

Strokovni prispevek/Professional article

POMEN PROKALCITONINA PRI PREPOZNAVANJU BAKTERIJSKE OKUŽBE

THE ROLE OF PROCALCITONIN IN BACTERIAL INFECTION RECOGNITION

*Lucija Gabršček, Gorazd Voga, Bojan Krivec, Rafael Skale, Roman Parežnik,
Matej Podbregar*

Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica, Oblakova 5, 3000 Celje

Prispelo 2001-05-29, sprejeto 2001-09-22; ZDRAV VESTN 2001; 70: Supl. I: 11-5

Ključne besede: *procalcitonin; označevalci vnetja; bakterijska okužba; sindrom sistemskega vnetnega odgovora (SIRS); sepsa*

Key words: *procalcitonin; markers of infection; bacterial infection; systemic inflammatory response syndrome (SIRS); sepsis*

Izvleček – Izhodišča. Prepoznavanje bakterijskih okužb je pri kritično bolnih zelo pomembno in neposredno opredeljuje antibiotično zdravljenje. Procalcitonin (PCT) je označevalec bakterijskega vnetja, ki ga spremlja sistemski odgovor organizma. Povišane vrednosti so ugotovili tudi pri glivičnih in parazitarjih okužbah, pri virusnih in sistemskih obolenjih pa so vrednosti PCT normalne.

Želeli smo ugotoviti, ali procalcitonin bolj zanesljivo opredeli bakterijsko okužbo kot C-reaktivni protein (CRP). Zanimala nas je napovedna vrednost PCT in CRP glede izhoda bolnih.

Metode. V klinično, retrospektivno in opazovalno raziskavo smo vključili 34 bolnikov, ki so imeli ob prvi določitvi PCT klinične ali laboratorijske znake vnetja. Glede na mikrobiološki izvid smo bolnike razvrstili v tri skupine in merili vrednosti CRP, PCT in hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) ter določali število levkocitov. V skupini A so bili bolniki s sterilnimi kužninami, v skupini B pa bolniki, pri katerih smo iz odvzetih kužnin osamili povzročitelja, vendar so bile hemokulture sterilne. V skupino C smo uvrstili bolnike, pri katerih smo iz hemokulture osamili povzročitelja. Retrogradno smo primerjali vrednosti CRP in PCT med posameznimi skupinami ter med umrli in preživelimi.

Rezultati. Povprečna mediana vrednost PCT pri bolnikih v skupini A je bila $8,9 \pm 13,3$ ng/ml, v skupini B $5,3 \pm 9,3$ ng/ml in v skupini C $21,0 \pm 25,0$ ng/ml. Statistično pomembna razlika je bila le med skupinama B in C ($p = 0,019$).

Povprečne mediane vrednosti CRP so bile v skupini A $129,9 \pm 67,4$ mg/l, v skupini B $104,3 \pm 60,1$ mg/l ter v skupini C $117,4 \pm 46,1$ mg/l. Vrednosti CRP se med skupinami niso statistično pomembno razlikovale.

Povprečna začetna vrednost PCT je bila v skupini umrlih ($8,9 \pm 49$ ng/ml) statistično neznačilno višja kot v skupini preživelih ($3,14 \pm 55,4$ ng/ml) ($p = 0,48$), povprečna končna vrednost PCT pa je bila pri umrlih statistično pomembno višja kot pri preživelih ($13,1 \pm 23,9$ ng/ml; $0,55 \pm 7,3$ ng/ml; $p = 0,0013$). Povprečni začetni vrednosti CRP se pri umrlih in preživelih nista statistično značilno razlikovali ($95,1 \pm 116,4$ mg/l; $144,5 \pm 91,4$ mg/l; $p = 0,26$), povprečna končna vrednost CRP pa je bila statistično značilno višja pri umrlih kot pri preživelih ($115,5 \pm 77,1$ mg/l; $64,5 \pm 48,2$ mg/l; $p = 0,026$).

Abstract – Background. Early recognition of bacterial infection and antibiotic treatment are very important in critically ill patients. Procalcitonin (PCT) is a marker of bacterial infections accompanied by systemic inflammatory response. Higher values were also noticed with parasitological and fungal infections, but PCT is normal in viral and systemic diseases.

The aim of this study was to assess whether PCT is better marker for bacterial infections than C-reactive protein (CRP) and if they have a prognostic value.

Methods. 34 patients were included into our retrospective study. All of them had clinical or laboratory signs of infection at the first PCT determination. We measured PCT, CRP, erythrocyte sedimentation rate (SR) and leukocyte count. On the base of microbiological results we divided patients into three groups. Group A had patients with sterile cultures, group B included the ones with negative blood cultures, but from other cultures causative agents were identified. The patients in group C had positive blood cultures. Retrospectively we studied PCT and CRP values among groups and among survivors and non survivors.

Results. An average median value of PCT in group A was 8.9 ± 13.3 ng/ml, in group B 5.3 ± 9.3 ng/ml and in group C 21.0 ± 25.0 ng/ml. In group B, the average median value of PCT was significantly higher than in group C ($p = 0.019$), but that was not the case in group A ($p = 0.23$).

