

Mit Procalcitonin über Antibiotika entscheiden?

r -- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 (21. Februar); 363: 6

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Markus Häusermann

Kommentar: Andreas U. Gerber

Studienziele

Da bei der Mehrzahl der Atemwegsinfekte die Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Ursache klinisch nicht möglich ist, werden oft unnötig Antibiotika verordnet. Der Procalcitoninspiegel im Serum ist bei schweren bakteriellen Infekten, besonders bei Pneumonien, erhöht. Die vorliegende randomisierte Studie ging der Frage nach, ob die Messung dieses Markers bei Atemwegsinfekten helfen kann, Antibiotika gezielter einzusetzen. **Methoden**

Auf der Notfallstation des Basler Universitätsspitals wurden 243 Männer und Frauen, bei denen ein Infekt der unteren Atemwege (Pneumonie, Bronchitis usw.) vermutet wurde, in die Studie aufgenommen. Nach dem Zufall wurden sie offen in zwei Gruppen eingeteilt. In der einen Gruppe wurde bei allen das Serum-Procalcitonin mit einer hochempfindlichen Analysemethode bestimmt. Den behandelnden Ärztinnen und Ärzten wurde empfohlen, bei Werten unter 0,25 mg/l auf Antibiotika zu verzichten. Im Übrigen wurden die beiden Gruppen gleich behandelt.

Ergebnisse

In beiden Gruppen wurde zunächst bei etwa 80% eine Antibiotikabehandlung vorgesehen. In der Kontrollgruppe wurden 83% der Kranken tatsächlich antibiotisch behandelt, in der Interventionsgruppe nach Erhalt der Procalcitoninwerte hingegen nur 44%. Besonders deutlich war die Reduktion des Antibiotikaverbrauchs bei chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) und akuter Bronchitis. Bakterielle Erreger konnten in beiden Gruppen bei etwa 21% im Sputum oder in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit (BAS) und bei 7% in der Blutkultur nachgewiesen werden. In der Procalcitonin Gruppe hatten alle mit einer positiven Blutkultur, aber nur ein Teil derjenigen mit einer positiven Sputum- oder BAS-Kultur Antibiotika erhalten. Anzahl und Dauer der Hospitalisation sowie die Mortalität waren in beiden Gruppen identisch, ebenso die Indikatoren der Lebensqualität und die Laborbefunde 10 bis 14 Tage nach Studienbeginn. Bei den COPD-Kranken zeigte sich auch im weiteren Verlauf über 5 Monate kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien.

Schlussfolgerungen

Bei einem akutem Infekt der unteren Atemwege führte die Bestimmung des Procalcitonins im Serum etwa zu einer Halbierung der Antibiotikatherapien. Bei Werten unter 0,25 mg/l ist ein relevanter bakterieller Infekt unwahrscheinlich, und Antibiotika können weggelassen werden.

Zusammengefasst von Markus Häusermann

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, einfach-blinde klinische Studie aus dem Universitätsspital Basel zum Thema der Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Infektionen des unteren Respirationstraktes: Pneumonie, Schub der chronischen Bronchitis und akute Bronchitis. Im Zentrum steht die Frage, ob - in Ergänzung zur üblichen Infektdiagnostik - die (wiederholte) Bestimmung des Procalcitonins klinisch nützliche Information liefert zur Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie. Die Studie selber ist sowohl bezüglich Fragestellung wie auch in der Methodologie faszinierend. Sie wurde sehr weitsichtig und sorgfältig geplant. Durchführung der Studie und Analyse der Resultate sind sehr gewissenhaft. Die Interpretation der Resultate ist jedoch nicht so einfach, wie es sich primär aufdrängt, gesamtheitlich betrachtet sogar problematisch. Das Hauptproblem liegt in der Kontrollgruppe.

Doch der Reihe nach: Die Fragestellung dieser Studie ist von enormer klinischer Bedeutung für jeden Grundversorger und Kliniker. Respiratorische Infektionen sind nicht nur die am häufigsten, sondern v.a. die am häufigsten unnötig mit einem Antibiotikum behandelten Infektionen, und dies nicht ohne Folgen: Die unsachgemässe Antibiotikatherapie dieser (meist viralen) Infektionen ist eine Hauptursache für die Zunahme der Antibiotikaresistenz von Pneumokokken, Haemophilus influenzae und anderen wichtigen und häufigen bakteriellen Krankheitserregern. Die Unterscheidung einer bakteriellen, antibiotikabedürftigen und einer viralen, nicht antibiotikabedürftigen Infektion der oberen Luftwege aufgrund von Epidemiologie, Klinik und konventionellen Labordiagnostik ist im klinischen Alltag problematisch und für Patienten und Praktiker häufig unklar, ja verwirlich. Ein einfacher Labortest mit rasch verfügbarem aussagekräftigem Resultat wäre in dieser häufigen klinischen Situation von Nutzen.

Aufgrund eines klaren Studienplanes wurden PatientInnen einer lebhaften internistischen Notfallstation eines Universitätsspitals mit klinischen Zeichen einer Infektion der unteren Atemwege (n=243) in eine von zwei Gruppen randomisiert. Die Kontrollgruppe wurde einer Standarddiagnostik und -behandlung zugeführt (Entscheid für bzw. gegen eine Antibiotikatherapie aufgrund konventioneller Diagnostik). Bei der Testgruppe wurde zusätzlich das Procalcitonin bestimmt und aufgrund des Serum-Procalcitoninspiegels nach folgender Empfehlung behandelt: <0.1 µg/l = starke Kontraindikation, 0.1-0.25 µg/l = Kontraindikation, 0.25-0.5 µg/l = Indikation und > 0.5 µg/l = starke Indikation für eine Antibiotikatherapie. Zur Procalcitoninbestimmung wurde ein neuer, hochempfindlicher Test (Kryptor PCT, BRAHMS) mit einer Nachweisbarkeitsgrenze von 0.06 µg/l verwendet. Die Resultate standen dem behandelnden Arzt innerhalb einer Stunde zur Verfügung. Dieser war grundsätzlich frei, die procalcitonin-begründete Empfehlung bezüglich Antibiotikatherapie zu befolgen oder unter Angabe anderer Gründe zu missachten.

