Thieme

Biomarker in der Diagnostik, Therapie und Prognose infektiöser Lungenerkrankungen

Biomarkers in Diagnosis, Treatment and Prognosis of Infectious Lung Diseases

Autoren
M. Unnewehr[1,4], M. Kolditz[2], W. Windisch[3,4], B. Schaaf[1]

Institute
1 Medizinische Klinik Nord – Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin; Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund
2 Medizinische Klinik I – Pneumologe; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
3 Kliniken der Stadt Köln gGmbH – Lungenklinik Köln-Mehrheim, Köln
4 Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin, Witten

eingereicht 29.6.2017
akzeptiert nach Revision 22.8.2017

Bibliografie
DOI https://doi.org/10.1055/s-0043-118676
Online-Publikation: 18.10.2017 | Pneumologie 2018; 72: 341–346
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Dr. med. Markus Unnewehr, Medizinische Klinik Nord – Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin, Klinikum Dortmund gGmbH, Münsterstraße 240, 44145 Dortmund
markus.unnewehr@klinikumdo.de

ZUSAMMENFASSUNG

Biomarker spielen eine bedeutende Rolle im Management infektiöser Lungenerkrankungen, wenngleich bisher nur ansatzweise gezeigt werden konnte, dass biomarkergestützte Therapien klinischen Strategien überlegen sind.

Etablierte Indikationen für die Verwendung von Biomarkern sind die Steuerung der antibiotischen Therapiedauer der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) über PCT, die Entscheidung gegen Antibiotika im ambulanten Bereich über CRP oder PCT sowie die Verlaufsevaluation der CAP aus der Kinetik von CRP oder PCT.

Für die Prognosebeurteilung der CAP stehen die Standard-Biomarker der akuten Organdysfunktion wie z. B. Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Kreatinin/Harnstoff sowie Laktat in Zusammenschau mit der Klinik im Vordergrund.

Das MR-pro-ADM könnte die Diagnostik in Zukunft weiter bereichern. Ein völlig neuartiges und zukünftig vielsprechendes Konzept ist die genetische Transkriptomanalyse.

ABSTRACT

Biomarkers play an important role in the management of infectious pulmonary diseases, even though there is only limited evidence that biomarker-guided therapies are superior to clinical strategies.

Well-established indications for the use of biomarkers are the guidance of the duration of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia (CAP) by PCT, the decision against the use of antibiotics by CRP or PCT in ambulatory settings, and the evaluation of CAP treatment by CRP or PCT kinetics.

In the prognostic assessment of CAP, the standard biomarkers of acute organ dysfunction should be given priority, e. g. leukocyte and platelet counts, creatinine/urea and lactate, in combination with clinical signs and symptoms.

MR-pro-ADM could enrich diagnostics in the future. Genetic transcriptome analysis is a completely new and promising concept.

Einleitung

Beim Management infektiöser Lungenerkrankungen spielen Biomarker für die Diagnostik, Differenzialdiagnostik, Prognosebeurteilung und Therapiesteuerung eine wichtige Rolle. Etablierte und in der Erprobung befindliche Biomarker werden im Folgenden dargestellt.

Besonders berücksichtigt wird ihre Rolle in der Fallfindung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP = community acquired pneumonia) und in der Abgrenzung anderer (infektiöser) Lungenerkrankungen sowie in der Schweregradbeurteilung, Prognoseabschätzung und in der (antibiotischen) Therapiesteuerung.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Methodik

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in MEDLINE per PubMed; berücksichtigt wurden Übersichtsarbeiten und Originalarbeiten von 1966 bis Mai 2017. Suchbegriffe waren die einzelnen im Text genannten Biomarker und Laborwerte sowie „CAP“ bzw. „pneumonia“ und „pulmonary infections“, dies sowohl als einzelne Suchtermini als auch in Form von MeSH (Medical Subject Headings). Weiterhin wurden die aktuelle Leitlinie zur CAP und die Erfahrungen der Autoren berücksichtigt.

