

Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Meßgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation

Procalcitonin: Experience with a New Diagnostic Tool for Bacterial Infection and Systemic Inflammation

M. Meisner^{1,2}

Zusammenfassung: Seit seiner ersten Beschreibung als bakteriell-inflammatorisch induziertes Protein im Jahre 1993 findet die Bestimmung von Procalcitonin (PCT) zunehmend Eingang in die intensivmedizinische und infektiologische Diagnostik. PCT wird insbesondere bei bakteriellen Infektionen induziert, wenn diese durch eine systemische Inflammation (Sepsis) kompliziert werden. Somit gibt die Bestimmung von PCT im Plasma oder Serum eine wichtige Hilfestellung bei der Beurteilung systemischer Komplikationen bakterieller Erkrankungen und bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von bakteriell und nicht-bakteriell verursachten entzündlichen Erkrankungen. Der Verlauf und Schweregrad einer septischen Erkrankung wird durch PCT besser als durch herkömmliche Meßgrößen angezeigt. Die hervorragenden prognostischen Eigenschaften von PCT lassen sich für diagnostische und therapeutische Entscheidungen insbesondere in der Intensivmedizin nutzen.

Schlüsselwörter: Procalcitonin/Blut; Bakterielle Infektionen/Diagnostik; Sepsis-Syndrom/Blut; Sensitivität und Spezifität.

Abstract: In 1993, procalcitonin (PCT) was described for the first time as an inflammatory-induced plasma protein. Since that time determinations of PCT are increasingly used for diagnostic purposes in the fields of intensive care and infectious diseases. PCT is induced by severe bacterial infections, when complicated by systemic inflammation (sepsis). It supports the differential diagnosis of bacterial and non-bacterial infections and can be used for the early diagnosis and the follow-up of sepsis and systemic inflammation. The course and severity of the disease is monitored more closely by PCT than conventional markers of inflammation. While the biological function and the origin of PCT is not yet known, the present clinical experience

defines PCT as an important diagnostic tool with excellent prognostic properties and clear impact on diagnostic and therapeutic decisions.

Keywords: Procalcitonin/blood; Bacterial Infections/diagnosis; Sepsis Syndrome/blood; Sensitivity and Specificity.

Zahlreiche Mediatoren der inflammatorischen Aktivierung des Immunsystems wurden in den letzten Jahrzehnten erforscht und auf ihre Eignung für die klinische Diagnostik untersucht. Die überwiegende Zahl dieser Meßgrößen konnte sich jedoch in der Praxis nicht etablieren. Ursache hierfür waren in den meisten Fällen eine unklare Interpretation und die geringe diagnostische Relevanz der gewonnenen Meßwerte. Dazu kommen weitere Nachteile wie fehlende Probenstabilität, aufwendige Bestimmungsmethoden oder funktionelle Abhängigkeiten (beispielsweise von der Nierenfunktion) sowie Fluktuationen der Konzentrationen in der entnommenen Blutprobe.

Procalcitonin (PCT) ist eine neue infektionsspezifische Meßgröße, die in der Lage ist, diagnostische Informationen zu liefern, die von anderen Meßgrößen nicht geboten werden können (Tabelle 1, 2). Dies betrifft insbesondere die starke Reaktion von PCT auf bakterielle Infektionen, wenn eine systemische Inflammation auftritt („Sepsis“). Zusätzlich erleichtert die große Stabilität von PCT und seine hervorragend für klinische Fragestellungen geeignete Plasma-Halbwertszeit von 18 - 24 Stunden eine einfache Anwendung in der Routinediagnostik. Mit PCT ist es im Gegensatz zu Zytokinen möglich, Plasmakonzentrationen ohne spezielle Stabilisierung der Blutproben im Rahmen der täglichen Laborroutine bestimmen zu lassen. Diagnostisch ist PCT dazu geeignet, bakterielle Infektionen von nicht-bakteriellen Infektionen oder Entzündungen abzugrenzen. Gleichwohl ist PCT keine spezifisch bakteriell-induzierte Meßgröße, da es auch bei nicht-bakteriellen Ursachen (Polytrauma, Verbrennungen) vermehrt produziert wird. Im Zentrum der klinischen Diagnostik mittels PCT steht dennoch der Nachweis und die Verlaufskontrolle schwerer bakterieller Infektionen und von Sepsis, da die bakteriell oder Endotoxin-vermittelte Induktion den stärksten Stimulus der PCT-Produktion darstellt.

Nach einem Vortrag auf dem Kongreß für Laboratoriumsmedizin 1998, gehalten am 16. November 1998 in Düsseldorf

¹Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

²Korrespondenzadresse: Dr. med. Michael Meisner, Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Bachstr. 18, D-07743 Jena. Fax: +49-3641-440263. E-mail: meisner@anae1.med.uni-jena.de

Eingegangen am 5. März 1999

Im folgenden seien zunächst die biochemischen und methodischen Grundlagen der PCT-Bestimmung vorgestellt, bevor spezielle Indikationen und Einsatzbereiche dieser neuen diagnostischen Meßgröße erläutert werden.

Biochemie und Pathobiochemie

PCT ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Protein [1]. Als Prohormon und Vorstufe der Synthese des Hormons Calcitonin wird PCT bei Gesunden nur in äußerst geringen Mengen an das Plasma abgegeben (Pikogramm/ml-Bereich) (Abb. 1) [2]. Dagegen ist PCT bei schweren Infektionen in hohen Konzentrationen im Plasma nachweisbar, ohne daß die Calcitoninwerte ansteigen. Die Halbwertszeit von PCT beträgt 18 - 24 Stunden [3-5], im Gegensatz zu Calcitonin, das eine Halbwertszeit in der Größenordnung von Minuten aufweist [6]. Neben PCT sind auch proteolytische Spaltprodukte des Prohormons bei Infektionen im Plasma nachweisbar [7].

