

ПРОКАЛЦИТОНИН - СПЕЦИФИЧЕН МАРКЕР ЗА ДИАГНОСТИКА НА ИНФЕКЦИОЗНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И АНТИБИОТИЧНО РЕШЕНИЕ

Несрин Аптула, Фани Младенова, Стела Йорданова, Емилия Георгиева

УНС „Медицински лаборант“, Медицински колеж, МУ-Варна

PROCALCITONIN – A SPECIFIC MARKER FOR THE DIAGNOSIS OF INFECTION AND GUIDE TO ANTIBIOTIC DECISIONS

Nesrin Aptula, Fani Mladenova, Stela Yordanova, Emiliya Georgieva

TRS Medical Laboratory Assistant, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Съществуват редица ограничения при използването на конвенционални диагностични маркери за пациенти с клинично подозрение за инфекция. Вследствие на това ненужната и продължителна употреба на антимикробни средства оказва неблагоприятно въздействие върху резултатите на пациентите, докато неправилната антибиотична терапия увеличава устойчивостта към антибиотици. Все повече лабораторни проучвания подкрепят използването на този вид диагностичен тест в ежедневната диагностика. Контролирани проучвания показват полза от използването на прокалцитонин (PCT) алгоритми за насочване на решенията за започване и/или преустановяване на антибиотичната терапия. Статията разглежда многобройни изследвания от различни литературни източници и има за цел да обобщи настоящите данни за PCT при различни инфекции, както и да обсъди надеждността на този маркер.

Ключови думи: инфекциозни заболявания, прокалцитонин, антибиотично решение

ABSTRACT

There are a number of limitations to using conventional diagnostic markers for patients with clinical suspicion of infection. As a consequence, unnecessary and prolonged exposure to antimicrobial agents adversely affects patient outcomes, while inappropriate antibiotic therapy increases antibiotic resistance. Laboratory studies support the use of this type of diagnostic test. Controlled trials have shown a benefit of using procalcitonin (PCT) algorithms to guide decisions about initiation and/or discontinuation of antibiotic therapy. For some other types of infections, observational studies have shown promising first results, but further intervention studies are needed before the routine use of PCT in clinical practice can be recommended. The aim of this review is to summarize the current evidence for PCT in different infections and clinical settings, and discuss the reliability of this marker when used with validated diagnostic algorithms.

Keywords: infection, procalcitonin, antibiotic decisions

ВЪВЕДЕНИЕ

Появата на бактериална резистентност към антимикробни терапевтици изисква по-строги усилия за намаляване на употребата на антибиотици (1). За тази цел има значителен интерес към програми за назначаване на антибиотици, насочени към намаляване на прекомерната им употреба (2,3). Въпреки успешното прилагане на диагностични биомаркери в различни области на медицината (например D-димери в белодробната емболия, натриуретични пептиди при остра сърдечна недостатъчност, тропонин при инфаркт на миокарда), точна и навременна диагноза на бактериални инфекции остава предизвикателство (4,5). До голяма степен липсват надеждни клинични или микробиологични параметри, които могат да бъдат използвани за диагностициране на бактериални инфекции и изключване на други инфекции, които не се нуждаят от антибиотична терапия. Основните недостатъци на много настоящи микробиологични методи са диагностичните забавяния (например, методите на култивиране), субоптималната чувствителност (например, кръвните култури) и ниската специфичност, дължаща се на замърсяване, докато други не подлежат на рутинна диагностика поради тяхната инвазивна природа (например белодробна биопсия). Възпалителни маркери, като C-реактивен протеин (CRP) или левкоцити (WBC), нямат специфичност за бактериални инфекции (6). Това отчасти се обяснява с хетерогенността на различните инфекции и сложното взаимодействие на различните противовъзпалителни медиатори на реакцията на гостоприемника, насочени към борба с нахлуващи патогени по време на системни инфекции, които зависят от времето, типа, степента и мястото на основната инфекция. В тази диагностична дилема прокалцитонина (PCT) се проявява като потенциално по-специфичен маркер за бактериална инфекция. PCT се произвежда повсеместно в отговор на ендотоксин или медиатори, освободени в отговор на бактериални инфекции (т.е. интерлевкин (IL) -1 β , тумор некротизисфактор (TNF) - α и IL-6) и силно корелира със степента и тежестта на бактериалните инфекции (7). Тъй като повишената регулация на PCT е отслабена от интерферон (INF) - γ , цитокин, освободен в отговор на вирусни инфекции, PCT е по-специфичен за бактериални инфекции и може да помогне да се разграничат бактериалните от вирусни заболявания (8, 9, 10, 11). PCT показва благоприятен кинетичен профил за използване като клиничен маркер, той бързо се увеличава в рамките на 6 до