C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein wurde 1930 entdeckt als ein Protein, das mit dem C-Polysaccharid von Pneumokokken präzipitiert. Die Bildung des zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine zählenden Proteins in der Leber wird u. a. Interleukin (IL6)-vermittelt und insbesondere durch bakterielle Stimulation angeregt, wenngleich das CRP selbst ein unspezifischer Entzündungsparameter ist. Der CRP-Anstieg im Blut erfolgt mit einer Verzögerung von 12 – 24 Stunden auf den inflammatorischen Reiz und erreicht seinen Höhepunkt nach 48 bis 72 Stunden. Dabei korreliert die Höhe des CRP meist mit dem Ausmaß der Entzündung.

Das CRP wird als Opsonin u. a. über das Komplementsystem gegen die bakterielle Zellmembran aktiv. Da Viren intrazelluläre Erreger in der menschlichen Wirtszelle sind, stimulieren sie den CRP-Anstieg weitaus weniger.

Das CRP ist zur Unterscheidung der CAP von nicht-pneumonischen tiefen Atemwegsinfekten weder sensitiv noch spezifisch genug (positiver und negativer Vorhersagewert je ca. 75 %) und damit zur Fallfindung einer CAP im ambulanten Bereich nur eingeschränkt hilfreich [1 – 3].

Im ambulanten Rahmen scheint eine Kombination aus Symptomen und klinischen Zeichen mit dem CRP spezifischer und sensitiver. Sie erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines pneumonischen Infiltrates und kann daher zur Eingrenzung jener ambulanter Patienten genutzt werden, die ein Röntgenbild zur Diagnosesicherung erhalten sollten. Symptome und Befunde sind Dyspnoe, Rasselgeräusche, verminderte Atemgeräusche, Tachykardie und Fieber [4].

Die Bestimmung des CRP ist bei stationär behandelten CAP-Patienten wegen einer anderen Patientenklientel und eines damit verbundenen höheren prädiktiven Wertes der Biomarker durch eine höhere Prätestwahrscheinlichkeit für schwerere (pneumonische) Atemwegsinfekte aussagekräftiger, jedoch ebenfalls nicht hinreichend gut [5, 6]. Daher sollten alle stationär behandelten Patienten mit dem Verdacht auf eine CAP ein Röntgenbild des Thorax erhalten.

Die Indikation einer antibiotischen Therapie von Atemwegsinfekten, ohne deren Entität genau klären zu müssen, ist eine weitere dringende Frage in der Primärversorgung. Metaanalysen zeigten, dass ein gefahrloser Verzicht auf ein Antibiotikum möglich ist, wenn das CRP niedrig ist. In den Studien wird „niedrig“ meist als < 10 – 20 mg/l definiert, während ein hohes CRP als > 50 – 100 mg/l angesehen wird [7, 8].

Nach Empfehlung der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CAP sollen CRP oder PCT als Parameter zusätzlich zur klinischen Re-Evaluation zur Verlaufsbeurteilung der Therapie der CAP und zur Evaluation eines Therapieversagens verwendet werden [9]. Empfohlen ist neben den klinischen Stabilitätskriterien die Bestimmung von CRP oder PCT zu Therapiebeginn sowie 3 bis 4 Tage später. Die externe Qualitätssicherung zur CAP fordert ebenfalls die Bestimmung von CRP oder PCT im Verlauf. In der Beurteilung des Therapieverlaufs spricht ein Abfall des CRP um mehr als die Hälfte nach dem vierten Therapietag für einen Therapieerfolg bzw. eine günstige Prognose [10]. Ein CRP-Abfall von höchstens 25 – 50 % nach drei Tagen weist auf ein Therapieversagen hin [11, 12].

Auch zur Unterscheidung zwischen einem unkomplizierten Pleuraerguss und einem Empyem kann das in der Pleuraflüssigkeit gemessene CRP hilfreich sein [13], besonders in kombinierter Beurteilung mit der LDH [14]. Etabliert für Managemententscheidungen und leitliniengerechter Standard sind nach wie vor jedoch die Bestimmung des *p*H-Wertes und die Anfertigung einer Gramfärbung [9].