Herkunft, Induktion und biologische Funktion von PCT sind bisher nur teilweise bekannt. Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen, daß bakterielle Endotoxine zu einer starken Produktion von PCT führen [3, 4]. Die PCT-Werte steigen 2 bis 3 Stunden nach Endotoxinexposition an, der maximale Anstieg erfolgt 6 bis 8 Stunden nach Stimulation. PCT tritt daher erst nach der Induktion proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-6, IL-8) im Plasma auf, jedoch deutlich vor CRP, welches erst zu einem späteren Zeitpunkt (6 - 12 h) reagiert (Abb. 2). Es besteht dabei eine gewisse Korrelation der Plasmaspiegel von PCT, TNF- α und IL-6 [8].

In humanen Monozyten konnte eine stimulierbare Synthese von PCT-mRNA sowohl nach Endotoxin-Exposition, als auch infolge proinflammatorischer Mediatoren nachgewiesen werden [9]. Das Ausmaß der experimentell *ex vivo* beobachteten Proteinsynthese erklärt jedoch nicht die klinisch bekannte PCT-Produktion nach akuten bakteriellen Infektionen. Somit ist die Herkunft von inflammatorisch induzierten PCT weiterhin unklar. Auch *in vitro* stellen bakterielle Endotoxine den stärksten Stimulus dar.

Eine biologische Wirkung von PCT konnte bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen am Hamster zeigen PCT als potentiellen Letalfaktor im Endotoxinschock [10]. Möglicherweise bewirkt PCT auch eine gewisse Modulation proinflammatorischer Zytokine [11].

Nicht standardisierte Abkürzungen: ACCP, American College of Chest Physicians; ARDS, acute respiratory distress syndrome; CMV, cytomegalovirus; CRP, C-reaktives Protein; FUO, fever of unknown origin; HIV, human immunodeficiency virus; IL, Interleukin; PCT, Procalcitonin; POC, point-of-care; RLU, relative light unit; SCCM, Society of Critical Care Medicine; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; TNF, Tumornekrosefaktor.

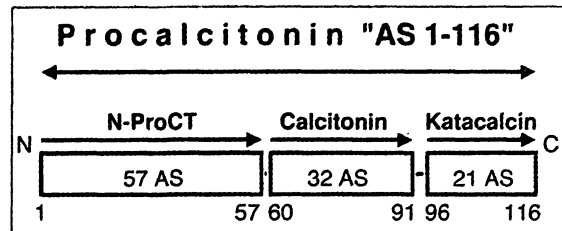


Abbildung 1 Procalcitonin (PCT) und proteolytische Spaltprodukte. AS, Aminosäuren

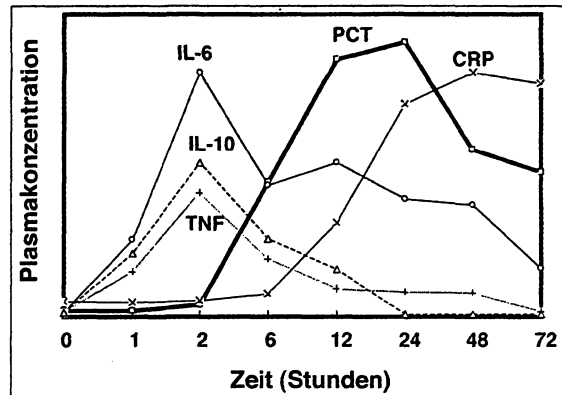


Abbildung 2 Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentrationen von Procalcitonin (PCT), C-reaktivem Protein (CRP) und Zytokinen (TNF- α , Interleukin-6, Interleukin-10) nach operativem Trauma. Schematische Darstellung (A. Heide, K. Pahlke, M. Meisner, Jena)

Methodik der PCT-Bestimmung

Geeignete Proben

PCT kann in Serum oder Plasma bestimmt werden. Eine Bestimmung aus Vollblut oder anderen Körperflüssigkeiten ist für die standardisierte Meßmethode nicht vorgesehen und erscheint auch nicht sinnvoll, da keine kompartimentspezifische Sekretion erfolgt. Die Antikoagulation und die Verwendung von arteriellem oder venösem Blut hat nur einen geringen Einfluß (<10%) auf die Höhe der gemessenen PCT-Werte. Dennoch sollte im Sinne einer Konstanz der Meßbedingungen die Abnahme und Antikoagulation innerhalb einer Klinik standardisiert erfolgen. Wir empfehlen die Messung in EDTA-Plasma, eine venöse Entnahme der Proben und die Lagerung bei Raumtemperatur, sofern die Bestimmung innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme erfolgt [12].

Lagerung

PCT ist auch bei Raumtemperatur weitgehend stabil. Der Abbau im Plasma beträgt bei Raumtemperatur innerhalb der ersten 3 Stunden nach Entnahme etwa 2%

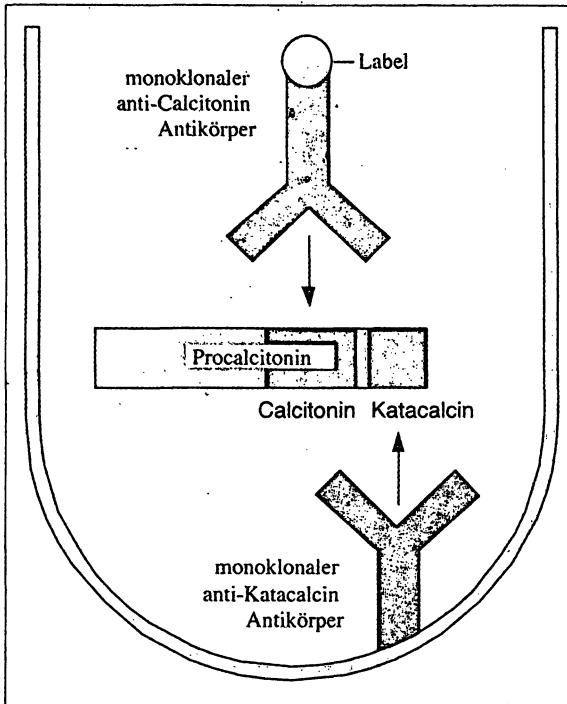


Abbildung 3 Immunoluminometrischer Assay zur Bestimmung von Procalcitonin. Die am Akridinium-gekoppelten Zweitantikörper (monoklonaler anti-Calcitonin-Antikörper) entstehende Lichtreaktion ist proportional der Procalcitonin-Konzentration in der Probe

und verringert sich in den nachfolgenden Stunden auf etwa 0,2% pro Stunde. Unter Kühlung (0-4 °C) ist der Abbau deutlich geringer (etwa 6% in 24 h). Erfolgt die

Analyse der entnommenen Blutproben innerhalb von etwa 4 h nach Abnahme, ist eine Kühlkette nicht erforderlich. Bei längerem Transport (>4 h) oder Lagerung (>12 h) des Untersuchungsmaterials ist dagegen eine Kühlung bzw. ein Einfrieren der Plasma- bzw. Serumproben zu empfehlen. Die Lagerung kann bei -20 °C erfolgen, das Protein bleibt auch bei wiederholtem Auftauen stabil [12].