The average median values of CRP were 129.9 ± 67.4 mg/l in group A, 104.3 ± 60.1 mg/l in group B and 117.4 ± 46.1 mg/l in group C. Between groups, differences of CRP values were not statistically significant.

The average initial value of PCT in group of non survivors (8.9 ± 49) was not significantly higher than in group of survivors (3.14 ± 55.4) ($p = 0.48$). The average final value was significantly higher ($p = 0.0013$) in group of non survivors (13.1 ± 23.9 ng/l) than in group of survivors (0.55 ± 7.3 ng/ml).

In both groups the average initial values of CRP did not differ significantly (95.1 ± 116.4 mg/l; 144.5 ± 91.4 mg/l; $p = 0.26$), but the average final value of CRP was significantly higher in the non survivors group (115.5 ± 77.1 mg/l; 64.5 ± 48.2 mg/l; $p = 0.026$).

Zaključki. PCT je občutljiv in zgoden kazalnik bakterijske okužbe. Pomemben je pri prepoznavanju infektivnih zapletov ter ocenjevanju uspešnosti zdravljenja pri bolnikih v intenzivni enoti. Kot označevalca izida bolezni sta se izkazala CRP in PCT, le da je PCT zanesljivejši.

Uvod

Prokalcitonin je beljakovina, sestavljena iz 116 aminokislin, in je enaka prohormonski obliki kalcitonina, ki nastaja v ščitničnih celicah, se tam pretvori v kalcitonin, ki se izloča v kri (1). PCT, ki se sprošča ob bakterijski okužbi, verjetno nastaja v drugih organih (pljuča, črevo, jetra), saj je njegova koncentracija povišana tudi pri bolnikih z normalnim kalcitoninom (2). Najmočnejši dražljaj za izločanje je sistemski učinek bakterijskih endotoksinov. Koncentracija PCT je v plazmi zdravih ljudi tako majhna, da je s sedanji laboratorijskimi metodami nezaznavna (manjša kot 0,1 ng/ml). Vrednosti PCT od 0,5 do 3 ng/ml štejemo kot nizke, vrednosti od 3 do 30 ng/ml spadajo med visoke, nad 30 ng/ml pa zelo visoke vrednosti PCT (1-3). Vrednosti, večje kot 0,5 ng/ml, govorijo v prid akutni bakterijski okužbi (1-3). Pri hudih bakterijskih okužbah in v hiperinflamatornem obdobju večorganske odpovedi so vrednosti PCT večje kot 100 ali celo kot 1000 ng/ml (4). Povišane vrednosti PCT ugotovimo tudi pri akutni malariji, medularnem karcinomu ščitnice in nekaterih drugih tumorjih (drobnočelični karcinom pljuč) (4-6). Opisani so primeri porasta PCT pri bolnikih z glivičnimi okužbami (7). Pri virusnih okužbah in avtoimunih boleznih so plazemske koncentracije PCT normalne ali neznatno povišane (1, 8).

Določevanje PCT je pomembno pri razlikovanju bakterijskega od drugih vzrokov za ARDS, pri bolnikih z akutnim pankreatitisom, pri ugotavljanju vzrokov za povišano telesno temperaturo in pri razlikovanju virusnih ter avtoimunih boleznih od akutnih bakterijskih okužb (1, 8-10).

Vrednosti PCT so pri bolnikih z bakterijskimi okužbami in sistemskim vnetnim odgovorom organizma praviloma zelo visoke in nam omogočajo razlikovanje takšnih bolnikov od bolnikov z lokalno omejenimi okužbami (6).

Na intenzivnih oddelkih moramo pri bolnikih čimprej ugotoviti vzrok za povišano telesno temperaturo, predvsem pa opredeliti morebitno bakterijsko okužbo in začeti z ustreznim zdravljenjem. Prepozno prepoznana in zdravljenja bakterijska okužba je lahko za bolnike usodna, nepotrebno antibiotično zdravljenje pa lahko povzroči številne zaplete. Posebej težavno je ugotavljanje bakterijskih okužb pri bolnikih, ki so dalj časa hospitalizirani na intenzivnih oddelkih, saj po navadi že dobivajo antibiotike, upoštevati pa moramo tudi druge vzroke za povišano telesno temperaturo (virusne in parazitarne okužbe, sistemske alergične reakcije, sistemske vnetne bolezni, prizadetost centralnega živčnega sistema).

Z retrospektivno raziskavo smo želeli ugotoviti pomen določanja PCT pri bolnikih z različno hudimi bakterijskimi okužbami.

