

>> Marker für Bakterieninfektionen

Aus Spektrum der Wissenschaft 12/2017¹: Weltweit werden Antibiotika unwirksam, weil Patienten sie falsch, zu lange oder zu hoch dosiert einsetzen und so die Entwicklung von Resistenzen bei Bakterien fördern. Doch Ärzte verschreiben nicht selten aus Sicherheitserwägungen Antibiotika als Medikament gegen nicht eindeutig identifizierte Erreger – etwa bei unklaren Infektionen der unteren Atemwege. In solchen Fällen könnte demnächst ein Bluttest helfen, der auf einem bislang nicht ausreichend erforschten biochemischen Zusammenhang basiert.

Eine Forschergruppe um Philipp Schütz von der Universität Basel hat Krankheitsverläufe von mehr als 6.708 Patienten aus 26 Einzelstudien noch einmal ausgewertet. Dies sollte klären, ob das Molekül Procalcitonin, die Vorstufe eines Schilddrüsenhormons, als sinnvoller Diagnosemarker für bakterielle Infektionen taugt. Es ist bei Gesunden meist kaum oder gar nicht nachweisbar, seine Konzentration steigt aber im Zuge einer bakteriellen Entzündung im Blut an. Die Metaanalyse bestätigt, dass der Stoff verlässlich darüber informiert, ob eine Antibiotikagabe gegen Bakterien notwendig ist. Kenntnis des Procalcitoninspiegels kann eine Antibiotika-Therapie offenbar um rund 30 Prozent verkürzen: Die Studien zeigen, dass Ärzte eine erfolgreiche Behandlung schneller gefahrlos stoppen, wenn in ihre Bewertung neben klinischen Daten auch die Signalmarkermenge einfließt. Insgesamt sinkt in solchen Fällen nicht nur die Menge an verschriebenen Antibiotika, sondern auch das Sterberisiko, zudem meldeten die Patienten seltener Nebenwirkungen².

Wo liegt das Problem, am Beispiel Husten?

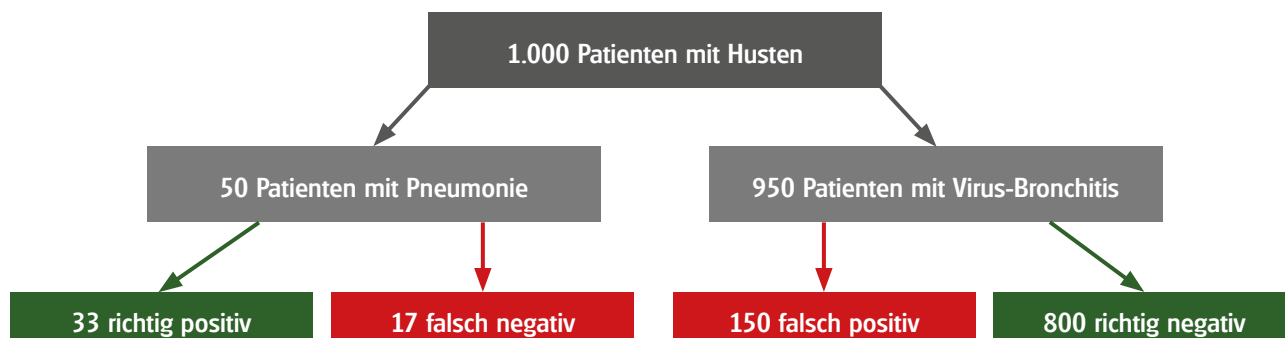
Husten zählt zu den am häufigsten vorgebrachten Beschwerden in der allgemeinärztlichen Praxis. Ohne Antibiotikum dauert der Husten 18 Tage, mit „nur“ 17 Tage und 10 Stunden. Nicht selten erhalten Erkrankte in der zweiten Krankheitswoche schon ihr 2. oder 3. Antibiotikum; jeder 5. bekommt davon Nebenwirkungen. Der Grund ist, dass von 20 Erkrankten 19 eine virale Bronchitis haben und bloß einer einen bakteriellen Infekt – nur dieser profitiert vom Antibiotikum. Die Unterscheidung viral/bakteriell ist nicht immer einfach!

C-reaktives Protein (CRP)

Seit langem ist bekannt, dass die Blutsenkung zu langsam und zu unspezifisch reagiert. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins ist heute in den meisten Praxen binnen weniger Minuten möglich; es gibt sogar tragbare Geräte für Hausbesuche. Die Empfehlung zur CRP-Messung bei akuter Bronchitis ist aber umstritten: Die „Leitlinie Husten“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin formuliert ganz klar, dass eine CRP-Messung grundsätzlich nicht notwendig ist; das Protein ermöglicht keine Differenzierung zwischen viralen und bakteriellen Erregern³.

