

AUS DEM LABOR

Laborwerte immer im Kontext mit der Klinik betrachten

Neue Entzündungsmarker

Jeder Entzündungsmarker hat seine Vor- und Nachteile und ist nicht als solitärer Bestimmungswert anzusehen. Zudem müssen die unterschiedlichen Wertigkeiten der verschiedenen Parameter immer mit der klinischen Verlaufskontrolle verglichen werden.

Damit diese Marker im täglichen Leben brauchbar sind, müssen sie neben gut dokumentierter Sensitivität und Spezifität (je pro Fragestellung) auch analysen-technisch verlässlich und robust sein, eine kleine Impräzision (besonders im decision cut-off Bereich) haben, präanalytisch stabil und rasch verfügbar sein. Aus diesem Grund schaffen es von 100 interessanten Biomarkern nur wenige in die Alltagsroutine.

PCT zur Abklärung von unteren Atemwegsinfekten

Obere und untere Luftwegsinfekte sind häufig, meist durch einen banalen viralen Infekt verursacht, jedoch kommt es gelegentlich zu einer bakteriellen Pneumonie oder gar lebensbedrohlichen Sepsis. Ziel der Abklärung ist es keine schwere Komplikation zu verpassen und eine Übertherapie (Antibiose) zu verhindern. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass unter Einsatz von Procalcitonin (PCT)-basierenden Algorithmen Antibiotikaeinsatz und Hospitalisation verringert werden kann, ohne dass die Mortalität oder Morbidität beeinträchtigt war [2]. Outcome Studien sind unterwegs, die aufzeigen sollen, ob diese prädiktive Eigenschaft des PCT z.B. auch für Harnwegsinfekte gilt. Neben der hohen negativ prädiktiven Wertigkeit des PCT bei tiefen Werten, kommt ihm auch eine gute positiv prädiktive Wertigkeit bei hohen Werten im intensiv-medizinischen Umfeld zu [3]. Weil man die definitive Bestimmung des Keims aus Zeitgründen nicht abwarten darf, hat sich PCT als Biomarker für bakterielle Infektionen bei Atemwegsinfekten etabliert, da er mit der Ausweitung und dem Schweregrad einer Pneumonie korreliert [4]. Zudem steigt PCT im Blut bereits nach 2 bis 4 Stunden, also schneller als CRP an und erreicht sein Plateau nach 12 Stunden. Wohingegen CRP sein Plateau erst nach 24 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit von PCT



Dr. phil. nat. Martha Kaeslin
Aarau



Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Aarau

beträgt 24 Stunden. Die kritischen Entscheidungsschwellenwerte (decision cut-offs) sind der Abbildung zu entnehmen (Abb. 3)

PCT bei anderen Patienten-Kollektiven

Der Serumspiegel von PCT ist bei Patienten mit schweren Infektionen bakteriellen oder parasitären Ursprungs erhöht. Dies macht PCT als Entzündungsmarker bei der oft fatal verlaufenden Malaria tropica welche durch Plasmodium falciparum verursacht wird zu einem interessanten Verlaufsmarker. Bei dieser Form der Malaria konnte eine Korrelation des PCT Serumspiegels mit der Stärke des Parasitenbefalls und der Schwere des Krankheitsverlaufs gezeigt werden. Markant erhöhte Werte über 25 µg/l korrelieren mit einem sehr hohen Risiko eines fatalen Ausgangs. Aber auch bei mildereren und häufig unkompliziert verlaufenden Formen der Malaria (Plasmodium ovale, malariae und vivax) kommt es zu einem signifikanten Anstieg des PCT Spiegels, welcher wahrscheinlich auch mit der Stärke des Parasitenbefalls korreliert. Der PCT Anstieg im Serum kann also nicht als Biomarker für den fatalen Ausgang einer Malaria, oder als Indikator für die Art des parasitären Ursprung herange-

zogen werden [5]. Dazu ist immer die mikroskopische Bestimmung mit einem Blutausstrich nötig, wobei die vier verschiedenen Typen anhand ihres Tupfenmusters unterschieden werden müssen

Wie bei Erwachsenen ist PCT auch bei Kindern ein anerkannter Biomarker, der vor allem beim Ausschlussverfahren einer bakteriellen von einer nicht bakteriellen Meningitis von Vorteil ist, da PCT im Serum im Vergleich zu CRP bereits 12 Stunden vorher ansteigt und eine adäquate Behandlung daher bereits früher erfolgen kann. Bei Neugeborenen gilt dies allerdings nicht. Die Entzündungsmarker sind nach einer vaginalen Geburt allgemein erhöht, da diese mit einem schweren Trauma gleichzusetzen ist, welches mit erhöhten PCT, CRP und Zytokinwerten im Serum einhergeht.