Procalcitonin (PCT)

Das physiologisch in der Schilddrüse gebildete Prohormon des Calcitonins wird im Falle von Entzündungen in allen Organen, v. a. in Leber- und Fettzellen, gebildet. Besonderes Interesse hat das Protein für die Beurteilung der Sepsis erlangt. Der klinische Nutzen ist, auch angesichts der gegenüber anderen Biomarkern höheren Kosten, Gegenstand der Diskussion und Forschung.

PCT scheint schneller zu reagieren als das CRP; es wird 2 bis 6 Stunden nach dem Stimulus gesteigert produziert und erreicht seinen Spitzenspiegel nach 24 bis 48 Stunden [8].

Ähnlich wie das CRP ist auch das PCT zur Differenzialdiagnose zwischen CAP und anderen tiefen Atemwegsinfektes kaum hilfreich. In mehreren Studien wies etwa ein Drittel der CAP-Patienten am ersten Tag ein negatives PCT auf [5]. Das mediane PCT bei CAP-Patienten mit einem CRB-65-Score von 0 oder 1 war in den Daten der CAPNETZ-Studie kleiner als 0,15 ng/ml, was ebenfalls als negativ angesehen wurde [15].

Das PCT scheint Bakteriämien bei CAP-Patienten im Krankenhaus besser als das CRP oder andere Parameter vorhersagen zu können [16]. Ebenfalls ist das PCT dem CRP und der Leukozytenzahl zur Beurteilung der Schwere der CAP überlegen [15, 17].

PCT ist insgesamt jedoch kein besonders guter prognostischer Parameter; eine Überlegenheit gegenüber etablierten klinischen Scores konnte nicht gezeigt werden. Aus einer einmaligen Bestimmung kann keine klinisch verwertbare prognostische Aussage getroffen werden [18]. Eine Metaanalyse für die CAP und die Beatmungs/Tubus-assoziierte Pneumonie (VAP = ventilator associated pneumonia) zeigte, dass bei einem Wert von < 0,1 ng/ml eine brauchbare prognostische Aussage möglich ist, für Werte von > 0,5 ng/ml jedoch nicht [19].

Die Frage nach der Indikation einer antibiotischen Therapie von Atemwegsinfekten im ambulanten Bereich kann das PCT wahrscheinlich besser beantworten als das CRP. In einer Studie

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

konnte unter PCT-Steuerung eine Reduktion der Antibiotika-Verschreibung um 40 % erreicht werden, ohne das klinische Ergebnis zu beeinflussen [20, 21].

In der Praxis ist es für ambulante Patienten ein probates Vorgehen, wie bei der Verwendung des CRP auch mit der Bestimmung des PCT dem Patienten ein Antibiotika-Rezept mitzugeben, das im Falle eines erhöhten Wertes eingelöst werden kann. Jedoch ist die PCT-Bestimmung aus Kostengründen im ambulanten Rahmen nicht sehr verbreitet.

Das PCT eignet sich zur Steuerung der Therapiedauer von Pneumonien. Studien zeigten für Pneumonien verschiedener Schweregrade einschließlich septischer Verläufe, dass ein Abfall des PCT die Beendigung der Antibiotika-Gabe vorgeben kann. Dies, ohne das klinische Outcome zu verändern – ein entscheidendes Kriterium in solchen Studien [22 – 24]. Dies konnte auch eine Cochrane-Metaanalyse bestätigen [21]. Allerdings sind die Ergebnisse der meisten Studien wegen qualitativer Mängel eingeschränkt valide, u. a. da in den Vergleichsarmen unüblich lange Therapiedauern gewählt wurden.

Für septische Verläufe konnte eine neuere multizentrische Studie mit einer adäquaten Therapiedauer im Vergleichsarm unter der Verwendung eines Protokolls einen Mortalitätsvorteil zeigen. Dabei konnte im PCT-Arm die antibiotische Therapie beendet werden, sobald das PCT um 80 % vom Ausgangswert oder unter 0,5 ng/ml gefallen war, während in der Vergleichsgruppe nach üblichem Standard behandelt wurde [25]. Insgesamt scheint die PCT-Bestimmung dann sinnvoll zu sein, wenn ein Protokoll wie z. B. das oben genannte zur Therapiesteuerung verwendet wurde.

