

Prokalcytonina (PCT) i antybiotykoterapia noworodka

Andrzej Piotrowski

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Czym jest prokalcytonina (PCT) ?

- ✓ Białkiem (116 aminokwasów)
 - ✓ Prekursorem hormonu kalcytoniny
 - ✓ Synteza w wątrobie, monocytach
 - ✓ U zdrowych dorosłych poziom poniżej wykrywalności.
-

Czym jest prokalcytonina ?

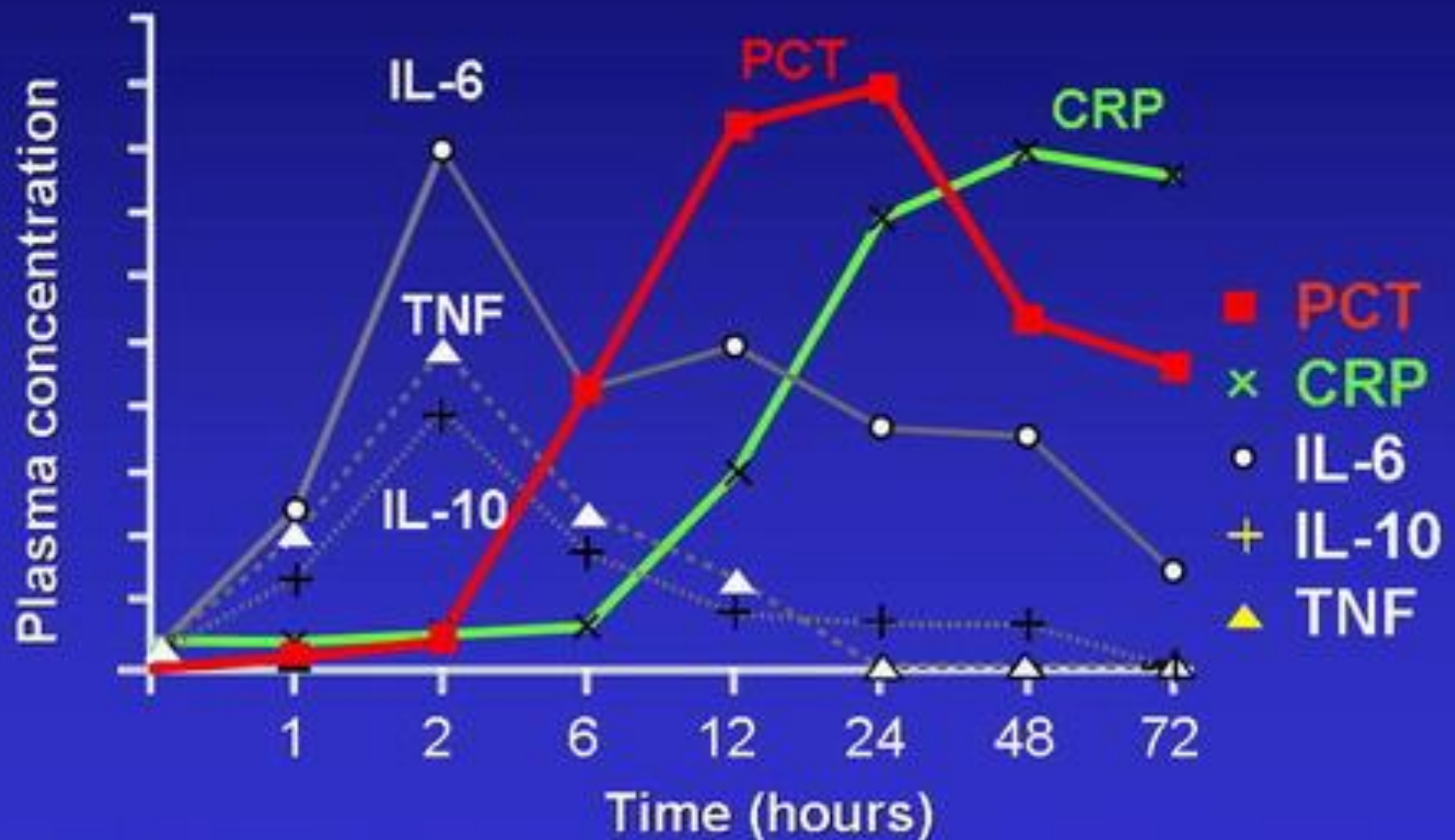
- ☐ **Jest hormonem**
 - ☐ **Jest cytokiną**
 - ☐ **Jest białkiem ostrej fazy**
-

Oznaczanie

Metoda ilościowa - immunoluminometrycznie

Metoda jakościowa - test immunochromatograficzny.

Kinetics of biomarkers in sepsis



Prokalcytonina - wzrost

- Wykrywana 2 godz po wstrzyknięciu endotoksyny, plateau w 6–8 godz
- Natomiast CRP jest wrasta po 12 h godz i osiąga plateau po 20–72 h
- Do normy obniżają się odpowiednio po -
PCT 2–3 dniach , **CRP po 3–7 dniach**.

Sepsa

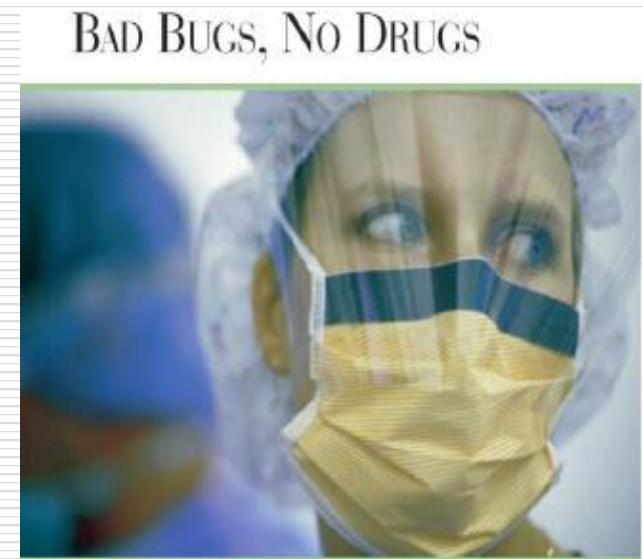
- Jest obarczona ryzykiem poważnych następstw chorobowych i zgonu
 - Może mieć niespecyficzne objawy
 - Jest trudna do odróżnienia od reakcji zapalnej – np. pourazowej
 - Jej podejrzenie prowadzi do szerokiego stosowania antybiotykoterapii.
-

Czy umiemy:

- Rozpoznawać sepsę i inne zakażenia (?)
- Leczyć intensywnie i skutecznie

Nowe wyzwanie:

- ✓ Unikanie nadmiernej terapii
- ✓ Ochrona antybiotyków



Antybiotyki „napędzające” oporność

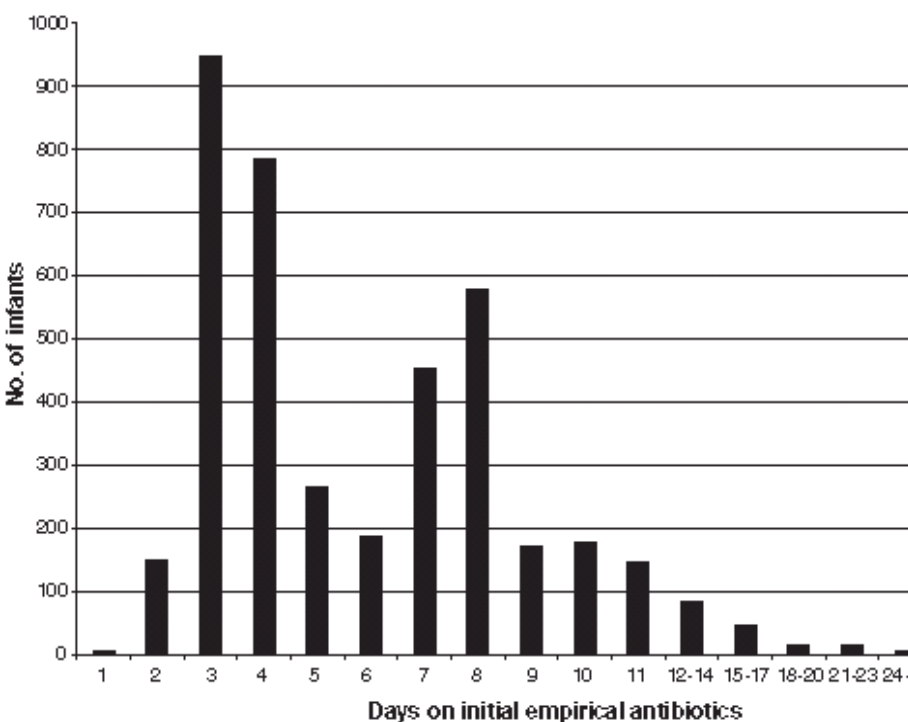
- ❑ Cefalosporyny III generacji
 - ❑ Karbapenemy
 - ❑ Piperacylina/tazobactam (Tazocin)
 - ❑ Chinolony (zwłaszcza doustne)
 - ❑ Flukonazol (Candida non-albicans)
-

Problem antybiotykooporności

- ❑ (ESBL) Extended spectrum beta-lactamases
- ❑ Metallo-beta-lactamases/karbapenemazy
(Np. New Delhi = NDMBL)
- ❑ (MRSA) Methicillin resistant Staph. aureus
- ❑ (VRE) Vancomycin resistant enterococci

Ryzyko przedłużania terapii

- Wzrost ryzyka NEC/zgonu gdy antybiotyki przedłuża się > 5 dni



PEDIATRICS®



OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

[Home](#) | [About](#)

[Early Releases](#)

Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants

C. Michael Cotten, MD, MHS^a, Sarah Taylor, BSPH^b, Barbara Stoll, MD^c, Ronald N. Goldberg, MD^a, Nellie I. Hansen, MPH^b, Pablo J. Sánchez, MD^d, Namasivayam Ambalavanan, MD^e, Daniel K. Benjamin Jr, MD, MPH, PhD^{a,f}, for the NICHD Neonatal Research Network

Opcje oznaczania PCT

- ❑ Zaraz po urodzeniu, w tym z krwi pępowinowej – czy jest infekcja wrodzona ?
 - ❑ Przy pierwszych niepokojących objawach
 - ❑ Aby odróżnić zakażenie od zespołu reakcji zapalnej z innej przyczyny
 - ❑ Aby zakończyć antybiotykoterapię.
-

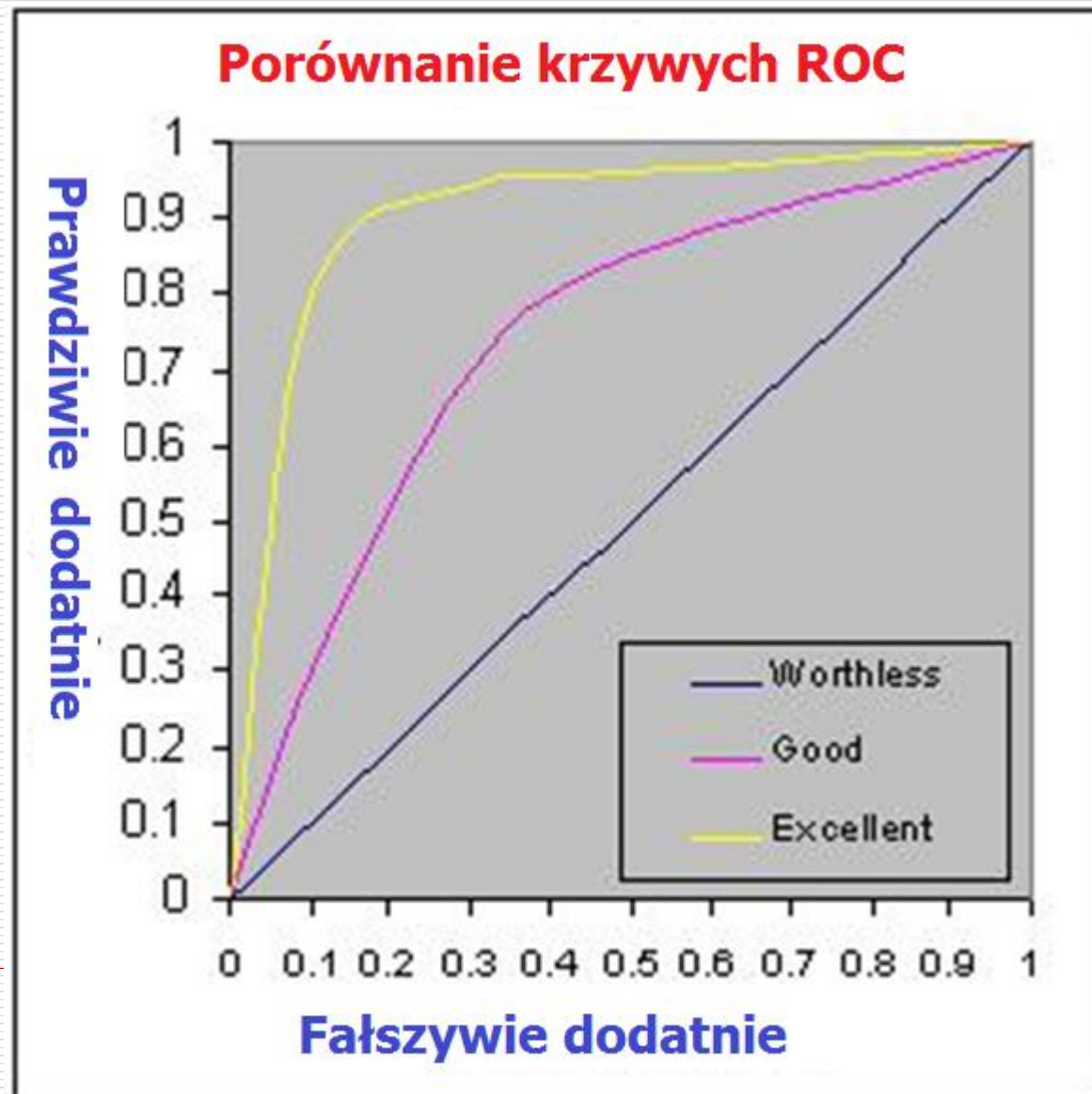
Cechy idealnego markera infekcji

- **Wysoka czułość** – wykrywa zakażenie zawsze gdy ono jest obecne, nawet w bardzo wczesnej fazie
 - **Wysoka swoistość** – marker jest b. niski (nieobecny) gdy zakażenia brak i można zrezygnować z leczenia.
-