Sensitivität/Spezifität CRP

Wählt man die Cut-off-Grenze bei 100 mg/l zur Unterscheidung von Virusbronchitis und Pneumonie, so hat das CRP eine Spezifität von 85 % und eine Sensitivität von 66 %. Wie hoch ist damit positiver und negativer Vorhersagewert des CRP, wenn von 20 Erkrankten 19 eine virale Bronchitis haben und bloß einer einen bakteriellen Infekt (Prävalenz 5 %)?



Insgesamt haben 183 Patienten ein CRP > 100 mg/l, aber nur jeder 6. davon hat eine Pneumonie (positiv prädiktiver Wert ca. 17 %). Bei 817 Patienten wird ein CRP von < 100 mg/l gemessen, bei 17 der 50 Patienten mit einer Pneumonie wird diese nicht erkannt. Nur einer von 6 positiv getesteten bräuchte ein Antibiotikum, etwa 1/3 der gesuchten Erkrankungen werden überse-

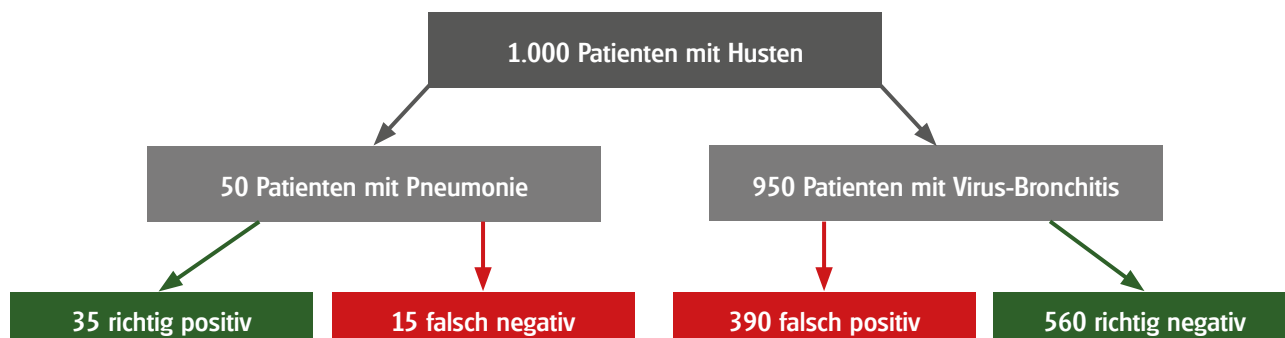
1 Seit 1978 gibt es die deutsche Ausgabe von Scientific American unter dem Titel „Spektrum der Wissenschaft“.

2 <http://www.spektrum.de/magazin/marker-fuer-bakterieninfektionen/1516469>

3 Beck S et al. DEGAM-Leitlinie Nr. 11 „Husten“. © DEGAM Februar 2014. Nach Almirall J et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. Chest, 2004; 125(4):335-4

hen (negativ prädiktiver Wert ca. 98,6 %).

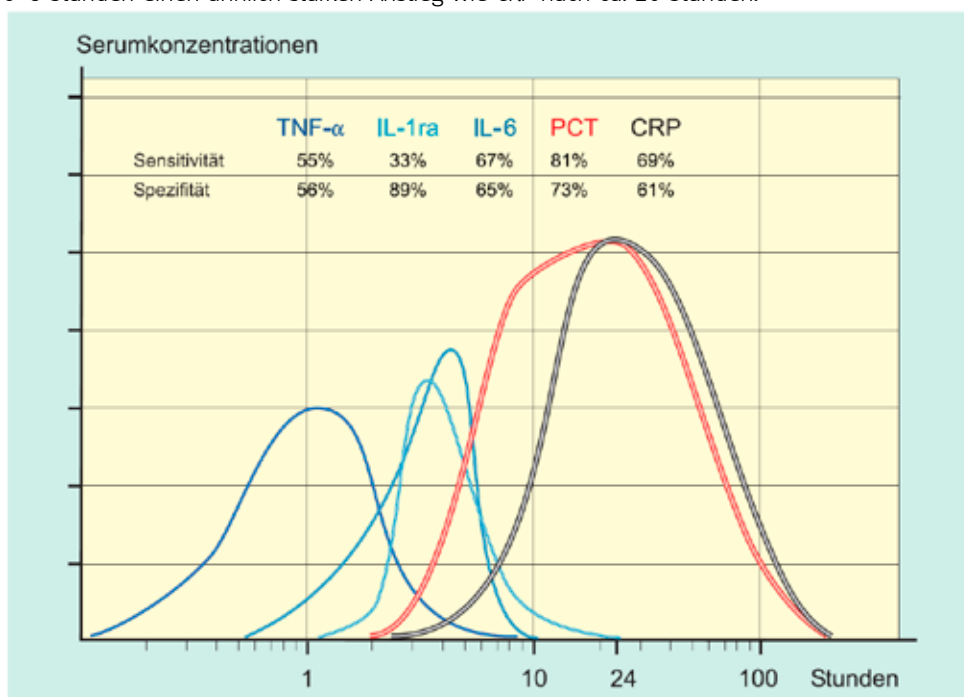
In der Hoffnung, weniger Lungenentzündungen zu übersehen, setzen wir den CRP-Grenzwert auf 40 mg/l herab. Jetzt hat unser Test nur mehr eine Spezifität von 59 %, die Sensitivität steigt gering auf 69 %⁴.



