

Korai prokalcitonin kinetika és adekvát empirikus antibiotikum terápia kritikus állapotú betegekben

PhD értekezés tézisei

Dr. Trásy Domonkos

**Szegedi Tudományegyetem - Általános Orvostudományi Kar
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola**



Témavezető:

Prof. Dr. Molnár Zsolt PhD

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet



Szeged

2016

Bevezetés

Az intenzív ellátás egyik legnagyobb kihívását jelentő feladat a súlyos ferőzésekhez társuló többszervi elégtelenség, ismertebb nevén a szepszis, súlyos szepszis és szeptikus sokk kezelése. Halálozása, a klinikusok fokozott figyelme és nemzetközi irányelvek használata ellenére is, 28-40% között változik, így még mindig vezető halálok világszerte a kritikus állapotú betegek körében. Mivel a szepszis igen széleskörű beteg populációt jelent, mind az etiológiát mind a súlyosságot tekintve igen változatos képet mutathat, ezért általánosan alkalmazható diagnosztikus kritériumok és kezelési elvek nehezen alkalmazhatók. Napjainkban is ez jelenti a legnagyobb akadályt, a témában végzett tanulmányok nehezen összehasonlíthatóak, és eredményeik meglehetősen ellentmondóak. Mindezenáltal, a szepszis világszerte egy nagyon fontos egészségügyi és gazdasági kérdéssé vált.

Ráadásul a szepszis kezelése multidiszciplináris feladat. A gyors felismerés és a megfelelő korai ellátás, mely a szervtámogató kezelések, góckutatás és adekvát antimikrobiális kezelés három fő lépéséből áll, kétségtelenül a legjobb esélyt jelenti a túlélésre, melyet a Surviving Sepsis Campaign irányelvei alapján határoztak meg. Ezeket már az elsődleges

ellátás során el kell kezdeni, akár kórházon kívül vagy a sürgősségi osztályon. Mindezek hiányában később akár a legmagasabb szintű intenzív ellátás is hiábavaló lehet. Ismert tény, hogy a késlekedés a megfelelő antibiotikus kezelés megkezdésével, függetlenül a szervelettelenség mértékétől, rontja a túlélési esélyeket.

Mindemellett ismert tény az is, hogy az empirikusan indított antibiotikum terápiák átlagosan 30%-a nem hatékony sem a kórházakban, de még az intenzív osztályokon sem. Ennek csökkentése érdekében a legtöbb egészségügyi központ nemzetközi ajánlásokon alapuló saját protokollok szerint indítja ezen terápiáit. A tenyésztés mikrobiológiai eredménye, annak ellenére, hogy ez képezi a diagnózis alapját, csupán a minta küldését követő 24-48 órában válik elérhetővé, mindemellett negatív esetben sem zárható ki fertőzés. Így jelenleg az első eredmények megérkezéséig nagyon kevés információ áll a klinikus rendelkezésére, hogy az indított empirikus antibiotikum terápia hatékony-e, vagy sem.

Szervfunkcióromlás viszonylag könnyen felsimerhető a klinikai tünetek alapján, azonban annak eldöntése, hogy háttérben fertőzés, vagy egyéb kórok áll, továbbra is nehéz feladat. Mivel a fertőzés klasszikus jelei, mint például a láz vagy fehérvérsejtszám emelkedés, nem specifikus tünetek, már

évtizedek óta folyik a kutatás olyan biomarkerek után, melyek segíthetik a megfelelő diagnózis felállítását.

Napjaink legtöbbet tanulmányozott biomarkere a prokalcitonin (PCT). Hatékonyságát az anitbiotikum terápia vezetésére már régóta vizsgálják, azonban az eredmények nem egyértelműek. Vannak olyan tanulmányok, melyek a PCT asszisztált antibiotikum terápia előnyeiről számoltak be, csökkentve az antibiotikum expozíciót, illetve a terápia hosszát anélkül, hogy a kimenetel változott volna. Azonban más kutató csoportok ezeket az előnyöket egyáltalán nem tapasztalták. Mindezek ellenére tény, hogy a PCT egy megbízható szepszis marker rövid féléletidővel, de útmutató szerepe a bakteriális fertőzések korai diagnosztikájában, és az empírikus antibiotikum kezelés kezdeti szakaszában egyelőre tisztázatlan.