Krzywe ROC

- ❑ Receiver Operating Characteristic – krzywa charakterystyki operatora odbiornika (ang.)
 - ❑ Zależność pomiędzy czułością a swoistością
 - ❑ Cel: ustalenie wartości decyzyjnej określonej przez konkretny punkt odcięcia i powierzchnię pod krzywą.
-

**Dla każdego z punktów obliczamy czułość
i specyficzność**



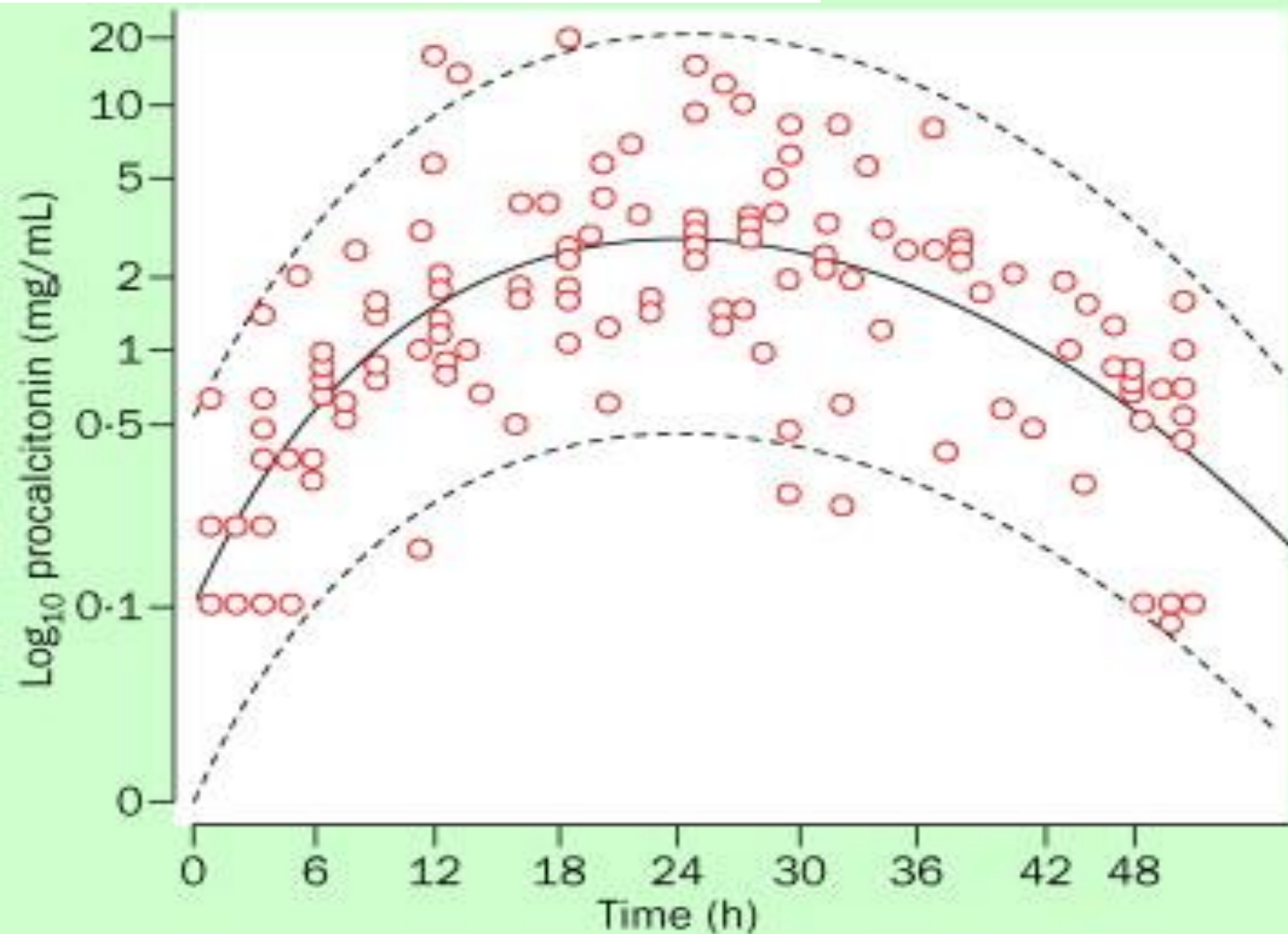


Figure 2. Age-specific 95% reference range for procalcitonin in healthy neonates (n=83) from birth to 48 h of life. Circles represent single values; dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the geometric mean

AMC van Rossum, RW Wulkan, AM Oudesluys-Murphy

Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children

Volume 4, Issue 10, October 2004, Pages 620–630

PCT u przedwcześnie urodzonych

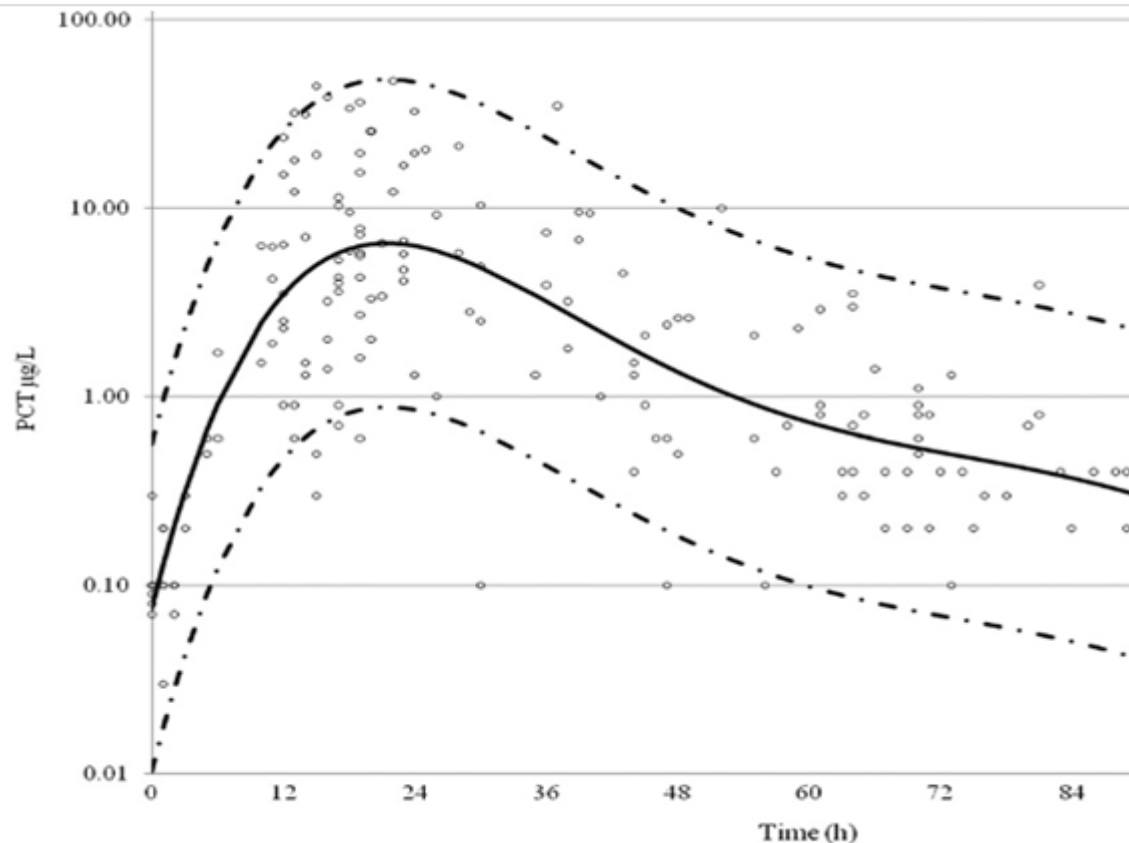


Fig. 4. Age-specific 95% reference intervals for procalcitonin (PCT) in healthy preterm neonates from birth to 120 h of life.



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim

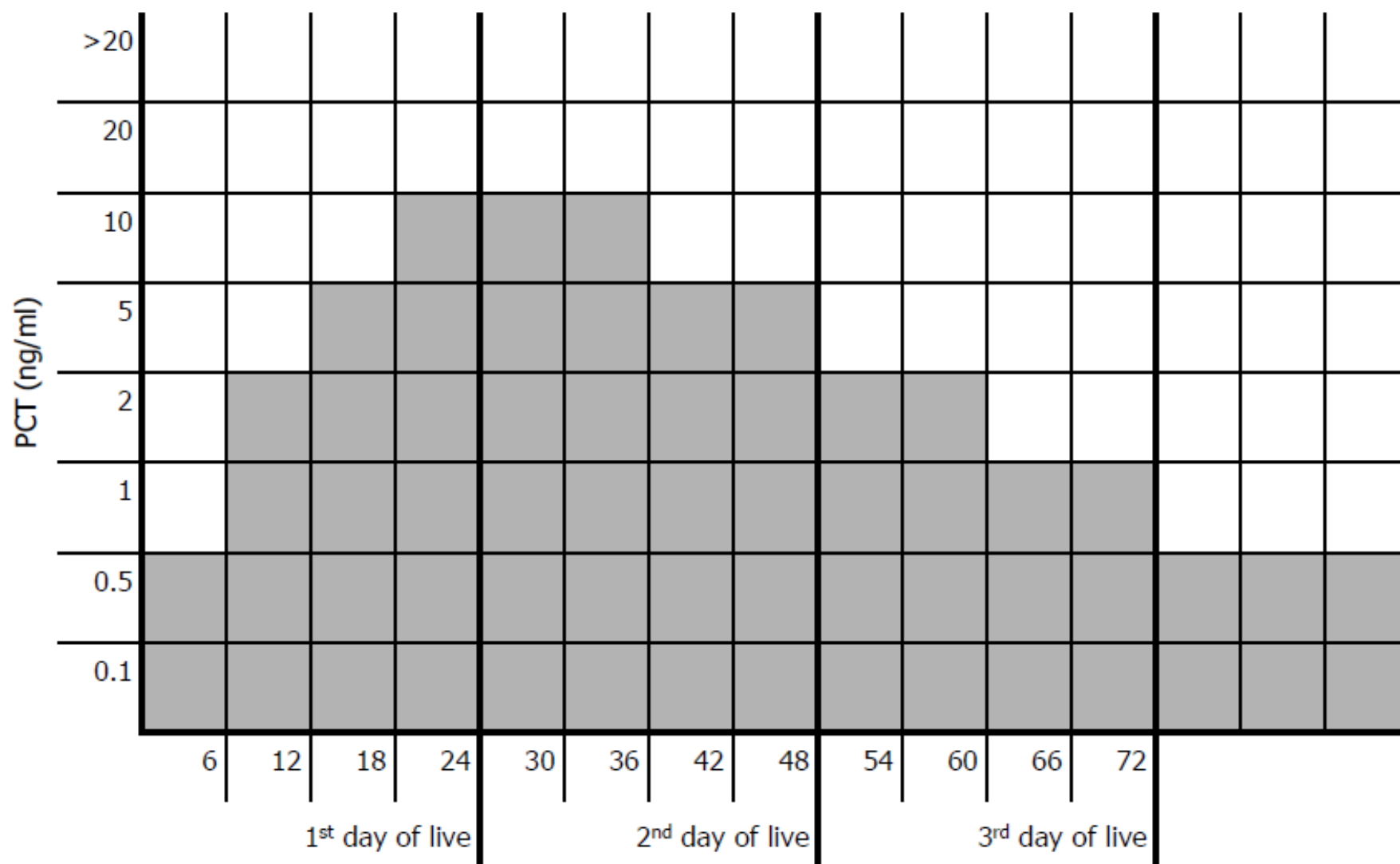


C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period

Claudio Chiesa ^{a,b,*}, Fabio Natale ^b, Roberto Pascone ^b, John F. Osborn ^c, Lucia Pacifico ^{a,b}, Enea Bonci ^b, Mario De Curtis ^b

