

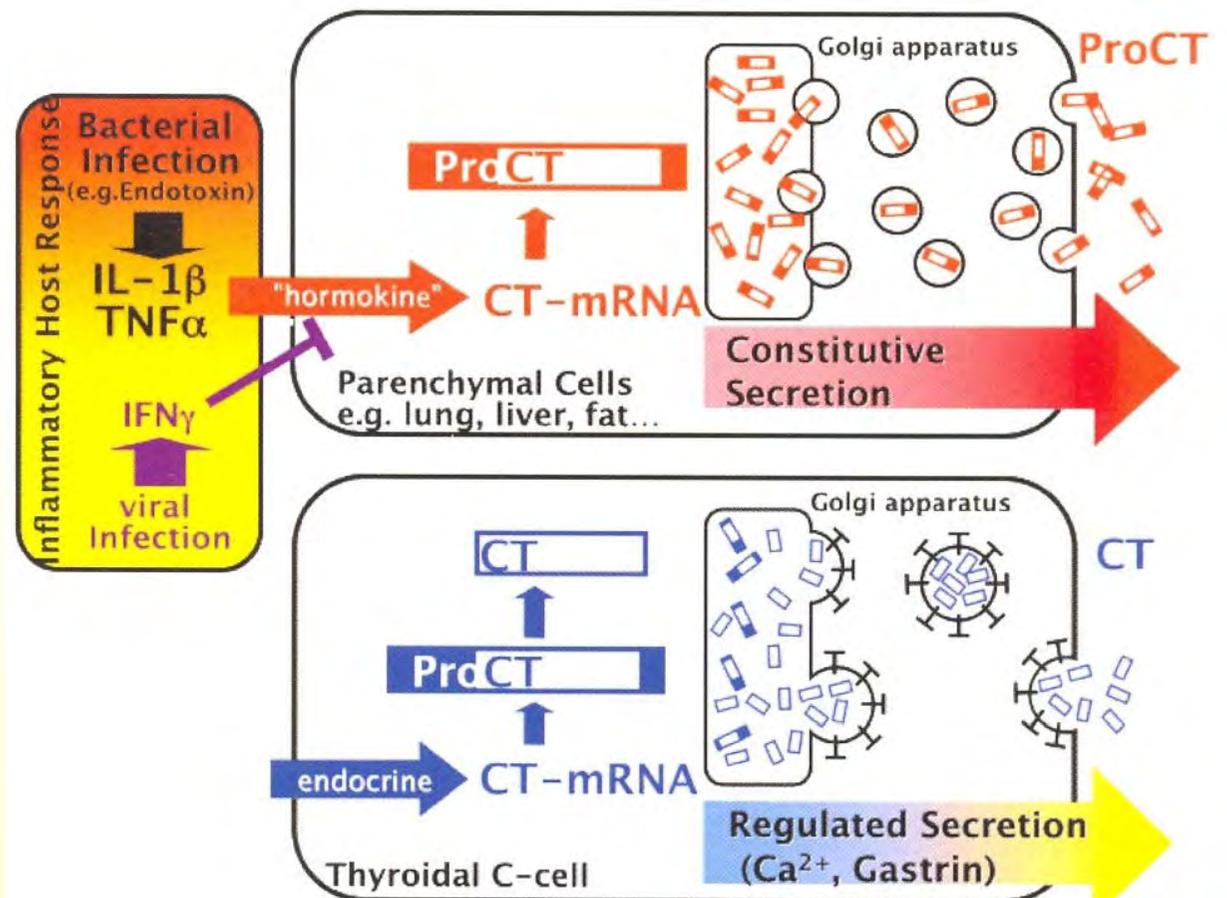
Prokalcitonin

vývoj názorů na interpretaci



A. Kazda, H. Brodská

ÚKBLD, 1. LF a VFN, Praha



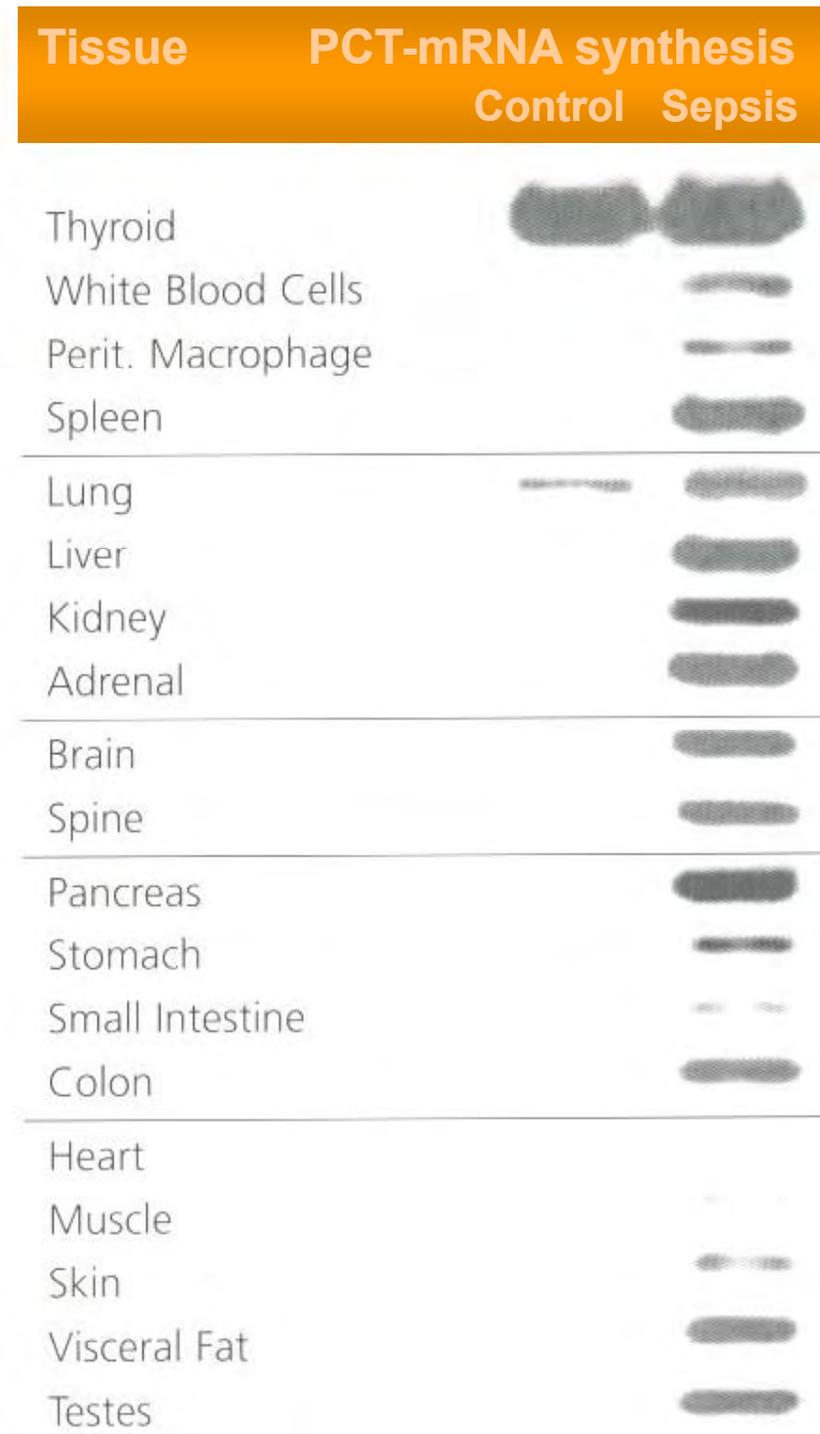
Dole:

v klasickém neuroendokrinním systému je exprese CT-mRNA lokalizována hlavně v C buňkách štítné žlázy. PCT je tam metabolisován na zralý CT.