12 часа след стимулиране и циркулиращите PCT нива се понижават наполовина, когато инфекцията се контролира от имунната система на гостоприемника или от антибиотичната терапия (12). PCT корелира с бактериалния товар (13, 14, 15) и тежестта на инфекцията (6, 16, 17, 18), също така има прогностични последици и за прогноза при пациенти с пневмония (CAP) (18, 19, 20, 21) и критично болни пациенти със сепсис (22).

Прокалцитонин като диагностичен маркер: резултат от наблюдателни изследвания от различни литературни източници. Многобройни изследвания са проучили диагностичния потенциал на PCT в различни клинични ситуации и различни видове и места на инфекции. За диагностицирането на инфекции на кръвообращението, изследванията са установили висока диагностика на PCT (13, 23). За да се разграничи кръвното замърсяване от истинската кръвна инфекция при пациенти с растеж на коагулаза-отрицателни стафилококи в техните кръвни култури, PCT демонстрира по-добра дискриминационна способност в сравнение с WBC и CRP (13). При отклонение от 0.1 μ g/L, PCT има много висока чувствителност, за да изключи истинската инфекция.

При инфекции на уринарния тракт, доказателство за полезността на PCT идва предимно от педиатричната литература, където има подобна чувствителност, но има по-висока специфичност в сравнение с CRP за прогнозиране на пиелонефрит при деца с фебрилни инфекции на уринарния тракт (26). По същия начин, при пациенти с инфекциозен ендокардит, нивата на PCT са били повишени в сравнение с неинфектираните пациенти в две независими проучвания (27,28). За съжаление, надежден праг на PCT за диагностициране или изключване на инфекциозен ендокардит не е бил предложен или изследван в интервенционни проучвания. Важно е, че подозрителните форми на ендокардит могат да показват различни характеристики в сравнение с остри форми.

Малко проучвания са изследвали употребата на PCT при интраабдоминални инфекции (29, 30). Докато PCT се разглежда като маркер за изключване на перфорация и исхемия при обструктивен чревен синдром, полезността при остър апендицит (24) и панкреатит е ограничена и PCT е по-полезен като прогностичен маркер за тежко заболяване и нежелан резултат.

Няколко рандомизирани контролирани проучвания са изследвали използването на PCT за подпомагане на решенията за започване или

продължаване на антибиотичната терапия. По този начин ползата от РСТ се измерва чрез клинични резултати, като се предполага, че ако пациентът се възстанови без антибиотици, няма бактериално заболяване, нуждаещо се от антибиотично лечение. Важно е, че всички проучвания за интервенция използват напълно автоматизирани високо чувствителни РСТ анализи, резултатите от които могат да бъдат получени в клиничната практика на спешното отделение в рамките на един час.