Bolniki in metode

V raziskavo smo vključili bolnike s kliničnimi in/ali z laboratorijskimi znaki okužbe, ki so bili hospitalizirani na Oddelku za intenzivno interno medicino Splošne bolnišnice Celje od januarja do decembra 1998. Okužbo smo opredelili kot lokalizirano, če smo potrdili fizikalne znake okužbe posameznega organa ali organskega sistema brez sistemskih znakov okužbe. Pri bolnikih s sepsa smo poleg kliničnih znakov okužbe ugotovili še sistemski vnetni odgovor organizma (SIRS) na

Conclusions. PCT is recognised as a sensitive and early marker of bacterial infection and is important for detecting secondary bacterial infections. PCT is also a good monitor of successful treatment during hospitalisation in intensive care unit. As a prognostic markers, both PCT and CRP are useful, but PCT is a more powerful predictor.

okužbo. Merila za SIRS so naslednja: telesna temperatura > 38 oz. < 36 st. C, tahipneja > 20 vdihov/minuto oz. PaCO₂ < 4,27 kPa, tahikardija > 90 utripov/minuto, število levkocitov < 4 oz. > 12 × 10⁹/l oz. več kot 10% nezrelih oblik levkocitov. SIRS je prisoten, če sta prisotna vsaj dva od navedenih meril (11).

Pri vsakem bolniku smo v času hospitalizacije na intenzivnem oddelku vsaj dvakrat določili PCT, CRP, hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) in število levkocitov, vsaj enkrat pa odvzeli kužnine za mikrobiološko oz. serološko prepoznavo povzročitelja okužbe. Začetna vrednost kazalcev vnetja pomeni njihovo prvo določitev ob sprejemu ali ob pojavu znakov okužbe med hospitalizacijo, pred uvedbo antibiotične terapije. Končna vrednost pa je zadnja določena vrednost označevalcev vnetja med zdravljenjem na našem oddelku. Število določitev je bila odvisna od trajanja bolezni. Odvzemi za določitev PCT so bili opravljeni istočasno s odvzemom za ostale rutinske preiskave.

Za določitev PCT v serumu in plazmi smo uporabili imunoluminometrično metodo (B.R.H.A.M.S. Diagnostika GmbH, Berlin).

Glede na izvid mikrobioloških preiskav smo bolnike razporedili v tri skupine.

V skupino A smo uvrstili bolnike s kliničnimi znaki okužbe in sterilnimi kužninami. Bolniki v skupini B so imeli sterilne hemokulture, iz ostalih odvzetih kužnin pa smo povzročitelja osamili. V skupino C smo uvrstili bolnike z mikrobiološko pozitivnimi hemokulturami.

Pri posameznem bolniku smo določili mediano vrednost označevalcev vnetja, nato pa izračunali povprečje medianih vrednosti v posamezni skupini in jih med sabo primerjali. S primerjavo povprečnih začetnih in končnih vrednosti med skupinama umrlih in preživelih smo želeli ugotoviti napovedno vrednost PCT in CRP za izid bolezni.

Rezultati

Raziskavo smo opravili pri 34 bolnikih (9 žensk, 25 moških) v starosti od 31 do 83 let. Osnovna bolezen in delež bolnikov s sepsa sta prikazana v tabeli 1. Bolniki so bili hospitalizirani na intenzivnem oddelku povprečno 14,8 dneva (od 2 do 70 dni). Pri 75% bolnikov so bile kužnine mikrobiološko pozitivne. Umrljivost v celotni skupini je bila 47% (16 bolnikov).

Tab. 1. Vir okužbe pri bolnikih in število bolnikov – odstotek septičnih stanj.

Tab. 1. The origin of infection and the number of patients – percentage of sepsis.

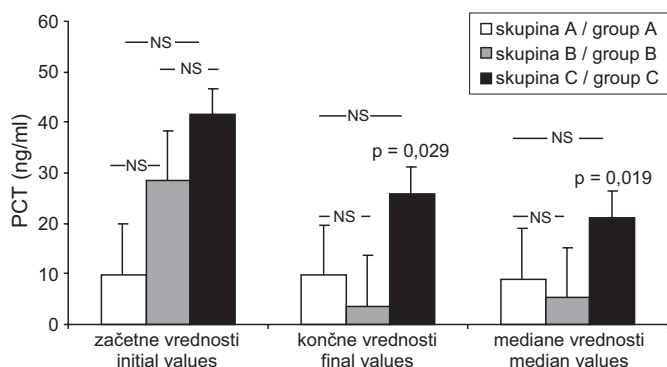
Vir okužbe Infection origin	Število bolnikov No. of patients	Sepsa Sepsis
Akutni pankreatitis / Acute pancreatitis	7	1
Akutni bronhitis / Acute bronchitis	4	1
Celulitis okončine / Cellulitis of limb	2	2
Pljučnica / Pneumonia	11	3
Endokarditis / Endocarditis	2	1
Akutni holecistitis / Acute cholecystitis	2	0
Uroinfekt / Urinary tract infection	3	1
Tubeoovarialni absces / Tubo-ovarian abscess	1	1
Empiem plevre / Pleural empyema	1	1
Vir okužbe neznan / Origin unknown	1	1
Vsi / All together	34	(35,3%)12 (35,3%)

Temeljne značilnosti bolnikov so prikazane v tabeli (tab. 2), izmerjene vrednosti vnetnih kazalnikov pri posameznih skupinah bolnikov pa v tabeli (tab. 3) in na slikah (sl. 1, sl. 2). V skupino A smo uvrstili osem bolnikov (23,5%), v skupino B pa 14 (41,2%). Pri 12 (35,3%) bolnikih smo potrdili prisotnost povzročitelja okužbe v krvi in jih uvrstili v skupino C. Umrljivost je bila v skupini B 57,1%, v skupini C 58,3%, v skupini A pa 12,5%.