Clinica Chimica Acta 412 (2011) 1053–1059

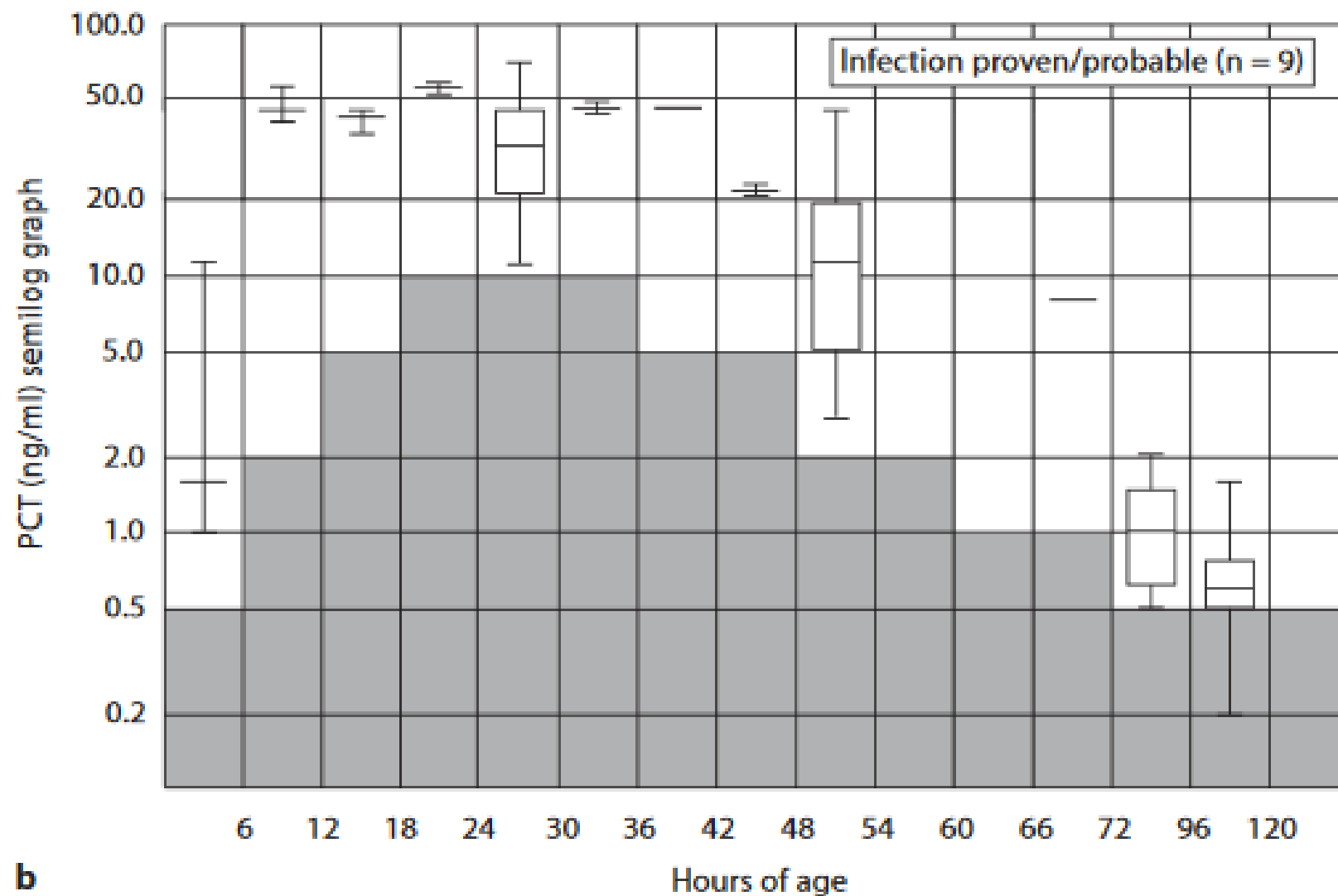
Zmiany PCT u zdrowych noworodków



Normal age-adapted PCT ranges. Grey boxes = age-adapted normal range [47].

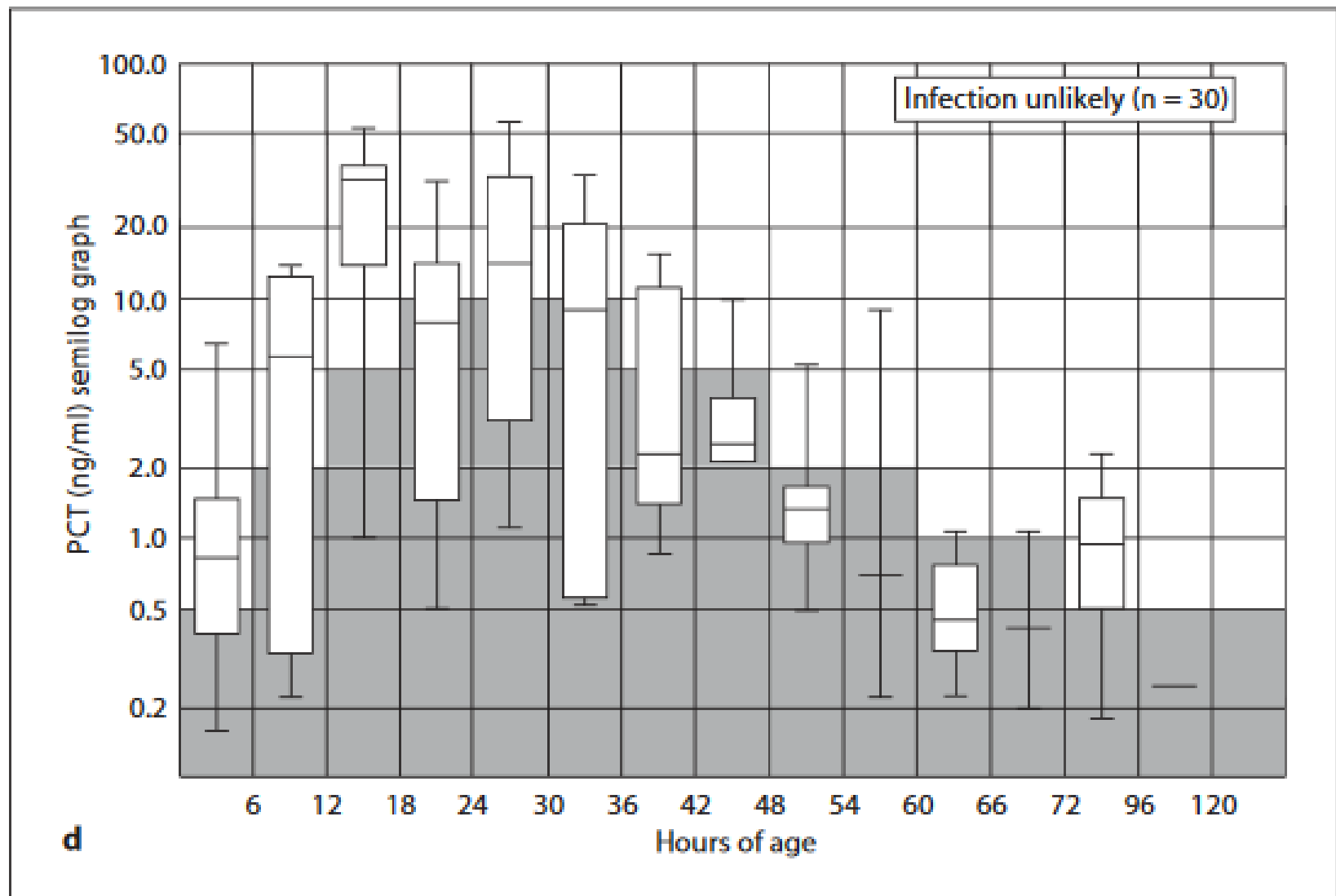
Stocker M, Neonatology 2010, 97:165-174.

Zmiany PCT u chorych na tle zdrowych noworodków



Stocker M, Neonatology 2010, 97:165-174.

Noworodki z wykluczoną infekcją na tle zdrowych



BADANIE NeoPInS



Annemarie van Rossum

Erasmus MC University Medical Center
Rotterdam - Sophia Children's Hospital

Netherlands

Study design:

Neonates suspected of EOS $\geq$
34 weeks

Exclusion criteria:

- surgery first week of life
- congenital malformation

Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial: **NeoPInS**



THE LANCET

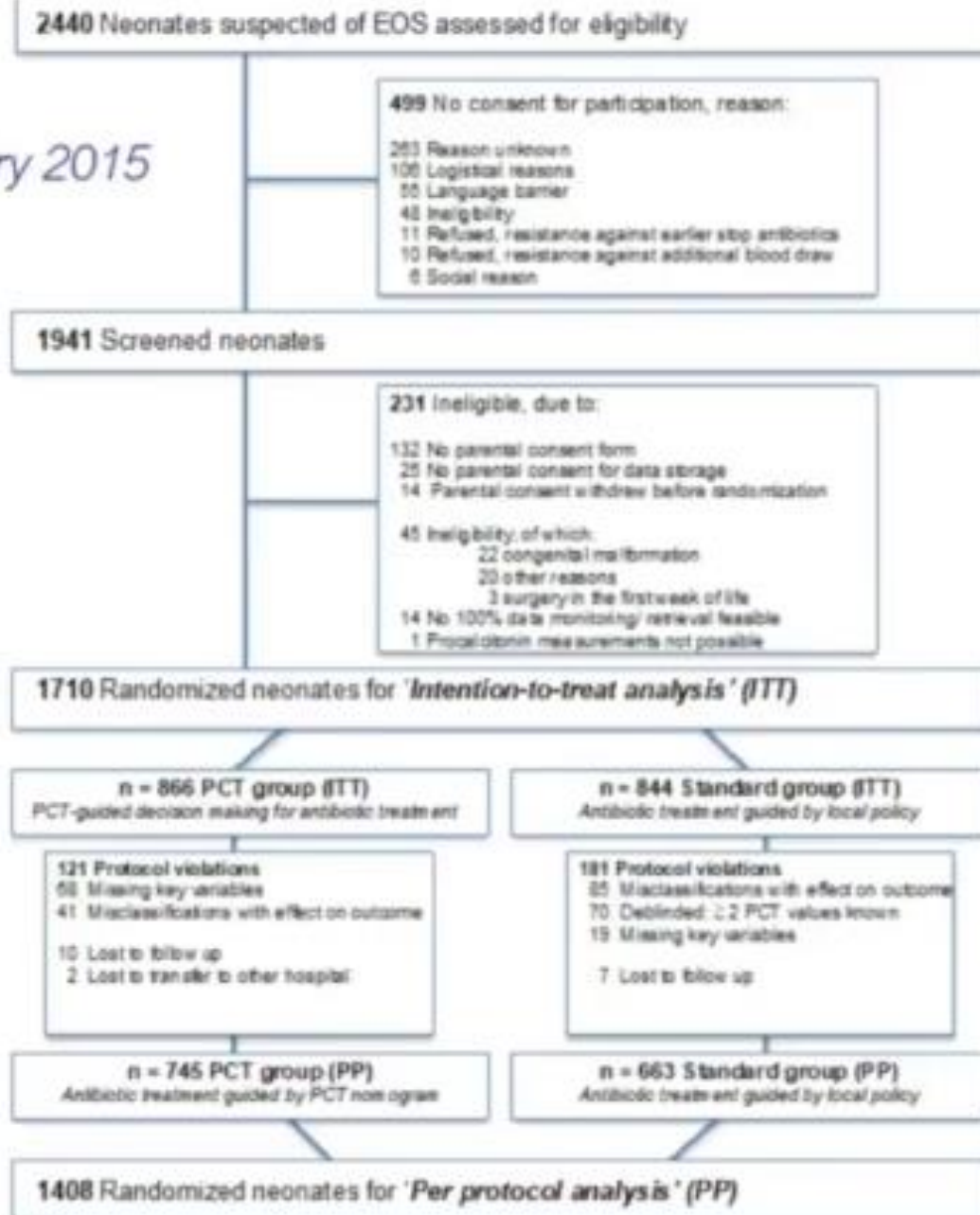
Volume 390, Issue 10097, 25 August–1 September 2017, Pages 871–881