Прокалцитонин като ръководство за антибиотични решения: резултати от рандомизирани контролирани проучвания. Всички публикувани проучвания относно антибиотичното лечение използват подобни клинични алгоритми с препоръки за или против антибиотичната терапия на базата на границите на РСТ. При умерено рискови пациенти с инфекции на дихателните пътища в отдела за спешна помощ, алгоритмите препоръчват започване и преустановяване на антибиотичната терапия на базата на четири различни гранични стойности. Първоначалните антибиотици са били задържани предимно при пациенти с нисък риск от системна инфекция с остър бронхит или екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест [ЕКПОО]. Клинично повторно оценяване и повторно измерване на РСТ се препоръчва след 6 до 24 часа, ако клиничното състояние не се е подобрило спонтанно. Ако се повишат стойностите на РСТ и се започне антибиотична терапия, се препоръчват повторни изследвания на всеки един до два дни в зависимост от клиничната тежест на заболяването и прекратяване на употребата на антибиотици, като се използват същите граници или забележим спад от 80% до 90% ако първоначалните нива са високи (например $>5 \mu\text{g/l}$).

Първото интервенционно проучване за тестване на РСТ като ръководство за вземане на антибиотични решения включва пациенти с различни видове и степени на респираторни инфекции (25). Клиничните резултати за двете групи са сходни, но групата, ръководена от РСТ, има значително по-ниски честоти на предписване на антибиотици (44% спрямо 83%), особено при пациенти с ЕСОРД (екзацербация на хронична обструктивна белодробна недостатъчност) и остър бронхит. Две последващи изследвания оценяват ефекта от ръководството на РСТ за прекратяване на антибиотиците в САР и ЕСОРД. Ръководството на РСТ намалил продължителността на антибиотичната терапия с 65% при пациенти с САР (16) и предписването на анти-

биотици от 72% до 40% при пациенти с ЕСОРД (15). Последващо многоцентрово проучване (12) потвърждава по-ранните резултати и установява намаляване на антибиотиците с 32% при САР, с 50% при ЕСОРД и с 65% при остър бронхит. Отново, експозицията на антибиотици при ЕСОРД и остър бронхит намалява главно, като не започва лечение изобщо, докато за САР това се дължи главно на намаляване на продължителността на терапията.

Подобни резултати при пациенти с респираторни инфекции също са съобщени при опити от Дания и Китай, а напоследък и от наблюдателно проучване за „реалния живот“ в Швейцария.

Разбира се, най-важното (прекомерно) използване на антибиотици се случва в първичната помощ. До 75% от пациентите с инфекции на горните и долните дихателни пътища получават антибиотици, въпреки най-често вирусния произход на заболяването (5,7). Две многоцентрови клинични изпитания за мултицентрово проучване, изследвани за безопасността и приложимостта на алгоритмите, ръководени от РСТ, при пациенти с инфекции на горната и долната част на дихателните пътища се основават само на първоначално измерване на РСТ (23, 10). И при двете проучвания е установено значително намаляване на експозицията на антибиотици (с 75% и 42%) и подобни клинични резултати.

При по-високорискови пациенти в лечебното заведение, различни проучвания са изследвали употребата на РСТ, основно за прекратяване на антибиотиците. Първото малко доказателство за концептуално изследване (6) установява четиридневно намаляване на продължителността на антибиотичната терапия при пациенти с тежък сепсис.

Следващото голямо многоцентрово проучване във Франция потвърждава тази концепция при повече от 600 пациенти (2). Пациентите, ръководени с РСТ, имат сходни 30-дневни смъртни случаи и подобни темпове на рецидиви, но значително продължителността на живота им се увеличава без прием на антибиотици (14,3 срещу 11,6). Две немски проучвания оценяват ефекта на РСТ при пациенти с хирургични интервенции в интензивно отделение с предполагаеми бактериални инфекции в следоперативния курс (4, 5). Това довежда до значително намаляване на терапията с антибиотици. Освен това, продължителността на интензивното лечение в групата, ръководена от РСТ, е значително по-кратка от тази в контролната група (15,5 срещу 17,7 дни), което е подобно на първото изследване на ICU(28). Ва-

жно е, че употребата на PCT за прекратяване на антибиотиците при пациенти на ICU е все още ограничена от относително малък брой пациенти, включени в предишни опити, и очаква по-нататъшно валидиране в голям мащаб. Понастоящем съществуват различни тестове, насочени към тази уязвима популация пациенти, показващи ползите и вредите от употребата на PCT сред пациентите от Интензивно отделение.

