

Cornelia Ottiger¹

Prädiktiver Wert von Procalcitonin bei respiratorischen Infektionen

Nachweis von kultivierbaren Bakterien versus *Mycoplasma pneumoniae*

Die Biomarker Procalcitonin (PCT) und C-reaktives Protein (CRP) werden in der Klinik regelmässig verwendet, um eine Infektion von einer Entzündung abzugrenzen. Bei respiratorischen Erkrankungen wird insbesondere das PCT verwendet, um bakterielle von viralen Infektionen zu unterscheiden und somit die Gabe von Antibiotika zu steuern. Bei respiratorischen Symptomen und tiefem PCT-Wert ist eine bakterielle Infektion eher unwahrscheinlich. Auf Antibiotika kann somit häufig verzichtet werden.

Einführung

Respiratorische Infektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen, die zu einem Arztbesuch oder zu einer Spitaleinweisung führen. Bei Husten, Fieber, Kurzatmigkeit und respiratorischer Instabilität wird oft, je nach klinischer Schwere, ein Standardantibiotikum eingesetzt, da der ursächliche Erreger anfänglich meist noch nicht identifiziert ist.

Neuere Algorithmen schlagen bei respiratorischen Infektionen vor, anhand der quantitativen Messung der PCT-Konzentration im Blut die Antibiotikagabe zu steuern [1]. Bei viralen Infekten oder nichtbakteriellen Entzündungen steigt der PCT-Wert im Blut meist nicht, bei bakteriellen Infekten stark an. Es wurde gezeigt, dass bei Bronchitis, COPD und Influenza, dank normaler PCT-Spiegel, weniger Antibiotika verabreicht werden mussten. Hingegen bei bakteriellen Community-Acquired Pneumonien (CAP) und bei tiefen respiratorischen Infekten, die meist mit einer tatsächlichen Erhöhung des PCT einhergehen, konnten keine wesentlichen Reduktionen, aber eine kürzere Dauer von Antibiotika erreicht werden, was das Konzept bestätigte. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Vorgehens wurden überprüft [2].

In den genannten Studien wurden allerdings die am Infektionsgeschehen beteiligten Erreger nicht berücksichtigt. Kritische Stimmen bestätigen zwar, dass ein erhöhtes PCT auf eine bakterielle Infektion hinweist, aber dass beim individuellen Patienten, trotz normalem PCT und je nach klinischem Schweregrad, eine bakterielle Infektion nicht auszuschliessen ist [3].

Vorgehen

In einer retrospektiven Analyse haben wir Proben aus dem Respirationstrakt untersucht, um einen Zusammenhang zwischen den nachgewiesenen Keimarten und einer Erhöhung des PCT und CRP zu zeigen. Es wurde zwischen den kultivierbaren Bakterien *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Enterobacteriaceae* und den atypischen intrazellulär vorkommenden Bakterien *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* unterschieden. Im Zeitraum von Oktober 2014 bis März 2015 wurden alle respiratorischen Proben ausgewertet, bei denen entweder konventionelle Bakteriologie (nach Standardvorgehen) oder ein molekularer Multiplex-PCR-Panel (FilmArray, Biofire, Biomérieux) durchgeführt worden waren. Es wurden diejenigen Proben ausgewertet, bei denen quantitative CRP- und PCT-Messungen (Brahms, ThermoFisher) im Serum vorlagen, die innerhalb ± 24 Stunden von der entsprechenden respiratorischen Probe entnommen worden waren.

Resultate

Bei insgesamt 75 Proben, bei denen ein CRP- sowie ein PCT-Wert vorlagen, konnten kulturell *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und/oder *Enterobacteriaceae* nachgewiesen werden. Bei diesen Proben lagen die CRP-Werte zwischen 8 und 440 mg/l (Referenzwert < 5 mg/l) und die PCT-Werte zwischen 0,07 und 4 $\mu\text{g/l}$ mit einer Ausnahme von 80 $\mu\text{g/l}$ (Entscheidungsgrenze $< 0,25$ $\mu\text{g/l}$ [1]). Die in 35–94% der Fälle erhöhten PCT-Werte fanden sich über den gesamten CRP-Bereich verteilt (Abbildungen 1 und 2).