Überhaupt sind klinische Kriterien gut zur Steuerung der Antibiotikatherapie geeignet, sodass sich die Therapiezeit nach Erreichen einer klinischen Stabilität gefahrlos auf 5 Tage verringern lässt [26].

Ähnlich wie das CRP kann und soll auch das PCT zur Verlaufsbeurteilung, insbesondere im Sinne einer Evaluation eines möglichen Therapieversagens der CAP verwendet werden [9]. Ein Abfall nach 3 bis 4 Therapietagen spricht für ein klinisches Ansprechen, ein Anstieg für ein Therapieversagen und ist mit erhöhter Letalität verbunden [27 – 29].

Mid Range Pro-Adrenomedullin (MR-pro-ADM)

Das Protein Adrenomedullin (ADM) wird neben dem Ort seiner Namensgebung im Nebennierenmark in vielen anderen Organen, z. B. auch in der Lunge, im Herz und in der Niere gebildet. Es hat eine vasodilatatorische Wirkung, die beim septischen Schock eine Rolle zu spielen scheint und beeinflusst u. a. die pulmonale und kardiale Funktion. Daher wird es auch als kardiovaskulärer Marker bezeichnet.

Gemessen wird das physiologisch wenig relevante Vorgängerprotein MR-pro-ADM, dessen Spiegel sich proportional zu dem des ADM verhält und mit einer Halbwertszeit von wenigen Stunden ein besseres kinetisches Biomarker-Profil als CRP und PCT hat. Auch die Prognoseabschätzung der Sepsis gelingt mit MR-pro-ADM besser. Der Biomarker scheint weniger mit dem Agens der Entzündung als mit ihrer Schwere zu korrelieren [30].

Vielversprechend scheint MR-pro-ADM bei der Risikoabschätzung der CAP zu sein. Die Aussagen, ob der Biomarker anderen in seiner Aussagekraft überlegen ist, sind nicht eindeutig [18]. MR-pro-ADM scheint in Kombination mit dem CRB-65-Score die Sterblichkeit an der CAP am besten vorhersagen zu können [31], wie auch eine Metaanalyse zeigen konnte [32].

Auch zur Abschätzung der Notwendigkeit einer ambulanten oder stationären therapeutischen Versorgung der CAP könnte MR-pro-ADM hilfreich sein, besonders in Verbindung mit einem klinischen Scoring [33]. Jedoch gibt es bisher keine Interventionsstudien, die eine tatsächliche Überlegenheit eines solchen Vorgehens gezeigt haben [34].

Zurzeit ist das MR-pro-ADM in erster Linie vielversprechender Forschungsgegenstand, der aber noch nicht Einzug in Klinik und ambulante Praxis gehalten hat.

Leukozyten

Die Leukozytenzahl, hier insbesondere eine Leukozytopenie von <4000/µl, ist für die Beurteilung der CAP-Prognose hilfreich, jedoch dem CRP und dem PCT unterlegen [29, 35]. Dies gilt auch für die Prädiktion von Bakteriämien bei hospitalisierten CAP-Patienten [16].

Die Vorteile der Leukozytenzählung sind die breite Verfügbarkeit sowie die einfache und kostengünstige Bestimmung.

Weitere Biomarker

Zur Frage der Prognose der CAP, speziell der Prädiktion der Letalität, gibt es eine Vielzahl von Studien zu verschiedenen Laborparametern [36, 37]. Sowohl die bei fast jedem dritten CAP-Patienten bestehende Hyponatriämie als auch die seltene Hypernatriämie können prognostisch ungünstig sein [38], ebenso wie erniedrigte [39] und erhöhte Blutzuckerwerte bei der stationären Aufnahme [40] sowie ein erhöhtes Cortisol [41].