Aim: reduce antibiotic treatment in suspicion of EOS by PCT guided treatment with unchanged outcome (re-infection, mortality)

Procalcitonin intervention study: NeoPInS



May 2009 – February 2015
18 centers



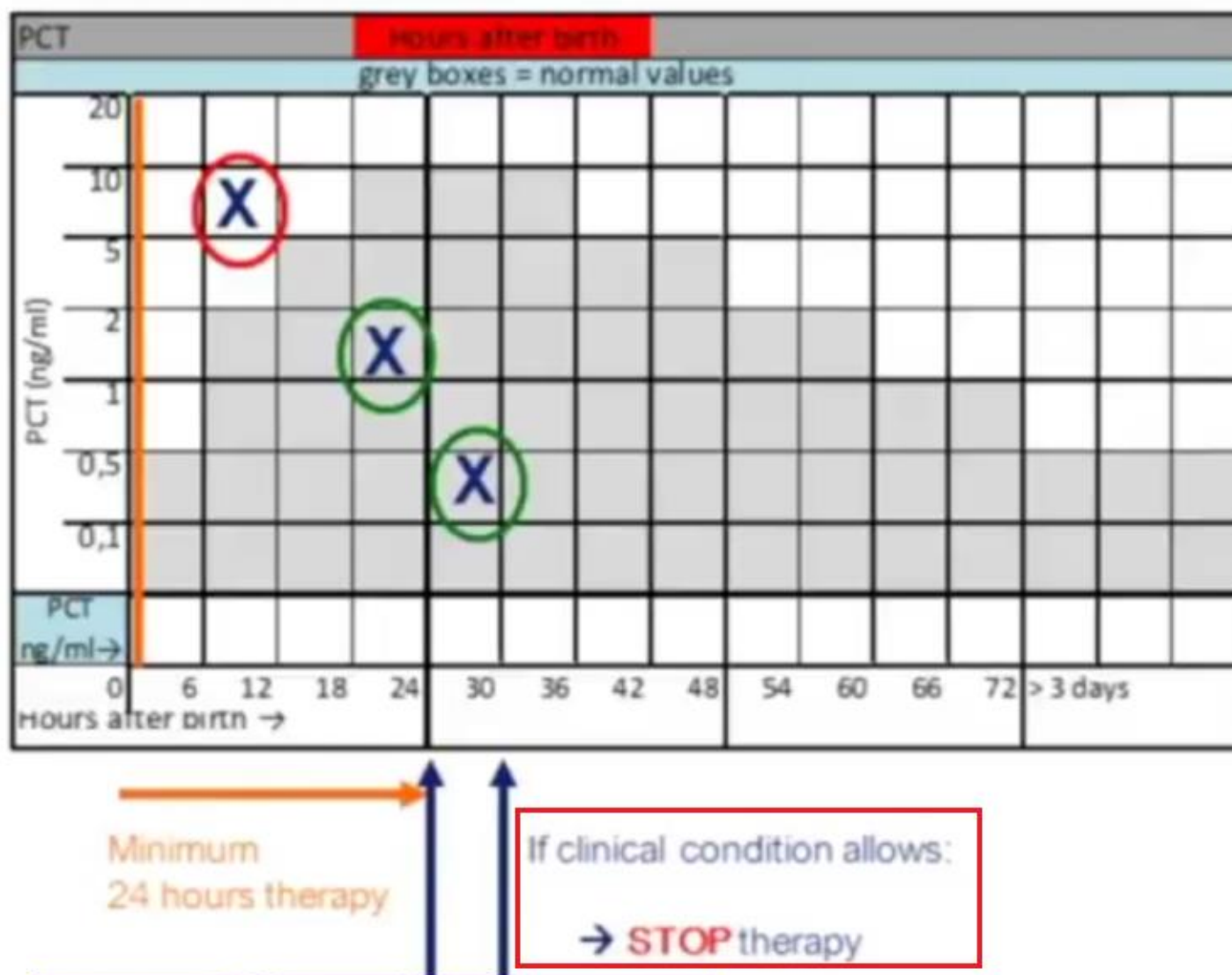
Erasmus MC

Erasmus

Ocena ryzyka

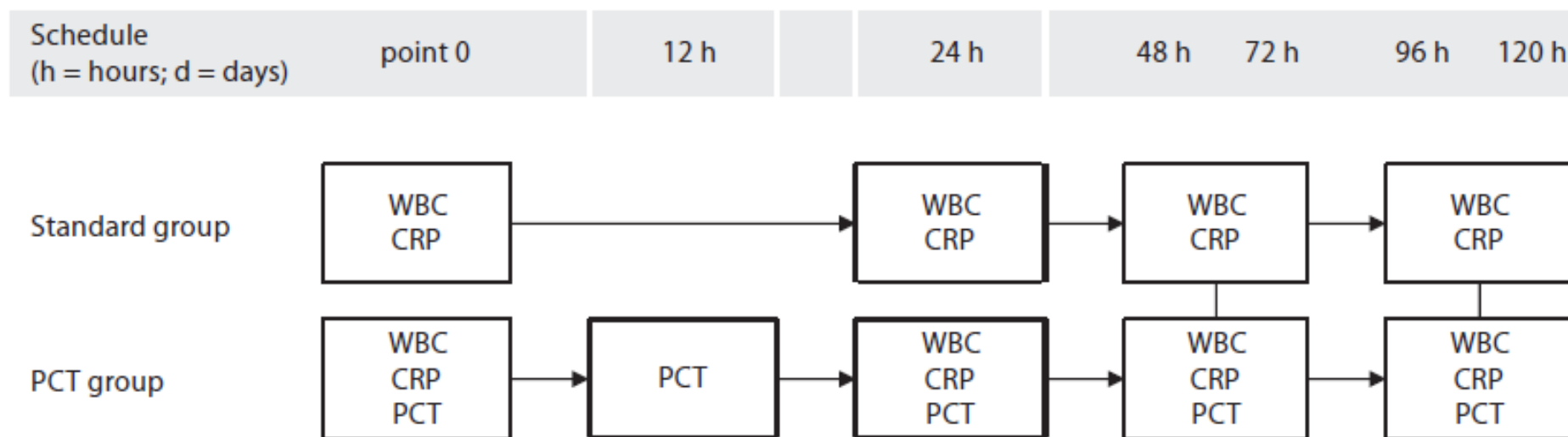
1 Mother GBS positive	☐	A =					
2 Maternal chorioamnionitis (fever > 38,5, fetal tachycardia)	☐						
3 PROM > 18 hours	☐						
4 Gestational age < 37 weeks	☐						
0 boxes checked? <u>Score 0</u> ≥ 1 box checked? <u>Score 1</u> →		0 / 1					
Clinical symptoms check box if positive:							
1 Respiratory distress and/or apnoea	☐	B =					
2 Tachy- or bradycardia	☐						
3 Arterial hypotension and/or poor perfusion	☐						
4 Hypothermia or hyperthermia	☐						
5 Seizure and/or floppy infant and/or irritability and/or lethargy	☐						
6 Vomiting and/or feeding intolerance and/or ileus	☐						
0 boxes checked? <u>Score 0</u> ≥ 1 box checked? <u>Score 1</u> →		0 / 1					
Laboratory findings check box if abnormal:							
1 WBC < 5 g/L	☐	C =					
2 CRP > 10 mg/L	☐						
0 boxes checked? <u>Score 0</u> ≥ 1 box checked? <u>Score 1</u> →		0 / 1					
A + B + C =		1 - 3					
↓							
Culture	Total score	Category	Duration of antibiotic therapy				
☐ Neg	0/1	Category 4 Infection unlikely (low risk)	<table border="1"> <tr> <th>PCT group</th> <th>Standard group</th> </tr> <tr> <td>At least 24 hours, stop after 2 consecutively PCT values within range</td> <td>36 - 72 hours</td> </tr> </table>	PCT group	Standard group	At least 24 hours, stop after 2 consecutively PCT values within range	36 - 72 hours
PCT group	Standard group						
At least 24 hours, stop after 2 consecutively PCT values within range	36 - 72 hours						
☐ Neg	2	Category 3 Infection possible (medium risk)	<table border="1"> <tr> <td>5 - 7 days</td> </tr> </table>	5 - 7 days			
5 - 7 days							
☐ Neg	3	Category 2 Infection probable (high risk)	7 - 21 days				
☐ Pos	≥1	Category 1 Infection proven					

PCT guided treatment



Dwa wyniki w normie = koniec leczenia

BADANIA LABORATORYJNE



EFEKTY – CZAS LECZENIA	Standard group	PCT group	Redukcja (godz)	p value
All newborns, h	101.5	79.1	22.4	0.012
Infection probable/proven (group 1/2), h	170.8	177.8	7	0.504
Infection possible (group 3), h	111.5	83.4	28.1	<0.001
Infection unlikely (group 4), h	67.4	46.5	20.9	0.001

Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in Children and Adolescents (ProPAED): A Randomized Controlled Trial

Gurli Baer^{1,3}, Philipp Baumann^{2,3}, Michael Buettcher³, Ulrich Heininger^{1,2}, Gerald Berthet³, Juliane Schäfer⁴, Heiner C. Bucher⁴, Daniel Trachsel^{1,2}, Jacques Schneider^{1,2}, Muriel Gambon², Diana Reppucci², Jessica M. Bonhoeffer², Jody Stähelin-Massik³, Philipp Schuetz⁵, Beat Mueller⁶, Gabor Szinnai^{1,2}, Urs B. Schaad^{1,2}, Jan Bonhoeffer^{1,2*}

1 Department of Pediatrics, University Basel, Basel, Switzerland, **2** University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland, **3** Department of Pediatrics, Kantonsspital Aarau, Aarau, Switzerland, **4** Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University Hospital Basel, Basel, Switzerland, **5** Department of Internal Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland, **6** Department of Internal Medicine, Kantonsspital Aarau, Basel, Switzerland

- Nie zredukowano częstości zlecenia antybiotyków, ale
- Skrócono czas terapii antybiotykiem średnio o 33% (z 6,3 do 4,5 doby)

CRP dla wykluczenia zakażenia

**CRP < 1 mg/dL – dwukrotnie co 24 godz
(od 8 do 48 godz od objawów klinicznych)**

wyklucza infekcję w > 97% przypadków

*Benitz WE i wsp. Serial serum CRP levels in the diagnosis
of neonatal infection. Pediatrics 1998; 102: 4 E41*

Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection

N Joram, C Boscher, S Denizot, V Loubersac, N Winer, J C Roze, C Gras-Le Guen

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;**91**:F65–F66. doi: 10.1136/adc.2005.074245

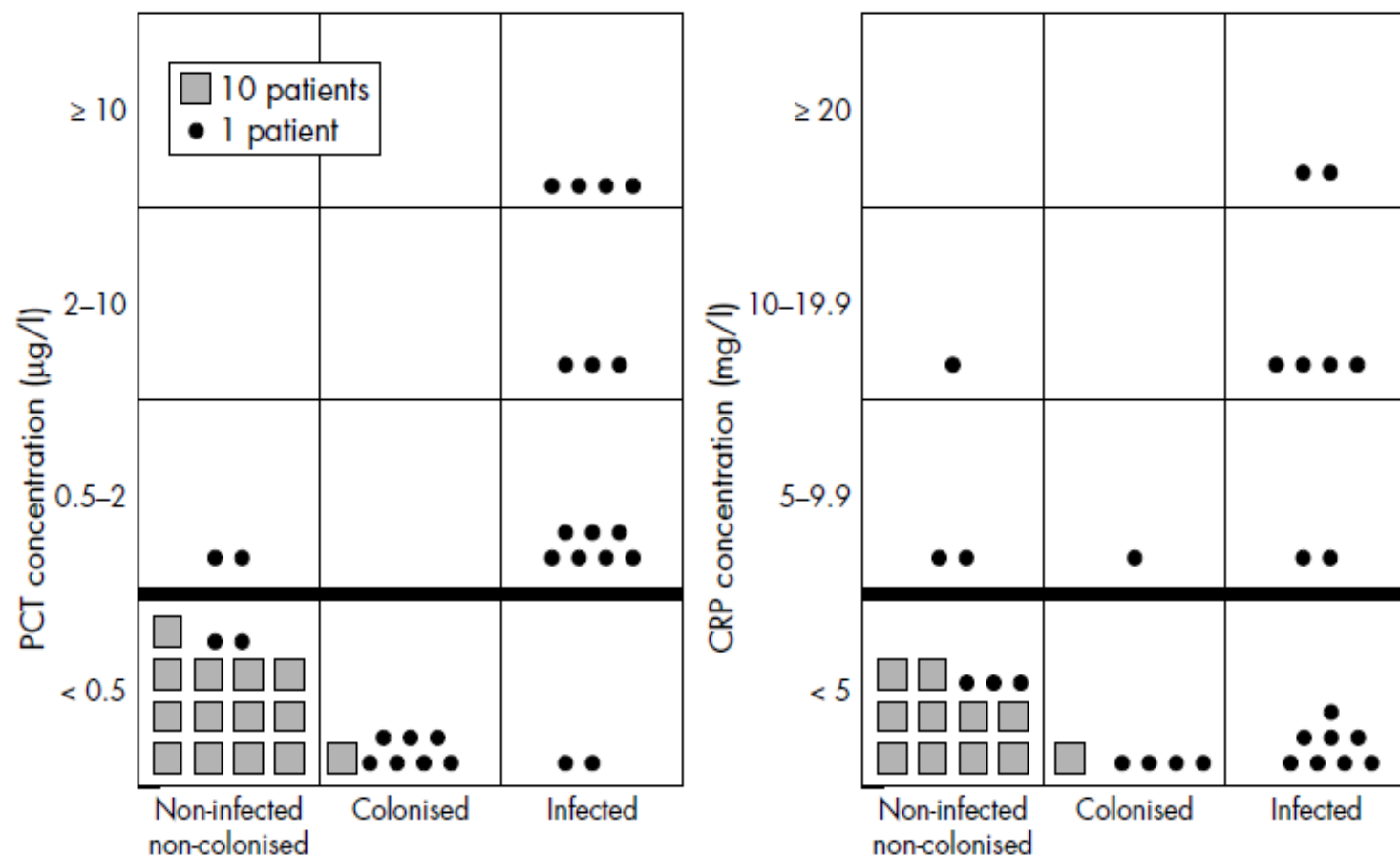


Figure 1 Procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) concentration according to septic status.

Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study

August 2011, Volume 30, [Issue 8](#), pp 1005–1013

- **Badanie PCT u noworodków z :**
 - dodatnim matczynym wywiadem (PROM, gorączką, kolonizacją GBS, chorionamnionitis)
 - przebytą zamartwicą
 - wcześniactwem < 37 t.c.
 - zaburzeniami oddychania/krążenia
 - nietolerancją karmienia
 - objawami neurologicznymi.

Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study

August 2011, Volume 30, [Issue 8](#), pp 1005–1013

- 2151 noworodków zbadanych pod kątem zakażenia
- 348 prezentowało objawy patologiczne
- 105 otrzymało antybiotyki/tyki
- 29 z nich było zakażonych i PCT było $> 0,6$ ng/ml
- 2 miało PCT $< 0,6$ ng/ml, 1 okazał się zakażony, drugi prawdopodobnie zakażony.

Umbilical Cord Blood Serum Procalcitonin Concentration in the Diagnosis of Early Neonatal Infection

Agnieszka Kordek MD¹, Stefania Giedrys-Kalemba MD², Beata Pawlus MD¹, Wojciech Podraza MD³ and Ryszard Czajka MD¹

Serum Procalcitonin Concentration and Diagnosis of Early Neonatal Infection

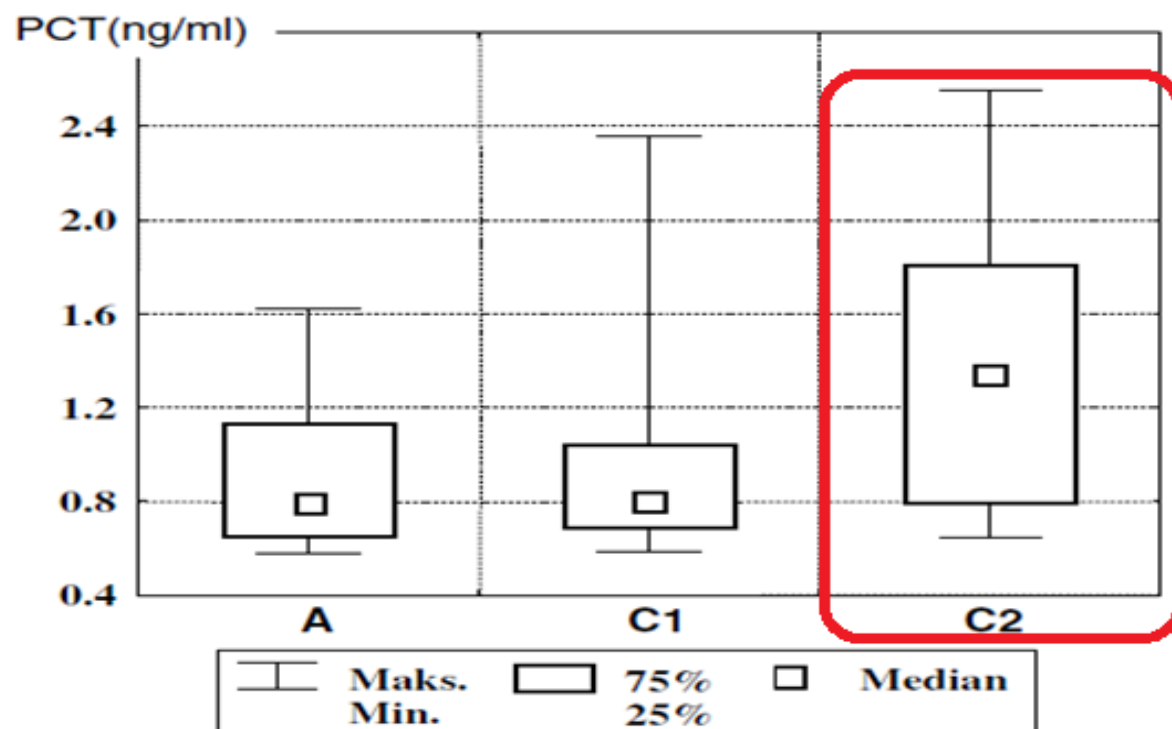
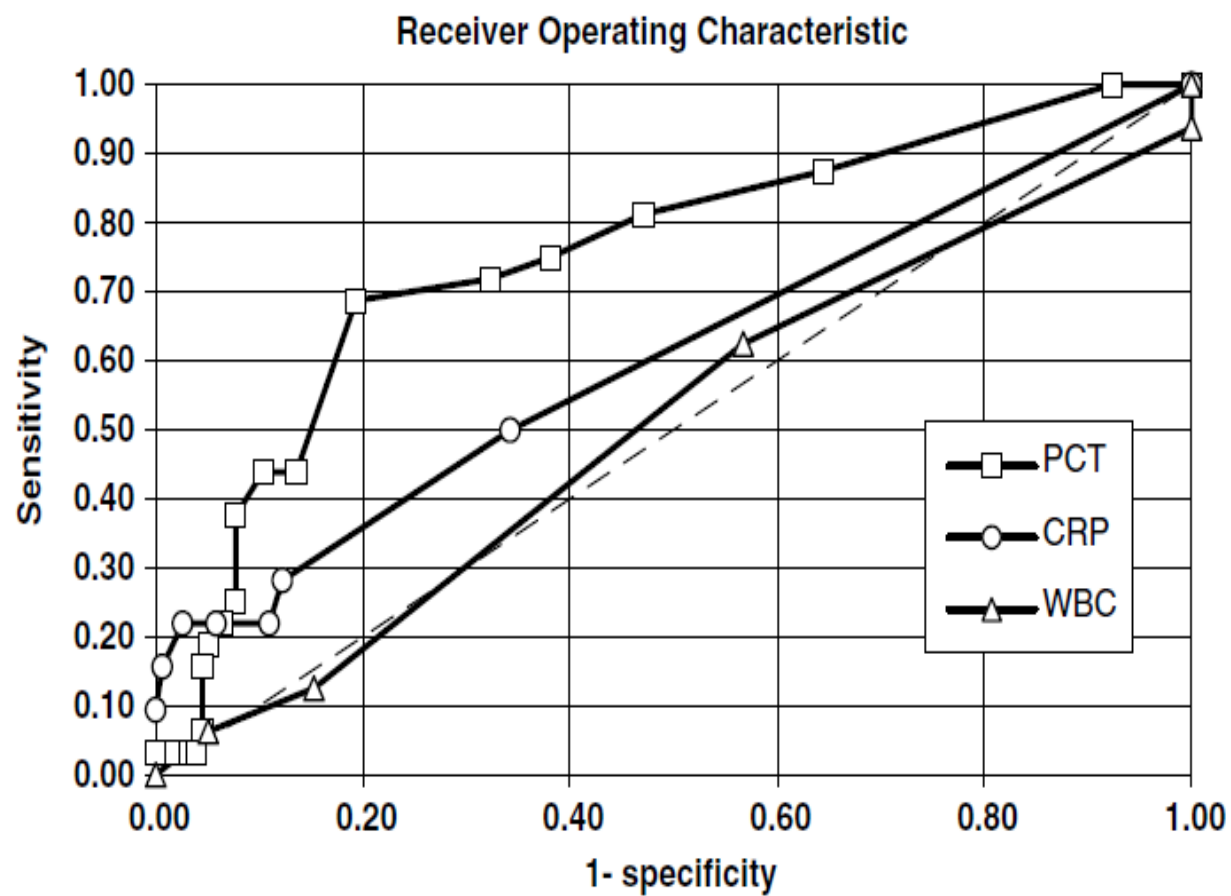


Figure 1. Quartile representation of serum PCT concentration (ng/ml) in umbilical cord blood in the control group A ($n = 37$); in preterm neonates without intrauterine infection C1 ($n = 38$) and in infected preterm neonates C2 ($n = 24$) ($p < 0.005$; C2 vs A and C1).



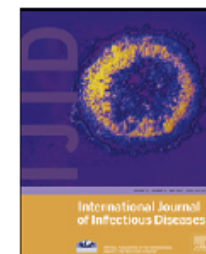


ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis

H. Altunhan^a, A. Annagür^{a,*}, R. Örs^a, I. Mehmetoğlu^b

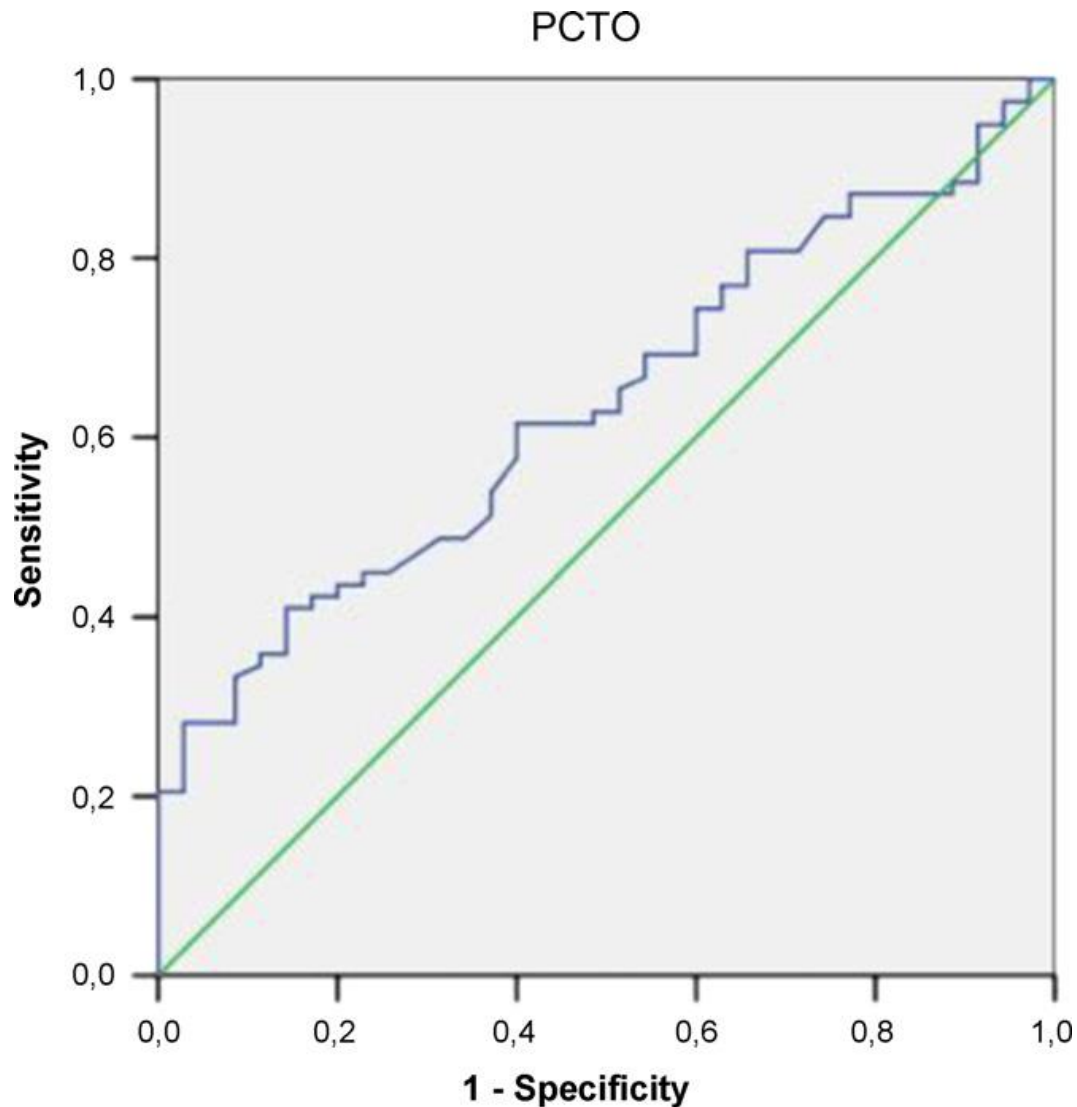
^aDepartment of Neonatology, Meram Medical Faculty, Selçuk University, 42080 Konya, Turkey