Bei den Erregern *Streptococcus pneumoniae* wurden fast immer und bei *Enterobacteriaceae* meist erhöhte PCT-

Resultate gefunden (Abbildung 3). Hingegen lagen die PCT-Werte bei *Haemophilus influenzae/parainfluenzae* nur in knapp 50% oberhalb des für respiratorische Erkrankungen definierten Grenzbereiches von $< 0,25$ $\mu\text{g/l}$ [1].

Mittels Multiplex-PCR wurden *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* nachgewiesen. Im Winterhalbjahr Oktober 2014 bis März 2015 wurde eine hohe Inzidenz von 8% *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen in den untersuchten Patienten (2 bis 86 Jahre) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurden in den Sommerhalbjahren April bis September 2014, 2015 und 2016 und in den Wintern 2015/16 und 2016/17 nur 2–3% *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen festgestellt. *Chlamydia pneumoniae*-Infektionen waren in den jeweiligen Zeitperioden selten, bei nur 0–1% nachweisbar (Abbildung 4).

Bei insgesamt 29 Proben, die positiv für *Mycoplasma pneumoniae* getestet wurden, lagen CRP- sowie PCT-Werte vor. Bei diesen Proben lagen die CRP-Werte über dem Referenzbereich bei 9–400 mg/l. Im Gegensatz dazu lagen die PCT-Werte unterhalb des Grenzbereiches von 0,25 $\mu\text{g/l}$ bei allen entsprechenden CRP-Werten < 180 mg/l. Nur bei Patienten mit einem sehr hohen CRP (> 180 mg/l), kamen leicht erhöhte PCT-Resultate bis 0,95 $\mu\text{g/l}$ vor (Abbildung 5).

Diskussion

Unsere Analyse zeigte, dass der Nachweis von kultivierbaren Bakterien, wie *Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Enterobacteriaceae*, immer mit einem erhöhten CRP, aber nur zum Teil mit einer Zunahme der PCT-Konzentration einherging. Somit haben wir Hinweise, dass bei kultivierbaren Bakterien das Konzept, das Antibio-

¹ Dr. sc. nat. Cornelia Ottiger, Spezialistin für Labormedizin FAMH, Kantonsspital Aarau AG, Institut für Labormedizin

tikamanagement anhand des PCT-Wertes und der klinischen Schwere, und nicht mittels des CRP, zu steuern, sinnvoll sein kann [1, 2].

Anders sieht es bei den intrazellulär vorkommenden *Mycoplasma pneumoniae* aus. Bei den Proben mit *Chlamydia pneumoniae* konnte keine Auswertung durchgeführt werden, da sie selten vorkamen und meist kein CRP und PCT gemessen wurde. Patienten mit einer *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion zeigten immer eine Erhöhung der CRP-Werte, aber ausser bei sehr hohen CRP-Konzentrationen (>180 mg/l) keine Zunahme der PCT-Werte. Anhand des PCT kann somit nicht abgeleitet werden, ob eine antibiotische Therapie notwendig ist.

Ähnliche Befunde fanden sich in der CAPNETZ-Studie [3], die gezeigt hat, dass bei respiratorischen Infektionen PCT bei atypischen Bakterien signifikant tiefer sind als bei den kultivierbaren Bakterien und sich ähnlich verhalten wie bei viralen Infektionen. Beim Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae* konnte keine Assoziation mit PCT

gezeigt werden. Die PCT-Konzentrationen waren hingegen bei den Patienten, bei denen kultivierbare Bakterien nachgewiesen worden waren, höher, je schwerer das Krankheitsbild war.

