingungen fehlen, so daß bisherige Erkenntnisse nur auf zahlreichen kleineren Studien beruhen.

In unserer Studie zeigte sich jedoch, daß Procalcitonin als Ergänzung zu bisherigen Parametern durchaus als hilfreich und sinnvoll bei der Differenzierung von Fieber unklarer Genese auf einer pädiatrisch onkologischen Station erachtet werden kann.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Aminosäuresequenz von PCT	5
Abbildung 2 Procalcitonin und seine Spaltprodukte	6
Abbildung 3 PCT-Plasmakonzentrationen gesunder Probanden (n=7) nach Endotoxininjektion.....	9
Abbildung 4 Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentrationen von PCT, CRP, TNF α , IL-6, IL-10 nach operativem Trauma.....	10
Abbildung 5 Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Thromboxan B ₂ -Produktion humaner Lymphozyten durch Procalcitonin und humanes Calcitonin ex vivo ...	12
Abbildung 6 Schema zur Bestimmung des Procalcitonins mit Hilfe zweier Antikörper	17
Abbildung 7: Lokalisation der gefundenen Erreger	20
Abbildung 8 Verhältnis der PCT-Werte zu CRP-Werten	21
Abbildung 9 Boxplot der PCT-Werte für die Gruppen und A	23
Abbildung 10 Boxplot der CRP-Werte für die Gruppen B und A	23
Abbildung 11 Boxplot für die PCT-Maxima für die Gruppen C und D.....	26
Abbildung 12 Boxplot für die PCT-Maxima für die Gruppen E und F	26
Abbildung 13 Boxplot für die CRP-Maxima für die Gruppen C und D	26
Abbildung 14 Boxplot für die CRP-Maxima für die Gruppen E und F	26
Abbildung 15 Boxplot für die PCT-Maxima bei Unterscheidung zwischen Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Bakterien.....	27
Abbildung 16 Mittelwerte von PCT	28
Abbildung 17 Mittelwerte von CRP	30
Abbildung 18 Zusammenhang von Spezifität und Sensitivität der PCT-Maxima bei steigenden Entscheidungswerten.....	32
Abbildung 19 95%-Konfidenzintervalle für PCT und CRP bei 10 Patienten ohne Anzeichen einer klinischen Infektion, aber mit stark erhöhten CRP-Werten.....	34
Abbildung 20 Kinetik von PCT und CRP bei positiver Blutkultur mit Streptococcus mitis	35
Abbildung 21 Kinetik von PCT und CRP bei positiver Blutkultur mit Streptococcus mitis	35

Abbildung 22 Kinetik von PCT und CRP bei positiver Blutkultur mit <i>Klebsiella oxytocea</i>	35
Abbildung 23 Kinetik von PCT und CRP bei einer Tonsillitis	35
Abbildung 24 Kinetik von PCT und CRP bei positiver Blutkultur mit vergrünenden Streptokokken.....	36
Abbildung 25 Kinetik von PCT und CRP bei einer Graft versus Host Reaktion	36