Nahoře:

v sepsi a zánětu indukují bakteriální toxiny a prozánětlivé mediátory (TNFalfa, IL-1beta, IL-2, IL-6) CT-mRNA v parenchymových buňkách (játra, ledviny, adipocyty, svaly) PCT, který je bez dalšího zpracování uvolněn z buněk.

Syntéza PCT – mRNA v různých tkáních po experimentální stimulaci endotoxinem



Koncentrace PCT při zánětu

- Normální hodnoty jsou do 0,5 µg/l.
- Nejvyšší hladiny dosahuje PCT u akutních bakteriálních infekcí a při sepsi – až 1000 µg/l.
- Lokální záněty a opouzdřené abscesy hladinu významně nemění.
- Proti CRP a dalším proteinům akutní fáze reaguje rychleji, a to platí i pro zlepšení stavu.
- Na rozdíl od některých cytokinů, jejichž hladina při protrahované sepsi klesá, PCT zůstává vyšší.

První publikace o PCT (1993-5):

- umožní diferencovat septické stavy od jiných příčin SIRS
- umožní klasifikovat stadia sepse dle Consensus konference 1992

Pozdější publikace o PCT:

- není zdaleka tak specifický, zvyšuje se z příčin neinfekčních
- zvýšení je ve vztahu k tíži klinického stavu
- má prognostický význam (komplikace přežití)

PCT – využití v klinické praxi

- Diagnóza systémové infekce
- Neinfekční příčiny zvýšení
- Tíže stavu, víceorgánové selhání
- Prognóza
- Diagnostika
- Transplantační medicína
- Renální selhání
- Terapie antibiotiky

Correlation between PCT value and severity of the disease

PCT is the marker that best correlates with the severity of the disease and best reflects the outcome of the disease.



n = 18 14 21 25

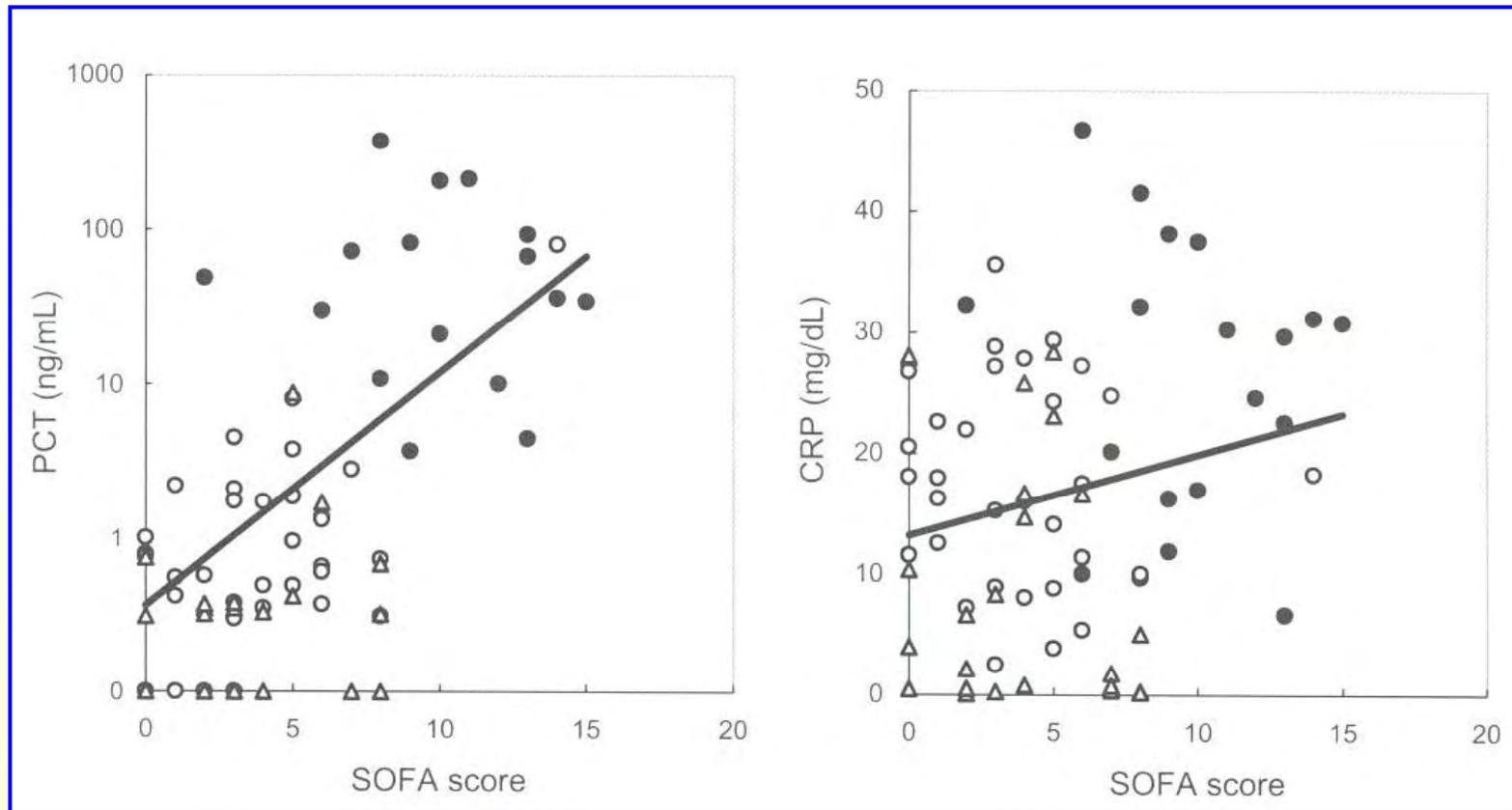
Klasické schéma rozdílů hodnot PCT u SIRS a stadií sepse

Harbarth St. et al. Am J Respir Crit Care Med 164, 201, 396-402

Neinfekční příčiny zvýšení PCT

Zvýšení PCT je indukováno nezávisle na sepsi nebo infekci v následujících stavech:

- pooperačně
- mnohočetné trauma
- úraz teplem
- kardiogenní šok
- u novorozenců

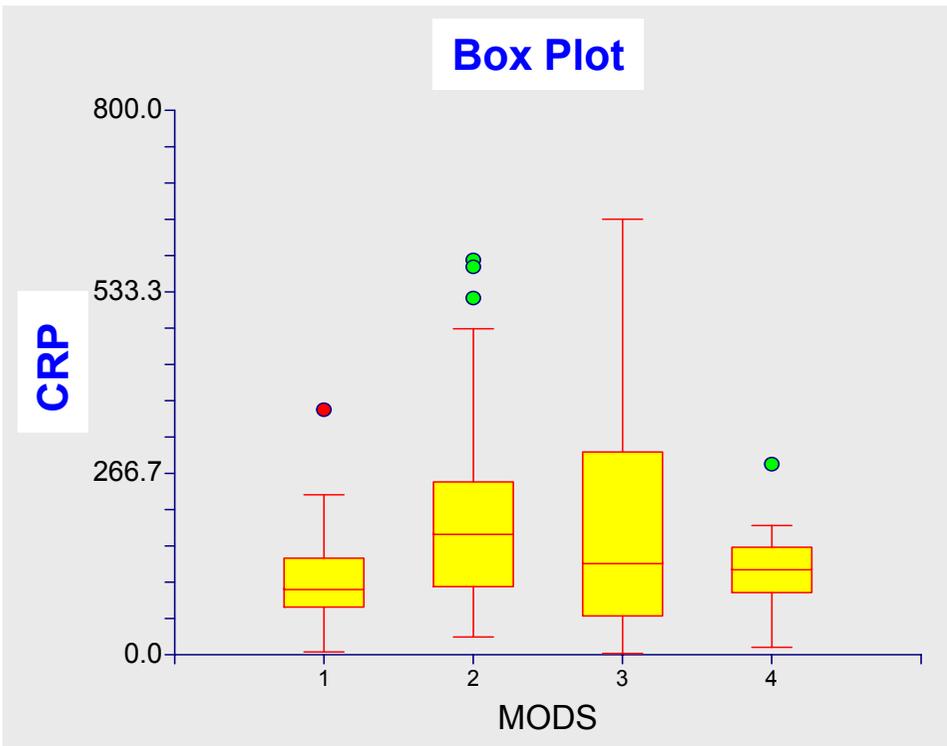


Nálezky PCT a CRP ve vztahu skóre SOFA (sepsis-related organ failure assessment)

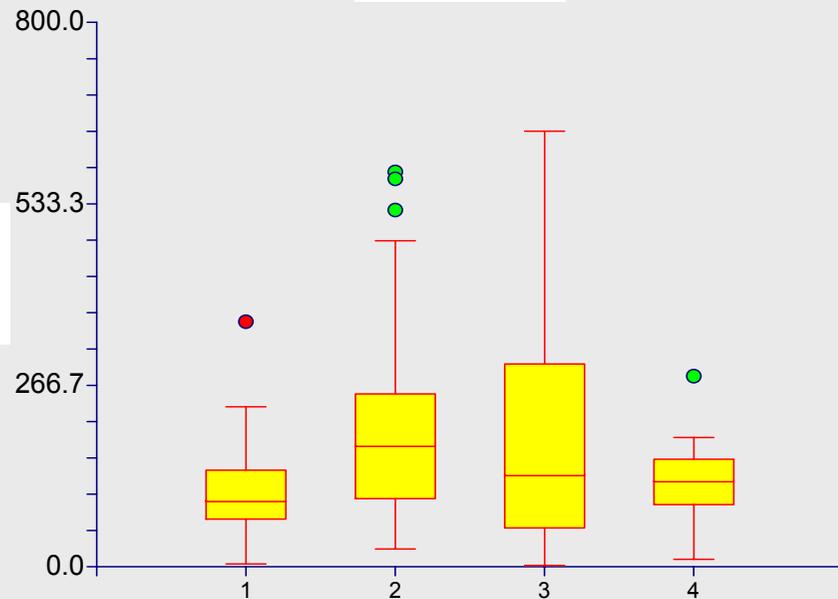
○ sepse ● těžká sepse △ SIRS a ne-SIRS

Korelace: PCT-SOFA $r = 0,680$; CRP: SOFA $r = 0,153$

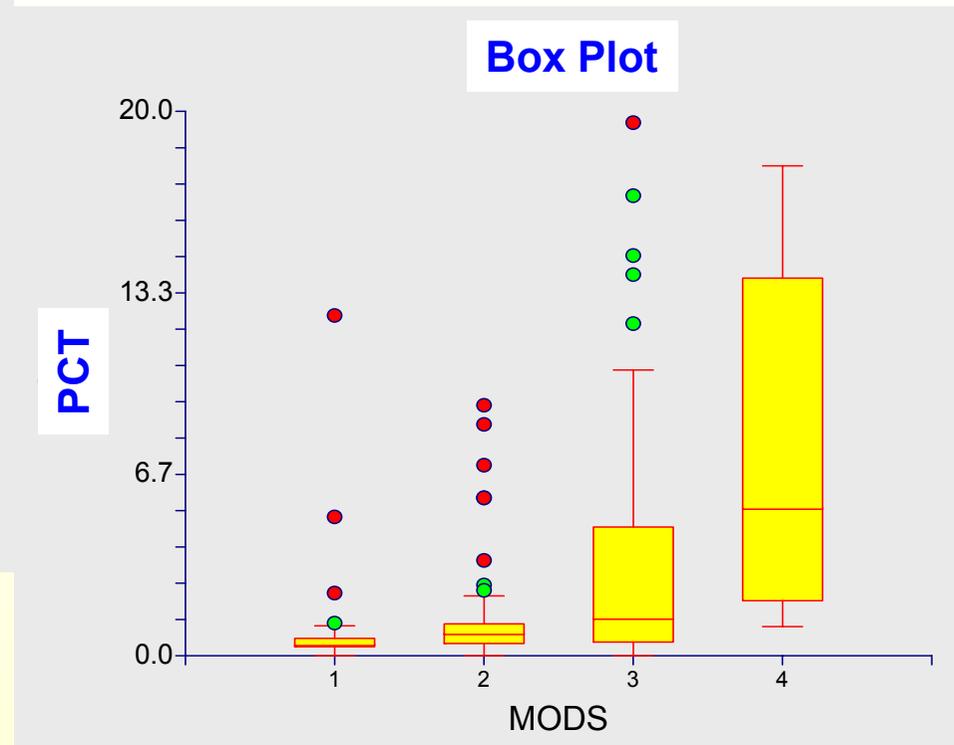
*Endo S., Alkava N., Fujishima S. et al.
J Infect Chemother 2008, 14, 244-249.*



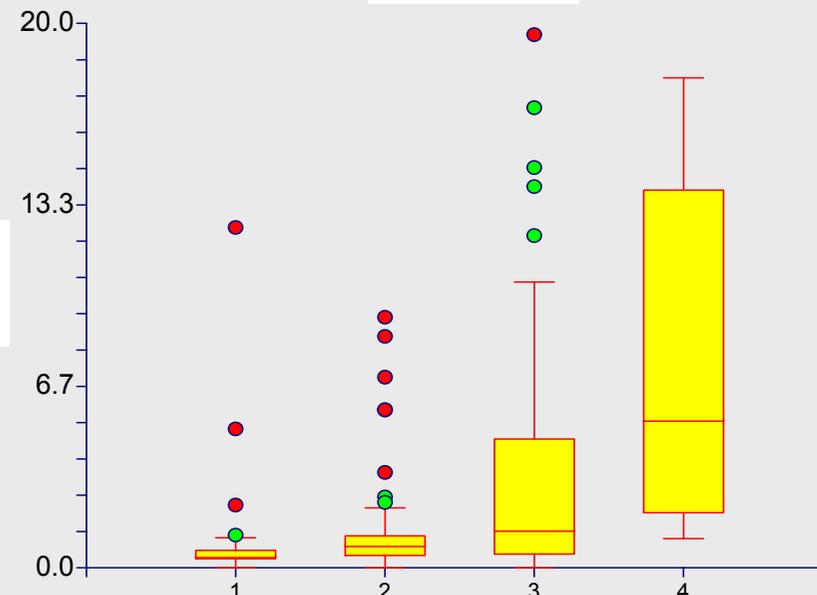
CRP



47 56 63 12
počty nálezů ve sloupcích



PCT



47 56 63 12
počty nálezů ve sloupcích

**Nálezy PCT a CRP u MODS v závislosti na počtu orgánových selhání.
Krabicové grafy zachycují mediány a dolní a horní kvartily.**

PCT – prognostické využití (příklad 1)

131 nemocných v sepsi, z nich:

- 15 (12 %) septický šok,
- 20 (15 %) těžká sepse,
- 96 (73 %) sepse.