Ограничения и области на несигурност.

Ограниченията на всяко PCT измерване включват фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателни резултати (8, 11). Различните патогени могат да предизвикат отделни отговори, водещи до променлива регулация на циркулиращите PCT нива. Антимикробната предварителна терапия може да повлияе на нивото на PCT, което води до по-ниски нива на PCT (6), въпреки че остава неясно дали това се отнася до директен ефект или по-скоро до понижаване на микробното натоварване при пациенти, лекувани с антибиотици. Неспецифичните повишения на нивата на PCT в отсъствието на бактериална инфекция обикновено могат да се видят в ситуации на огромен стрес, например след тежка травма и операция (8) или при пациенти след сърдечен шок (17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И БЪДЕЩИ НАСОКИ

При инфекции на горните и долните дихателни пътища при пациенти със сепсис и постоперативни инфекции, рандомизирано контролирани проучвания показват ефикасността на използването на PCT алгоритми за насочване на антибиотичните решения. Повечето интервенционни проучвания са проведени в европейски страни, включително Швейцария, Германия, Франция и Дания (и две в Китай), и следователно валидирането в други страни и континенти е оправдано. Важно е нивата на PCT винаги да се оценяват в контекста на внимателна клинична и микробиологична оценка. Тъй като кинетиката на PCT е от особен диагностичен и прогностичен интерес, трябва да се направят многократни измервания, ако това е възможно, особено при постоянно болни пациенти, ако антибиотиците бъдат преустановени. Ограниченията на всяко измерване на PCT включват фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателни резултати. Неспецифичните повишения на нивата на PCT в отсъствието на бактериална инфекция обикновено могат да се видят в ситуации на масивна клетъчна смърт, например след тежка травма или операция. В тези ситуации стойностите на PCT обикновено са

само умерено повишени и показват бърз спад в последващите измервания. Обратно, фалшиво ниските нива на PCT, които обикновено се наблюдават по време на ранния курс или локализирано състояние на инфекция, често показват увеличение на последващите измервания. Поради това се изискват силно чувствителни PCT анализи, тъй като могат да се наблюдават фини промени на PCT при много ниски концентрации, повишаващи чувствителността на теста и по този начин безопасността на пациентите.

Нарастващата бактериална резистентност към антимикробни агенти изисква по-ефективни усилия за намаляване на ненужната и продължителна употреба на антибиотици при самоограничаващи се небактериални и решаващи заболявания. Пациентите и лекарите споделят обща цел за подобряване на симптомите от инфекция възможно най-бързо и често виждат антибиотици като най-бързата намеса за постигането им. Използването на PCT, което отразява вероятността от бактериална инфекция и тежестта на инфекцията, за да ръководи антибиотичната терапия, е убедителен подход, базиран на доказателства, за по-рационално използване на антибиотиците.

СПИСЪК НА СЪКРАЩЕНИЯТА:

- AB:** антибиотик;
- CAP:** придобита в обществото пневмония;
- CRP:** C-реактивен протеин
- ECOPD:** хронична обструктивна белодробна болест
- ED:** Спешно отделение;
- ICU:** интензивно отделение;
- IFN:** интерферон;
- IL:** интерлевкин
- LPS:** липополизахарид,
- PCT:** прокалцитонин; **RCT:** рандомизирано контролирано проучване;
- TNF:** тумор-некротичен фактор; **UTI:** инфекции на пикочните пътища
- WBC:** бели кръвни клетки