In ihrer Ausgangslage waren sich die beiden Studiengruppen praktisch identisch in zahlreichen Merkmalen wie Geschlechts- und Altersverteilung, antibiotischer Vorbehandlung, Begleitkrankheiten, klinischer Symptomatologie, pneumonischen Infil-

traten im Röntgenbild, Zusatzdiagnostik und definitiver Diagnose. Gut ein Drittel der PatientInnen litten an einer Pneumonie und je ein Viertel an akuter Bronchitis bzw. Schub einer chronischen Bronchitis.

Primärer Mess-Endpunkt waren in beiden Gruppen: a) die (in Unkenntnis des Procalcitoninwertes) geplante und b) die effektiv (aufgrund der Procalcitoninwerte empfohlene) durchgeführte Antibiotikatherapie. Zusätzliche Endpunkte waren Outcome, verschiedene klinische Verlaufparameter sowie Laborverlaufparameter inkl. Verlauf des Procalcitoninwertes.

Die Resultate bezüglich Einsatz von Antibiotika sind beeindruckend. In Unkenntnis der Procalcitoninwerte stellten die behandelnden Ärzte sowohl in der Kontroll- wie in der Procalcitonin-Gruppe die Indikation für eine Antibiotikatherapie gleich häufig (in 83 bzw. in 80% der Fälle). Nach Eintreffen des Laborresultats und in Kenntnis der procalcitonin-basierten Empfehlung wurden bei den Kranken der Testgruppe jedoch hoch-signifikant weniger Antibiotikatherapien durchgeführt. Insgesamt wurde in der Kontrollgruppe in 83%, in der Procalcitonin-Gruppe dagegen nur in 44% antibiotisch behandelt ($p < 0,0001$). Ebenso signifikant unterschiedlich waren die durchschnittlichen Kosten für eine Antibiotikatherapie pro Patient: 202 zu 96 US\$. Auch mit den Subgruppenanalysen (akute Bronchitis, Schub der chronischen Bronchitis, Asthma) zeigte sich, dass die Kranke der «Procalcitonin-Gruppe» hoch-signifikant weniger antibiotisch behandelt wurden. Sogar in der Subgruppe der Personen mit pneumonischen Infiltraten wurde in Kenntnis des Procalcitoninwertes und der entsprechenden Empfehlung 10% der Pneumoniepatienten nicht antibiotisch behandelt.

In der Outcome-Messung (Therapieresultate und Verlaufparameter) fanden sich keine Unterschiede zwischen der konventionell und der procalcitonin-gesteuerten Gruppe, weder in der Gesamtanalyse noch in der Subgruppenanalyse der Patienten mit Schub einer chronischen Bronchitis.

Die Studienverantwortlichen ziehen aus der vorliegenden Studie die Schlussfolgerung, dass die routinemässige Bestimmung des Procalcitonins wesentlich dazu beiträgt, den Verbrauch an Antibiotika und deren Kosten zu reduzieren. Diese Schlussfolgerung kann natürlich nicht Allgemeingültigkeit haben. Sie kann nur unter den Voraussetzungen der vorliegenden Studie gelten; denn wie so viele Einzelstudien hat auch die vorliegende «ihre» intrinsischen Probleme. Das Hauptproblem der vorliegenden Studie liegt in der Kontrollgruppe. Eine einfache Therapieanweisung hat gefehlt. Hätten die Ärzte des Universitäts-spitals Basel die Anweisung erhalten, bei nicht verfügbarem Resultat der Procalcitonin-Bestimmung (und damit nota bene in der Kontrollgruppe) strikte die literaturbasierte «Evidence-based Medicine» zu befolgen (zusammengefasst zum Beispiel in den Guidelines des «American College of Physicians»), die Anweisung also, Personen mit mutmasslich viralem Infekt (ungefähr 50% der eingeschlossenen Patienten!) nicht antibiotisch zu behandeln, so hätte diese Studie mit recht grosser Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass die Bestimmung des Procalcitonin bei den untersuchten Infektionen für die Differenzialindikation einer

Antibiotikatherapie keinen Beitrag leistet. Der Nützlichkeitsbeweis der Procalcitoninbestimmung im klinischen Alltag steht also noch aus: Es stellt sich die zentrale Frage, ob es den Aus-Weiter- und Fortbildnern gelingt, dem antibiotikaverschreibenden Arzt dank der zusätzlichen hochsensitiven Procalcitoninbestimmung das zu vermitteln, was aufgrund epidemiologischer und klinischer Studien bisher einfach nicht gelang: Die Überzeugung und das Vertrauen das zu tun, was im Schulbuch, den Guidelines und der einschlägigen Literatur steht: Die dringliche Empfehlung nämlich, den Asthmaanfall, die akute Bronchitis und den gewöhnlichen Schub einer chronischen Bronchitis ohne signifikante Zunahme von Sputum und Sputumpurulenz (d.h. Anthonisen Typ II und III) nicht antibiotisch zu behandeln.