Ze všech přežilo 112 (85,5 %), zemřelo 19 (14,5 %).

Při příjmu vyšetřeny TNF, IL-6, IL-8, PCT, laktát, byl počítán SAPS II. Jejich průměrné hodnoty byly vyšší u později zemřelých.

Byla prokázána významnost těchto rozdílů pro:

PCT $p < 0,0007$, SAPS II $p = 0,03$, Laktát $p = 0,03$.

Statistický model s užitím těchto 3 proměnných predikoval úmrtí v 99,5 % a přežití v 95 %. Výměna PCT za IL-6 snížila predikci úmrtí na 84 %.

PCT – prognostické využití

(příklad 2)

472 nemocných ICU: denní monitorování PCT, CRP a leuko. Byla sledována mortalita na ICU, do 30 a 90 dnů. Nezávislým prediktorem 90denní mortality byla maximální hodnota PCT a zvyšování PCT ze dne na den. CRP ani leuko tyto vlastnosti neměly.

PCT umožňuje stratifikovat nemocné časně při nastupující infekci. Léčení vycházející z denního monitorování PCT může začít hodiny až dny před klinickými komplikacemi z infekce.

Jensen J.U., Heslet L., Jensen T. et al. CCM 2006, 34, 2596-2602

Jensen J.U. et al. BMC Infect Dis 2008, 8, 91: anotace 1000 nemocných, užití PCT nejen prognosticky, ale i terapeuticky

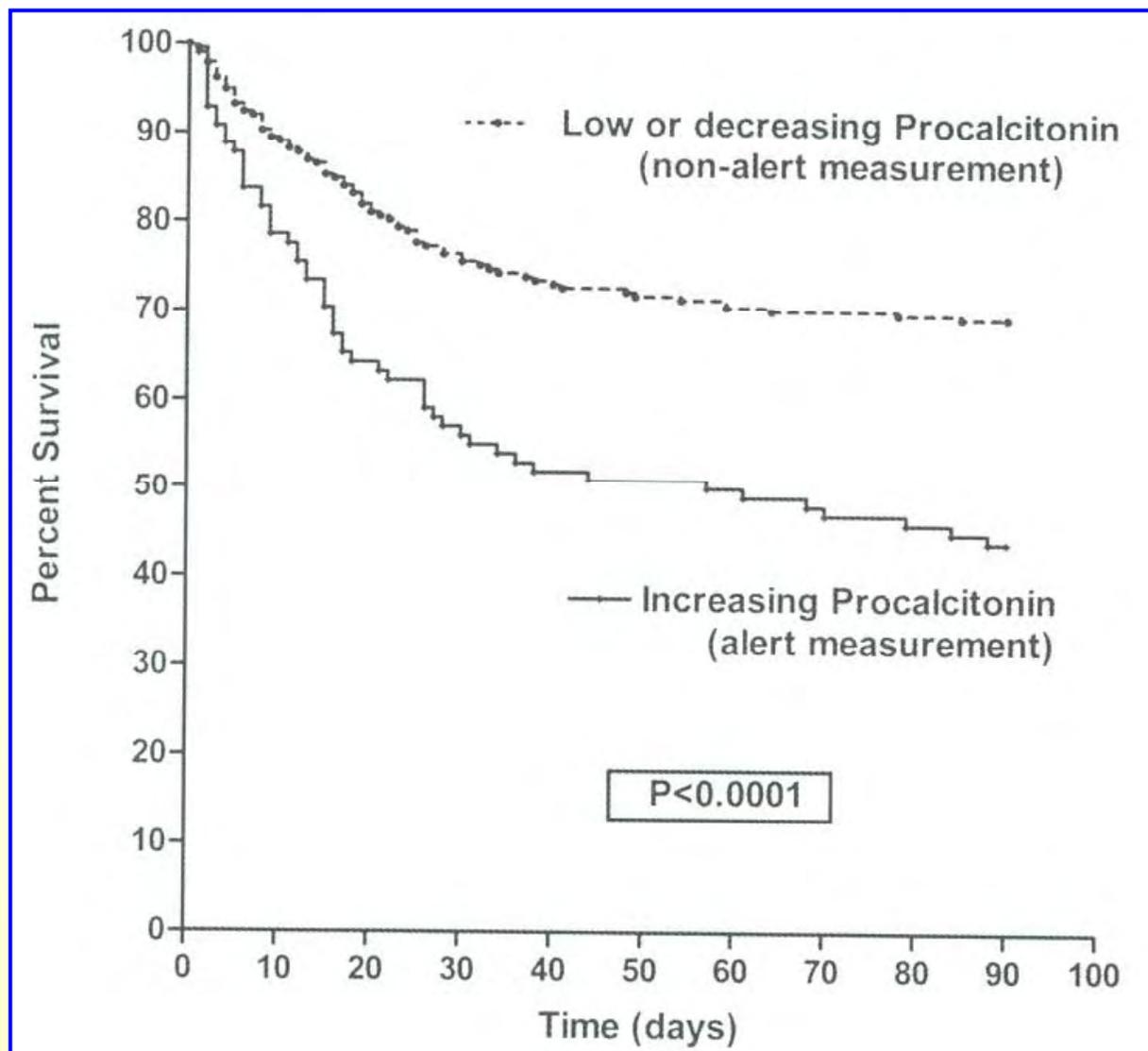
90denní mortalita ve vztahu k maximální hodnotě PCT

PCT maximum ug/l	ICU mortalita %	30 dní mortalita %	90 dní mortalita %
< 1,0	4,7	10,1	11,6
1,0-5,0	10,7	26,4	35,7
5,0-20,0	27,6	37,8	41,8
20,0-50,0	36,5	46,2	59,6
> 50	41,5	47,2	58,5

Jensen J.U. 2006

90denní riziko mortality ve vztahu ke změnám PCT ze dne na den

Dny s ↓ či ↑ PCT po dosažení ≥ 1 ug/l	Při poklesu PCT %	Při zvýšení PCT %	Relativní riziko ↑ PCT 95% CI	p pro riziko rozdílu
1	30,7	56,1	1,8 (1,4-2,4)	< 0,0001
2	28,7	62,2	2,2 (1,6-3,0)	< 0,0001
3	26,0	72,4	2,8 (2,0-3,8)	< 0,0001