Zytokin IL-6

Zytokine, wie IL-1, IL-6, IL-10 und TNF α schnellen bereits wenige Stunden nach Beginn der Entzündung in die Höhe. Sie sind also bereits nach kurzer Zeit – rascher als PCT oder CRP - ein eindeutiges Zeichen, dass etwas mit dem Körper nicht stimmt. Sie geben aber keinen direkten Aufschluss darüber, welcher Art die Schädigung des Gewebes ist.

IL-6 in der Neonatologie und in anderen klinischen Situationen

Die Neugeborenenroseptis ist eine Hauptursache der Mortalität bei Neugeborenen. Da die klinischen Symptome aber häufig unspezifisch sind, muss auf einen guten Laborparameter zurückgegriffen werden können, damit eine unnötige Antibiotikagabe verhindert

ABB. 1 Verlauf einer Entzündung [1]

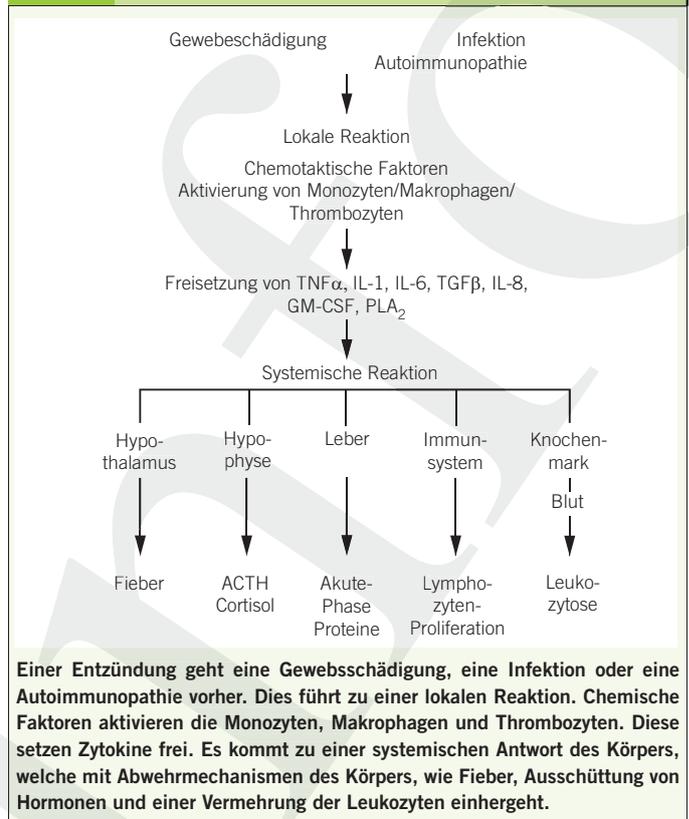
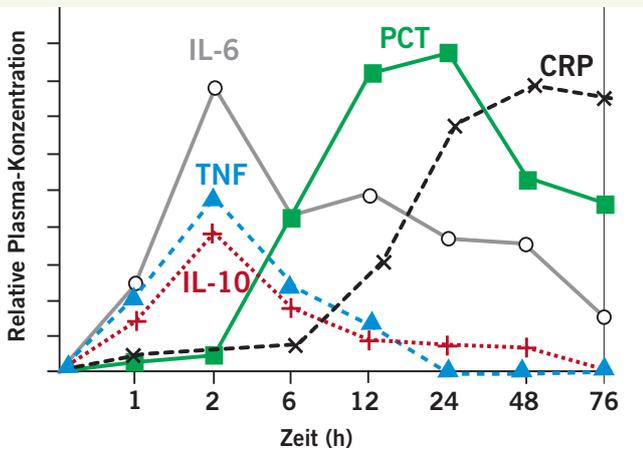


ABB. 2 Entzündungsparameter im Vergleich [1]