Weiterhin spielt das breit verfügbare und einfach zu bestimmende Laktat eine zunehmende Rolle in der Beurteilung entzündlicher Lungenerkrankungen. Zur Beurteilung der Sepsis ist das Laktat empfohlen und in der neuen Definition des septischen Schocks enthalten [42]. Für die Prognoseeinschätzung der Sepsis gibt es bereits Interventionsstudien, und bei der CAP zumindest erste Daten, dies wiederum in Verbindung mit klinischen Scores [43 – 45].

Für die Prognosebeurteilung sollten die üblichen Routine-Biomarker der akuten Organdysfunktion wie die o. g. Leukozytopenie <4000/µl, eine Thrombozytopenie <100 000/µl sowie eine Erhöhung von Kreatinin und Harnstoff stets klinisch mitberücksichtigt werden. Sie sind Teil der Minorkriterien, die zur Beurteilung der CAP explizit empfohlen werden [9, 35].

Auch die im klinischen Alltag nicht regelhaft verwendeten Biomarker Pro-ANP (atriales natriuretisches Peptid) und Copeptin können als Prognoseparameter gesehen werden, wenngleich nicht mit besseren Ergebnissen als die etablierteren Werte CRP und PCT [31].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Synopse der Anwendungsbereiche und anderer Aspekte von Biomarkern für infektiöse Lungenerkrankungen, insbesondere für die CAP.

	CRP	PCT	ADM	Laktat	Leukozyten
Diagnose/Fallfindung/DD der CAP	(+) mit Klinik	(-)	?	?	?
Verzicht auf AB	+	++	?	?	?
Therapiesteuerung der CAP	+	+	?	?	?
Erkennung von Therapieversagen	+	+	?	?	?
Prognose der CAP	+	(+)	(+)	+ mit klin. Scores	(+)
praktische Aspekte	+	-	–	+	++

++ sehr guter, + guter, (+) eher guter, (-) eher schlechter, - schlechter, – sehr schlechter Nutzen/Anwendbarkeit im klinischen Alltag, ? es liegen keine ausreichenden Daten und Erfahrungen vor, CAP ambulant erworbene Pneumonie, DD Differenzialdiagnose, AB Antibiotikum.

Erwähnenswert sind auch die Laborparameter BNP (brain natriuretic peptide) oder NT-Pro-BNP und Troponin. Wenngleich sie nicht direkt eine inflammatorische Reaktion anzeigen, sind sie zur Beurteilung von Differenzialdiagnosen wie z. B. der Herzinsuffizienz und kardialer Komplikationen einer CAP essenziell. Eine erhöhtes Troponin ist ein zuverlässiger Mortalitätsprädiktor, wie eine Studie an 295 stationär behandelten CAP-Patienten zeigen konnte [46].

Das neue Konzept der Verwendung transkriptionaler, molekulargenetischer Biomarker, wie sie auch in der Progress-CAP-Studie in Deutschland derzeit untersucht werden, können in der Zukunft eine vielversprechende Bereicherung des Biomarker-Panels werden [47, 48].

Zusätzliche Aspekte

In der ambulanten Primärversorgung sind PCT und CRP zur Diagnose der CAP zurzeit von eingeschränkter praktischer Relevanz. Allerdings nimmt die Verwendung von Point-of-care-Testungen (POCT) für CRP zu, was sinnvoll ist, denn im Fall von Atemwegsinfekten mit negativem CRP-Test ist ein Antibiotikum verzichtbar. Für die Messung des PCT gibt es keinen POCT; die MR-pro-ADM-Bestimmung ist nicht alltagstauglich verfügbar.

Ohne POCT ist es ein in der ambulanten Praxis gängiges und sinnvolles Vorgehen, dem Patienten vorbehaltlich ein Antibiotikarezept auszustellen, das er ggf. nach Erhalt des CRP-Laborergebnisses oder des Röntgenbildes einlösen kann.

Der CRP-POCT-Schnelltest ist für 2 bis 5 € erhältlich, eine CRP-Bestimmung kostet im Labor nach EBM 4,90 € (Ziffer 32460) und nach GOÄ 11,66 € (Ziffer 3741, einfacher Satz). Die PCT-Bestimmung ist mit EBM 8,90 € (Ziffer 32455) und GOÄ 43,72 € (Ziffer 4069, einfacher Satz) deutlich teurer [49].