Table 2

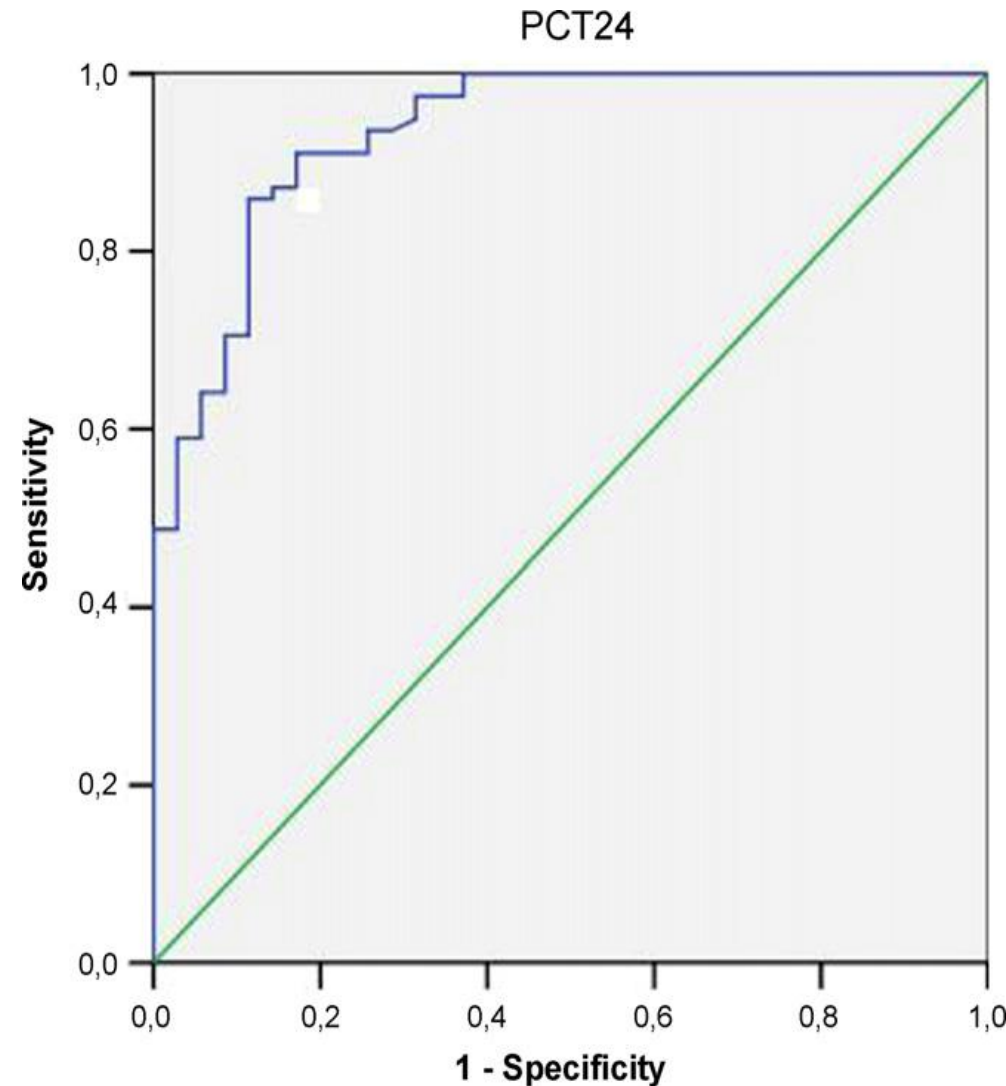
Comparison of serum PCT and CRP levels between groups at birth and at 24 h of life

Serum marker	Group 1 ^a (n = 171)	Group 2 ^a (n = 89)
PCT at birth, mean	0.51 ng/ml	0.48 ng/ml
PCT at 24 h, mean	16.17 ng/ml	1.72 ng/ml
CRP at birth, mean	1.9 mg/l	1.7 mg/l
CRP at 24 h, mean	24.3 mg/l	8.8 mg/l

KRZYWE ROC DLA PCT



po urodzeniu



w 24 godz

Procalcitonina vs. morfologia



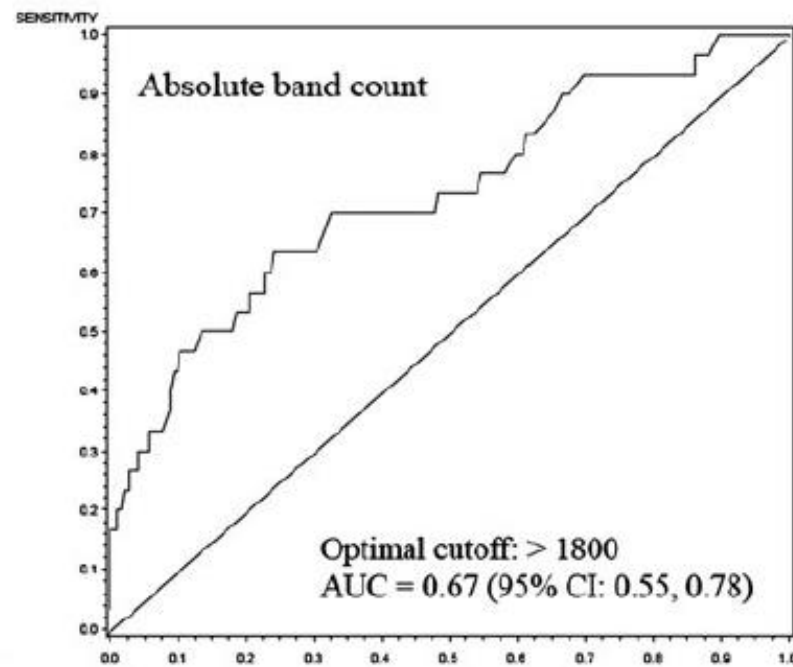
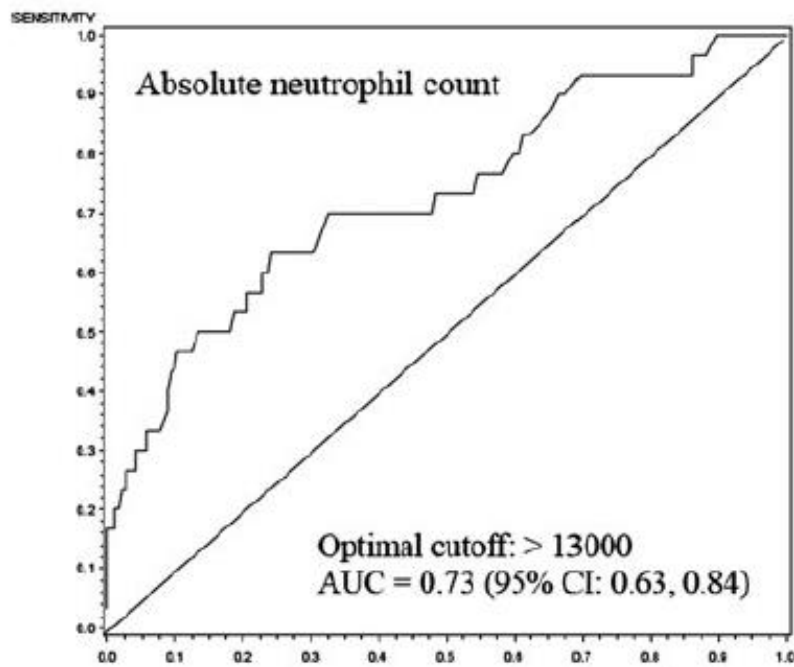
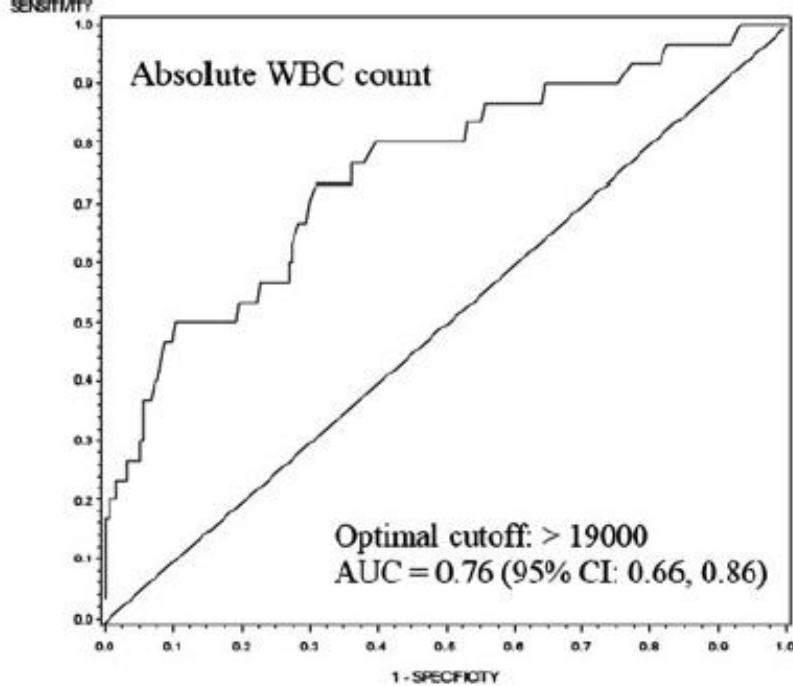
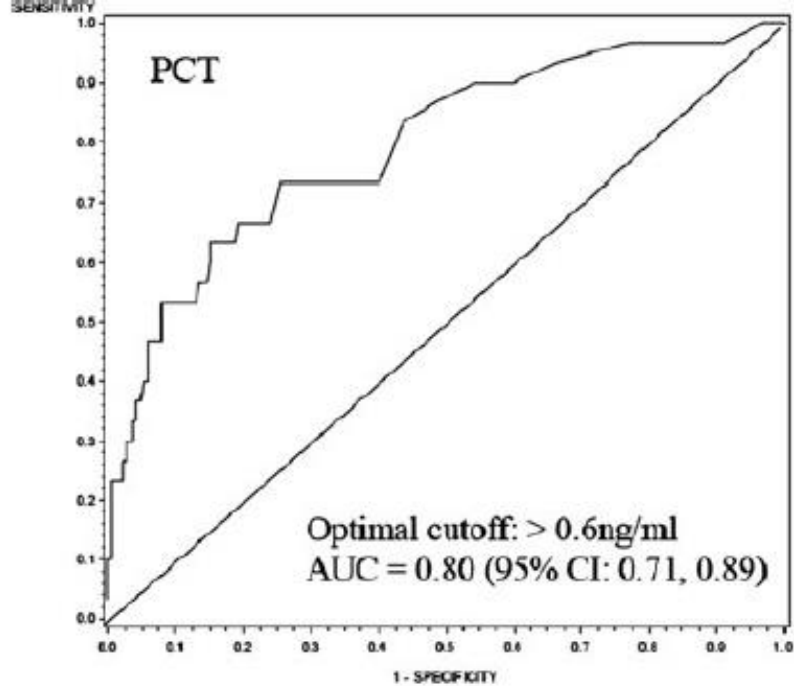
Academic Emergency Medicine

Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine

Procalcitonin as a Marker of Serious Bacterial Infections in Febrile Children Younger Than 3 Years Old