Meßverfahren

Das Testverfahren ist ein immuno-luminometrischer Assay nach dem Sandwich-Prinzip und basiert auf zwei monoklonalen Antikörpern, die an verschiedene Epitope binden. Der erste monoklonale Antikörper ist am Meßröhrchen fixiert und bindet an die C-terminale Katalcalzin-Sequenz von PCT. Der Akridinium-markierte monoklonale Zweitantikörper (Tracer) bindet an die mittregionale Calcitonin-Sequenz (Abb. 3). Durch die nachfolgende Zugabe von Wasserstoffperoxid wird eine Lichtemission induziert. Die Lichtemission, gemessen in RLU („relative light unit“), ist somit der PCT-Konzentration der Probe direkt proportional und wird anhand einer mitgeführten Standardreihe in die entsprechenden Proteinkonzentrationen (ng/ml) umgerechnet. Kommerziell wird der Test von B.R.A.H.M.S.-Diagnostica GmbH, Berlin, als kompletter LUMitest PCT-Testkit angeboten [13]. Die Bestimmung erfolgt manuell oder automatisch (Stratec SL 300) und dauert bei einer Inkubationszeit von 2 Stunden (Raumtemperatur, Dunkelheit) insgesamt etwa 3 Stunden. Zur Bestimmung sind 20 µl Serum oder Plasma je Probe erforderlich, das Meßverfahren ist somit auch für die Pädiatrie geeignet.

Die Messung erfolgt mit Hilfe eines Luminometers, das coated tubes der Größe 12 x 75 mm aufnehmen

Tabelle 1 Vorteile von Procalcitonin

- Stabiler Marker: Kühlkette nicht erforderlich
- Medikamente ohne Einfluß auf das Meßverfahren
Cave: Anti-Lymphozyten-Globulin und OKT-3 Antikörper führen zu vermehrter PCT-Bildung
- Tägliche Bestimmung zur Verlaufskontrolle ausreichend
- Werte unabhängig von tageszeitlichen Schwankungen
- Induktion in der Regel nur bei bakteriellen Infektionen mit systemischer Inflammation
- In den meisten Fällen bei lokal begrenzten Infektionen kein Anstieg
- Differenzierung von unkomplizierten und schweren Formen einer Sepsis besser als durch andere Entzündungsmarker
- Dynamik auch bei schweren Erkrankungsformen erhalten
- Fehlende Induktion bei Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßung, viralen Erkrankungen und nach kleineren invasiven Eingriffen und Operationen
- Downregulation im Gegensatz zu Zytokinen nur in wenigen Fällen bei protrahierten Erkrankungsverlauf
- Hervorragender Parameter zur Therapiekontrolle und Prognose:
Fallende Werte mit einer guten Prognose und erfolgreicher Fokuselimination korreliert
Steigende oder erhöhte Werte sind Zeichen einer schlechten Prognose (Letalverlauf) und fortbestehender Inflammation und Infektion

Tabelle 2 Eigenschaften anderer Entzündungsmarker

Zytokine (IL-6, IL-8, TNF- α)	C-reaktives Protein (CRP)
Instabil: Kühlkette erforderlich Verschiedene Meßverfahren, diffizile Methodik	Im Plasma stabil
Teils erhebliche Tagesschwankungen Geringe Korrelation zum klinischen Verlauf	Verzögerte Induktion (6-12h), langsame Abklingquote (Tage)
Hohe Sensitivität bei geringer Spezifität Keine ausreichende Differenzierung von einfachen und komplizierten Formen systemischer Inflammation (SIRS, Sepsis, septischer Schock)	Hohe Sensitivität bei geringer Spezifität für die Diagnose von Infektionen. Rasche Übersteuerung der Werte bei schweren Infektionen
Starke Induktion auch posttraumatisch, bei Transplantatabstoßung, Autoimmunerkrankungen und viralen Erkrankungen	Die Induktion erfolgt auch ohne Infektion, z.B. posttraumatisch, postoperativ, durch nicht-bakterielle entzündliche Erkrankungen

Tabelle 3 Referenzbereich von PCT und klinische Bewertung von PCT-Befunden bei entzündlichen und erregerassoziierten Erkrankungen [13]

Gruppe	PCT (ng/ml)
Gesunde	< 0,5
Bakterielle Lokalinfectionen (leicht bis mittelschwer), virale Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Chronisch entzündliche Prozesse	< 0,5
SIRS, Verbrennungen, Polytrauma*, postoperativ*	0,5 -2 (* in Einzelfällen über 5 ng/ml (Risikopatienten) [27, 29, 31])
Schwere bakterielle Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen	> 2 (häufig 10 - 100)
Früh- und Neugeborene	altersspezifischer Referenzbereich im Alter von 0-3 Tagen [15]

kann und über die Möglichkeiten der Doppelinjektion verfügt. Zur Bestimmung sind Luminometer der Firma Berthold (AutoCliniLumat LB 952), der Firma Stratec (z.B. SL 300) oder baugleiche Geräte (z.B. Berilux Analyser, DADE-Behring) geeignet.

