

Hormonelle Biomarker für eine bessere Diagnosestellung und frühzeitige Prognose akuter Krankheiten

Mirjam Christ-Crain

Bei einer akuten Krankheit kommt es zu einer Veränderung vieler Hormone. Die klassische Stressantwort unseres Körpers führt unter anderem zu einer Aktivierung der Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenachse mit einer gesteigerten Produktion der Stresshormone Cortisol und Vasopressin. Zudem kommt es bei einer systemischen Infektion zu einer ubiquitären Produktion der Calcitoninpeptide.

Wir haben in mehreren Studien¹, hauptsächlich bei Patienten mit Atemwegsinfektionen, untersucht, inwiefern diese hormonellen Veränderungen uns erlauben, die Diagnose schneller und besser zu stellen als mit herkömmlichen Labor- und Klinikwerten, und frühzeitig etwas über den Schweregrad und die Prognose zu erfahren.

Procalcitonin ist das Pro-Hormon von Calcitonin [1]. Das reife Hormon Calcitonin wird nur in den C-Zellen der Schilddrüse und in den wenigen neuroendokrinen K-Zellen der Lunge produziert [2]. Nachdem früher dem reifen Calcitonin eine Rolle im Calcium-Haushalt und in der Regulation des Knochenstoffwechsels attestiert wurde [2], weiss man heute, dass sowohl nach einer kompletten Thyreoidektomie mit vollständiger Entfernung der C-Zellen als auch bei einem medullären Schilddrüsenkarzinom mit Überproduktion der C-Zellen keine relevanten Veränderungen der Calciumspiegel auftreten und sich auch die Knochendichte nicht verändert. Dies lässt vermuten, dass das reife Calcitonin im menschlichen Körper keine es-

entielle Rolle (mehr) spielt [3, 4]. Wichtiger erscheint das Pro-Hormon, Procalcitonin. Beim Gesunden ist die Produktion von Procalcitonin supprimiert. In experimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass es durch den Stimulus bakterieller Toxine und Entzündungsmediatoren zu einer ektopten, ubiquitären Expression des Calcitonogens und folglich Sekretion von Procalcitonin kommt [5, 6]. Die Procalcitonin-Spiegel im Blut können dabei bis mehrere 100 000 Mal ansteigen [7]. Die Eigenschaft von Procalcitonin, insbesondere bei bakteriellen und nicht, oder viel weniger, bei viralen Infektionen anzusteigen, macht Procalcitonin zu einem attraktiven Biomarker für die Diagnose bakterieller Infektionen. Insbesondere um unnötige Antibiotikatherapien zu vermindern, ist eine schnelle und zuverlässige Unterscheidung zwischen einem klinisch relevanten bakteriellen und einem selbstlimitierenden viralen Infekt unumgänglich. Die klinische Untersuchung sowie die Messung von Entzündungslaborwerten wie C-reaktivem Protein und Leukozyten helfen hier oft wenig weiter, da sowohl bakterielle als auch virale Atemwegsinfektionen eine Entzündung in der Lunge auslösen und die Symptome oft stark überlappen.

Wir haben in der ProResp-Studie gezeigt, dass Procalcitonin, gemessen mit dem sensitiven Kryptor Assay, bakterielle Atemwegsinfektionen identifizieren kann, welche mit Antibiotika behandelt werden sollten [8]. Dabei wurde je nach Procalcitoninwert eine Antibiotikatherapie mehr oder weniger empfohlen oder davon abgeraten [9]. Mit Hilfe der Procalcitonin-Steuerung konnten die Antibiotikaverschreibungen signifikant um fast 50% ge-