Mycoplasma pneumoniae-Infektionen traten wellenförmig über die Jahre mit einem letztmaligen Peak im Winterhalbjahr 2014/15 auf (Abbildung 4). Die leichte Zunahme von *Mycoplasma pneumoniae* und von *Chlamydia pneumoniae* in der Wintersaison 2016/17 könnte auf einen neuen Peak in der nächsten Saison hindeuten. *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen kamen nicht nur bei Kindern, sondern bis ins hohe Alter in allen Altersgruppen vor (Abbildung 6) [4]. Die Altersverteilung bei den kultivierbaren Bakterien lag hingegen eher beim älteren Patientenkollektiv.

Der von Albrich et al. [1] definierte Algorithmus mittels PCT kann ein nützliches Instrument sein, um den Antibiotikakonsum bei respiratorischen Infektionen, die von kultivierbaren Bakterien ausgehen, zu vermindern. Hingegen muss beim Nachweis von

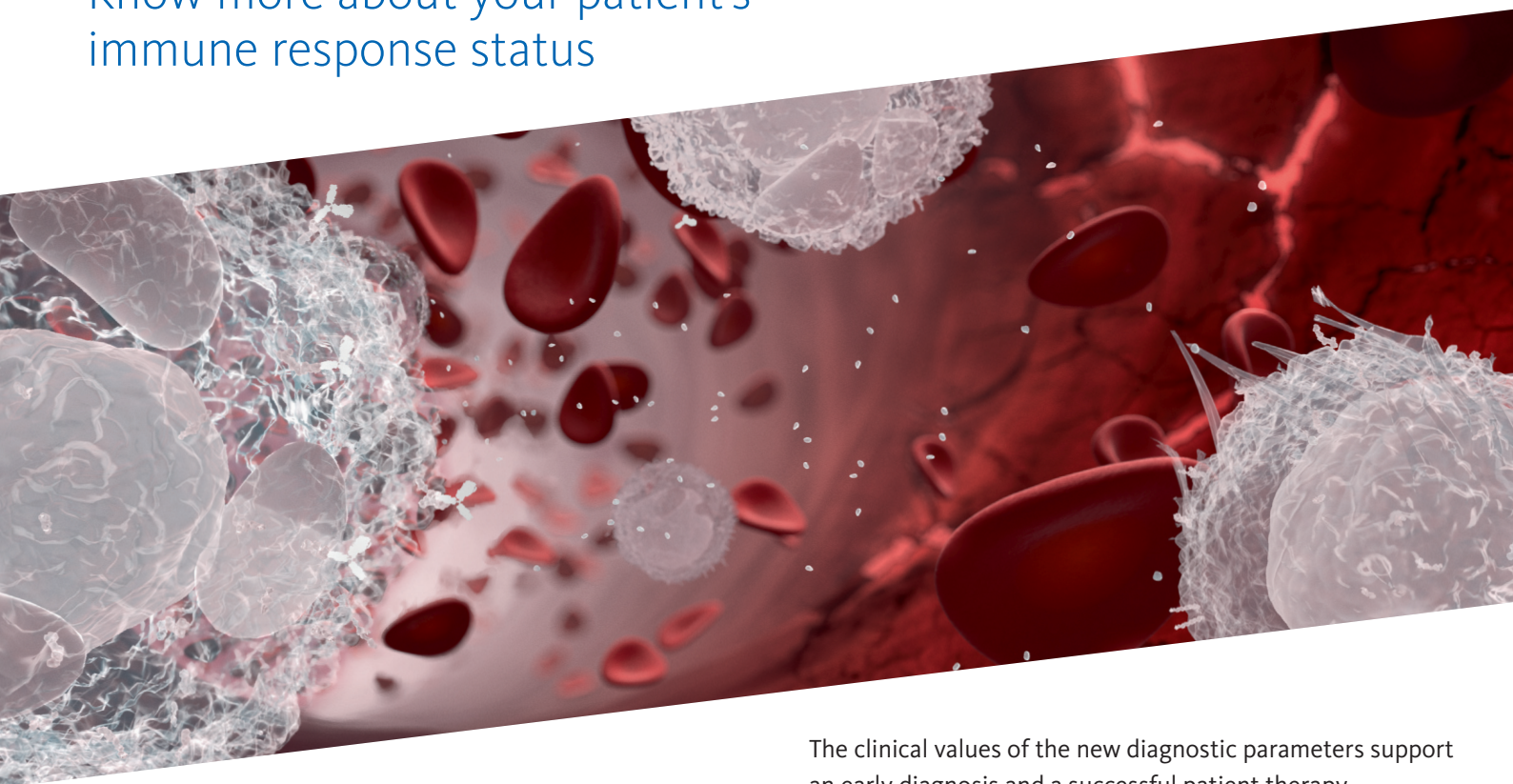
Valeur prédictive de la procalcitonine en cas d'infections respiratoires: mise en évidence de bactéries cultivables vs *Mycoplasma pneumoniae*