Wenn eine Konstanz der Meßbedingungen, insbesondere der Inkubationstemperatur und -dauer gegeben ist, kann nach ausreichender Einarbeitung die Messung aufgrund der hohen Stabilität des Assays als Einfachbestimmung erfolgen. Weiterhin wird vom Hersteller mit jedem Kit eine „Mastercurve“ mitgeliefert, so daß anstelle einer Standardreihe die Berechnung der Werte mittels zweier Kalibratoren erfolgen kann. Dabei ist zu beachten, daß für jedes Kit neue Kalibrierungsdaten einzugeben sind, die mitgeliefert werden. Dieses Meßverfahren ist der Messung anhand einer gespeicherten Standardkurve vorzuziehen.

Die Bestimmung kann im Rahmen der üblichen Routine-Laboruntersuchungen erfolgen. Zur Verlaufsbeurteilung ist eine einmalige Bestimmung pro Tag ausreichend. Falls andere Körperflüssigkeiten als

Serum oder Plasma analysiert werden sollen, ist mit einer Wiederfindungs-Bestimmungsmethode zu arbeiten. Dies ist nur zu Forschungszwecken vorgesehen. Ein automatisiertes Meßverfahren und ein semiquantitativer Bedside-Test („POC“) zur PCT-Bestimmung sind in Entwicklung.

Testcharakteristika

Die Nachweisgrenze des Assays liegt bei 0,1 ng/ml, der Bereich für quantitative Bestimmungen umfaßt 0,3 - 500 ng/ml. Bei höheren Werten muß aufgrund eines sogenannten „High-Dose-Hook-Effekts“ eine Verdünnung der Probe (mit kiteigenem Nullserum) in den Gültigkeitsbereich der Eichkurve erfolgen. Die Variationskoeffizienten der Inter- und Intraassay-Präzision sind konzentrationsabhängig und betragen bei Konzentrationen unter 0,3 ng/ml 20%, bei PCT-Werten von 1 - 2 ng/ml etwa 7 - 8% und bei PCT-Werten über 2 ng/ml 5%.

Referenzbereiche und zu erwartende Werte

Die Referenzbereiche von PCT sind in Tabelle 3 dargestellt. In der Regel gilt jeder Wert über 0,5 ng/ml als erhöht. Bei Patienten mit Vorerkrankungen oder intensivmedizinisch behandelten Patienten können jedoch durch eine unspezifische Induktion Werte im Bereich von 1 - 2 ng/ml auftreten, ohne daß eine bakterielle Infektion zugrunde liegen muß. Plasmaspiegel, die über diesen Bereich hinaus gehen, sind - abgesehen von wenigen Ausnahmen - als pathologisch einzuordnen. PCT-Konzentrationen über 2 ng/ml sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine schwere bakterielle Infektion. PCT-Konzentrationen über 10 ng/ml sind fast ausnahmslos das Zeichen einer Sepsis.

Patienten mit *lokal begrenzten Infektionen* weisen keine oder nur gering erhöhte PCT-Werte auf [14, 15]. Nur in Ausnahmefällen werden bei Lokalinfektionen Plasmaspiegel von über 2 ng/ml erreicht, während Zytokine, Leukozyten, und akute-Phase-Proteine deutlich erhöht sein können. Auch bei Fieber unbekannter Ursache (FUO) war kein PCT-Anstieg nachzuweisen, wenn Fokussuche und mikrobiologische Diagnostik im Verlauf negativ blieben [16-18].

Virale Infektionen induzieren kein PCT. Bei akuter Hepatitis B, CMV-Infektionen und anderen viralen Erkrankungen, aber auch im fortgeschrittenen Stadium einer HIV-Infektion, wurden keine erhöhten Werte festgestellt, oder Konzentrationen, die nur knapp über dem Referenzbereich lagen [17, 19, 20]. Im Gegensatz zu PCT kommt es bei Zytokinen, CRP und Neopterin bei viralen Erkrankungen zu einem Anstieg der Plasmaspiegel, so daß diese Meßgrößen für die Differentialdiagnostik bei viralen Erkrankungen weniger geeignet sind.

Systemische Pilzinfektionen (Candidiasis, Aspergillose) führen vielfach zu erhöhten PCT-Werten [21-24]. Der Anstieg der Plasmaspiegel ist jedoch geringer als bei vergleichbaren bakteriellen Infektionen; vereinzelt wurden Berichte über das Ausbleiben einer PCT-Induktion veröffentlicht [25, 26]. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, daß bei Patienten mit systemischen Pilzinfektionen die Infektion in Folge eines Multiorganversagens oder Immunsuppression auftritt, so daß eine Überlagerung mit bakteriellen Sekundärinfektionen und Endotoxinämie möglich ist. Die Interpretation von PCT-Konzentrationen bei systemischen Pilzinfektionen sollte daher zurückhaltend erfolgen.

Induktion von PCT ohne Infektion: Nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen kann postoperativ eine geringe Induktion von PCT auftreten [27, 28]. In seltenen Fällen werden dabei Werte über 2 bis über 5 ng/ml erreicht. Neuere Untersuchungen zeigen, daß postoperativ erhöhte Werte in vielen Fällen spätere Komplikationen, beispielsweise respiratorische Komplikationen oder eine Anastomoseninsuffizienz, anzeigen [28-31]. Dennoch wird nach verschiedenen Operationen zunächst eine geringe Induktion von PCT beob-

achtet, ohne daß zu diesem Zeitpunkt eine bakterielle Infektion oder Sepsis vorliegen muß [27].

Bei polytraumatisierten Patienten kann bei schwerem abdominellen- oder Thoraxtrauma eine frühe Induktion von PCT beobachtet werden, welche möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Multiorganversagen, insbesondere Lungenversagen, korreliert ist. Auch nach Verbrennungen kommt es zur Induktion von PCT, die ebenfalls in gewissem Umfang mit dem Schweregrad des Gewebetraumas korreliert [32, 33].