Zur Kosteneffizienz der verwendeten Biomarker und Untersuchungsraster gibt es keine aussagekräftigen Studien [21].

Wie für alle Laborwerte gilt auch für die o. g. Biomarker, dass sie stets im Kontext klinischer, bildgebender und anderer Parameter bewertet werden müssen [37].

Interessenkonflikt

B. Schaaf hat Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim, BMS, Roche und Astra Zeneca erhalten.
M. Kolditz publizierte eine Studie zu Biomarkern bei pulmonaler Hypertonie, welche durch BRAHMS finanziert wurde.
Die anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ 2005; 331: 26. doi:0.1136/bmj.38483.478183.EB

[2] Holm A, Pedersen SS, Nexoe J et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract 2007; 57: 555 – 560

[3] Engel MF, Paling FP, Hoepelman AIM et al. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. Fam Pract 2012; 29: 383 – 393. doi:10.1093/fampra/cmr119

[4] van Vugt SF, Broekhuizen BDL, Lammens C et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. BMJ 2013; 346: f2450

[5] Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. Crit Care Lond Engl 2015; 19: 366. doi:10.1186/s13054-015-1083-6

[6] Almirall J, Bolíbar I, Toran P et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. Chest 2004; 125: 1335 – 1342

[7] Huang Y, Chen R, Wu T et al. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract 2013; 63: e787 – 794. doi:10.3399/bjgp13X674477

[8] Aabenhus R, Jensen J-US, Jørgensen KJ et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD010130. doi:10.1002/14651858.CD010130.pub2

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[9] Ewig S, Höffken G, Kern WV et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. Pneumologie 2016; 70: 151 – 200. doi:10.1055/s-0042-101873

[10] Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. Eur J Intern Med 2010; 21: 548 – 552. doi:10.1016/j.ejim.2010.09.006

[11] Coelho L, Póvoa P, Almeida E et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. Crit Care Lond Engl 2007; 11: R92. doi:10.1186/cc6105

[12] Coelho LM, Salluh JIF, Soares M et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. Crit Care Lond Engl 2012; 16: R53. doi:10.1186/cc11291

[13] Eisenhut M. A persistently elevated C-reactive protein level in pneumonia may indicate empyema. Crit Care Lond Engl 2008; 12: 409 author reply 409. doi:10.1186/cc6204

[14] Chen SC, Chen W, Hsu WH et al. Role of pleural fluid C-reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. Lung 2006; 184: 141 – 145. doi:10.1007/s00408-005-2573-0

[15] Krüger S, Ewig S, Marre R et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. Eur Respir J 2008; 31: 349 – 355. doi:10.1183/09031936.00054507

[16] Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. Chest 2010; 138: 121 – 129. doi:10.1378/chest.09-2920

[17] Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. Respir Res 2009; 10: 65 doi:10.1186/1465-9921-10-65

[18] Viasus D, Del Rio-Pertuz G , Simonetti AF et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. J Infect 2016; 72: 273 – 282. doi:10.1016/j.jinf.2016.01.002

[19] Liu D, Su L-X, Guan W et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Respirol Carlton Vic 2016; 21: 280 – 288. doi:10.1111/resp.12704

[20] Burkhardt O, Ewig S, Haagen U et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. Eur Respir J 2010; 36: 601 – 607. doi:10.1183/09031936.00163309

[21] Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012: CD007498. doi:10.1002/14651858.CD007498.pub2

[22] Long W, Deng X, Zhang Y etal. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients withcommunity-acquired pneumonia. Respirol Carlton Vic 2011; 16: 819 – 824. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.01978.x

[23] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 84 – 93. doi:10.1164/rccm.200512-1922OC

[24] Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010; 375: 463 – 474. doi:10.1016/S0140-6736(09)61879-1

[25] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis 2016; 16: 819 – 827. doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0

[26] Uranga A, España PP, Bilbao A et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2016; 176: 1257 – 1265. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3633