Célkitűzések

Három alapvető kérdésre kell választ adnunk, amikor feltételezetten vagy bizonyítottan fertőzött betegeket kezelünk: 1) van-e infekció, kell-e empirikus antibiotikum terápiát indítani; 2) az elindított antibiotikum hatékony-e; végül 3) meddig szükséges a kezelés? Kutatócsoportunkkal erre a három alapvető kérdésre kerestük a választ, a PCT molekula segítségével, mivel az intenzív osztályon ez egy alapvető probléma a mindennapi gyakorlatban.

Mivel korábban ezeket nem vizsgálták, prospektív leíró tanulmányunkban három fő célt tűztünk ki: a) a PCT korai kinetikájának leírása 8 óránként mérve az empirikus antibiotikum terápia megkezdését követő 24 órában; b) megfigyelni, hogy a látott kinetika eltér-e azoknál a betegeknél, akiknek az antibiotikum terápiája hatásosnak bizonyult, azokéval szemben, akiknél nem; és c) meghatározni azt a PCT cutoff értéket, ahol a két csoport a lejjebb szétválék egymástól.

Azoknál a betegeknél, akiknek a PCT értékei elérhetőek voltak a bevonást megelőző napról, megvizsgáltuk, hogy az abszolút értékek, vagy annak változásai alkalmazhatóak-e jobban a bakteriális fertőzések korai diagnosztikájában.

Anyagok és módszerek

Vizsgálatunkat a 18. életévüket betöltött intenzív osztályon ápolott betegek körében végeztük. Azok kerültek bevonásra, akiknél felmerült az infekció gyanúja, és a kezelőorvos mikrobiológiai minta küldése és empirikus antibiotikum terápia elindítása mellett döntött.

PCT szintet a bevonást megelőző napon (t_{-1}), a bevonáskor (t_0), majd az antibiotikum indítást követően az első nap nyolc óránként (t_8 , t_{16} , t_{24}), majd naponta (day_{2-5}) mértük. A demográfiai adatokat, a szervfunkciós értékeket, az antibiotikum választást, valamint a kezelés kimenetelét szintén rögzítettük.

A fertőzés tényleges jelenlétét és az antibiotikum terápia hatásosságát két független szakorvos utólag határozta meg, a PCT értékek ismerete nélkül. A rendelkezésre álló adatok alapján a betegeket Infekció (I)- és Infekció nélküli (NI)-csoportokra osztották. Majd az Infekció csoportba került betegeket további Effektív (A - Appropriate) és Ineffektív (IA - Inappropriate) antibiotikum terápia csoportokba sorolták.

Eredmények

Vizsgálatunkba 209 beteget vontunk be, akik közül 76%-nak volt bizonyítottan fertőzése. Az I-csoportban már a t_0 időpontban magasabb PCT szinteket mértünk, mint a NI-csoportban. Tanulmányunkban az I-csoport betegek közül 23%-nak derült ki utólag, hogy az indított empirikus antibiotikum terápia ineffektív volt.

A demográfiai adatokat illetően nem volt különbség az A- és IA-csoportok között, de az intenzív osztályos és kórházi túlélés magasabb volt az A-csoportban. Ezeknek a betegeknek kevesebb szervtámogató és vesepótló kezelésre volt szükségük.

Az empirikus antibiotikum terápia megkezdését követően (t_0) mindkét csoportban emelkedő PCT szinteket tapasztaltunk a 16. óráig (t_{16}). Az IA-csoportban t_{16} -tól t_{24} -ig további emelkedést volt látható, ezzel szemben az A-csoportban a 16. óra után a PCT szint már csökkenni kezdett. Így az első nap végére (t_{24}) szignifikáns különbség alakult ki a két csoport között, ami a következő napokban is megmaradt. Az A-csoportban 16, míg az IA csoportban 24 óra után érte el a PCT szint a maximumát, ezt követően mindkét csoportban csökkenésnek indult.

A ROC analízis során megállapítottunk, hogy a t_0 - t_{16} között tapasztalt PCT szint emelkedés legnagyobb görbe alatti területe (AUC) 0,73 (95%-os megbízhatósági tartomány (CI) 0,63-0,83; $p < 0,001$), valamint t_0 - t_{24} között 0,86 (95% CI 0,77-0,94; $p < 0,001$). A Youden index alapján a legjobb cutoff érték a 0-tól számított 16. órakor 69,2%-os, illetve a 24. órakor 73,5%-os PCT szint emelkedésnél volt az A- és az IA-csoportok között.