Insgesamt haben 425 Patienten ein CRP > 40 mg/l, aber nur jeder 12. davon hat eine Pneumonie, der positive Voraussagewert ist auf ca. 8 % gefallen, die Zahl der übersehenen Pneumonien hat sich kaum verringert. Die DEGAM-Leitlinie hat also recht, wenn sie meint: „... das Protein ermöglicht keine Differenzierung zwischen viralen und bakteriellen Erregern.“

Procalcitonin - hope for hype?⁵

Im Vergleich zum C-reaktiven Protein soll eine Procalcitonin (PCT)-Bestimmung eine bessere Unterscheidung von viralen und bakteriellen Infekten ermöglichen. Der Anstieg von PCT nach Krankheitsbeginn erfolgt wesentlich rascher; PCT erreicht schon in 6–8 Stunden einen ähnlich starken Anstieg wie CRP nach ca. 20 Stunden.⁶



Die in verschiedenen Studien für die Sepsis angegebenen Cut-off-Werte des PCT variieren zwischen 0,6 und 5 ng/ml (Sensitivität 68-97 %, Spezifität 48-94 %)⁷. Der diagnostische Wert von Procalcitonin bei der Sepsis gilt als weitgehend gesichert. PCT ist

4 Stanescu A. Fieber/Neutropenie bei krebserkrankten Kindern, prognostische Faktoren und Therapie. Dissertation, Würzburg 2006

5 Schütz P et al. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections - hope for hype? Swiss Med Wkly, 2009;139(23-24):318-26 | Vgl. Schütz P et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub3

6 <http://www.laborvolkmann.de/analysenspektrum/DOCS/20/procalcitonin-lab.pdf>

7 Simon L et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. In: Clinical Infectious Diseases. Band 39, Nr. 2, Juli 2004, S. 206–217. doi:10.1086/421997.

wohl spezifischer als CRP; letzteres ist auch bei Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis etc., meist erhöht. Ganz spezifisch ist PCT dennoch nicht, auch nach Operation oder Trauma kann eine PCT-Erhöhung vorliegen.

PCT bei Atemwegsinfektionen

Im Februar 2017 hat die FDA die Procalcitonin-Messung zur Therapiesteuerung bei akuten Atemwegsinfekten zugelassen (*for guiding antibiotic therapy in patients with acute respiratory infections*).

Bei lokal begrenzten bakteriellen Atemwegsinfektionen sind die PCT-Spiegel deutlich niedriger als bei septisch verlaufenden Infektionen. So werden bei bakterieller Bronchitis oder bei Pneumonien häufig PCT-Spiegel um 0,25–0,5 ng/ml gefunden (im Vergleich Sepsis: 0,6–5). Insgesamt scheint Procalcitonin ein relativ sensibler Indikator zur Unterscheidung bakterieller und nicht bakterieller Infektionen zu sein; für eine breite Implementierung ist der Test derzeit aber nicht geeignet⁸.