Závislost 90denního přežití na hodnotě PCT

Jensen J.U. 2006

PCT – diagnostické využití

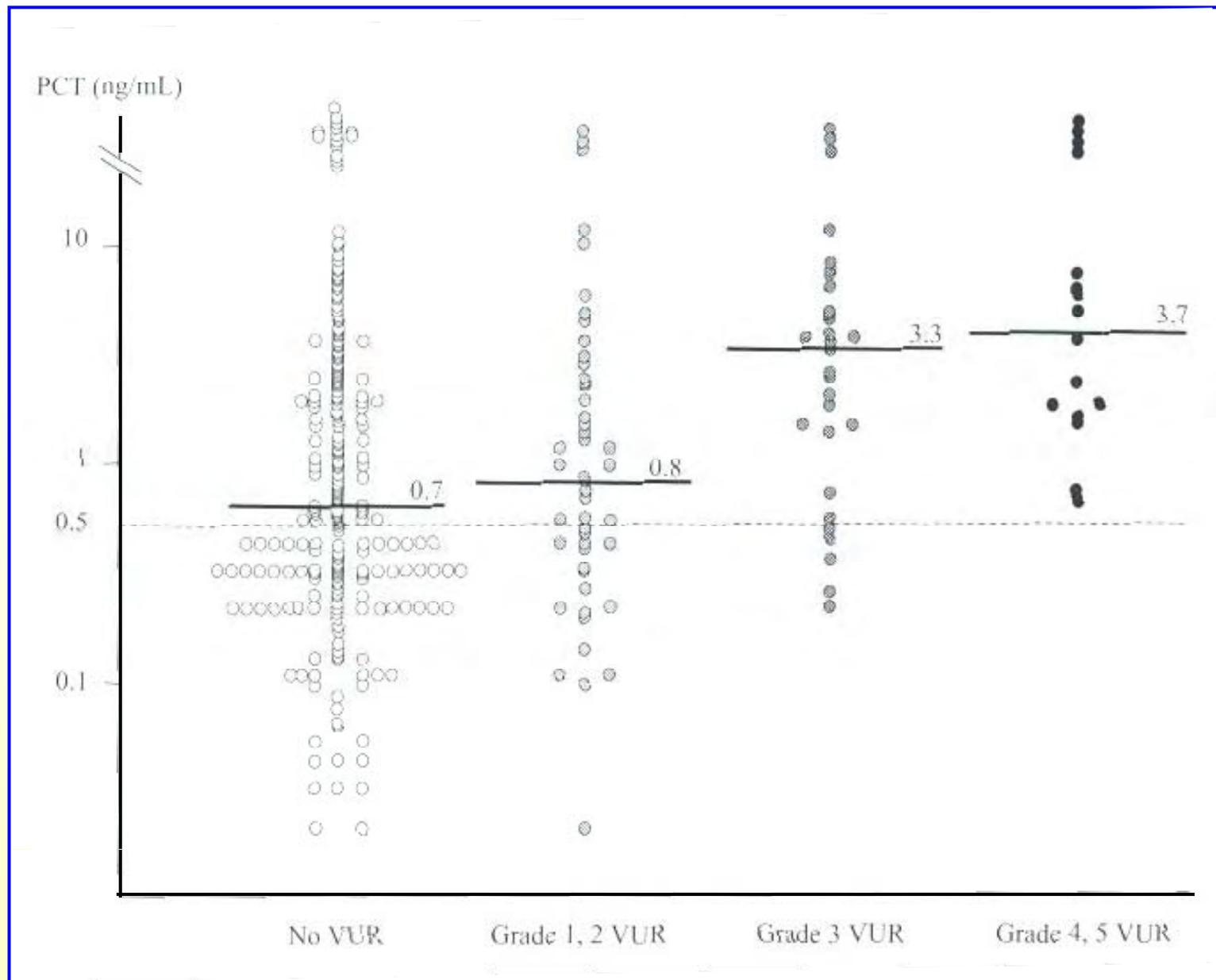
U 398 dětí (1 měsíc – 4 roky) z 8 center 7 zemí Evropy s první febrilní infekcí močového traktu byl hodnocen přínos PCT pro dg. vesicoureterálního refluxu (VUR).

- PCT porovnán s náročnou a drahou cystoureterografií, užívanou k dg. VUR
- Děti s VUR ohrožují recidivující infekce, destrukce parenchymu ledvin a hypertenze
- Riziko recidiv infekce roste s tíží VUR (5 st.)

Výsledky: VUR cystoureterografií **zjištěn** u 101 (25,4 %) dětí
nezjištěn u 297 (74,6 %)

PCT mediány u VUR + 1,6 ug/l

VUR - 0,07 ug/l (p<0,001)



Distribuce PCT podle stupně VUR

Závěr k citované práci

- PCT je silný nezávislý prediktor VUR
- Je schopný identifikovat nemocné s malým rizikem VUR a vyhnout se 1/3 zbytečných cystoureterografií
- Doporučena hodnota cut-off PCT = 0,5 ug/l
- 5 nemocných s VUR 3. stupně a ještě nezvýšeným PCT by nebylo bez cystoureterografie nesprávně diagnostikováno díky sonografii a scintigrafii ledvin

*Leroy S., Romanello C., Gelleto-Lacour A. et al.
J of Ped 2007, 1, 89-94*

PCT v transplantační medicíně

Při imunosupresi v transplantační medicíně ledvin a jater upozornilo několik studií na falešné zvýšení PCT.

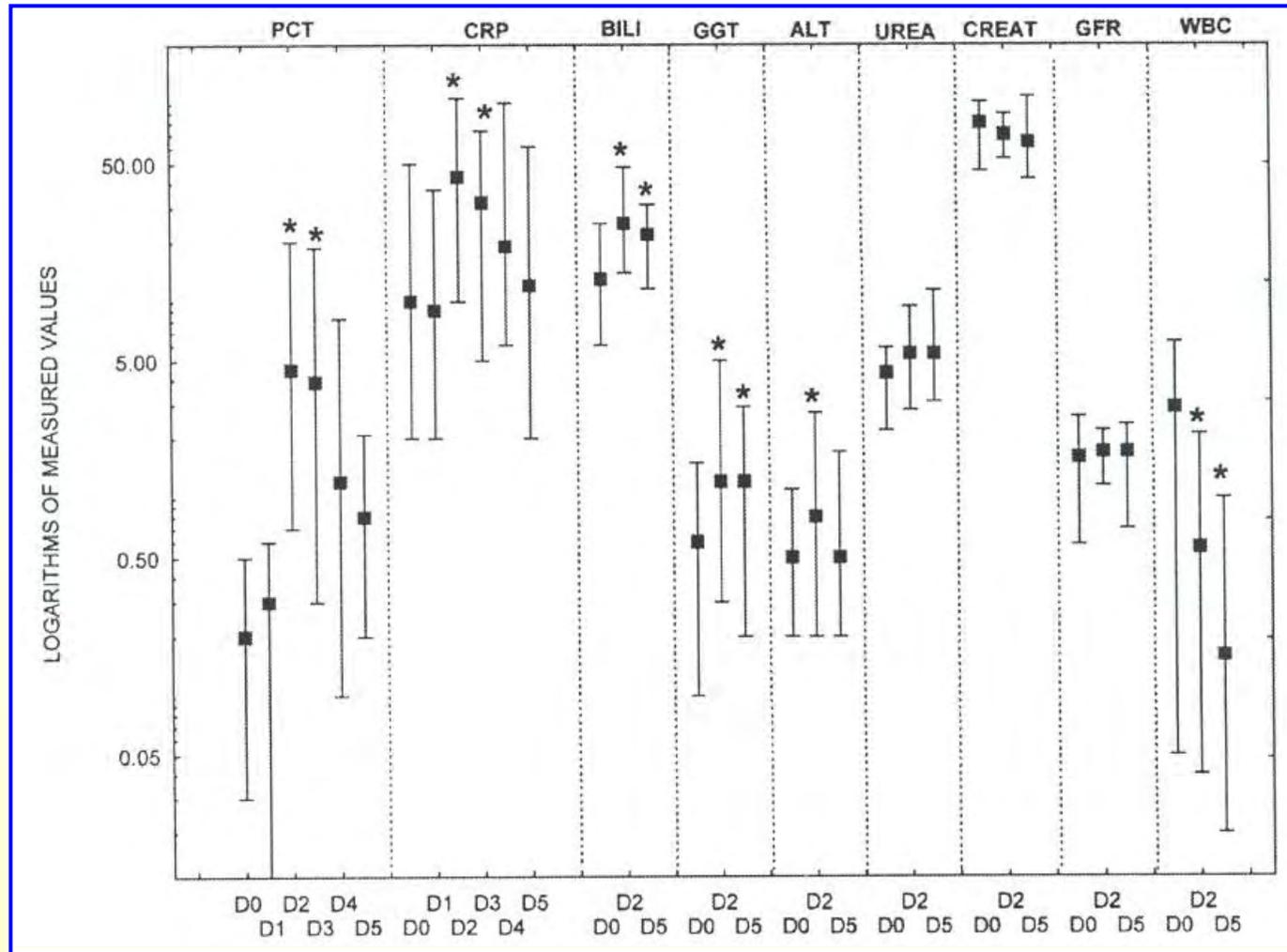
Ve vlastní práci jsme sledovali 26 nemocných při přípravě na transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