A 209 betegből 114 esetben volt elérhető PCT szint a bevonást megelőző napról, akik közül 75%-nak volt igazolt fertőzése. A PCT szint abszolút értékek a t_1 időpontban hasonlóak voltak, azonban t_0 időpontra már szignifikáns különbség volt látható a két csoport között, míg az I-csoport értékei szignifikánsan emelkedtek, az NI-csoporté nem változott.

Bár a PCT abszolút értékek prediktív értéke szignifikáns volt, de gyenge AUC-vel, addig a százalékos és az abszolút érték változás szignifikánsan jobb eredményt mutatott a korai fertőzések diagnosztikájában.

Eredményeink alapján a PCT abszolút értékek tekintetében a 0,84 ng/ml feletti szint jelzi legérzékenyebben az intenzív osztályos fertőzéseket. A százalékos változás t_1 és t_0 között >88%, illetve az abszolút érték változás >0.76 ng/ml érték esetén az abszolút értéknél sokkal jobb szenzitivitással és specificitással mutatja infekció jelenlétét.

Megbeszélés

Tanulmányunk legfontosabb üzenete, hogy kihangsúlyozza a PCT kinetika előnyét az abszolút értékkel szemben intenzív osztályos infekció diagnosztikájában. Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a PCT szintekben az igazolt fertőzésben szenvedő és anélküli betegek között, szemben a C-reaktív proteinnel és lázzal, erősítve a PCT intenzív osztályos alkalmazásának indokoltságát. Azonban a PCT mérések eredményének értékelése, főleg ha kizárólag az abszolút értékeket nézzük, félrevezető lehet. Sokkal több és informatívabb adatot nyújt, ha a PCT kinetikát, illetve a kórkép etiológiáját is figyelembe vesszük döntéseink során.

A szeptikus betegek korai észlelése és effektív antibiotikum terápia indítása döntő fontosságú, míg a késlekedés vagy inefektív terápia a kórházi halálozás növekedésével jár, ami napjainkban is igen magas 25-30%-ban fordul elő az intenzív osztályokon. Az ilyen nagyarányú inefektivitásnak egyik legfőbb oka a megfelelő érzékenységgű és specificitású klinikai és laboratóriumi diagnosztikus eszközök hiánya, valamint a mikrobiológiai eredményeknek jóval a terápia indítását követő elérhetősége. Ha elindítunk egy inefektív antibiotikum kezelést, több nap eltelhet (baktériumtipizálás, antibiogram készítés),

mire korrekcióra kerül. Tanulmányunkban ez az arány 23%-volt. Minél korábban merül fel egy empirikus antibiotikum terápia esetleges ineffektívitasának lehetősége, annál hamarabb van lehetőségünk módosítani azt, ezáltal javítani a beteg túlélési esélyeit.

Tudomásunk szerint ez az első tanulmány, mely kimutatta, hogy a korai PCT kinetika segíthet a klinikusoknak mérlegelni az indított empirikus antibiotikum terápia hatékonyságát kritikus állapotú betegekben már az első 24 órában. Ezért érdemes ilyen rövid időn belül többször is PCT szintet meghatározni, mivel az effektív antibiotikum terápia hatására már órákon belül lelassul a gyulladásos válaszreakció, amit így nyomon tudunk követni.

Az antibiotikum terápia indítását követő első 16 órában mért 69,2%-ot, vagy az első 24 órában mért 73,5%-ot meghaladó PCT szintnövekedés ineffektív antibiotikum terápiára utal, ezen értékek mentén vált szét egymástól legjobban a két csoport. Ismert, hogy egy infekciós inzultus hatására a PCT szint már órákon belül megemelkedik, és szintje naponta feleződik mielőtt a fertőzés az immunrendszer, vagy a megfelelő antibiotikum terápia kontrollja alá kerül. Ez a folyamat magyarázza a tanulmányunkban leírt fontos különbséget a PCT kinetikában az első 24 órában az A- és IA-csoportok között.

Elég PCT szintet mérni az antibiotikum terápia indításakor (t_0), majd a 16. és a 24. órában, és az abszolút értékek mellett a százalékos változást is figyelembe venni, ezek az adatok a klinikai észelés mellett, amelyet kevésbé megbízhatónak tartanak, érdemi segítséget nyújthat a folyamat kontrollálásához. Abban az esetben, ha „nagy” növekedést tapasztalunk az első 16-24 órában, ineffektív antibiotikum terápiára utalhat, míg a lassuló növekedés, vagy már csökkenő tendencia az első 16 órában az antibiotikum terápia hatásosságát támasztja alá. A 16. óra után tapasztalt további PCT emelkedés a terápia módosításának (eszkaláció, hatóanyagváltás, dózis vagy adagolás módja) szükségességét vetheti fel.