Philipp Schütz von der Universität Basel arbeitet seit Jahren mit einer Forschergruppe an diesem Thema, in ihrer letzten Arbeit haben sie im Oktober 2017 ein Cochrane-Review⁹ erstellt:

„...Die Metaanalyse bestätigt, dass der Stoff verlässlich darüber informiert, ob eine Antibiotikagabe gegen Bakterien notwendig ist. Kenntnis des Procalcitoninspiegels kann eine Antibiotikatherapie offenbar um 30 % verkürzen... Insgesamt sinkt in solchen Fällen nicht nur die Menge an verschriebenen Antibiotika, sondern auch das Sterberisiko...“¹⁰

Die Resultate im Detail

Eingeschlossen wurden 26 kontrollierte Interventions-Studien mit 6.708 Patienten. In der Interventionsgruppe waren 3.336 Patienten eingeschlossen, davon verstarben 286 (9 %) im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen. Die Kontrollgruppe umfasst 3.372 Patienten, von ihnen starben 336 (10 %), die absolute Risikoreduktion betrug somit 1 % (NNT = 100).

Die Dauer der antibiotischen Behandlung sank signifikant: 5,7 vs. 8,1 Tage [95 % CI 2,71 – 2,15], $p < 0,001$, Nebenwirkungen verringerten sich von 22 % auf 16 %, OR 0,68 [95% CI 0,57 – 0,82], $p < 0,001$.

Sind diese Resultate auf die Allgemeinpraxis übertragbar?

Zwar finden Schütz et al. vergleichbare Resultate für den ambulanten und den stationären Bereich, räumen in der Diskussion aber ein, dass ein ähnliches Ergebnis bei niedergelassenen Ärzten auch durch Schulungen u. ä. erreicht werden könnte.

Manches spricht dafür:

- Theoretisch soll PCT besser zwischen bakteriellen und viralen Infekten unterscheiden, weil die typischen Zytokine, die bei Virusinfekten aktiviert werden, wie Interferon-Gamma, keine PCT-Freisetzung bewirken.
- Vorteile bietet die gleichzeitige Bestimmung von CRP und PCT aus heutiger Sicht zweifellos dann, wenn unklar ist, ob eine CRP-Erhöhung z. B. durch eine rheumatische Erkrankung oder einen Infekt verursacht wird.

Vieles ist noch unklar:

- Eine geringfügig bessere Sensitivität und Spezifität gegenüber CRP ist für Sepsis gesichert, ob dies auf die wesentlich niedrigeren Anstiege bei CAP übertragbar ist, ist für Primary Care nicht ausreichend geprüft.

Ein direkter Vergleich CRP versus PCT wurde in den eingeschlossenen 26 Studien nicht berichtet. Die Metaanalyse zitiert nur eine Arbeit, die die beiden Biomarker im hausärztlichen Setting verglichen hat: „... CRP and PCT levels do not well correlate, but both have moderate prognostic accuracy in primary care patients with ARI¹¹ to predict clinical outcomes. The low correlation between the two biomarkers calls for interventional research comparing these markers head to head in regard to their ability to guide antibiotic decisions ...“¹²

- Im AM-Praxisalltag ist bei Patienten mit Husten in 95 % eine akute Bronchitis und in 5 % (vorwiegend in der Altersgruppe 65+) eine Pneumonie zu erwarten. Bei den 6.708 Studienpatienten wird eine akute Bronchitis nur in 544 Fällen als Ursache gefunden, denn nur 2 der 26 Studien betrafen „Primary Care“ mit insgesamt 1.008 Teilnehmern. Die Sterberate in der AM-Gruppe war unvergleichlich niedriger, sie betrug 0,1 % im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 9 bzw. 10 %; die AM-Subgruppenresultate erreichen weder für Sterblichkeit, noch für Therapieversagen Signifikanz ($p = 0,49$ bzw. 0,46).
- Hochsensitive PCT-Messungen sind derzeit nur in den Zentrallabors der großen Krankenhäuser möglich.

8 WAS BRINGT DER PROCALCITONIN-TEST IN DER HAUSÄRZTLICHEN PRAXIS? a-t 2011; 42: 21-2

9 Schütz P et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD007498

10 <http://www.spektrum.de/magazin/marker-fuer-bakterieninfektionen/1516469>

11 Akute Respiratorische Infekte

12 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806430/>

Fazit

PCT steht in der Praxis im Gegensatz zu CRP nicht sofort zur Verfügung; im Praxisalltag sollten zur Verringerung von Überdiagnosen vor einer CRP-Messung unbedingt folgende Fragen geklärt werden:

- Besteht Fieber über 38 °C, insbesondere schon länger als 24 Stunden?
- Hat der Patient Kreislaufprobleme, die ihn zur Bettruhe zwingen?
- Ist der Patient wegen Kurzatmigkeit nicht mehr fähig, 2 Stockwerke ohne Stehenbleiben durchzugehen?
- Bestehen atemabhängige Schmerzen?