8 Literaturverzeichnis

- [1] **Adema Gosse J.**, Baas Pieter D. *A novel Calcitonin-encoding mRNA is produced by alternative processing of calcitonin/calcitonin gene-related peptide-I pre-mRNA*
The Journal of biological chemistry 1992; 267 (11): 7943-7948
- [2] **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: 515-518
- [3] **Beaune C.**, Bienvenu F., Pondarre C., Monneret G., Bienvenu J., Souillet G. *Serum Procalcitonin rise is only slightly in two cases of disseminated aspergillosis*
Infection 1998; 26 (3): 168-169
- [4] **Becker K.L.**, Kathleen M.D., Monaghan G., Silva O.L. *Immunocytochemical Localization of calcitonin in kulchitsky cells of human lung*
Arch Pathol Lab Med 1980; 104: 196-198
- [5] **Bertsch T.**, Richter A., Hofheinz H., Böhm C., Hartel M., Aufenanger J. *Procalcitonin- a new marker for the acute-phase reaction in acute pancreatitis*
Langenbeck Arch Chir 1997; 382: 367-372
- [6] **Brunkhorst F.M.**, Heinz U., Forycki Z.F. *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis*
Intensive Care Med 1998; 24: 888-889
- [7] **Brunkhorst R.R.**, Eberhard O.K., Brunkhorst F.M. *Procalcitonin in der Differentialdiagnose der systemischen bakteriellen Infektion bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen und nach Nierentransplantation*
Intensivmedizin und Notfallmedizin 1997; 34 (6): 605 (Abstract)
- [8] **Carsin H.**, Assicot M., Feger F., Roy O., Pennacino I., Bever H.L., Ainaud P., Bohuon C. *Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF α and endotoxin levels early after thermal injury*
Burns 1997; 23 (3): 218-224
- [9] **Chiesa C.**, Panero A., Rossi N., Stegagno M., Giusti M.D., Osborn J.F., Pacifico L. *Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates*
Clinical Infectious Disease 1998; 26: 664-672
- [10] **Dandona P.**, Nix D., Wilson M.F., Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon C. *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*
J Clin Endocrinol Metab 1994; 79 (5): 1605-8
- [11] **Eberhard O.K.**, Haubitz M., Brunkhorst F.M., Kliem V., Koch K.M., Brunkhorst R. *Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus./systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection*
Arthritis and Rheumatism 1997; 40 (7): 1250-1256
- [12] **Eberhard O.K.**, Langefeld I., Kuse E.R., Brunkhorst F.M., Kliem V., Schlitt H.J., Pichlmayr R., Koch K.M., Brunkhorst R. *Procalcitonin in the early phase of renal transplantation - will it add to diagnostic accuracy?*
Clin Transplantation 1998; 12: 206-211

- [13] **Engel A.**, Steinbach G., Kern P., von Kern W. *Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8*
Scand J Infect Dis 1999; 31: 185-189
- [14] **Fleischhack G.**, Cipic D., Kambeck I., Gampolo D.N., Hasan C., Bode U. *Procalcitonin - a sensitive marker of severe infections in neutropenic patients*
3 rd International Symposium on Febrile Neutropenia, Dec 10-13, 1997; Brüssel Belgium (Abstract)
- [15] **Franz A.R.**, Kron M., Pohlandt F., Steinbach G. *Comparison of procalcitonin with interleukin-8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants*
Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 666-671
- [16] **Gendrel D.**, Assicot M., Raymond J., Moulin F., Francoual C., Badoual J., Bohuon C. *Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection*
J Pediatr 1996; 128 (4): 570-573
- [17] **Gendrel D.**, Raymond J., Guerin S., Moulin F., Ravilly S., Lefevre H., Palmer P., Bohuon C. *Procalcitonin in hospitalized children: comparison with IL-6, CRP and alpha-Interferon for diagnosis of bacterial or viral infections*
38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California September 24-27, 1998; D-114 (Abstract)
- [18] **Gerard Y.**, Hober D., Assicot M., Alfandari S., Ajana F., Bourez J.M., Chidiac C., Mouton Y., Bohuon C., Wattré P. *Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1*
Journal of Infection 1997; 35: 41-46
- [19] **Gillespie T.**, Masterton R.G. *Investigation of infection in the neutropenic patient with fever*
Journal of Hospital Infection 1998; 38: 77-91
- [20] **Gleiß J.**, Düpre H.J., Lewejohann J.C., Bruch H P. *Downregulation of Procalcitonin in mechanically ventilated patients*
Crit Care 1999; 3 (Suppl. 1): P91
- [21] **Gramm H.J.**, Dollinger P., Beier W. *Procalcitonin - ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis*
Chir Gastroenterol 1995; 11 (Suppl. 2): 51-54
- [22] **Hammer S.**, Meisner F., Dirschedl P., Höbel G., Fraunberger P., Meiser B., Reichardt B., Hammer C. *Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation*
Transplant Immunology 1998; 6: 235-241
- [23] **von Heimburg D.**, Khorram R., Stieghorst W., Bahm J., von Saldern S. *Procalcitonin (PCT) als diagnostischer und prognostischer Parameter im Krankheitsverlauf des Schwerebrandverletzten*
Hanchir Mikrochir Plast Chir 1996; 28: (Abstract)
- [24] **Hensel M.**, Volk T., Döcke W.D., Kern F., Tschirna D., Egerer K., Konertz W., Kox W.J. *Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass*
Anaesthesiology 1998; 89 (1): 93-104
- [25] **Hollenstein U.**, Looareesuwan S., Aichelburg A., Thalhammer F., Stoiser B., Amradee S., Chullawichit S., Menyawi I.E., Burgmann H. *Serum procalcitonin levels in severe plasmodium falciparum malaria*
Am J Trop Med Hyg 1998; 59 (6): 860-863
- [26] **Huber W.**, Schweigart U., Bottermann P. *Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients*