- Nemocní dostávali antithymocytový globulin (ATG)
- ATG působí lýzu lymfocytů a může vést k řadě reakcí od horeček po anafylaktický šok. Příznaky připomínají sepsi.
- Dávkování ATG v den 0 test s 20 µg, 1. den 20 µg/kg v infuzi 6 h., opakování této dávky dle potřeby.
- PCT a CRP vyšetřeny před podání ATG a pak denně 12 dní. Monitorovány i jaterní testy, renální funkce, leukocyty, kultivační vyšetření.

Výsledky

Hodnoty	PCT $\mu\text{g/l}$			CRP mg/l		
	Medián	1. kvartil	3. kvartil	Medián	1. kvartil	3. kvartil
Bazální	0,18	0,06	0,30	10	5	26
2. den ATG	5,0	1,6	26,0	44	21	64
5. - 6. den ATG	0,85	0,3	2,0	12	7	28

Maximální zvýšení PCT 183 $\mu\text{g/l}$!



Dynamika měřených parametrů v období podávání ATG

Znázorněny průměry \pm s.d.

* = $p < 0,05$ proti hodnotě v den 0

Závěr k citované práci

- ATG vyvolal časný vzestup PCT a CRP následovaný poklesem během 3 dnů
- Dynamika obou byla podobná, nespojená s infekcí
- Hodnoty PCT nebyly ve vazbě na renální ani jaterní funkce a neměly predikční vztah k pozdějším infekčním komplikacím
- Příčinou může být přímý vliv ATG na T lymfocyty a přispívat může jeho hepatotoxický efekt
- Mezi počtem dávek ATG a zvýšením PCT nebyl vztah
- PCT ani CRP nejsou markery, které by mohly identifikovat infekci u nemocných léčených ATG

PCT a renální insuficience

SKUPINA						
proměnné	1 chron. ren. selhání	2 kontin. perit. dial.	3 hemodial. <1 r	4 hemodial. >1 r	5 akut. renal. selh. sepse	6 sepsis bez ren. selhání
n pacienti	23	20	20	22	20	20
kreatinin μmol/l	218	967	614	857	298	115
PCT μg/l	0,1 (0-0,2)	1,1 (0,1-11,5)	0,3 (0-270)	0,6 (0,1-6,1)	9,9 (1,3-245)	35 (7-231)
CRP	3,8 (1-102)	8,5 (2-110)	14,5 (0-144)	51 (2-143)	240 (148-425)	244 (145-421)

Uvedeny mediány a pro PCT a CRP i rozsahy zjištěných hodnot.

Skupiny 1 – 4 bez klinických známek infekce

Steinbach G., Bölke E., Grünert A. et al
Wien Klin Wschr 2004, 116, 24, 849-883

PCT a renální insuficience - pokračování

PCT a CRP hodnoceny u 8 dětí na chronické hemodialýze (HD).

Vždy 3x během měsíce. Odběry před a po 4hodinové HD.

Z 24 odběrů hodnoceno 21, protože 2 děti měly při 3 odběrech infekční komplikace.

Parametr	před HD	po HD	pokles v %	významnost
PCT µg/l	0,75 ± 0,07	0,44 ± 0,04	40	p < 0,0001

PCT zvýšeno > 0,5 µg/l u 15/21 vzorků před HD, zůstává zvýšeno u 6/21 po HD.

*Lorton F., Veinberg F., Ielsch D. et al
Pediatr Nephrol 2007, 22, 430-435*

PCT a renální insuficience - pokračování

Zjistili jsme, že u nemocných léčených chronickou HD se ve 20 % vyskytují zvýšené hodnoty PCT při negativních známkách klinické infekce.

Vyšetřili jsme 54 chronicky dialyzovaných nemocných před a po HD a 42 dárců krve.

Vyšetřované parametry

- sérum: kreatinin, CRP, PCT
- intracelulárně v monocytech: IL-10 a IL-12
- plasma: kalprotektin

U léčených HD byly zjištěny elevace kalprotektinu, CRP, PCT a změny cytokinové odpovědi před dialýzou i po ní. Tyto hodnoty se mezi sebou významně nelišily. Dialýza je neovlivnila.

*Brodská H., Malíčková K., Kazda A., Lachmanová J., Uhrová J., Zima T.
Critical Care 2008, 12, suppl. 2, S 70-S 71*

Malíčková K. et al. Publikace v tisku

Lab examination	T ₀	T ₁	P (U)
Serum creatinine (μMol/L)	759.59 ± 221.19 [597; 913]	289.74 ± 89.90 [225; 349]	<0.0001
Serum C-reactive protein (g/L)	16.01 ± 19.38 [2;17]	15.30 ± 18.59 [4.0;18.0]	NS
Plasma procalcitonin (ng/mL)	0.43 ± 0.76 [0.1; 0.4]	0.42 ± 0.71 [0.1; 0.5]	NS
Intracellular IL-10 in monocytes (%)	11.11 ± 8.41 [5.0;17.2]	10.46 ± 8.88 [3.8;17.2]	NS
Intracellular IL-12 in monocytes (%)	33.12 ± 14.64 [21.3;45]	31.21 ± 16.04 [19.2; 41]	NS
Plasma calprotectin (μg/mL)	24.38 ± 18.56 [11.2;52.0]	34.54 ± 28.56 [17.5; 80.0]	NS