Indikationen zur PCT-Bestimmung

Aufgrund der zuvor dargestellten Eigenschaften von PCT und seiner Unterschiede gegenüber bekannten inflammatorischen Markern ist eine vielfältige diagnostische Anwendung möglich. Die Indikationen zur PCT-Bestimmung beruhen im wesentlichen auf der Beobachtung, daß PCT durch schwere bakterielle Infektionen und Sepsis induziert wird, wogegen bei lokalen Infektionen, viralen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder anderen entzündlichen Prozessen nicht-infektiöser Genese eine signifikante PCT-Synthese ausbleibt. Die angegebenen Indikationen wurden in klinischen Studien evaluiert. Die Bestimmung von PCT sollte immer als Verlaufsbestimmung erfolgen, da der Verlauf und die Kinetik der Plasmaspiegel eine wichtige Entscheidungshilfe für Prognose und Therapie darstellen (siehe auch Tabelle 2). Bei der Interpretation von Einzelwerten fehlen wichtige Informationen zur Dynamik des entzündlichen Geschehens. So kann beispielsweise ein erhöhter Wert von 10 ng/ml als Hinweis auf eine richtige Therapie und günstige Prognose gelten, sofern deutlich höhere Werte vorangegangen sind. Tritt dagegen im Laufe einer Erkrankung dieser Wert erstmals oder wiederholt auf, sollten Therapie und weitere Diagnostik sehr genau geprüft werden. Zweifellos ist dieser Wert das Zeichen einer schweren Sepsis.

Diagnose von Infektionen mit systemischer Inflammation

Die wohl häufigste Indikation zur Bestimmung von PCT ist die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Sepsis. Unter Sepsis ist hier die Komplikation einer bakteriellen Infektion durch Zeichen der systemischen Inflammation („SIRS“) zu verstehen, wie sie in den ACCP/SCCM-Kriterien von 1992 definiert wurde [34]. Im europäischen Sprachgebrauch versteht man dagegen unter dem Begriff „Sepsis“ im allgemeinen schwere Formen einer Sepsis, die gemäß den ACCP/SCCM-Kriterien als „severe sepsis“ („schwere Sepsis“) oder „septic shock“ („septischer Schock“) bezeichnet werden. Diese sind durch Organdysfunktion

Tabelle 4 Indikationen zur Bestimmung von PCT

Diagnose von Infektionen mit systemischer Inflammation
- Früherkennung systemischer Komplikationen von bakteriellen Infektionen (Frühdiaagnose der Sepsis)
Differentialdiagnose bakterieller und nicht-bakterieller entzündlicher Erkrankungen
- virale vs. bakterielle Infektionen
- Transplantatabstoßung vs. Infektion
- Exazerbation von Autoimmunerkrankung vs. Infektion
Prognostische Beurteilung, Verlaufs- und Therapiekontrolle systemisch-infektiöser Erkrankungen
- Verlauf und Prognose der Peritonitis
- Verlaufskontrolle und prognostische Beurteilung bei Sepsis und Multiorganversagen
- Beurteilung operativer Herdsanierung bei Infektionen
- Einleitung und Kontrolle einer kalkulierten Antibiotikatherapie
Überwachung und Monitoring von Sepsis-gefährdeten Patienten:
- postoperatives Monitoring
- nach Polytrauma
- immunsupprimierte Patienten
- intensivpflichtige Patienten

bzw. Schocksymptomatik gekennzeichnet. PCT ist im Gegensatz zu anderen Meßgrößen mit hoher Differenzierungswahrscheinlichkeit in der Lage, die Komplikation einer Infektion durch systemische Inflammation mit beginnender organischer oder metabolischer Manifestationen („severe sepsis, septic shock“) zu erkennen (Abb. 4). Bleibt bei einer Infektion eine systemische Inflammation aus und ist die Infektion daher lokal begrenzt (z.B. isolierte Pneumonie), wird in allgemeinen kein oder nur wenig PCT induziert [14, 35].

Differentialdiagnose unklarer entzündlicher und fieberhafter Erkrankungen

Die Differentialdiagnose von bakteriellen und nicht-bakteriellen Erkrankungen mittels PCT beruht auf der starken Induktion von PCT bei einer systemischen Reaktion des Immunsystems auf Infektionen durch bakterielle Erreger. Bei viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen und akuter Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation erfolgt keine nennenswerte Produktion von PCT.

Speziell wurde über Erfahrungen mit PCT bei der Klärung der Differentialdiagnose folgender Erkrankungen berichtet:

- Infizierte und sterile Nekrosen bei Pankreatitis
- bakterielle oder virale Meningitis bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern
- bakterielle oder nichtinfektiöse Ätiologie des ARDS
- Differenzierung von infektiös-mikrobiell bedingtem Fieber gegenüber anderen Ursachen des Fiebers, z.B. bei immunsupprimierten Patienten

Pankreatitis

Eine sichere Unterscheidung von infizierten von sterilen Pankreasnekrosen ist bisher nur durch eine Feinnadelpunktion möglich. Durch PCT (cutoff 1,8 ng/ml) ist nach den Untersuchungen von Rau et al. [36] im Gegensatz zu anderen inflammatorischen Meßgrößen (CRP, IL-6, IL-8) die Diagnose infizierter Nekrosen

mit 94%-iger Sensitivität und 91%-iger Spezifität möglich. Auch prognostisch konnte PCT im Gegensatz zu CRP nach erfolgreicher operativer Nekrosektomie durch raschen Rückgang seiner Plasmakonzentrationen den günstigen Verlauf frühzeitig dokumentieren, während bei letalem Verlauf die Plasmaspiegel bei hohen Werten persistierten.

Bei der akuten Pankreatitis kann nach den Untersuchungen von Brunkhorst et al. [37, 38] eine biliäre Genese ($PCT\ 61 \pm 13\ ng/ml$), von einer primär toxischen Pankreatitis ($PCT\ 0,4 \pm 0,4\ ng/ml$), unterschieden werden. Dies gilt jedoch nur für den initialen Verlauf der Erkrankung, da spätere Komplikationen die Höhe der PCT-Werte beeinflussen.