[27] Boussekey N, Leroy O, Alfandari S et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2006; 32: 469 – 472. doi:10.1007/s00134-005-0047-8

[28] Martin-Loeches I, Valles X, Menendez R et al. Predicting treatment failure in patients with community acquired pneumonia: a case-control study. Respir Res 2014; 15: 75 doi:10.1186/1465-9921-15-75

[29] Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. Clin Chem Lab Med 2015; 53: 559 – 566. doi:10.1515/cclm-2014-0456

[30] Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF et al. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. Ann Transl Med 2016; 4: 329. doi:10.21037/atm.2016.08.65

[31] Krüger S, Ewig S, Giersdorf S et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1426 – 1434. doi:10.1164/rccm.201003-0415OC

[32] Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. Respir Med 2014; 108: 1569 – 1580. doi:10.1016/j.rmed.2014.09.018

[33] España PP, Capelastegui A, Mar C et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect 2015; 70: 457 – 466. doi:10.1016/j.jinf.2014.12.003

[34] Albrich WC, Rüegger K, Dusemund F et al. Biomarker-enhanced triage in respiratory infections: a proof-of-concept feasibility trial. Eur Respir J 2013; 42: 1064 – 1075. doi:10.1183/09031936.00113612

[35] Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. Eur Respir J 2014; 43: 842 – 851. doi:10.1183/09031936.00089513

[36] Pletz MW, Rohde GG, Welte T etal. Advances in the prevention, management, and treatment of community-acquired pneumonia. F1000Research 2016; 5: doi:10.12688/f1000research.7657.1

[37] Krüger S, Pletz MW, Rohde GGU. Biomarker bei ambulant erworbener Pneumonie – was haben wir aus CAPNETZ gelernt? Pneumologie 2011; 65: 110 – 113

[38] Krüger S, Ewig S, Giersdorf S et al. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: results from the german competence network CAPNETZ. Respir Med 2014; 108: 1696 – 1705. doi:10.1016/j.rmed.2014.09.014

[39] Gamble J-M, Eurich DT, Marrie TJ et al. Admission hypoglycemia and increased mortality in patients hospitalized with pneumonia. Am J Med 2010; 123: 556.e11-16. doi:10.1016/j.amjmed.2009.11.021

[40] Lepper PM, Ott S, Nüesch E et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. BMJ 2012; 344: e3397

[41] Kolditz M, Höffken G, Martus P et al. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. BMC Infect Dis 2012; 12: 90. doi:10.1186/1471-2334-12-90

[42] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801 – 810. doi:10.1001/jama.2016.0287

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[43] Gwak MH, Jo S, Jeong T et al. Initial serum lactate level is associated with inpatient mortality in patients with community-acquired pneumonia. Am J Emerg Med 2015; 33: 685 – 690. doi:10.1016/j.ajem.2015.03.002

[44] Chen Y-X, Li C-S. Lactate on emergency department arrival as a predictor of mortality and site-of-care in pneumonia patients: a cohort study. Thorax 2015; 70: 404 – 410. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206461

[45] Jo S, Jeong T, Lee JB et al. Validation of modified early warning score using serum lactate level in community-acquired pneumonia patients. The National Early Warning Score-Lactate score. Am J Emerg Med 2016; 34: 536 – 541. doi:10.1016/j.ajem.2015.12.067

[46] Vestjens SMT, Spoorenberg SMC, Rijkers GT etal. High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization forcommunity-acquired pneumonia. Respirol Carlton Vic 02 2017: doi:10.1111/resp.12996

[47] Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2016; 4: 259 – 271. doi:10.1016/S2213-2600(16)00046-1

[48] Tsalik EL, Henao R, Nichols M et al. Host gene expression classifiers diagnose acute respiratory illness etiology. Sci Transl Med 2016: 322ra11 8: doi:10.1126/scitranslmed.aad6873

[49] Was bringt der Procalcitonin-Test in der hausärztlichen Praxis? arznei-telegramm®; 2011: Jg. 42, Nr. 2 http://www.arznei-telegramm.de/html/2011_02/1102021_01.html [Accessed January 23, 2017]

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.