Referenční meze IL-10 : 11,08 ± 26,36 ± 9,47 %

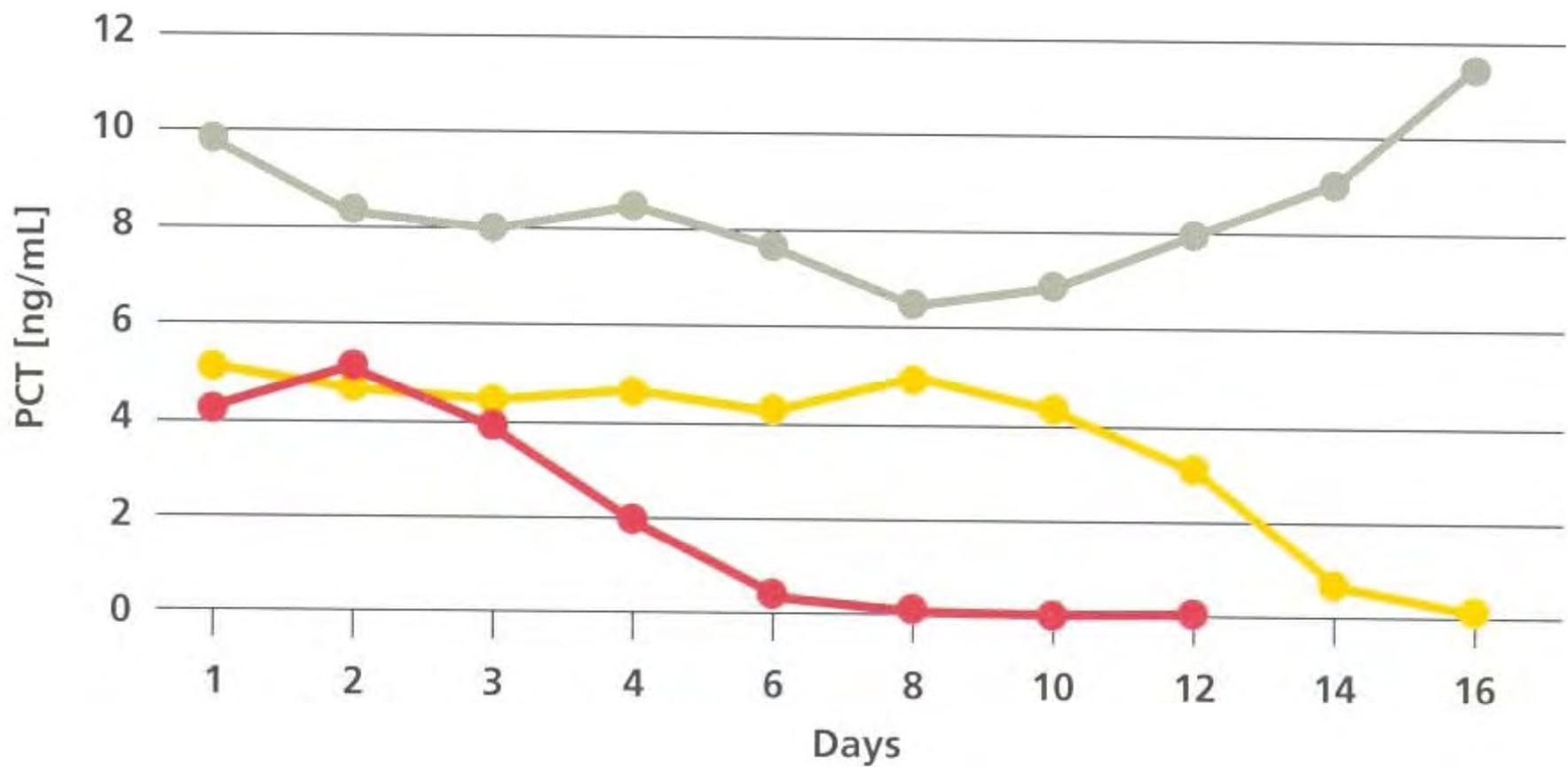
IL-12 : 20,55 ± 6,21 %

calprotectin : 2,31 ± 0,11 μg/ml

Závěry k citovaným pracem PCT – selhání ledvin

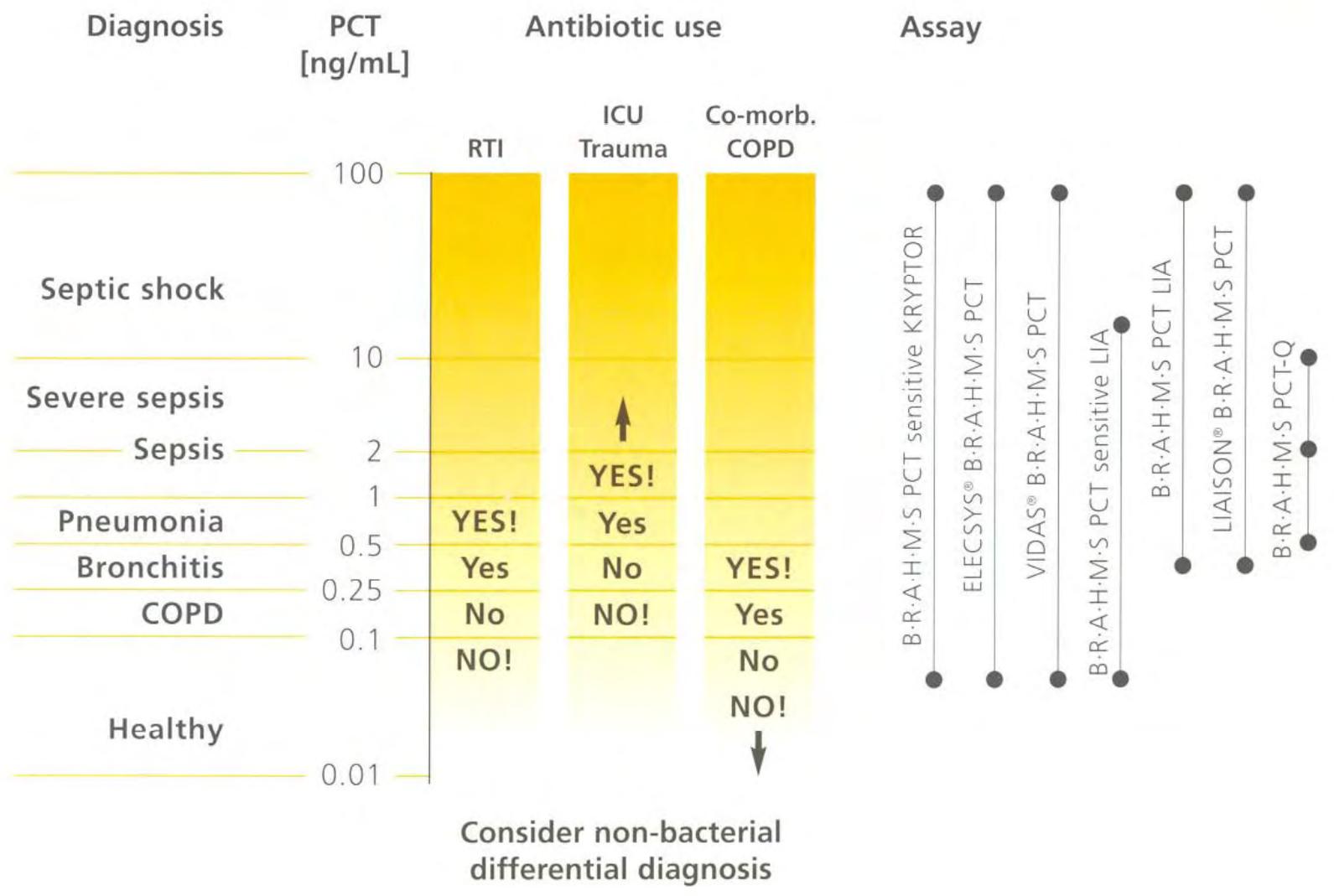
- důvod ke zvýšení PCT není znám
- u CAPD je spekulován vliv intraabdominálního tlaku a chronické endotoxémie při trvale zavedeném katetru
Steinbach 2004
- bazální mírné zvýšení může souviset s poklesem renální clearance PCT a urémií
- akumulace PCT mezi jednotlivými HD ne produkce indukovaná HD
Lorton 2007
- kalprotektin je zánětlivý protein generovaný polymorfonukleáry, jeho zvýšení považujeme za známku chronického systémového zánětu
- předpokládáme, že i nestandardní změny ostatních parametrů, včetně PCT, souvisejí s tímto stavem