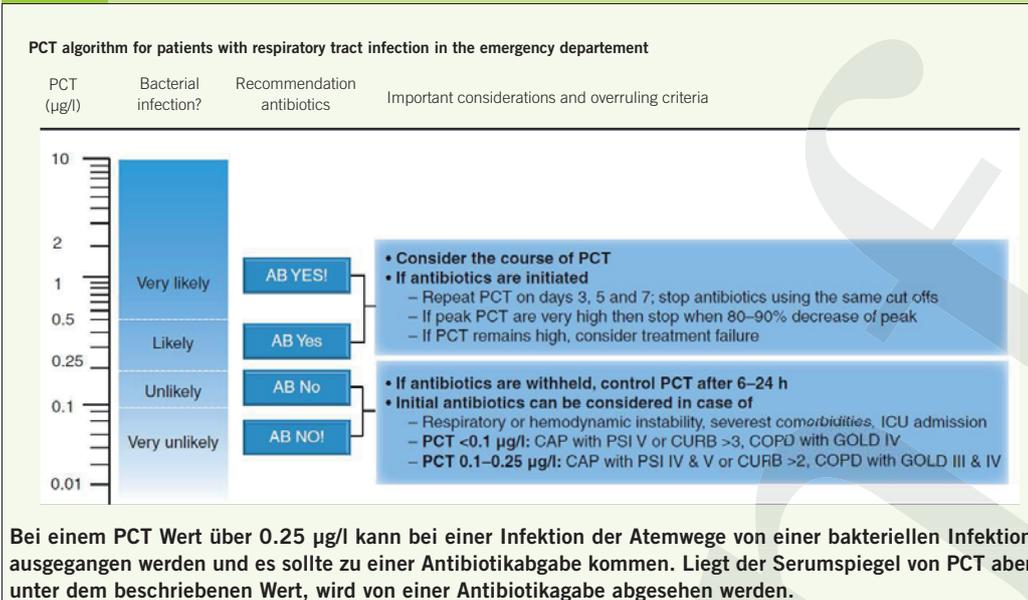
Nach einem Ereignis, welches zu einer Entzündung führt, können folgende Laborparameter gemessen werden. Kurz nach der Irritation schnellen die Zytokine (IL-6, IL-10 und TNF) in die Höhe. In einer späteren Phase, nach ca. 2 Stunden kann ein Anstieg des Procalcitonin gemessen werden. Erst später ist ein Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) zu beobachten.

werden kann und bei einer bakteriellen Infektion eine sofortige Antibiotika Gabe erfolgt. Bei der klinischen Beurteilung einer schweren Erkrankung sollte unverzüglich ein Antibiotikum verabreicht werden. Scheint das Kind nicht schwer erkrankt zu sein werden IL-6 und CRP gemessen. Ist Interleukin hoch kann von einer Infektion ausgegangen werden und ein Antibiotikum wird verabreicht, auch wenn dies vielleicht unnötig ist. Ist IL-6 tief, kann von einer Antibiotikagabe abgesehen werden [6].

In der Intensiv Medizin kann IL-6 bereits wenige Stunden nach dem Trauma einen Hinweis zur Schwere des Traumas, dem Verlauf und Ausgang der Krankheit geben. Darum kann die IL-6 Konzentration im Serum nach einem schweren Trauma als Massstab für die Verletzung gelten, auch wenn das Verletzungsmuster vielleicht etwas anderes vermuten lässt [7]. Allgemein korreliert ein sehr hoher Wert von IL-6 (>2000 µg/l) mit einem schlechten Ausgang des Traumas. Zudem hat sich gezeigt, dass das Monitoring mit IL-6, Aufschluss darüber gibt, ab wann man mit den Begleitbehandlungen, welche wieder mit einer Gewebsschädigung und erneuter Ausschüttung von Entzündungsfaktoren einhergehen, begonnen werden kann. Damit der bereits geschädigte Organismus nicht ganz aus dem Gleichgewicht geworfen wird. Ist IL-6 hoch sollte von nicht zwingend nötigen operativen Eingriffen deshalb abgesehen und stattdessen auf eine externe Stabilisation zurückgegriffen werden.

ABB. 3

PCT Algorithmus welcher bei Patienten mit Atemwegsinfekten im Kantonsspital in Aarau zum Einsatz kommt [3]



SAA, LPBP

Obwohl Serum Amyloid A (SAA) wie CRP ein geeigneter Screening- und Monitoring-Marker wäre, hat sich dieser trotz seiner grösseren Amplitude bis heute nicht durchgesetzt.

Das Lipopolysaccharid bindende Protein (LPBP) ist ein Akute-Phase-Protein, welches an die Endotoxine (Lipopolysaccharide) der Zellwand gram-negativer Bakterien bindet, um diese den Pattern-Recognition-Receptors zu präsentieren und so letztlich eine Immunantwort auszulösen. Die Höhe des LPBP-Spiegels korreliert mit dem Abtransport von Lipopolysacchariden (LBP) und ist damit ein Mass für die bakterielle Infektion [8].

EAA in der Intensivstation

Endotoxine (LBPs) im Serum werden mittels eines schnellen Chemilumineszenztests einem so genannten Endotoxin-Aktivitäts-Assays (EAA) gemessen und sind vor allem in der Sepsis Erkennung bedeutungsvoll. Endotoxine gehören zu den Pyrogenen und können bereits in geringsten Konzentrationen Fieberreaktionen, Organfehlfunktionen, Blutdruckabfall, Blutgerinnungs- und Komplementaktivierung, sowie lebensbedrohliche Schockzustände auslösen. Die Erkennung einer Sepsis ist vor allem auf der Intensivstation, auf welcher Patienten unter Entzündungsreaktionen leiden, welche durch Polytraumata in Gang gesetzt wurden von grösster Bedeutung. Nur so kann eine Sepsis frühzeitig von Entzündungsreaktionen basierend auf Gewebsschädigungen unterschieden werden [9].