ARDS

Auch beim einem akuten ARDS („acute respiratory distress syndrome“, akutes Lungenversagen), sofern es nicht die Folge eines Multiorganversagen ist, kann in der Initialphase eine bakterielle Ätiologie von einer toxischen Ursache durch PCT differenziert werden [39, 40]. Liegt eine nicht-bakterielle oder toxische Ursache vor, beispielsweise eine Arzneimittelunverträglichkeit, sind die initialen PCT-Werte nicht erhöht. Nach einer Aspiration finden sich in der Regel erhöhte PCT-Werte.

Akute Meningitis

Bei Kindern und Kleinkindern treten bei einer akuten bakteriellen Meningitis stark erhöhte PCT-Plasmakonzentration auf [19, 41]. Zwar ersetzt die PCT-Bestimmung die Liquorpunktion nicht (Spezies- und Resistenzbestimmung), es kann jedoch mittels PCT die Diagnose einer bakteriellen Infektion gegenüber einer viralen Ätiologie frühzeitig unterstützt werden (Tabelle 5). Verläuft eine Meningitis oder Ventrikulitis jedoch subakut oder chronisch, kann dagegen eine PCT-Erhöhung ausbleiben, sofern die Infektion einen lokalen Charakter hat.

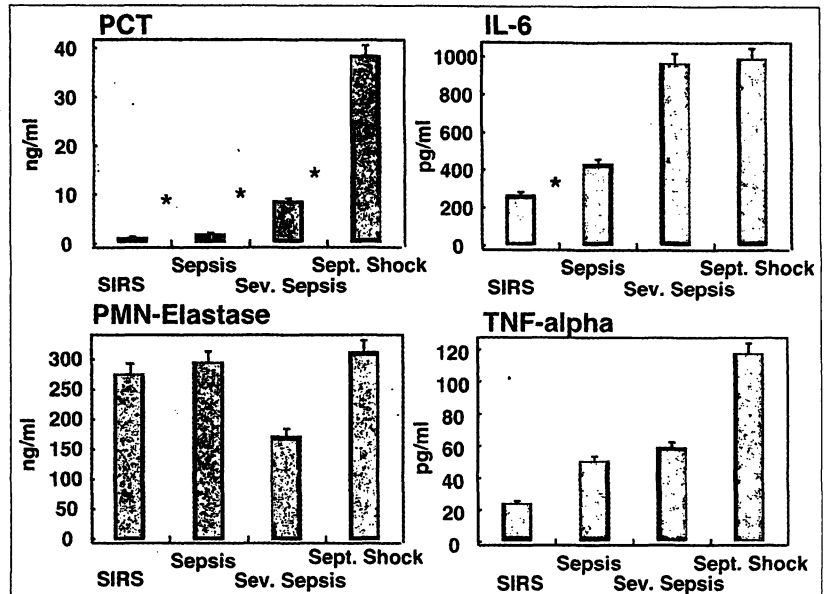


Abbildung 4 Vergleich der Plasmaspiegel von TNF- α , IL-6, Elastase und PCT bei zunehmendem Schweregrad der systemischen Inflammation und Sepsis entsprechend den ACCP/SCCM-Kriterien [34]. *, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Sev. Sepsis, schwere Sepsis; Sept. Shock, Septischer Schock gemäß ACCP/SCCM-Kriterien [52]

Autoimmunerkrankungen

Bei einem akuten Schub einer Autoimmunerkrankung liegen die PCT-Werte im Referenzbereich von Gesunden oder nur geringfügig darüber (systemischer Lupus erythematodes, Myositis) [42]. Bei bakteriellen Infektionen wurden dagegen Werte um 2 ng/ml beobachtet. Bei aktiver Wegner'scher Granulomatose können in Einzelfällen bis 3 ng/ml auftreten [43].

Transplantationsmedizin

Eine akute Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation kann durch die Symptome einer systemischen Inflammation gekennzeichnet sein (Fieber, Anstieg von Entzündungsmarkern). Eine Induktion von PCT erfolgt jedoch nicht. Somit kann PCT auch hier differentialdiagnostisch zur Abgrenzung schwerer bakterieller Infektionen gegenüber einer akuten Transplantatabstoßung eingesetzt werden. Entsprechende Daten wurden sowohl für Herztransplantation [22, 23, 44], Nierentransplantation [45] als auch Lebertransplantation [24, 46] evaluiert. So beträgt nach Nierentransplantation bei der Unterscheidung von akuter Transplantatabstoßung und bakterieller Infektion die Spezifität

70% für PCT ($> 0,5$ ng/ml) und für CRP (> 6 mg/ml) 43% [45]. Bei der Differentialdiagnose ist zu beachten, daß in den ersten postoperativen Tagen insbesondere nach Lebertransplantationen mit einer unspezifischen postoperativen Induktion von PCT gerechnet werden muß [24, 27, 28, 46], so daß frühzeitig eine Verlaufsbestimmung durchgeführt werden sollte.

Fieber unbekannten Ursprungs („FUO“), Neutropenie, Immunsuppression

Patienten unter Immunsuppression sind besonders durch Infektionen gefährdet. Insbesondere bei der Konditionierung zur Knochenmarktransplantation und unter hochdosierter Chemotherapie kommt es zu einem Zusammenbruch des Immunsystems, welcher durch eine ausgeprägte Neutropenie und Leukopenie gekennzeichnet ist. Die Entzündungsdiagnostik ist hier aufgrund ausbleibender lokaler Entzündungszeichen, fehlender oder unspezifischer Reaktion von Inflammationsmarkern (fehlende Leukozytose, Induktion proinflammatorischer Mediatoren und von CRP) und dem Auftreten von Fieber erschwert. Auch unter Leukopenie und bei immunsupprimierten Patienten kann bei septischen Komplikationen eine Induktion von PCT erfolgen [16, 20, 47]. PCT hatte bei neutropenischen Patienten mit hohem Fieber im Vergleich zu anderen Meßgrößen (CRP, IL-1, IL-6, Neopterin, D-Dimere) die sehr hohe Spezifität von 96% und Sensitivität von 77% für die Diagnose einer systemischen Infektion [16]. Bei lokal begrenzten Infektionen, viralen Infektionen, Mykoplasmen und Fieber unbekannter Ursache wurde kein signifikanter Anstieg beobachtet [47]. Inwieweit nach Knochenmarktransplantation auch eine unspezifische Induktion von PCT auftreten kann, ist nicht abschließend geklärt.