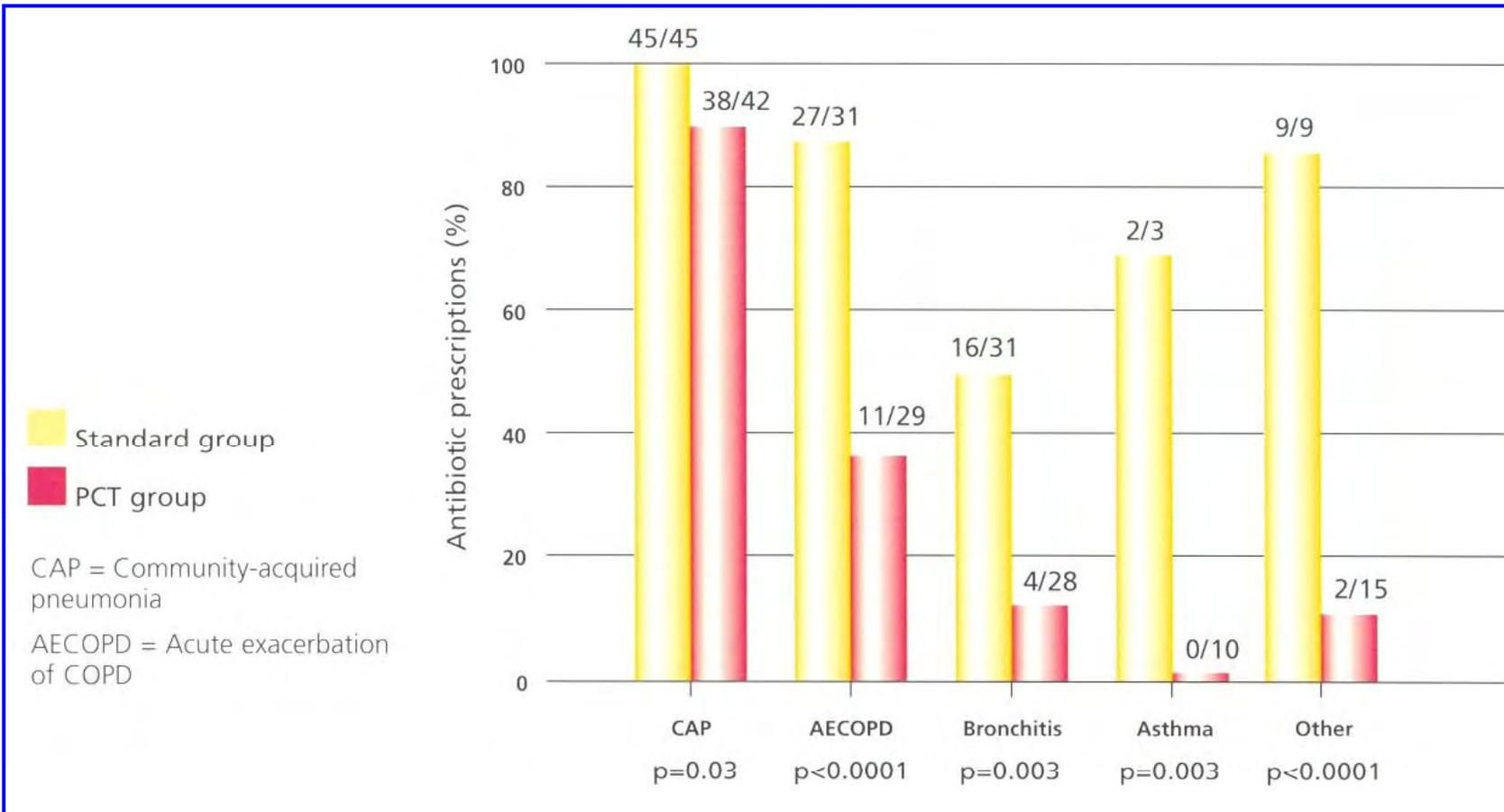
Brodská 2009, Malíčková 2009



- Immediate effectiveness of AB
- Secondary response to therapy with the change of AB
- Therapeutic failure

Potential use of the available PCT assays





Christ-Crain M. et al: Lancet 2004, 363, 600-607

PCT – terapeutické využití

Preventivní antibiotická vs. standardní léčba u chirurgicky nemocných s vyšším PCT.

Cíl studie:

1. Je PCT negativní prediktivní marker pooperačních komplikací?
2. Je u nemocných se zvýšeným PCT po operaci preventivní léčba cefalosporinem účelnější než čekat na klinické příznaky?

Metoda: z 250 nemocných s kolorektální operací mělo 20 PCT > 1,5 ug/l alespoň 2 ze 3 pooperačních dní. 10 prevence cefalosporinem, 10 kontroly.

Výsledky: z 230 osob s PCT < 1,5 mg/l mělo později 16 (7 %) lokální infekci rány, 4 (1,7 %) systémové infekční komplikace.

Z 20 osob s PCT > 1,5 ug/l mělo 10 léčených a 10 neléčených:

Těžké inf. komplikace

(inf. moč. cest, peritonitis,

pneumonie)

3

7

p = 0,001

Sepsis/SIRS

2

8

p = 0,007

Potřeba katecholaminů

1

6

p = 0,019

Závěr

- PCT je dobrý diagnostický marker stadií sepsy. Je nadřazen CRP, měl by být zařazen do diagnostických doporučení pro sepsi a do klinické praxe všech JIP.
Review and meta-analysis, CCM 2006, 34, 1996-2003
- PCT nemůže spolehlivě diferencovat sepsi od neinfekčních příčin SIRS u kriticky nemocných. Nelze doporučit široké užití v péči o kriticky nemocné.
Review and meta-analysis, Lancet Infect Dis 2007, 7, 210-217
- PCT pomáhá charakterizovat tíži stavu, MODS a prognózu kriticky nemocných.
- Je hodnocen jeho diagnostický přínos v transplantační medicíně a při renálním selhání.
- Je užíván v indikacích antibiotické léčby, kde má efekt ekonomický a příznivě ovlivňuje vývoj resistance na antibiotika omezováním jejich podávání.
- Jeho sledování je zapojováno do stále dalších oblastí diagnózy a léčení kriticky nemocných.