Les infections des voies respiratoires sont trop souvent traitées par antibiotiques. Dès lors, des efforts visant à utiliser un algorithme avec le biomarqueur procalcitonine (PCT) sont déployés afin de réduire la prescription d'antibiotiques et de raccourcir la durée de l'antibiothérapie. Il apparaît que les infections respiratoires causées par *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, par *Streptococcus pneumoniae* ou par des entérobactéries pouvaient s'accompagner d'une élévation de la PCT et que l'algorithme de Albrich et al. [1] constituait une aide dans l'utilisation des antibiotiques. En revanche, aucune élévation de la PCT n'a pu être constatée pour les bactéries atypiques *Mycoplasma pneumoniae*. La question de savoir si des antibiotiques doivent être utilisés dépend alors du degré de sévérité clinique.

atypischen Bakterien unter Berücksichtigung des klinischen Bildes die Therapie gesteuert werden, da PCT meist nicht erhöht ist.

Neue und zukünftige auf molekularbiologischen Techniken basierende Tests werden es erlauben, dass nicht

Know more about your patient's immune response status



The clinical values of the new diagnostic parameters support an early diagnosis and a successful patient therapy.

nur Viren und atypische Bakterien, sondern auch Bakterien, die bis anhin nur kulturell nachweisbar waren, nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ zu erfassen [5]. Dadurch werden die Surrogatmarker CRP und PCT an Bedeutung verlieren, da ihre Spezifität und Sensitivität gering ist [3].

Schlussfolgerung

Zwischen einer Erhöhung des PCT und den kultivierbaren Bakterien, *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und/oder *Enterobacteriaceae*, in respiratorischen Proben konnte ein Zusammenhang gesehen werden, woraus geschlossen werden kann, dass PCT ein geeigneter Marker für das Antibiotikamanagement sein kann [1,2]. Hingegen war mit *Mycoplasma pneumoniae* (und wahrscheinlich auch *Chlamydia pneumoniae*) keine Assoziation mit PCT ersichtlich. Der Einsatz von Antibiotika muss somit anhand des klinischen Bildes abgewogen werden.

Korrespondenz:
Cornelia.Ottiger@ksa.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 3-2017).

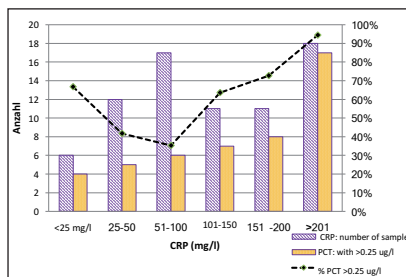


Abbildung 1: Vergleich von CRP und PCT bei Patienten mit kultivierbaren Bakterien in der respiratorischen Probe.

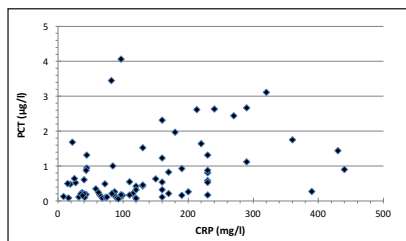


Abbildung 2: Verteilung von CRP versus PCT bei Patienten mit kultivierbaren Bakterien in der respiratorischen Probe.