Tab. 2. Podatki o bolnikih v posameznih skupinah (skupina A – bolniki s sterilnimi kužninami, skupina B – bolniki z lokalnimi okužbami, skupina C – skupina bolnikov s pozitivnimi hemokulturami).

Tab. 2. Basic characteristics of groups (group A – patients with sterile cultures, group B – patients with local infections, group C – group of patients with positive blood cultures).

	Skupina A Group A	Skupina B Group B	Skupina C Group C	Vsi bolniki All patients
Število bolnikov Number of pts	8	14	12	34
Starost (leta) Age (years)	48,1 ± 15,5	58,6 ± 15,4	59,5 ± 11,2	55,4 ± 14,4
Čas hospitalizacije (dnevi) Hospitalisation (days)	8,5 ± 4,6	18,7 ± 7,6	14,3 ± 20,7	14,8 ± 13,5
Umrljivost (število oz. %) Mortality (number and percentage)	1 (12,5%)	8 (57,1%)	7 (58,3%)	16 (47%)

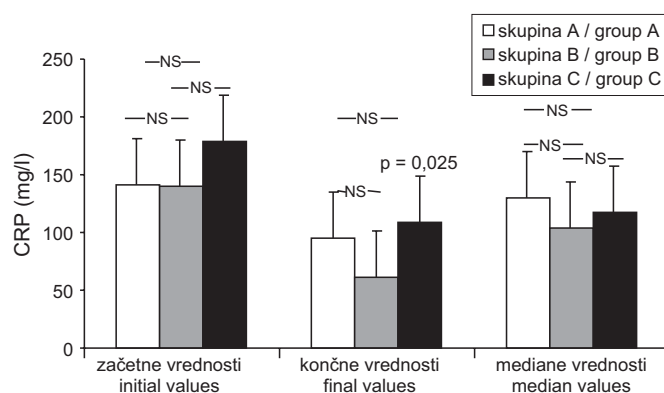


Sl. 1. Primerjava povprečnih začetnih, končnih in medianih vrednosti PCT pri bolnikih s sterilnimi kužninami (skupina A), v skupini z negativnimi (skupina B) in pozitivnimi (skupina C) hemokulturami.

Fig. 1. Comparison of average initial, final and median values of PCT in group of patients with sterile culture (group A), in group with negative (group B) and positive (group C) blood cultures.

Povprečna mediana vrednost PCT je bila v skupini bolnikov s sepsom (skupina C: 21 ± 25 ng/ml) pomembno višja ($p = 0,019$) kot pri bolnikih z lokaliziranimi okužbami (skupina B: 5,3 ± 9,3 ng/ml), ne pa tudi v primerjavi s skupino A. Statistično pomembnih razlik med povprečnimi medianimi vrednostmi CRP med skupinami nismo ugotovili. Število levkocitov je bilo statistično značilno višje v skupini B ($18,1 \pm 4,8 \times 10^9/l$) kot v skupini A ($12,9 \pm 3,3 \times 10^9/l$; $p = 0,0007$) in skupini C ($11,8 \pm 5,8 \times 10^9/l$; $p = 0,0017$). Razlika v številu levkocitov med skupinama A in C ni bila statistično pomembna ($p = 0,37$).

Povprečna začetna vrednost levkocitov je bila najvišja v skupini B ($18,1 \pm 4,8 \times 10^9/l$) in se je pomembno razlikovala od skupine C ($11,8 \pm 5,1 \times 10^9/l$) ($p = 0,0052$).



Sl. 2. Primerjava povprečnih začetnih, končnih in medianih vrednosti CRP v skupini bolnikov s sterilnimi kužninami (skupina A), pri bolnikih z negativnimi (skupina B) in pozitivnimi hemokulturami (skupina C).

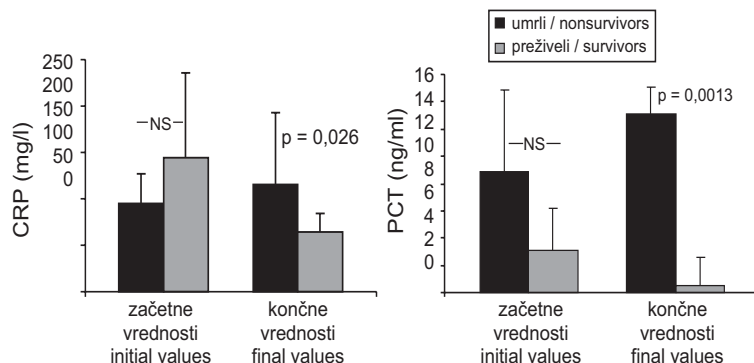
Fig. 2. Comparison of average initial, final and median values of CRP in the group of patients with sterile cultures (group A), in those negative (group B) and positive (group C) blood cultures.