senkt werden. Die ausgeprägteste Reduktion der Antibiotikaverschreibungen war bei Patienten mit akuter Bronchitis und akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis zu beobachten. Bei Patienten mit Pneumonie waren die Procalcitoninwerte in den allermeisten Fällen hoch. Dies stimmt überein mit der vermuteten bakteriellen Ätiologie in der Mehrzahl der Pneumoniefälle. Deshalb sollte eine Pneumonie in den meisten Fällen initial antibiotisch behandelt werden. Weitgehend unklar ist aber, wie lange eine antibiotische Therapie erfolgen sollte. Die Richtlinien empfehlen je nach Erreger eine Antibiotikadauer von 7 bis 21 Tagen, wobei nie umfassend geprüft wurde, was die optimale Dauer der Therapie ist [10]. Viele Guidelines empfehlen eine Anpassung der Antibiotikadauer nach Erregerspektrum. Allerdings bleibt der Erreger auch bei intensiver Diagnostik in den meisten (rund 70%!) Fällen unklar. In der ProCAP-Studie konnte die Antibiotikadauer mittels Procalcitonin-Steuerung bei schweren hospitalisationspflichtigen, «septischen» Pneumonien von 13 Tagen in der Kontrollgruppe auf unter 6 Tage in der Procalcitonin-gesteuerten Gruppe gesenkt werden [11]. Die ProCOLD-Studie hat gezeigt, dass eine Antibiotika-Steuerung mittels Procalcitonin auch bei Patienten mit eingeschränkter Lungenreserve möglich ist, z.B. mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis. Dabei war die Rezidivrate in beiden Gruppen innerhalb von 6 Monaten gleich und nicht beeinflusst durch die geringere Antibiotikagabe [12].

Der Hauptverbrauch von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen findet aber in der Hausarztpraxis statt. In einer

¹ PD Dr. Mirjam Christ-Crain hat der SULM President-Award 2008 für ihre Forschungstätigkeit erhalten (siehe auch S. 10).

weiteren Studie in diesem Setting mit Einschluss von Patienten mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege konnten die Antibiotika aufgrund der Procalcitonin-Steuerung sogar um 75% reduziert werden [13, 14]. Dies war die erste «non-inferiority»-Studie, welche als primäres Outcome die Patientensicherheit und nicht nur den Antibiotikaverbrauch untersucht hatte. Ein Algorithmus, wie der Procalcitonin gesteuerte Antibiotikatherapie in unseren Studien erfolgte, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Unser Konzept konnte vor kurzem Infektionen auf der Intensivstation von einer Genfer Arbeitsgruppe überzeugend bestätigt werden [15], indem dort die mittlere Antibiotikadauer von 10 auf 6 Tage reduziert wurde. Wahrscheinlich dank der gewonnenen Sicherheit konnten die Patienten auch einen Tag früher von der Intensivstation entlassen werden, was sozio-ökonomisch interessant ist.

Zur Zeit läuft die Auswertung einer multizentrischen Studie an über 1350 Patienten über die Procalcitonin-gesteuerte Antibiotikatherapie und Dauer in verschiedenen Spitälern der Schweiz [9], wo auch wichtige prognostische Faktoren und andere Biomarker evaluiert werden.

Insbesondere bei Pneumonien ist die Prognose des Patienten sehr wichtig, um rechtzeitig entscheiden zu können, wo und wie intensiv der Patient behandelt werden soll. Üblicherweise wird der Schweregrad einer Pneumonie nach dem Pneumonia Severity Index (PSI) in 5 Risikoklassen eingeteilt, mit zunehmender Mortalität von Klasse 1 bis Klasse 5 [16]. Procalcitonin ist in der prognostischen Aussagekraft anderen Markern wie dem C-reaktiven Protein oder den Leukozyten überlegen. Weder C-reaktives Protein noch die Leukozyten können zwischen einer Klasse-1-Pneumonie und einer Klasse-5-Pneumonie unterscheiden [17]. Obwohl die Procalcitoninwerte, gemessen zu Beginn der Erkrankung, mit

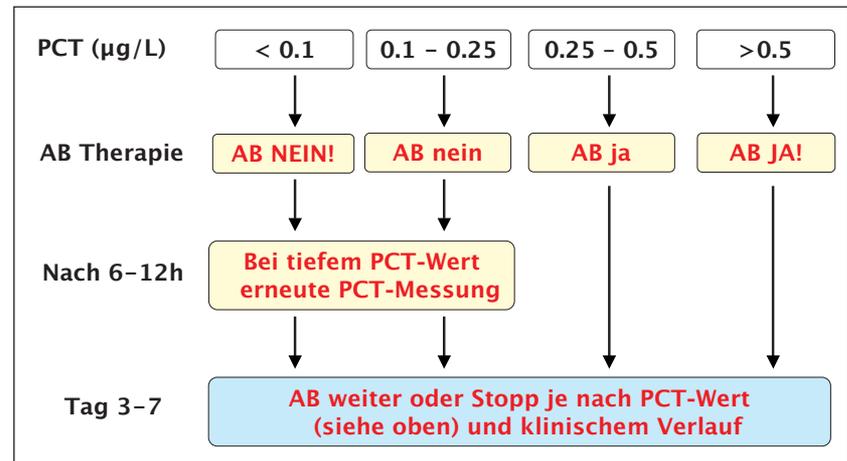


Abbildung 1.