Mindemellett fontos hangsúlyozni, hogy a betegellátás során nem ajánlott egyetlen paraméter alapján kezelést indítani, így a PCT értékeket is a komplett klinikai kép és egyéb biokémiai eredmények kontextusában szabad csak értékelni. Ereményeink klinikai fontosságát az A- és IA-csoportok között tapasztalt kórházi halálozás különbsége (37% versus 61%) is hangsúlyozza.

Következtetés

Tanulmányunkban az empirikus antibiotikum terápia indítását követő első 24 órában mért PCT szint kinetika szignifikáns emelkedést mutatott azokban a betegekben, akik terápiája nem bizonyult megfelelőnek, míg az effektív csoport betegeiben egy rövid emelkedést követően a 24. órára szignifikáns csökkenést tapasztaltunk. Ez a megközelítés hasznos lehet az antibiotikum terápia gyors beteg szükségleteihez történő igazításában.

A PCT szint növekedése az infekció gyanú megjelenését megelőző nappól (t_{-1}) a következő napra (t_0) infekcióra utal, míg a PCT szint növekedés elmaradása infekció ellen szól. A megismert dinamika alapján kimondható, hogy a PCT szintjének egyszeri mérése nem tudja megfelelően megkülönböztetni az infekciót a nem fertőzőes eredetű gyulladáshoz vezető választól. Eredményeink alapot adnak arra, hogy a fokozott infekció rizikónak kitett betegek esetében rendszeres PCT szint mérés, ezáltal lehetőséget adva a PCT kinetika követésére, az infekció korai felismeréséhez vezethet, információt ad a terápia változtatásának esetleges szükségességéről, valamint elkerülhetővé teszi a szükségtelen és ezért káros antibiotikum alkalmazását.

Összefoglalás

Jóllehet a szepszis létezik, csak úgy, mint a kritikus állapot, azonban ezeknek definiálásához szükséges megfelelő és időtálló kritériumok felállítására eddig nem került sor éppen a sokszínű etiológiai háttér, a patomechanizmus és a klinikai megnyilvánulás miatt. Kétség kívül a meglévő korlátok mellett a PCT napjaink legmegbízhatóbb gyulladáshoz köthető markere, egyre több evidencia igazolja használhatóságát az antibiotikum terápia elindításában, eszkalálásában és leállításában. Továbbá a PCT használata akár költséghatékony is lehet, amennyiben hatására nem indítunk el, vagy korábban leállítunk kezeléseket. Azonban az antibiotikum terápia elindítása vagy leállítása ennél jóval összetettebb kérdés, mintsem hogy egyetlen paraméter alapján, esetünkben a PCT szint kinetika, ezt el lehessen dönteni. Egy multimodális, egyénre szabott koncepció szükséges, mely a szervdiszfunkció időbeni felismeréséből, a lehetséges góccok felkutatásából, a klinikai kép követéséből és a PCT szint rendszeres meghatározásából áll. Ezáltal tudhatjuk a legjobb ellátást nyújtani betegeinknek a mindennapi gyakorlatban.

Az értekezés tézisei

- Az empirikus antibiotikum terápia indítását követő első 24 órában mért PCT szint kinetika szignifikáns különbséget mutatott azoknál a betegeknél, akiknél az empirikus antibiotikum terápia ineffektívnek bizonyult, szemben azokkal, akik kezdettől effektív terápiában részesültek.
- Effektív empirikus antibiotikum terápia indítását követően a PCT szint 16. óra körül érte el maximumát, és már a 24. órára csökkenésnek indult.
- Azokban a betegeknél, akik empirikus antibiotikum terápiaja ineffektívnek bizonyult, a PCT szint folyamatosan emelkedést mutatott egészen a 24. óráig.
- Habár már az első PCT szint mért értékek is többszörös különbséget mutattak belgyógyászati és sebészeti alapbetegésben szenvedő infekciós betegeknél, a kinetika mindkét esetben nagyon hasonló volt. Ugyan ilyen kinetikát tapasztaltunk a teljes minta effektív és ineffektív csoportjában.
- A napi rendszerességgel mért PCT szint kinetika az infekció diagnosztikájában jobb, mint a kapott eredményeknek a használt normál értékekhez történő viszonyítása.
- PCT szint normál értékektől való eltérése az infekció diagnosztikában korlátozott értékű intenzív osztályon ápolott betegeknél.
- Mind a C-reaktív protein, mind a testhőmérséklet abszolút értéke és kinetikája gyenge mutatói az intenzív osztályos infekcióknak.