- Infection 1997; 25 (6): 377-378
- [27] **Kämmerer W.** *Procalcitonin - Ein neuer prognostischer Infektionsparameter bei septischen Infektionen*
Krankenhauspharmazie 1997; 18 (1): 11-15
- [28] **Katz J.A.**, Mustafa M.M., Bash R.O., Cash J.V., Buchanan G.R. *Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer*
Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 708-12
- [29] **Karzai W.**, Oberhoffer M., Meier-Hellmann A., Reinhart K. *Procalcitonin- a new indicator of the systemic response to severe infections*
Infection 1997; 25 (6): 329-334
- [30] **Kunz D.**, Pross M., König W., Lippert H., Manger T. *Diagnostic relevance of procalcitonin, IL 6 and cellular immune status in the early phase after liver transplantation*
Transplantation Proceedings 1998; 30: 2398-2399
- [31] **Lestin F.**, Lestin H.G., Burstein C., Anders O., Freund M. *Provisional experience with procalcitonin, C-reactive protein, neopterin, selected cytokines, and hemostatic parameters in patients with malignant hematological diseases and febrile neutropenia induced by cytostatic treatment*
Clin Lab 1998; 44: 451-461
- [32] **Manian F.A.** *A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia*
Clinical Infectious Diseases 1995; 21: 114-121
- [33] **Meisner M.**, Tschakowsky K., Schnabel S., Schmidt J., Katalinic A., Schüttler J. *Procalcitonin - influence of temperature, storage, anticoagulation, and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations*
Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35 (8): 597-601
- [34] **Meisner M.** *Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Meßgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation*
J Lab Med 1999; 23 (5): 263-272
- [35] **Meisner M.** *PCT, Procalcitonin- Ein neuer Parameter für schwere Infektionen und Sepsis Biochemische und klinische Aspekte.*
Brahms Diagnostica, ISBN: 3-00-000804-7
- [36] **Meisner M.**, Tschakowsky K., Hutzler A., Schick C., Schüttler J. *Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery*
Intensive Care Med 1998; 24: 680-684
- [37] **Mimoz O.**, Benoist J.F., Edouard A.R., Assicot M., Bohuon C., Samii K. *Procalcitonin and c-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrom*
Intensive Care Med 1998; 24: 185-188
- [38] **Monneret G.**, Doche C., Durant D.V., Lepape A., Bienvenu J. *Procalcitonin as a specific marker of bacterial infection in adults*
Clin Chem Lab Med 1998; 36 (1): 67-68
- [39] **Nawas B.A.**, Shah P.M. *Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis*
Infection 1996; 24 (6): 434-436
- [40] **Nawas B.A.**, Shah P.M. *Procalcitonin in acute malaria*
Eur J Med Res 1997; 2: 206-208
- [41] **Nylen E.S.**, Arifi A.A. , Becker K.L., Snider R.H., Alzeer A. *Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin*