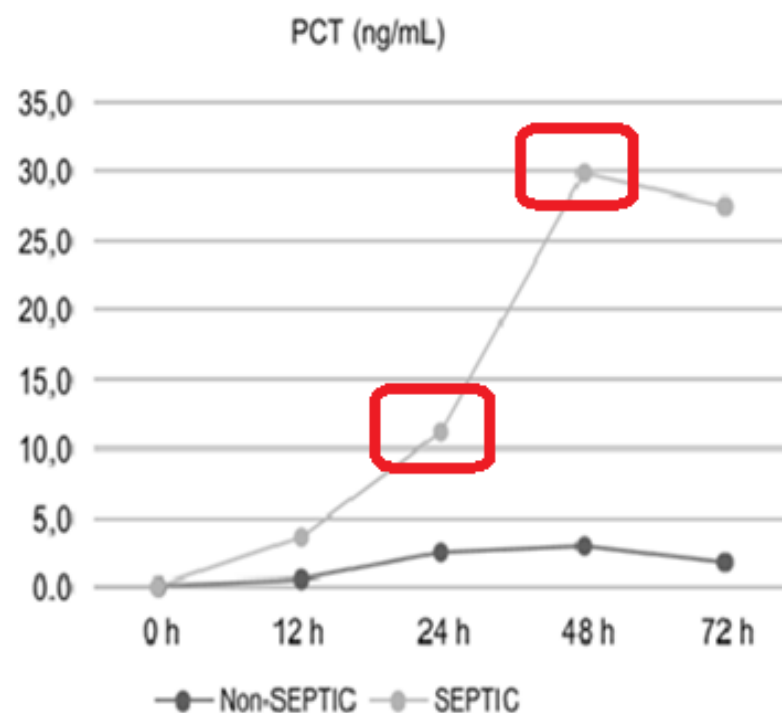
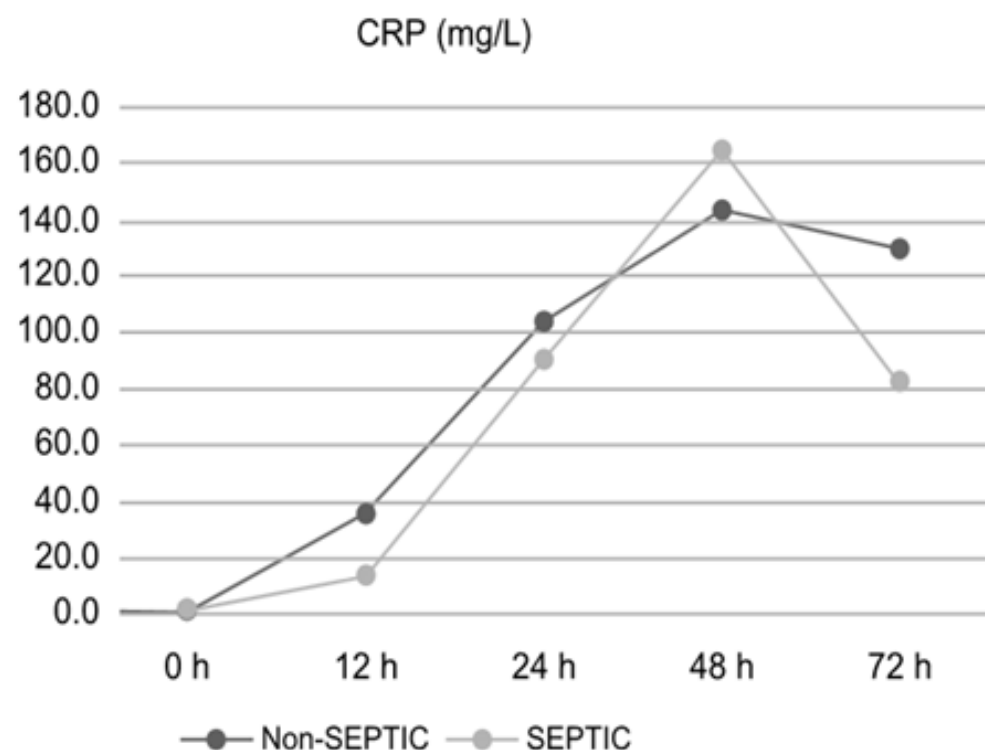
Prashant Mahajan, MD, MPH, MBA, Mary Grzybowski, PhD, MPH, Xinguang Chen, MD, PhD,

Characteristic	Wszyscy <i>N</i> = 226	Bez infekcji <i>n</i> = 196	Infekcja <i>n</i> = 30
Demographics			
Age (months)	10.5 (± 8.4)	10.6 (± 8.4)	9.6 (± 8.1)
Presenting symptoms			
Duration of fever (days)	1.9 (± 1.5)	1.8 (± 1.4)	2.5 (± 2.1)
Presenting temperature ($^{\circ}\text{C}$)	39.3 (± 0.9)	39.3 (± 0.8)	39.4 (± 0.9)
Test results			
WBC count ($\times 10^9$ cells/L)	12.4 (± 6.3)	11.5 (± 5.3)	18.6 (± 8.6)
ANC ($\times 10^9$ cells/L)	6.3 (± 4.6)	5.6 (± 3.8)	10.6 (± 6.7)
Absolute band count ($\times 10^9$ cells/L)	0.42 (± 0.70)	0.35 (± 0.60)	0.90 (± 1.10)
PCT (ng/mL)	0.7 (± 2.3)	0.4 (± 0.8)	2.9 (± 5.6)
Treatments			
Antibiotics administered in ED	134 (59.3)	106 (54.1)	28 (93.3)
Admitted to hospital	55 (24.3)	36 (18.4)	19 (63.3)
ED disposition			



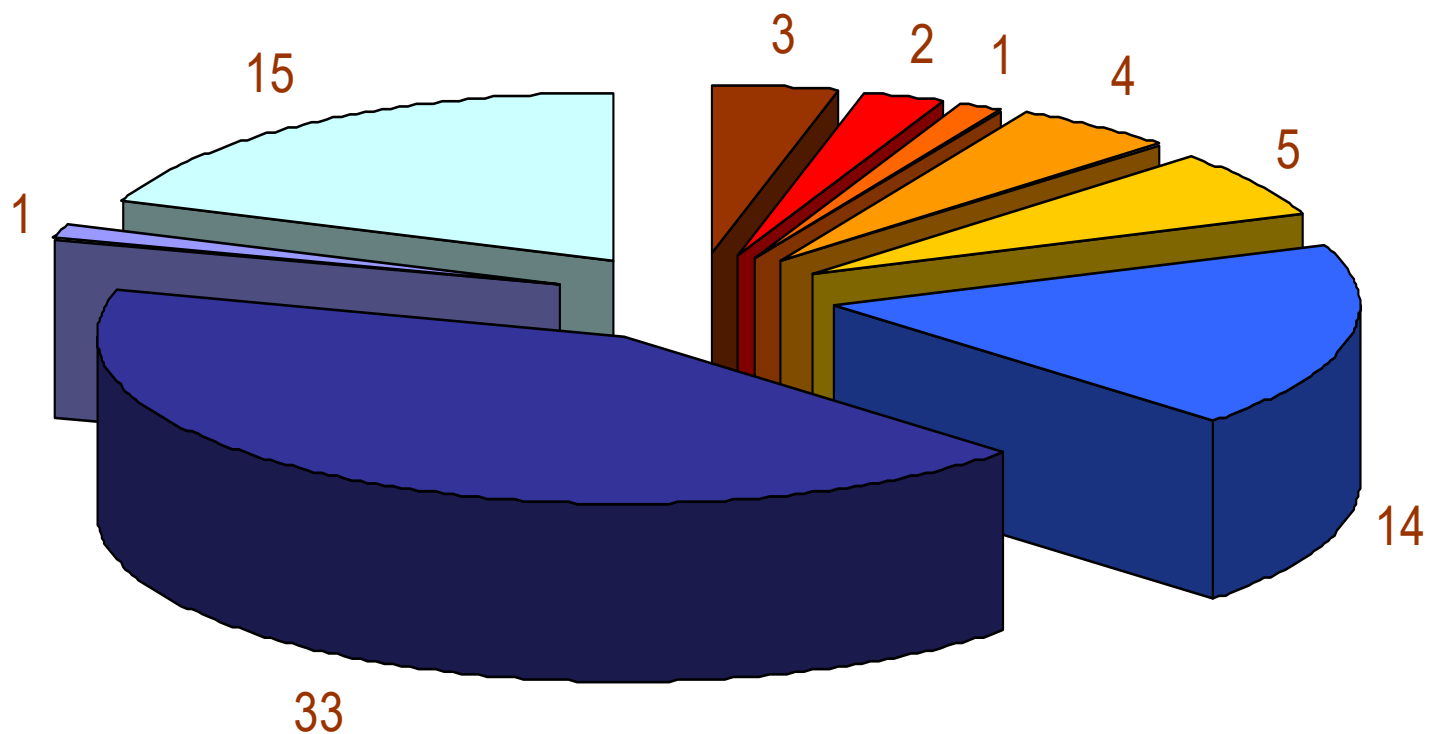
Sara Bobillo Pérez¹, Javier Rodríguez-Fanjul², Iolanda Jordan García³, Julio Moreno Hernando² and Martín Iriondo Sanz²

Procalcitonin Is a Better Biomarker than C-Reactive Protein in Newborns Undergoing Cardiac Surgery: The PROKINECA Study



- 78 epizodów sepsy
- Płeć: 31 dziewczynek, 42 chłopców
- Wiek płodowy (mediana 30 tyg., 26-31)
- Masa ur. (śr. 1280 g; 800-1500g)
- Pobyt w OIT (28,5 dni; 19-46 dni)
- Czas pobrania (3 godziny; 2-5 godzin)

Wynik posiewu krwi

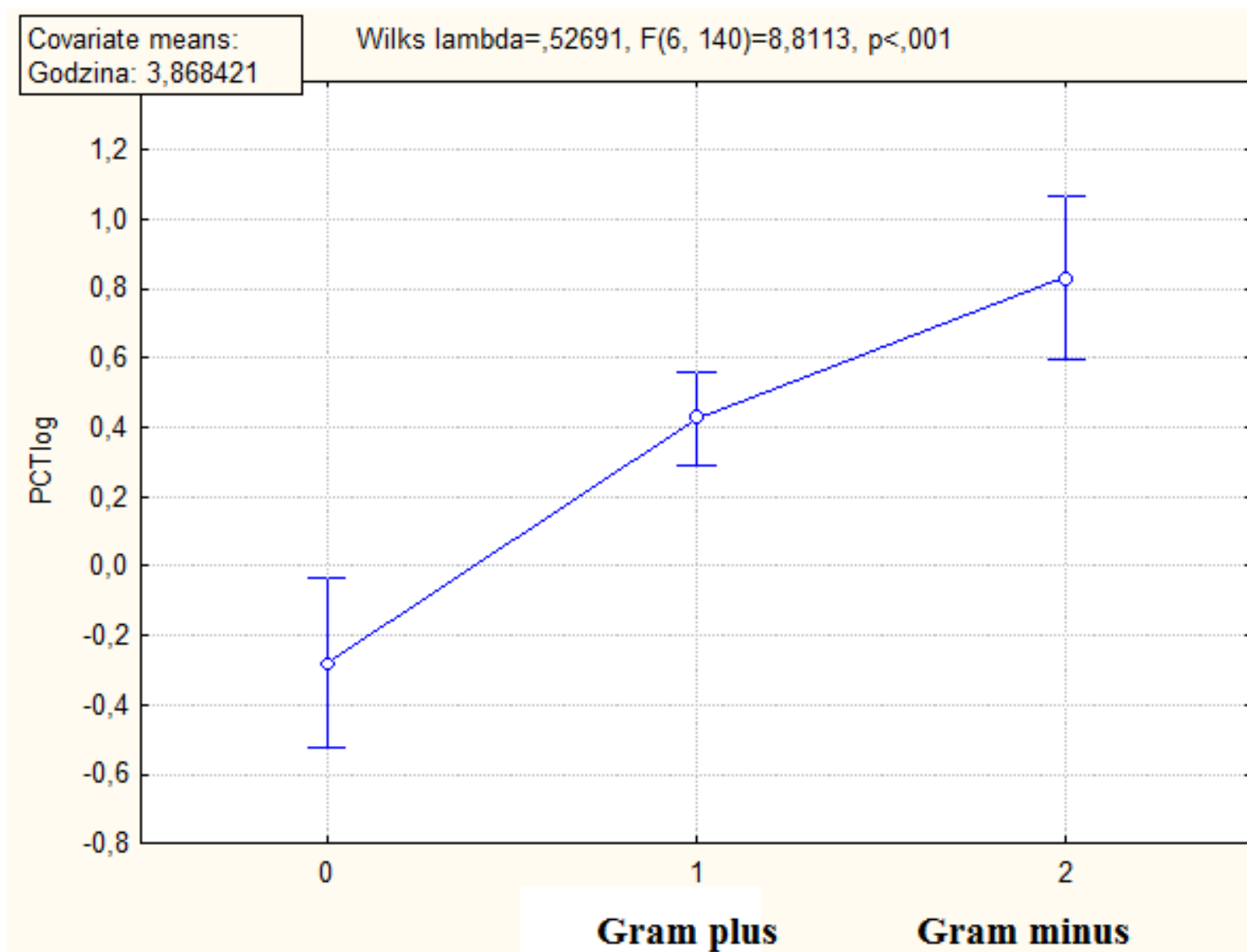


- | | |
|----------------------|----------------|
| Enterobacter | Klebsiella |
| Citrobacter | Escherichia |
| Acinetobacter | Staphylococcus |
| Staphylococcus MRCNS | Enterococcus |
| Jalowy | |