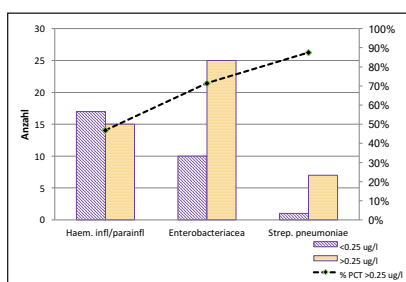


Abbildung 3: Häufigkeit von erhöhten PCT-Werten nach den Keimarten *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, *Enterobacteriaceae* und *Streptococcus pneumoniae* aufgeteilt.

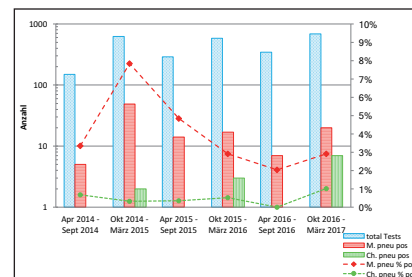


Abbildung 4: Saisonale Verteilung von *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* (2014-2017).

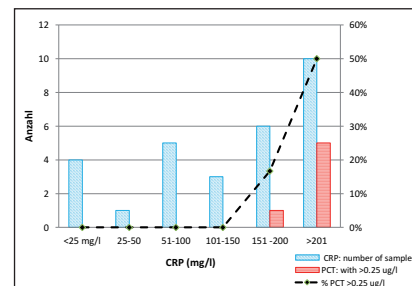


Abbildung 5: Vergleich von CRP und PCT bei Patienten mit *Mycoplasma pneumoniae*-Nachweis in der respiratorischen Probe.

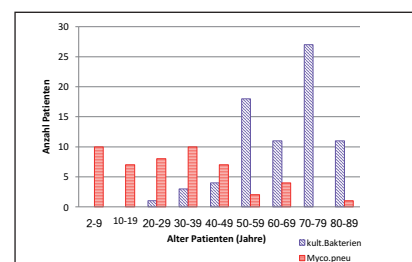


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit *Mycoplasma pneumoniae*-Nachweis bzw. kulturellen Bakterien in der respiratorischen Probe.

Mike Recher¹

Primäre Immundefizienz/Immundysregulation

Ein Spezialgebiet voller Überraschungen

Ursachen für Infektneigung beim Menschen gibt es viele. Zunehmend häufiger wird erkannt, dass Mutationen in Genen, welche für Immunsystem-Eiweiße codieren, dafür verantwortlich sind. Weiss man, welche Immunzelle oder welcher Signalweg aufgrund der Mutation funktionell verändert ist, können personalisierte Therapieansätze dazu führen, dass sich die Immunfunktion und somit die klinische Symptomatik bessert.

Ca. 2000 bis 3000 der insgesamt 20000 Gene des Menschen codieren für Eiweiße mit einer Funktion im Immunsystem [1]. Es ist daher nicht erstaunlich, dass es Mutationen in Immunsystem-Genen gibt, welche zu einer

veränderten Immunfunktion führen. Diese Erkrankungen werden primäre Immundefizienzen/Immundysregulationen (PID) genannt. Erstaunlich ist jedoch, dass es in den letzten 15 Jahren eine Verzehnfachung von beschriebenen PID-Entitäten gab. Kannte man vor 20 Jahren ein Dutzend PID, so sind heute mehr als 300 Entitäten beschrie-

ben [2] als Folge der Möglichkeit der schnellen, das ganze Genom abdecken und zunehmend kostengünstigen genetischen Analyse von Patienten [3].

Klinik der Immundefizienz

Klinisch präsentieren sich Patienten mit PID oft mit einer Infektneigung. Wann eine Infektneigung hinweisend

¹ Prof. Mike Recher, Medizinische Poliklinik Universitätsspital Basel