Die „alten“ Entzündungsmarker

Eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl ist immer noch ein sicherer Wert für eine entzündliche Reaktion. Ein Liter Blut enthält normalerweise zwischen 4.0 und 10 x 10⁹ Leukozyten. Werte über 10 x 10⁹ sind oft auf eine Entzündung, Infektion oder Sepsis zurückzuführen. Aber auch maligne Tumoren, Herzinfarkt und Knochenmarkserkrankungen kommen als Ursache infrage. Bei einer Entzündung reagiert der Körper mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl insgesamt sowie der Neutrophilen im Besondern. Bei einer

Linksverschiebung im Blutbild, kommt es zum vermehrten Auftreten von unreifen Neutrophilen. Dies geschieht durch deren überstürzte Freisetzung infolge des hohen Verbrauchs und erfolgt sehr rasch nach Eintritt der Entzündung. Hohe Spezifität für eine schwerwiegende Entzündung haben toxische Granula der Leukozyten [10].

CRP ist und bleibt ein guter und wichtiger Entzündungsmarker. Sechs Stunden nach einer entzündungsinduzierenden Irritation kann ein CRP Anstieg gemessen werden. Nach 24 Stunden kann eine aussagekräftige Messung vorgenommen werden. Der CRP-Wert gibt meist Aufschluss über die

Stärke einer Entzündung. Der CRP-Referenzwert liegt unter 3 mg/l. Liegt der Wert unter 50 mg/l handelt es sich um eine milde „unspezifische“ Entzündung. Liegt der Wert über 100 mg/l muss von einer schweren, wahrscheinlich bakteriellen Infektion ausgegangen werden. Ein CRP-Wert sollte aber immer im Vergleich mit dem klinischen Befund und anderen Laborparametern betrachtet werden, da der CRP-Wert ebenfalls von anderen physiologischen Faktoren abhängig ist.

Dr. phil. nat. Martha Kaeslin
 Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
 Zentrum für Labormedizin
 Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau Schweiz
 martha.kaeslinmeyer@ksa.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Der am besten geeignete Marker bei der Unterscheidung zwischen einer bakteriellen oder viralen Erkrankung scheint heute PCT zu sein. Dies ist für Atemwegserkrankungen ausreichend belegt. Weitere klinische Zustände (Malaria, pädiatrische Meningitis, Harnwegsinfekt) bedürfen noch zusätzlicher Studien
- ◆ Ein wichtiges Ziel des Einsatzes von Entzündungsmarkern ist die Vermeidung einer unnötigen Antibiotikumtherapie. Cave: hohe Werte kommen auch bei Gewebstraumata und Hämolysen vor und reflektieren nicht zwingend einen Infekt
- ◆ IL-6 hat seinen Wert in der Neonatologie und der Intensivmedizin
- ◆ LPBP und EEA finden ihren Einsatz auf der Intensivstation bei der Unterscheidung zwischen einer Trauma induzierten Entzündungsreaktion oder einer beginnenden Sepsis
- ◆ Die Bestimmung der Leukozytenzahl, der absoluten Granulozytenzahl, der Linksverschiebung und insbesondere der toxischen Granula in Granulozyten ist nach wie vor hilfreich. Auch das CRP behält durchaus für Diagnose und Monitoring seine hohe Wertigkeit

Literatur:

1. Lothar Thomas, Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books, 2007, 7. Auflage.
2. Fabian Müller; Mirjam Christ-Crain; Thomas Bregenzer; Martin Krause, Werner Zimmerli; Beat Mueller; Philipp Schuetz. Procalcitonin Levels Predict Bacteremia in Patients With Community-Acquired Pneumonia : A Prospective Cohort Trial. *Chest* 2010;138;121-129;
3. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, Albrich W, Bürgi U, Maurer M, Brutsche M, Huber AR, Müller B. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Mar;29(3):269-77.
4. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C.; High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection; *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-518.
5. Hesselink D. H, Burgerhart JS., Bosmans-Timmerarends H., Petit P., van Genderen P. JJ. Procalcitonin as a biomarker for severe Plasmodium falciparum disease: a critical appraisal of a semi-quantitative point-of-care test in a cohort of travellers with imported malaria *Malaria Journal* 2009, 8:206.
6. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):295-9.
7. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Arch Surg. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? 2000 Mar;135(3):291-5.
8. Blairon L, Wittebole X, Laterre PF. Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J Infect Dis.* 2003 Jan 15;187(2):287-91.
9. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, Opal S, Abraham E, Brett SJ, Smith T, Mehta S, Derzko A, Romaschin A; MEDIC study. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):527-34.
10. Seebach J, Morant R, Ruegg R, Seifert B, Fehr J. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:582-91.