- Crit Care Med 1997; 25 (8): 1362-1365
- [42] **Nylen E.S.**, Whang K.T., Snider R.H., Steinwald P.M., White J.C., Becker K.L. *Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis*
Crit Care Med 1998; 26 (6): 1001-1006
- [43] **Nylen E.S.**, O'Neill W., Jordan M.H., Snider R.H., Moore C.F., Lewis M., Silva O.L., Becker K.L. *Serum procalcitonin*
Horm metab Res 1992; 24: 439-42
- [44] **Oberhoffer M.**, Stonans I., Russwurm S., Stonane E., Vogelsang H., Junker U., Jäger L., Reinhart K. *Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro*
J Lab Clin Med 1999; 134 (1): 49-55
- [45] **Oberhoffer M.**, Vogelsang H., Rußwurm S., Hartung T., Reinhart K. *Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis*
Clin Chem Lab Med 1999; 37 (3): 363-368
- [46] **Oberhoffer M.**, Vogelsang H., Jäger L., Reinhart K. *Katacalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content*
J Crit Care 1999; 14 (1) : 29-33
- [47] **Oczenski W.**, Fitzgerald R.D., Schwarz S. *Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period*
Eur J Anaesthesiol 1998; 15: 202-209
- [48] **Pahlke K.**, Oberhoffer M., Karzai W., Meier-Hellmann A., Reinhart K. *Procalcitonin - Eigenschaften eines neuen Parameters bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis*
Intensivmed 1997; 34: 381-387
- [49] **Pilz G.**, Kreuzer E., Appel R., Werdan K. *Procalcitonin (PCT) serum levels in the early postoperative of cardiac surgical patients at high risk for sepsis*
Crit Care 1998; 3 (Suppl 1): 45
- [50] **Pross M.**, Manger T., Weiss G., Lippert H., König W., Kunz D. *Die diagnostische Wertigkeit von Procalcitonin und IL-6 in Kombination mit den zellulären Immunstatus für das therapeutische Management nach Lebertransplantation*
Transplantationsmedizin 1998; 10: 195-200
- [51] **Reith H.B.**, Mittelkötter U., Debus E.S., Küssner C., Thiede A. *Procalcitonin in early detection of postoperative complications*
Dig Surg 1998; 15: 260-265
- [52] **Reith H.B.**, Lehmkuhl P., Beier W., Högy B. *Procalcitonin - ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis*
Chir Gastroenterol 1995; 11 (Suppl. 2): 47-50
- [53] **Riikonen P.**, Saarinen U.M., Teppo A.M., Metsärinne K., Fyhrquist F., Jalanko H. *Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia*
The journal of Infectious Diseases 1992; 166: 432-436
- [54] **Rothenburger M.**, Markewitz A., Lenz T., Kaulbach H.G., Mahrohl K., Kuhlmann W.D., Weinhold C. *Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein*
Clin Chem Lab Med 1999; 37 (3): 275-279
- [55] **Ruokonen E.**, Nousiainen T., Pulkki K., Takala J. *Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever*

- Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 283-285
- [56] **Sachse C.**, Dressler F., Henkel E. *Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection*
Clinical Chemistry 1998; 44 (6): 1343-1344
- [57] **Schröder J.**, Staubach K.H., Zabel P., Stüber F., Kremer B. *Procalcitonin as a marker of severity in septic shock*
Arch Surg 1999; 384: 33-38
- [58] **Schwenger V.**, Sis J., Breitbart A., Andrassy K. *CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin*
Infection 1998; 26 (5): 274-276
- [59] **Silomon M.**, Bach F., Ecker D., Graeter T., Grundmann U., Larsen R. *Procalcitonin nach extrakorporaler Zirkulation - Synthese im Hepatosplanchnikusgebiet ?*
Anaesthesist 1999; 48: 395-398
- [60] **Smith M.D.**, Suputtamongkol Y., Chaowagul W., Assicot M., Bohuon C., Petitjean S., White N.J. *Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis*
Clin Infect Dis 1995; 20: 641-650
- [61] **Snider R.H.**, Nylen E.S., Becker K.L. *Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization*
J Invest Med 1997; 45 (9): 552-560
- [62] **Stahler M.**, Hammer C., Meiser B., Fürst H., Reichart B., Schildberg F.W. *Differentialdiagnostik der akuten Abstoßungsreaktion und Infektion mittels Procalcitonin und Zytokinen*
Langenbecks Arch Chir I 1997 (Forumband 1997): 205-209
- [63] **Stahler M.**, Überfuhr P., Reichart B., Hammer C. *Differentialdiagnostik der Abstoßungsreaktion und Infektion bei herztransplantierten Patienten: neue wege mit Zytokinen und Procalcitonin als Marker*
Transplantationsmedizin 1997; 9: 44-50
- [64] **Stroehmann A.**, Cowell L.G., Hiepe F., Krause A. *Zum Stellenwert von Procalcitonin in der rheumatologischen Diagnostik*
Med Klinik 1998; 93: 185 Abstract- Band 1
- [65] **Ugarte H.**, Silva E., Mercan D., Mendonca A.D., Vincent J.L. *Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit*
Crit Care Med 1999; 27 (2): 498-504
- [66] **Zintl F.**, Sauer M., Fuchs D., Hermann J., Reinhart K. *High serum Procalcitonin (PCT) concentrations in children and adults after hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) - an indicator for poor prognosis in severe infection*
Blood 1996; 88 (Suppl. 1): 266b (Abstract)