Začetne vrednosti ostalih vnetnih kazalnikov pa se niso statistično pomembno razlikovale med posameznimi skupinami. Povprečne končne vrednosti SR so bile v vseh skupinah enake, vrednosti ostalih označevalcev vnetja v posameznih skupinah pa so bile pomembno različne. Izstopajo statistično značilne nižje povprečne vrednosti CRP ($60,7 \pm 63,5$ mg/l) in PCT ($3,6 \pm 5,0$ ng/ml) v skupini B v primerjavi s skupino C (CRP $109,3 \pm 55,3$ mg/l; PCT $25,8 \pm 26,9$ ng/ml) (PCT: $p = 0,0029$; CRP: $p = 0,025$). Število levkocitov je bilo statistično pomembno nižje v skupini A ($12,9 \pm 4,5 \times 10^9/l$) kot v skupini B ($21,1 \pm 5,9 \times 10^9/l$) ($p = 0,0015$).

Povprečna začetna vrednost PCT je bila pri preživelih $3,14 \pm 55,5$ ng/ml in se ni statistično pomembno razlikovala od vrednosti pri bolnikih, ki so kasneje umrli ($8,9 \pm 49$ ng/ml) (sl. 3). Povprečna končna vrednost PCT je bila pri umrlih ($13,1 \pm 23,9$ ng/ml) značilno višja kot pri preživelih ($0,55 \pm 7,3$ ng/ml) ($p = 0,0013$).

Pri umrlih je bila povprečna začetna vrednost CRP $95,1 \pm 116,4$ mg/l, pri preživelih pa $144,5 \pm 91,4$ mg/l ($p = 0,26$). Povprečna končna vrednost CRP je bila pri umrlih ($115,5 \pm 77,1$ mg/l) statistično značilno višja kot pri preživelih ($64,5 \pm 48,2$ mg/l) ($p = 0,026$).

Časovni potek sprememb PCT in CRP pri dveh značilnih bolnikih prikazujemo na slikah. Na sliki 4 je prikazan bolnik z zapletenim potekom akutnega nekrotizantnega pankreatitisa, na sliki 5 pa dolgotrajen potek bakterijske pljučnice brez ostalih zapletov.



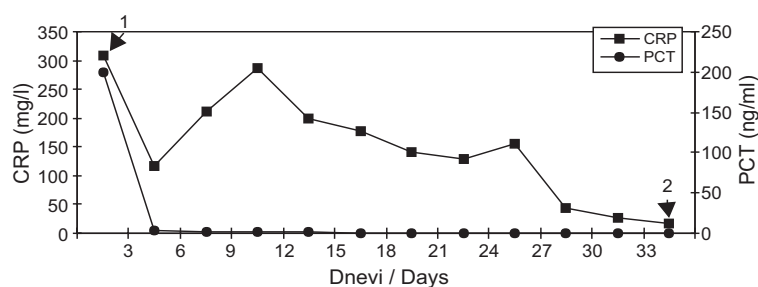
Sl. 3. CRP in PCT kot prognozična kazalnika.

Fig. 3. CRP and PCT as prognostic markers.

Tab. 3. Povprečne začetne, končne in mediane vrednosti označevalcev vnetja v posameznih skupinah in statistična pomembnost.

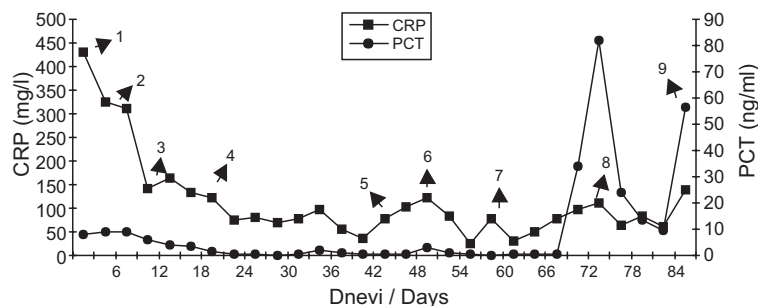
Tab. 3. The average initial, final and median values of inflammatory markers in each group and statistical significance.