Tabelle 5 PCT- und CRP-Werte im Serum bei Kindern mit akuter bakterieller Meningitis oder viraler Meningitis (Mittelwert \pm SEM, Spannweite) [19]

	Bakterielle Meningitis (n = 18)	virale Meningitis (n = 41)
PCT (ng/ml)	54,5 \pm 35,1 (4,8-110)	0,32 \pm 0,35 (0-1,7)
CRP (μ g/ml)	144,1 \pm 69,1 (28-311)	14,8 \pm 14,1 (0-48)

Prognostische Beurteilung, Verlaufs- und Therapiekontrolle systemisch-infektiöser Erkrankungen

PCT spiegelt das Ausmaß und die systemische Inflammation der zugrundeliegenden Infektion wider. Im Falle einer schweren Infektion bestimmt der Verlauf dieser Faktoren, zusammen mit dem Auftreten eines progredienten Organversagens (Multiorganversagen) in der Regel das Schicksal des Patienten. Nach Abklingen der akuten Inflammation sinken die PCT-Werte rasch ab, während bei fortbestehender systemischer Inflammation infolge der Infektion ein Rückgang der Plasmaspiegel in den Normalbereich ausbleibt. PCT kann daher zur Erfolgskontrolle nach operativer Herdsanierung oder konservativer antibiotischer Therapie herangezogen werden:

- Ansteigende oder persistierend erhöhte PCT-Werte sind ein Indikator für ein Fortbestehen der inflammatorischen Aktivität der Erkrankung und für eine ungünstige Prognose
- Abfallende Werte sind ein Indiz für eine abklingende entzündliche Reaktion, eine erfolgreiche Fokussanierung, und somit für eine günstige Prognose.

Mögliche Konsequenzen ansteigender oder rückläufiger PCT-Werte können darin bestehen, weiterführende diagnostische Maßnahmen zu veranlassen bzw. zurückzustellen oder eine eingeschlagene Therapie zu ändern bzw. fortzuführen.

Gramm et al. [48] konnten bei Patienten mit Peritonitis oder bakteriellen Weichteilinfektionen nach einer chirurgischen Herdsanierung im Vergleich zum präoperativen Wert fallende PCT-Spiegel beobachten, wenn die Sanierung erfolgreich war und der Patient überlebte ($p < 0,001$, $n = 14$). Bei letalem Verlauf persistierten die Werte auch postoperativ auf einem erhöhten Niveau, oder stiegen sogar an. Ähnliche Ergebnisse wurden von einer anderen Arbeitsgruppe (Reith et al.) berichtet [49]. Auch die Prognose der Erkrankung konnte bei Patienten mit Peritonitis am Verlauf der Plasmaspiegel mit großer diagnostischer Sicherheit (84%-ige Sensitivität, 91%-ige Spezifität) beurteilt werden (Verlaufsbeobachtung der Werte Tag 0-3 der Erkrankung) [50]. Bei 40 Patienten mit Sepsis, bei denen initial und im Verlauf die PCT-Werte gemessen wurden, konnten wir bei guter Prognose einen andauernden Rückgang der Plasmaspiegel beobachten, während bei letalem Ausgang ab dem 5. Tag der Erkrankung ein signifikanter Anstieg der Werte festzustellen war. CRP konnte beide Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterscheiden [51].

Überwachung und Monitoring kritisch kranker Patienten

Aus Gründen des Infektmonitorings von Risikopatienten ist die Bestimmung von PCT in folgenden Indikationen klinisch sinnvoll:

- zur Verlaufskontrolle nach großen Operationen
- als Infektionsmonitoring bei polytraumatisierten Patienten

- zur infektiologischen Überwachung bei Immunsuppression (Organtransplantation, Chemotherapie)
- bei langzeitintubierten und intensivpflichtigen Patienten

Da PCT im Gegensatz zu anderen inflammatorischen Meßgrößen nicht auf lokal begrenzte Infektionen oder Keimbeseidelungen reagiert, kann diese Meßgröße gerade bei intensivpflichtigen Patienten zur infektiologischen Überwachung von Risikopatienten mit Erfolg eingesetzt werden. PCT ist hier jedoch nicht als sensitive Meßgröße zur allgemeinen Detektion von Infektionen gedacht, vielmehr stellt es ein Warnsignal für die systemische Inflammation und das Auftreten von septischen Komplikationen (beginnende Störung der Organperfusion und -funktion) dar. Spätestens mit dem Anstieg von PCT muß die entsprechende Therapie und Diagnostik neu überdacht werden. Treten nach größeren operativen Eingriffen erhöhte PCT-Werte auf (>2 ng/ml), so muß bei diesen Patienten mit einem erhöhten postoperativen Risiko von Komplikationen gerechnet werden [28, 29, 31].

Schlußfolgerung

Mit Procalcitonin steht ein neuer inflammatorischer Marker für die Diagnose bakterieller Infektionen zur Verfügung. Insbesondere systemische Komplikationen einer bakteriellen Infektion (Sepsis) werden durch PCT zuverlässig angezeigt. Die Meßgröße ist zur Differentialdiagnostik geeignet, da nicht-bakterielle und nicht-fungale Erkrankungen zu keiner nennenswerten Induktion von PCT führen. Ebenso werden lokale bakterielle Infektionen durch PCT nur in begrenztem Umfang detektiert. Dagegen führen systemische Komplikationen von Infektionen und damit potentiell lebensbedrohliche Situationen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Induktion von PCT, so daß die Meßgröße zur Überwachung von Risikopatienten eingesetzt werden kann. Die Kinetik und Dynamik der PCT-Plasmaspiegel bei Sepsis und systemischer Inflammation erlaubt eine Verlaufsbeobachtung und prognostische Beurteilung der Erkrankung ebenso wie die Therapiekontrolle antiinfektöser Maßnahmen, so daß sich dieser Marker in vielen Fällen in der klinischen Diagnostik bewährt hat.

Literatur

1. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. FEBS 1984;167:93-9.
2. Snider RH, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. J Invest Med 1997;45:552-60.

3. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;7: 1605-8.
4. Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Release and kinetics of procalcitonin (PCT) after gram-negative bacterial injection in a healthy subject. *Shock (Abstract)* 1997;7:124.
5. Meisner M, Schmidt J, Huettnier H, Tschaiakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 1999. In press.
6. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. *Principles of Bone Biology*. New York (NY): Academic Press Inc 1996;1:471-94.
7. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3296-301.
8. Oberhoffer M, Bredle D, Meier-Hellmann A, Chatzinicolaou K, Reinhart K. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ICU patients with SIRS or sepsis at arbitrary timepoints. *Intensive Care Med* 1999. In press.
9. Oberhoffer M, Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Human peripheral blood mononuclear cells express mRNA for procalcitonin: modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines. *Critical Care* 1998;2:(suppl 1) 16-7.
10. Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001-6.
11. Schmidt J, Meisner M, Tschaiakowsky K, Schüttler J. Procalcitonin moduliert die proinflammatorische Zytokinfreisetzung in vitro. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther (Abstract)* 1997;32:171.
12. Meisner M, Tschaiakowsky 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;35:597-601.
13. Meisner M. PCT - Procalcitonin. Ein neuer, innovativer Infektionsparameter. *Biochemische und klinische Aspekte*. B.R.A.H.M.S.-Diagnostica, Postfach 420441, D-12064 Berlin 1996; ISBN 3-00-000804-7.
14. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin - ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. *Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis*. *Chir Gastroenterol* 1995;11(suppl 2):51-4.
15. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:664-72.
16. Lestin F, Lestin HG, Burstein O, Anders O, Freund M. Vorläufige Erfahrungen mit Procalcitonin, C-reaktivem Protein, Neopterin, ausgewählten Zytokinen und Hämostaseparametern an Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, bei zytostatikainduzierter Neutropenie und Fieber. *Hämostase und Entzündung*, 1998;1:40-52.
17. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997;35:41-46.
18. Langefeld I, Schulzeck P, Schlitt HJ, Oldhafer K, Jaeger K, Kruse E-R. Procalcitonin (PCT) zur Differenzierung zwischen Infektion und Abstossung beim Transplantierten mit FUO. *AINS (Abstract)* 1997;32:10.7.
19. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24: 1240-2.
20. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996;24:434-6.
21. Gerard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohoun C, Mouton Y, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. *Infection (letter)* 1995;23:310-1.
22. Staehler M, Ueberfuhr 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.
23. Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichart B. Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:584-5.
24. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin (FUO) following liver transplantation - a parameter to differentiate acute rejection from infection. *Intensive Care Med* 1999. In press.
25. Huber W, Schweigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection* 1997;25:377-8.
26. Beaune G, Bienvenue C, Ponderre G, Monneret J, Bienvenue J, Souillet G. Serum procalcitonin rise is only slight in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection* 1998;26:168-9.
27. Meisner M, Tschaiakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-4.
28. Meisner M, Hutzler A, Tschaiakowsky K, Harig F, von der Emde J. Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering* 1998;3:174-8.
29. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998;15:260-5.
30. Reith HB, Mittelkötter U, Endter F, Thiede A. Procalcitonin (PCT) - Anwendungsmöglichkeiten in der Chirurgie. *Jahrbuch der Chirurgie*. Köln (DE): Biermann-Verlag, 1999;215-221.
31. Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitoninemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998;89:93-104.
32. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF α and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997;23:218-24.
33. von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin - a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998;24:745-50.
34. Anonymous. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
35. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoul C, Badooul J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatrics* 1996;128:570-3.
36. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer M, Grünert A, Beger HG. The role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
37. Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Frühe Identifizierung der biliären Pankreatitis durch Procalcitonin - Immunreaktivität - vorläufige Ergebnisse. *Chir Gastroenterol* 1995;11 (suppl 2): 47-50.
38. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Early identification of biliary pancreatitis with PCT. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1191-2.
39. Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Discrimination of infectious and non-infectious etiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivity. *Clin Intensive Care* 1995;6:3.
40. Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Lebensbedrohliches Glottisödem und pulmonales Hyperpermeabilitätsödem (ARDS) nach Enalapril-Exposition. Differentialdiagnostische Bedeutung der Procalcitonin-Immunreaktivität. *Intensivmedizin und Notfallmedizin (Abstract)* 1995;32:493.
41. Hatherill M, Jones G, Lim E, Tibby M, Murdoch IA. Procalcitonin aids diagnosis of adrenocortical failure. *Lancet* 1997; 350:1749-50.
42. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, 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 Rheum* 1997;40:1250-6.
43. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, Schmitt W, Gross WL. Elevated procalcitonin levels in active Wegeners granulomatosis. *J Rheumatol* 1998;25:1531-3.

44. Staehler M, Hammer C, Meiser B, Fürst H, Reichart B, Schildberg FW. Differential diagnostic of acute rejection and infection with procalcitonin and cytokines. *Langenbecks Arch Chir / Forumband* 1997;1:205-9.
45. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse E, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation - will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant* 1998;12:206-11.
46. Kuse ER, Langenfeld I, Jaeger K, Oldhalfer K, Schlitt HJ. Procalcitonin differentiates from infection and rejection after solid organ transplantation. *Intensive Care Med (Abstract)* 1997; 23:S61.
47. Fleischhack G, Cipic D, Kambeck I, Ngampolo D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin - A sensitive marker of severe infections in neutropenic patients. (Abstract) 3rd Int Symp on Febrile Neutropenia Brussels. Dec 10-13, 1997.
48. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin - ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995;11(suppl 2):51-4.
49. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Lang J, Thiede A. Procalcitonin (PCT) immunreactivity in critically ill patients on a surgical ICU. *The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. Bologna (IT): Edit Monduzzi. 1997;1:673-7.*
50. Reith HB, Lehmkühl P, Beier W, Högby B. Procalcitonin - ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995;11 suppl 2:47-50.
51. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care* 1999;3:45-50.
52. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K. Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Int Care* 1996;7(suppl 1):46.