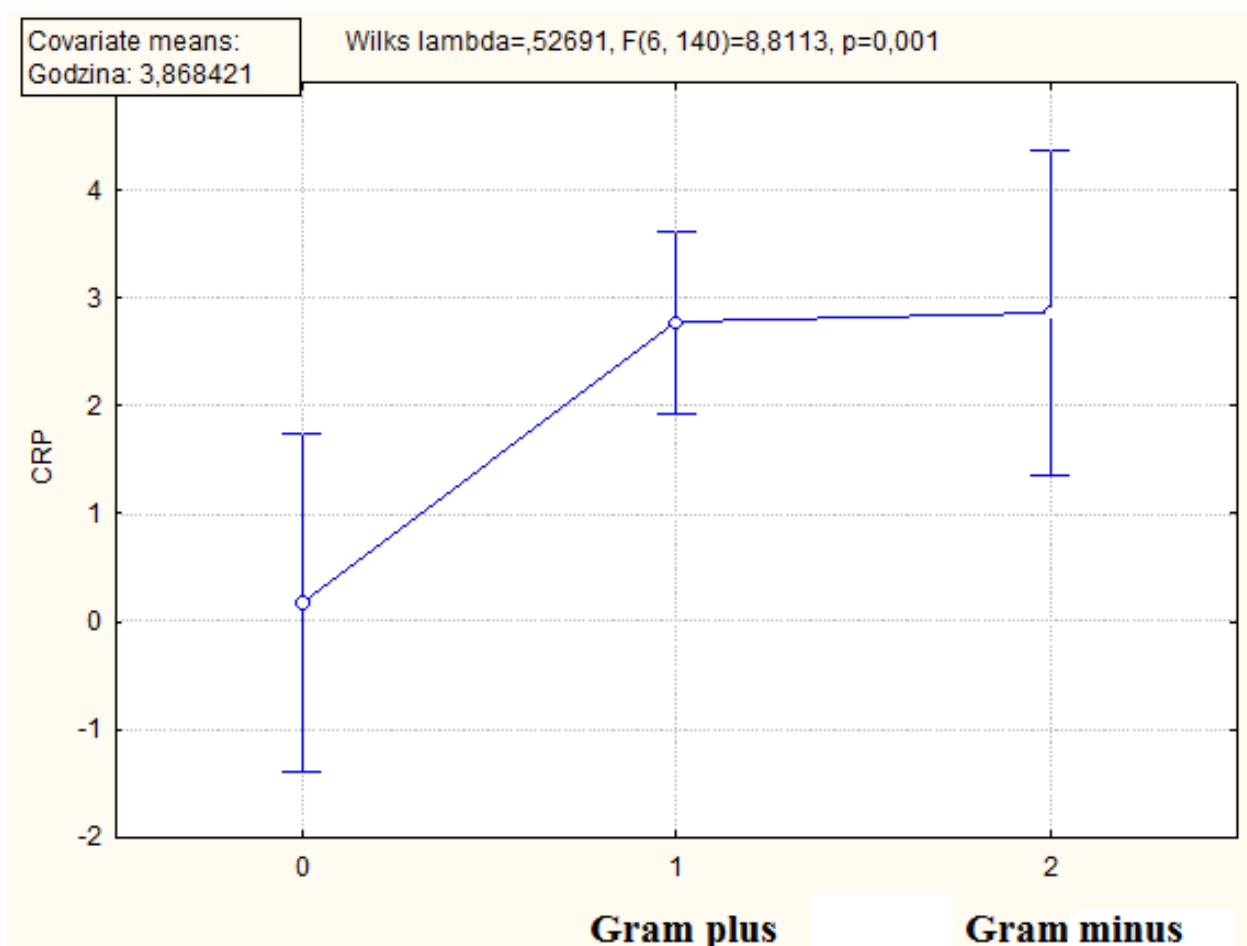
Porównanie wyników

- **PCT, CRP, I:T, WBC w grupach:**
 - A. Dzieci z jałowym posiewem krwi**
 - B. Dzieci z zakażeniem bakteriami Gram (+)**
 - C. Dzieci z zakażeniem bakteriami Gram (-)**

PCT w grupach



Poziom CRP w grupach (model regresji liniowej przy kontrolowanej godzinie pomiaru)

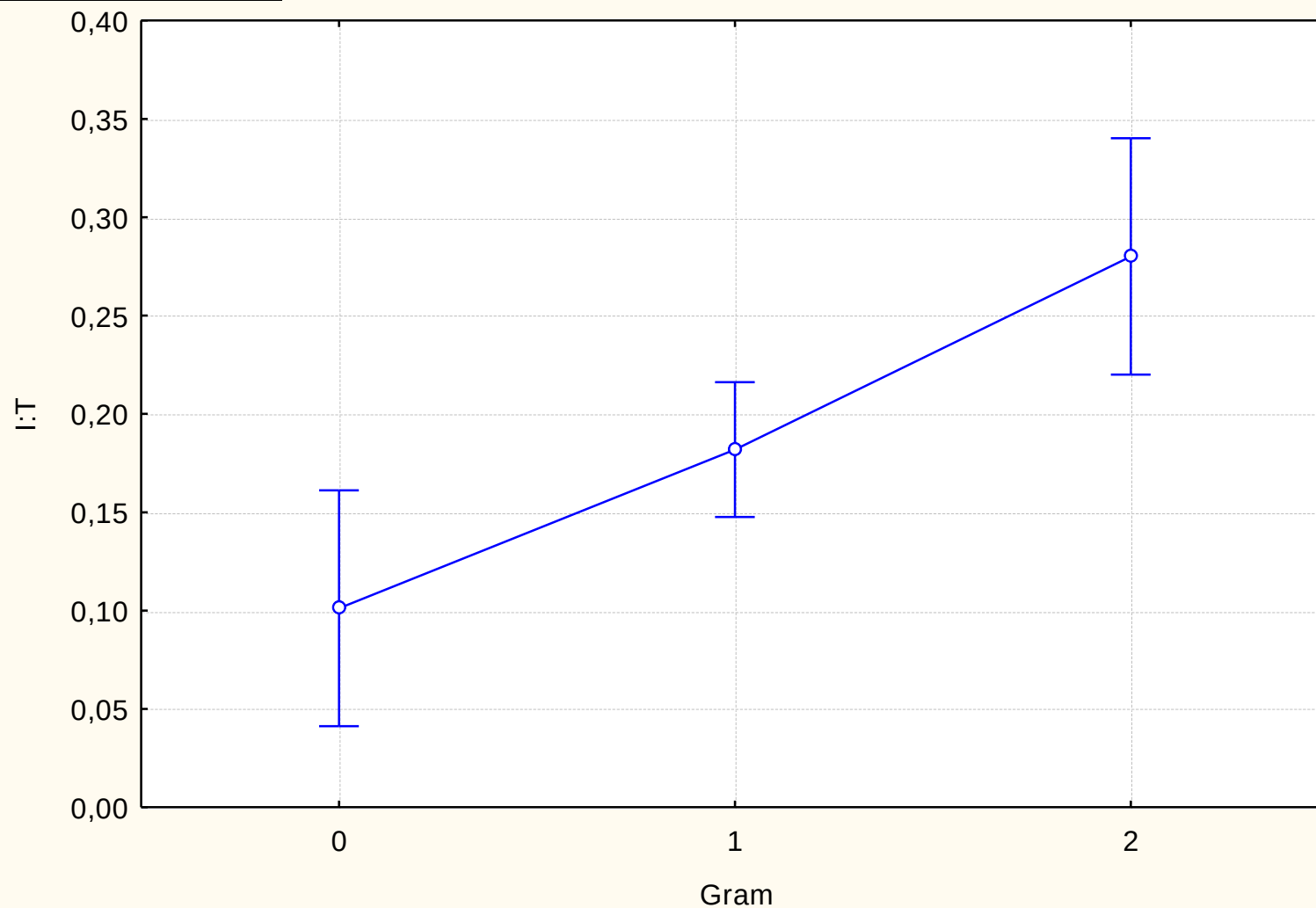


I:E w grupach

Covariate means:
Godzina: 3,97

$F(2, 72)=8,8764, p<,001$

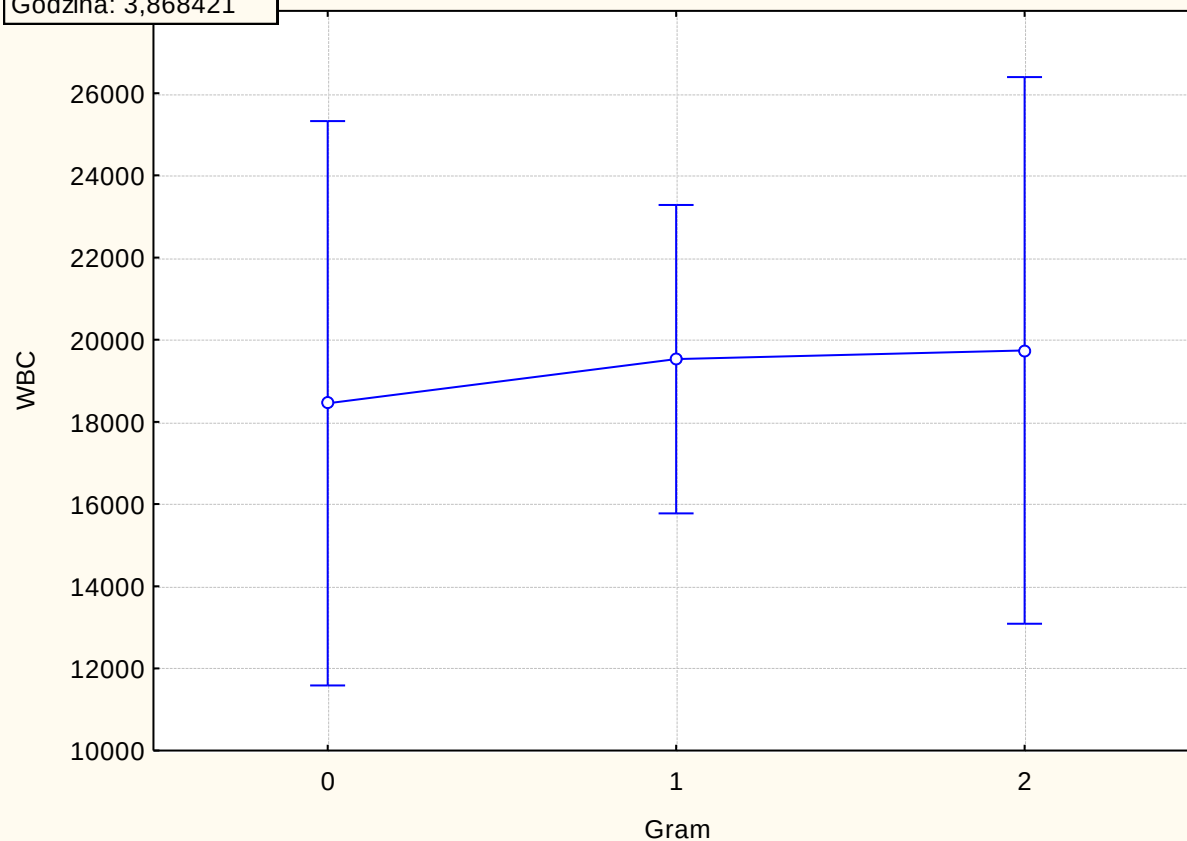
Słupki oznaczają 0,95 przedziały ufności



WBC w grupach

Covariate means:
Godzina: 3,868421

Current effect: $F(2, 72)=,04507$, $p=,95595$



	Gram	Jałowy	Gram +	Gram -
1	0		0,98	0,95
2	1	0,98		0,99
3	2	0,94	0,99	

Porównanie czułości i swoistości CRP, PCT i I:T po 2 godzinie

	Pole po krzywą ROC	Wartość odcinająca	Czułość	Swoistość
PCT	0,93	0,99 ng/ml	97,4	88,9
CRP	0,87	0,22 mg/dl	84,6	88,9
I:T	0,77	0,15	74,4	88,9
Porównanie krzywych ROC		PCT/CRP p=0,19	PCT/I:T p=0,03	CRP/I:T p=0,21

Podsumowanie

- Poziom prokalcytoniny w surowicy jest przydatnym markerem obecnej infekcji bakteryjnej
- Seryjne oznaczanie PCT może skrócić czas leczenia

Potrzebne są dalsze badania



Dziękuję za uwagę