Skupina Group	Povprečne vrednosti Average values	PCT (ng/ml)	CRP (mg/l)	Štev. levkocitov No. of leukoc. ($\times 10^6/l$)	SR (mm/h)
A	Začetne - initial	9,9 \pm 22,4	141,3 \pm 83,7	12,6 \pm 5,1	42,4 \pm 28,6
	Končne - final	9,7 \pm 12,5	94,5 \pm 84,6	12,9 \pm 4,5	58,1 \pm 33,1
	Mediane - median	8,9 \pm 13,3	129,9 \pm 67,4	12,9 \pm 3,2	56,8 \pm 23,4
B	Začetne - initial	28,5 \pm 59,4	140,1 \pm 99,4	16,2 \pm 5,2	54,2 \pm 42,3
	Končne - final	3,6 \pm 5,0	60,7 \pm 63,5	21,1 \pm 5,9	46,2 \pm 23,5
	Mediane - median	5,3 \pm 9,3	104,3 \pm 60,1	18,1 \pm 4,8	53,7 \pm 29,6
C	Začetne - initial	41,5 \pm 55,7	178,6 \pm 136,1	10,4 \pm 5,4	33,2 \pm 23,3
	Končne - final	25,8 \pm 26,9	109,3 \pm 55,3	17,2 \pm 10,5	44,9 \pm 35,2
	Mediane - median	21,0 \pm 25,0	117,4 \pm 46,1	11,8 \pm 5,1	38,5 \pm 29,9
Začetne - initial					
A-B		p = 0,2	p = 0,49	p = 0,065	p = 0,25
B-C		p = 0,29	p = 0,21	p = 0,0052	p = 0,07
A-C		p = 0,07	p = 0,25	p = 0,19	p = 0,22
Končne - final					
A-B		p = 0,059	p = 0,15	p = 0,0015	p = 0,17
B-C		p = 0,0029	p = 0,025	p = 0,123	p = 0,46
A-C		p = 0,067	p = 0,32	p = 0,15	p = 0,21
Mediane - median					
A-B		p = 0,23	p = 0,18	p = 0,0007	p = 0,4
B-C		p = 0,019	p = 0,27	p = 0,0017	p = 0,1
A-C		p = 0,11	p = 0,31	p = 0,37	p = 0,08



Sl. 4. Spremljanje vrednosti CRP in PCT pri bolniku z nezapletenim potekom obojestranske bakterijske pljučnice.

Fig. 4. Values of CRP and PCT in patient during the course of uncomplicated, bilateral bacterial pneumonia.



Sl. 5. Spremljanje vrednosti CRP in PCT pri bolniku z akutnim pankreatitisom z zapleti.

Fig. 5. The values of PCT and CRP in patient with acute pancreatitis with complications.

Razpravljanje

Pri potrditvi bakterijske okužbe si pomagamo s kliničnimi, mikrobiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Povišana telesna temperatura, levkocitoza, visoke vrednosti CRP in klinični izvid nas dostikrat usmerijo k tej diagnozi, ki je z mikrobiološkimi preiskavami ne moremo vedno potrditi. Zato potrebujemo vnetni označevalec, ki bi lahko bakterijsko okužbo čim hitreje in s čim večjo zanesljivostjo potrdil ali ovrgel. Zaradi številnih slabosti drugih označevalcev vnetja bomo v razpravi kot vnetna kazalca primerjali predvsem CRP in PCT.

Naši rezultati so pokazali, da visoke vrednosti PCT z veliko zanesljivostjo pomenijo akutno bakterijsko okužbo s sistemskim odgovorom organizma. V celotni skupini smo pri 76% bolnikov ugotovili mikrobiološko pozitivne kužnine. Vrednosti PCT so bile pričakovano najvišje pri bolnikih s pozitivnimi hemokulturami, v skupini, kjer nismo osamili povzročitelja, pa presenetljivo višje kot pri bolnikih z lokalnimi okužbami. Vrednosti CRP se med skupinami niso pomembno razlikovale. Že iz zgoraj opisanih razlik vrednosti PCT med skupinami nam pove, da nam je lahko v pomoč tudi pri opredeljevanju obsega okužbe. Pri omejenih okužbah (okužba sečil, pljučnica, absces) so vrednosti PCT kljub težki klinični sliki nizke. Povišane vrednosti PCT pomenijo aktivacijo sistem-

47-letni bolnik je bil sprejet zaradi akutne dihalne stiske. Vrednost CRP ob sprejemu (1) je bila 308 mg/l, PCT pa 199,5 ng/ml. Klinična slika, RTG p.c., laboratorijski parametri vnetja in osamitev povzročitelja iz aspirata traheje so govorili za obojestransko bakterijsko pljučnico. Bolnik je prejel empirično antibiotik, ki smo ga po osamitvi povzročitelja zamenjali glede na antibiogram. HK so ostale sterilne. Bolnik je potreboval 10-dnevno umetno ventilacijo. PCT se je v petih dneh znižal na 3 ng/ml, nato pa se postopno vrnil v normalno območje. Vrednosti CRP se pred odpustom niso normalizirale (2).

47-years old man was admitted to ICU because of acute respiratory failure. The value of CRP on admission (1) was 308 mg/l and value of PCT was 199.5 ng/ml. The clinical picture, RTG p.c., laboratory parameters and microbiological findings confirmed the diagnosis of bilateral bacterial pneumonia. The patient received an antibiotic treatment, first empirical and then with regard to isolated bacteria from aspirate of trachea. Blood cultures were negative. 10 day of mechanical ventilation was required. The values of PCT declined to 3 ng/ml after 5 days and then normalized. Values of CRP were still elevated at discharge (2).