Ein Algorithmus, wie die Procalcitonin-gesteuerte Antibiotikatherapie in unseren Studien erfolgte.

zunehmendem Schweregrad der Pneumonie ansteigen, zeigen die Werte aber eine deutliche Überlappung [17]. Wir haben deshalb weitere hormonelle Biomarker evaluiert. Interessanterweise zeigten vor allem die Stresshormone, darunter Cortisol und Copeptin (welches equimolar sezerniert wird mit dem Stresshormon Vasopressin), einen graduellen Anstieg von einer milden zu einer sehr schweren Pneumonie. Beide Stresshormone waren bereits bei Eintritt signifikant höher bei den Patienten, die später an ihrer Pneumonie verstarben, als bei den Patienten, die sich gut erholten [18, 19]. Ebenso hatte ein weiteres Hormon, Adrenomedullin, eine gute prognostische Aussagekraft bei Pneumonie sowie bei Sepsis und verbesserte sogar die prognostische Aussagekraft des PSIs [20, 21]. Interessanterweise gehört Adrenomedullin zur gleichen Genfamilie wie Calcitonin. Ob diese hormonellen Biomarker eingesetzt werden können, um das Management eines Patienten, zum Beispiel den Entschluss, ob und wie lange ein Patient hospitalisiert werden muss, zu steuern, muss in weiteren Interventionsstudien untersucht werden.

Es ist sicherlich zu einfach, eine Diagnosestellung sowie eine prognosti-

sche Aussage isoliert auf hormonelle Biomarker zu stützen. Alle Biomarker müssen immer im klinischen Kontext interpretiert werden. Biomarker sollten dabei eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung sowie klinische Scores ergänzen und nicht ersetzen. Ein idealer diagnostischer Biomarker sollte eine frühzeitige Diagnose- und Differentialdiagnose ermöglichen sowie den Antibiotikaeinsatz steuern können. Diesbezüglich ist Procalcitonin zurzeit der erfolgversprechendste Biomarker. Ein idealer prognostischer Biomarker sollte bereits bei Eintritt des Patienten über den Verlauf, den Schweregrad und das Outcome der Krankheit informieren. Dabei wurden einige Biomarker untersucht, unter anderem Cortisol, Copeptin, Adrenomedullin oder die natriuretischen Peptide. Zukünftige Studien werden zeigen, welche dieser Biomarker das Patientenmanagement verbessern können.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Division Endokrinologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
mirjam.christ-crain@unibas.ch

Literatur

1. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 2004;89(4):1512–25.
2. Becker KL, B. M, Nylen ES, Cohen R, Silvia OL, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.* Philadelphia, USA: J.B. Lippincott Co 2001; 2001:520–31.
3. Hirsch PF, Lester GE, Talmage RV. Calcitonin, an enigmatic hormone: does it have a function? *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions.* Jun 2001;1(4):299–305.
4. Habener JF, Schiller AL. Pathogenesis of renal osteodystrophy – a role for calcitonin? *N Engl J Med.* 05/12/ 1977;296(19):1112–4.
5. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 2001;86(1):396–404.
6. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Muller B. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* Dec 2003;144(12):5678–84.
7. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* Apr 2000;28(4):977–83.
8. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* Feb 21 2004;363(9409):600–7.
9. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, Neidert S, Blum CA, Schonenberger R, Henzen C, Breggenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Muller B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC health services research.* 2007;7:102.
10. File TM, Jr., Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? *Clin Infect Dis.* Feb 15 2003;36(4):396–8.
11. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Huber P, Leuppi J, Müller C, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance significantly reduces antibiotic duration in community-acquired pneumonia. 45th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington DC. 2005.
12. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* Jan 2007;131(1):9–19.
13. Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Periat P, Bucher HC, Muller B. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [ISRCTN73182671]. *BMC Fam Pract.* Aug 18 2005;6:34.
14. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Periat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory infections in primary care. *Arch Int Med.* 2008;in press.
15. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 1 2008;177(5):498–505.
16. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* Jan 23 1997;336(4):243–50.
17. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* Mar 2 2007;7(1):10.
18. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, Bergmann A, Tamm M, Christ-Crain M. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest.* Feb 2007;37(2):145–52.
19. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Muller C, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* Nov 1 2007;176(9):913–20.
20. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Muller C, Bingisser R, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006;10(3):R96.
21. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):R816–24.