Liegt keines dieser Warnsymptome („Red Flags“) vor und ergibt das Abhören der Lunge keinen verdächtigen Befund, **ist keine Blut-Untersuchung erforderlich**, auch ein Lungen-Röntgen wird nicht empfohlen¹³.

Genauere Abklärungen sind erforderlich, wenn Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand sind oder Begleiterkrankungen haben – dies sind vor allem Ältere, Raucher und Menschen mit chronischen Erkrankungen (Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen, Diabetes mellitus, Multimorbidität und immunsupprimierte Patienten).

Traue keinem über 65

Bei älteren Menschen fehlen die typischen Warnsymptome einer Lungenentzündung oft: Bei Erkrankten mit ambulant erworbener Pneumonie, die 65 Jahre und älter waren, hatte nur jeder Dritte Fieber über 38 °C. An einen Infekt sollte man in dieser Altersgruppe auch bei plötzlich aufgetretener Verwirrtheit, Schwindel und Übelkeit denken.¹⁴ Sprechen die klinischen Zeichen für eine Pneumonie, so sollte die Antibiose wegen der unzureichenden Sensitivität nicht vom CRP-Wert abhängig gemacht, sondern klinisch entschieden werden.

Am ehesten ist die CRP-Messung in Zweifelsfällen nützlich. J. Steurer et al. fanden zumindest eine zehnprozentige Reduktion der Antibiotikaverschreibungen in Allgemeinpraxen durch die Kombination eines klinischen Entscheidungsalgorithmus mit der CRP-Messung ohne zusätzliches Thoraxröntgen.¹⁵

13 Wenzel RP et al. Acute Bronchitis. NEMJ 2006;355:2125-2130

14 Metlay et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community- acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997;157:1453-1459

15 Steurer J et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions in primary care patients with cough and fever. BMC 2011. Med; 9:56

DEGAM-Leitlinie Husten, Kurzversion:¹⁶

	<i>Akute Bronchitis</i>	<i>Pneumonie</i>	<i>Influenza</i>
<i>Typische Befunde</i>	- Husten erst trocken, dann produktiv - Häufig Fieber - Halsschmerzen und Schnupfen - Zuweilen Zeichen einer bronch. Obstruktion	- Produktiver Husten - Fieber >38.5° C - Abgeschlagenheit - Tachypnoe, Tachykardie - Atemabhängige Schmerzen	- Plötzlicher Beginn mit hohem Fieber - Starkes Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen
<i>Diagnostisches Vorgehen</i>	Anamnese und körperliche Untersuchung	- Anamnese und körperliche Untersuchung - Röntgen-Thorax, insb. bei differentialdiagnostischer Unklarheit, schwerer Erkrankung oder Begleiterkrankungen - Keine routinemäßige Sputumdiagnostik bei ambulant erworbener Pneumonie ^B	- Anamnese und körperliche Untersuchung - Serologie oder Direktnachweis (Abstrich) nicht routinemäßig ^B
<i>Therapie</i>	- Allgem. Maßn.: s.o. - Keine antibiotische Therapie bei akuter unkomplizierter Bronchitis (virale Genese) ^A	- Allgem. Maßn.: s.o. - Rasche Einleitung einer Antibiose - Aminopenicilline (z.B. Amoxicillin), alternativ Makrolide oder Doxycyclin ^B - Bei Vorliegen von Risikofaktoren* Aminopenicilline + Betalaktamasehemmer, alternativ Cephalosporine oral (z.B. Cefuroxim) ^B *antibiotische Behandlung in den letzten 3 Monaten, schwere Begleiterkrankung, Pflegeheimbewohner	- Allgem. Maßn.: s.o - Nur im Einzelfall Neuraminidaseinhibitoren (schlechte Kosten-Nutzen-Relation, nur bis 48h nach Symptombeginn sinnvoll) ^B - Bei alten u. multimorbiden Patienten stat. Einweisung erwägen

© 2017 TGAM - Fischer/Bachler

16 Beck S et al. DEGAM-Leitlinie Nr. 11 „Husten“, Kurzversion. © DEGAM Februar 2014



Dieser Newsletter wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung durch **AMEOS – Klinikum Bad Aussee & Privatklinikum Bad Aussee**
... Ihr kompetenter Partner für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie!



>> Impressum

TGAM - Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin

Präsident: Dr. Herbert J. Bachler, Tel.: +43 512 575566

A-6020 Innsbruck, Innrain 71/2 • E-Mail: office@tgam.at • www.tgam.at • ZVR-Zahl: 498986374

Layout: www.pr-o.at