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G, Becattini C: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010, 363: 266-274. 10.1056/NEJMra0907731.
2. Becker KL: 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. 2004, 89: 1512-1525. 10.1210/jc.2002-021444.
3. Christ-Crain M, Muller B: Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?. *Swiss Med Wkly*. 2005, 135: 451-460.
 4. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, 174: 84-93. 10.1164/rccm.200512-1922OC.
 5. Christ-Crain M, Muller B: Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007, 30: 556-573. 10.1183/09031936.00166106.
 6. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A: Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000, 181: 176-180. 10.1086/315214.
 7. Huang D, Weissfeld L, Kellum J, Yealy D, Kong L, Martino M, Angus D: Risk Prediction With Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008, 52: 48-58.e2. 10.1016/j.annemergmed.2008.01.003.
 8. Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, Trampuz A, Steffen I, Frei R, Christ-Crain M, Muller B, Schuetz P: Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009, 28: 55-60. 10.1007/s10096-008-0592-5.
 9. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M: Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006, 34: 2596-2602. 10.1097/01.CCM.0000239116.01855.61.
 10. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, Kafetzis DD, Androulakakis E: Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 24: 484-487.
 11. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorp N, Welte T: Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008, 31: 349-355. 10.1183/09031936.00054507.
 12. Knudsen JB, Fuursted K, Petersen E, Wierup P, Molgaard H, Poulsen SH, Egeblad H: Procalcitonin in 759 patients clinically suspected of infective endocarditis. *Am J Med*. 2010, 123: 1121-1127. 10.1016/j.amjmed.2010.07.018.
 13. Lee TH, Goldman L: Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000, 342: 1187-1195. 10.1056/NEJM200004203421607.
 14. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Muller B: Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology*. 2005, 146: 2699-2708. 10.1210/en.2004-1424.
 15. Mueller C, Huber R, Laifer G, Mueller B, Buerkle G, Perruchoud AP: Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation*. 2004, 109: 1707-1710. 10.1161/01.CIR.0000126281.52345.52.
 16. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M: Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007, 7: 10-10.1186/1471-2334-7-10.
 17. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P: Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010, 138: 121-129. 10.1378/chest.10954.
 18. Nylen ES, Muller B, Becker KL, Snyder RH: The future diagnostic role of procalcitonin levels: the need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis*. 2003, 36: 823-824. 10.1086/368088.
 19. Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Leyten EM, van Dissel JT: Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010, 14: R206-10.1186/cc9328.

20. Ohl CA, Luther VP: Antimicrobial stewardship for inpatient facilities. *J Hosp Med.* 2011, 6 (Suppl 1): S4-15.
21. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A: Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics.* 2004, 114: e249-254. 10.1542/peds.114.2.e249.
22. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, Bonfa A, Hubl W, Demant T, Kulpmann WR, Buchholz J, Schumann G: Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med.* 2004, 42: 440-449. 10.1515/CCLM.2004.077.
23. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A: Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection.* 2007, 35: 352-355. 10.1007/s15010-007-7065-0.
24. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B: Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype?. *Swiss Med Wkly.* 2009, 139: 318-326.
25. Roberts Rebecca R, Hota B, Ahmad I, Scott Ii RD, Foster Susan D, Abbasi F, Schabowski S, Kampe Linda M, Ciavarella Ginevra G, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA: Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: Implications for Antibiotic Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009, 49: 1175-1184. 10.1086/605630.
26. Sand M, Trullen XV, Bechara FG, Pala XF, Sand D, Landgrafe G, Mann B: A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res.* 2009, 43: 291-297. 10.1159/000232939.
27. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B: Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010, 8: 575-587. 10.1586/eri.10.25.
28. Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B: Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence.* 2010, 1: 88-92. 10.4161/viru.1.2.10488.
29. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B: Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Resp J.* 2011, 37: 384-392. 10.1183/09031936.00035610.
30. Timper K, Grisouard J, Radimerski T, Dembinski K, Peterli R, Haring A, Frey DM, Zulewski H, Keller U, Muller B, Christ-Crain M: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) induces calcitonin gene-related peptide (CGRP)-I and procalcitonin (Pro-CT) production in human adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96: E297-303. 10.1210/jc.2010-1324.