67-letni bolnik je bil sprejet zaradi akutnega pankreatitisa. Vrednost CRP ob prvi določitvi je bila 431 mg/l, PCT pa 8,21 ng/ml. Vrednosti CRP so se po začetnem antibiotičnem zdravljenju znižale, vendar so zaradi sekundarnih, lokaliziranih okužb ostajale povišane (70–150 mg/l). Vrednosti PCT pa so bile normalne ali le nespecifično povišane (0,01–1,39 ng/ml). Hemokulture so bile ves čas sterilne, iz ostalih kužnin pa smo povzročitelje izolirali. 72. dan smo klinično ugotavljali ponoven zagon sepse, HK so bile pozitivne, razvila se je večorganska odpoved. Bolnik je 86. dan po sprejemu umrl.

1 – sprejem, uvedba antibiotika; 2 – zagon bronhitisa; 3 – razvoj psevdocieste pankreasa; 4 – klinično zagon sepse, HK ostanejo negativne; 5 – klinično zagon sepse, konica CVK in aspirat traheje sta mikrobiološko pozitivna, HK negativne; 6 – traheostomija; 7 – psevdociestogastrostomija; 8 – ponoven zagon sepse, HK pozitivne; 9 – bolnik je umrl.

67-years old man was admitted in ICU because of acute pancreatitis. At first determination the value of CRP was 431 mg/l and PCT 8,21 ng/ml. After initial antibiotic treatment values of CRP declined, but remained elevated (70–150 mg/l), because of secondary, local infections. The values of PCT were normal or only minimally elevated. Blood cultures were negative all the time, but from other cultures microbiological agents were isolated. On day 72, SIRS with positive blood cultures appeared and multiorgan failure developed. Patient died on day 88 after admission.

1 – admission, start of antibiotics; 2 – exacerbation of acute bronchitis; 3 – pancreatic pseudocyst development; 4 – clinical signs of sepsis, blood cultures negative; 5 – clinical signs of sepsis with microbiology positive aspirate of trachea and the tip of central venous catheter, blood cultures negative; 6 – tracheostomy; 7 – pseudocistogastrostomy; 8 – clinical signs of sepsis with positive blood cultures; 9 – death.

skega vnetnega odgovora zaradi razširitve okužbe – sepse ali pa razvoja večorganske odpovedi. Vrednosti PCT so v teh primerih lahko višje kot 100 ng/ml. Pri drugih vrstah šoka (razen pri septičnem) se vrednosti PCT lahko povišajo do 5 ng/ml (1, 13). Vrednosti CRP so nesorazmerne glede na obseg okužbe. Cheval in sod. poročajo, da vrednosti PCT nad 20 ng/ml z veliko zanesljivostjo (senzitivnost $89 \pm 21\%$, specifičnost $83 \pm 15\%$) pomenijo prisotnost sepse (13).

V naši raziskavi je bila povprečna vrednost PCT v skupini bolnikov s sepsa 21 ± 25 ng/ml.

Določanje PCT je pomembno tudi pri spremljanju in ocenjevanju zdravljenja. Pri bolnikih, ki smo jih zdravili uspešno, so se vrednosti PCT v nekaj dneh normalizirale oz. ostale minimalno povišane, medtem ko so se vrednosti CRP nekoliko znižale, vendar ostale dlje časa povišane.

Pomembno je prepoznavanje ponovnih okužb pri dalj časa hospitaliziranih bolnikih, ki že prejemajo antibiotično zdravljenje. Tudi tu ima PCT svoje mesto, zlasti kadar je CRP že poprej povišan. Kadar vrednosti PCT pri bolniku ostanejo visoke kljub usmerjenemu in podpornemu zdravljenju, pomenijo neugoden potek oziroma izid bolezni.

Pomen določanja PCT pri bakterijskih okužbah so preučevali tudi Assicot in sodelavci, ki so ugotovili povišane vrednosti PCT le pri otrocih z znaki okužbe (6–53 ng/ml), v skupini bolnikov brez znakov okužbe so bile vrednosti PCT normalne ($< 0,1$ ng/ml) (6). Izsledki se le delno ujemajo z našimi rezultati, kjer smo ugotavljali povišane vrednosti PCT tudi v skupini A, najverjetneje zaradi neuspešne izolacije povzročitelja vnetja pri nekaterih bolnikih v skupini.

Al-Nawas in sodelavci so določali vrednost PCT v skupini 337 bolnikov, ki so ob sprejemu izpolnjevali merila za SIRS. Prav tako kot v naši raziskavi so ugotavljali pomembno višje vrednosti PCT pri bolnikih s kliničnimi znaki okužbe, ki so jih mikrobiološko potrdili, v primerjavi z bolniki s prisotnim SIRS, vendar brez znakov okužbe (3).

V drugi raziskavi so preučevali, ali so vrednosti PCT različne pri bolnikih z normalnim in zavrtim vnetnim odgovorom ob sepsi. Ugotovili so, da se vrednosti PCT v začetku ne razlikujejo, nato pa se pri bolnikih z normalnim vnetnim odgovorom normalizirajo v petih dneh, pri bolnikih z oslABLJENIM PA V DVEH DNEH (14). Hitro znižanje vrednosti PCT lahko torej pomeni tudi, da ima bolnik zavrt oziroma oslABLJEN imunski sistem.

Maisner in sodelavci so preučevali izločanje PCT preko polisulfonske membrane pri septičnih bolnikih z ledvično odpovedjo, ki so potrebovali nadomestno zdravljenje s CVVHD (kontinuirana venovenska hemodifiltracija). Ugotovili so, da je v ultrafiltratu prisotne le okoli 10% celokupne plazemske koncentracije PCT. Tako je tudi v tej skupini bolnikov PCT ustrezen označevalec bakterijske okužbe (15). Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic kinetika PCT ni spremenjena (17). CRP je za določanje in spremljanje bakterijske okužbe dober, vendar nespecifičen označevalec. SR sledi spremembam v poteku bolezni prepočasi, hkrati so vrednosti povišane tudi pri drugih boleznih (sistemske vnetne bolezni, karcinomi...). Število levkocitov se pri okužbah močno poviša ali pa se zniža. Na njihovo število pa vplivajo tudi zdravila (kortikosteroidi, kemoterapevtiki) ali pa so neposredno vpleteni v patogenezo bolezni (krvna obolenja).

Kot vnetne označevalce so preučevali tudi citokine, zlasti IL6 in TNF, ki pa imajo zelo kratko razpolovno dobo in zato niso primerni za opredeljevanje okužbe in spremljanje uspešnosti zdravljenja. Po zunanem vnosu endotoksina so opazili, da TNF doseže najvišjo vrednost v plazmi že po dveh urah, koncentracija se normalizira v šestih urah, medtem ko IL6 doseže vrh v treh urah in se vrne v normalen nivo po osmih urah. V nasprotju s citokini so prve vrednosti PCT v plazmi zaznavne po 2–4 urah, dosežejo vrh po šestih urah in ostanejo zvišane 8–24 ur po okužbi (1, 2). Po kinetiki je PCT zelo podoben neopterin, ki je dober kazalnik hude sepse in septičnega šoka,

vendar je manj specifičen za bakterijske okužbe (16). Njegova koncentracija v plazmi je tudi odvisna od ledvične funkcije. Prokalcitonin je trenutno najzanesljivejši kazalnik akutne bakterijske okužbe, vendar njegovo določanje ni vedno smiselno. Pri bolniku z merili za lokalno okužbo določimo CRP, in če je le-ta povišan, uvedemo antibiotično zdravljenje. Ob dobrem začetnem odgovoru na zdravljenje določitev PCT ni potrebna in ga določimo ob razvoju zapletov okužbe (sepsa). Kadar pa so pri bolniku prisotni znaki okužbe in SIRS, določimo PCT že ob sprejemu predvsem zaradi spremljanja učinkovitosti zdravljenja in pravočasnega prepoznavanja zapletov. Če je bolnik sprejet samo z znaki SIRS, PCT določimo le, če ugotovimo povišani CRP. Vsakodnevno določanje ni potrebno, ampak se odločimo na osnovi klinične slike.

Zaključki

Prokalcitonin je zanesljiv označevalec akutne bakterijske okužbe. V primerjavi s CRP in drugimi kazalniki je bolj specifičen, njegove vrednosti so povišane le v manjšem številu različnih bolezni. Z raziskavo smo potrdili, da so vrednosti pri septičnih bolnikih zelo visoke oziroma mnogo višje kot v skupini z negativnimi hemokulturami. Zato nam je v veliko pomoč tudi pri opredeljevanju obsega okužbe. V intenzivni enoti je PCT primeren za spremljanje učinkovitosti zdravljenja in ugotavljanju zapletov. Izkazal se je kot ustrezen prognostičen dejavnik glede izida bolezni.

Literatura

1. Meisner M. PCT, Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin: B.R.H.A.M.S – Diagnostica GmbH P.O., 1996: ISBN 3-00-000 803.
2. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellman A, Reinhart K. Procalcitonin – a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25: 329–34.
3. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331–3.
4. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997; 25: 133–4.
5. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in acute malaria. *J Med Res* 1997; 2: 206–8.
6. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 1993; 341: 515–8.
7. Beaune G, Bienvenu F, Pondarre C, Monneret G, Bienvenu J, Souillet G. Serum procalcitonin rise is only light in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection* 1998; 26: 168–9.
8. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1250–6.
9. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Gruenert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *GUT* 1997; 41: 832–40.
10. Brunkhorst B, Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst EM. Procalcitonin for the discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 212–6.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–55.
12. Brunkhorst EM, Wegscheider K, Forycki ZE, Brunkhorst E. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 148–52.
13. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeans M et al. Procalcitonin (PCT) is useful in prediction the bacterial origin of an acute circulatory failure in critical ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 153–8.
14. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996; 24: 434–6.
15. Meisner M, Lohs T, Hutteman E, Reinhart K. Elimination of procalcitonin and plasma concentration during continuous veno-venous hemodiafiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 665–71.
16. Meisner M. Procalcitonin: a new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects. Stuttgart, New York: Thieme, 2000: ISBN 3-13-105503-0.
17. Meisner M, Schmid J, Huttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000; 26: 212–6.