Az értekezés alapját képző tudományos közlemények

- I. **Domonkos Trásy**, Krisztián Tánzos, Márton Németh, Péter Hankovszky, András Lovas, András Mikor, Ildikó László, Edit Hajdú, Angelika Osztroluczki, János Fazakas, Zsolt Molnár: Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2016; Aug;34:50–55. **IF: 1.997**
- II. **Domonkos Trásy**, Krisztián Tánzos, Márton Németh, Péter Hankovszky, András Lovas, András Mikor, Edit Hajdú, Angelika Osztroluczki, János Fazakas, Zsolt Molnár: Delta Procalcitonin is a Better Indicator of Infection than Absolute Procalcitonin Values in Critically Ill Patients. *J Immunol Res.* 2016;2016:3530752. **IF: 2.812**
- III. Ildikó László, **Domonkos Trásy**, Zsolt Molnár, János Fazakas: Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res.* 2015;2015:510436. **IF: 2.934**

Az értekezés alapját képző könyv fejezetek

- I. János Fazakas, **Domonkos Trásy**, Zsolt Molnár: Interpreting procalcitonin at the bedside. Jean-Louis Vincent (ed.) *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2016. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2016. pp. 3-15.

Tudományos közlemények teljes listája

- I. Krisztina Szabadfi, Bese Danyadi, Peter Kiss, Sridharan Manavalan, Robert Gabriel, Dora Reglodi, Andrea Tamas, **Domonkos Trásy**, Istvan Batai: Preconditioning with volatile anaesthetic sevoflurane in ischemic retinal lesion in rats. *J MolHist* (2012) 43:565–569. **IF: 1.484**
- II. András Lovas, **Domonkos Trásy**, Márton Németh, Zsolt Molnár: Lung recruitment can improve oxygenation in patients ventilated in continuous positive airway pressure/pressure support mode. *Front Med (Lausanne)* 2015 Apr 21;2:25. **IF: 0**
- III. András Mikor, **Domonkos Trásy**, Márton F. Németh, Angelika Osztroluczki, Szilvia Kocsi, Ildikó Kovács, Gábor Demeter, Zsolt Molnár: Continuous central venous oxygen saturation assisted intraoperative hemodynamic management during major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2015 Jun 4;15:82. **IF: 1.33**
- IV. Krisztián Tánzos, Márton Németh, **Domonkos Trásy**, Ildikó László , Péter Palágyi, Zsolt Szabó, József Kaszaki: Goal directed resuscitation aiming cardiac index masks residual hypovolemia. *Biomed Res Int.* 2015;2015:160979. **IF: 1.579**
- V. Péter Hankovszky, **Domokos Trásy**, Nándor Öveges, Zsolt Molnár: Invasive Candida Infections in the ICU: Diagnosis and Therapy review. *The Journal of Critical Care Medicine* 2015;1(4):129-139 **IF: 0**
- VI. Péter Hankovszky, **Domonkos Trásy**, Zsolt Molnár: Editorial Commentary: Which Patients Would Benefit From Antibiotic Prophylaxis: A "Burning" Question? *Clin Infect Dis* 2016 Jan 1;62(1):67-8. **IF: 8.886**

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Molnár Zsolt Professzor Úrnak tudományos munkám során tanúsított folyamatos támogatásáért, türelméért és optimizmusáért, hogy meghívott kutatócsoportjába, és bizalmával lehetőséget adott közös sikereinknek, valamint hatalmas tudásával és tapasztalatával példaképként vezette első bizonytalan lépéseimet a tudományos élet rögzös útján.

Szeretném megköszönni kutatócsoportunk valamennyi tagjának, és a tézisem témájában közölt valamennyi publikációnk összes társszerzőjének a kitartó munkáját.

Külün köszönettel tartozom az intézetben dolgozó összes munkatársamnak, kollégámnak, akiknek az önzetlen segítség nélkül ez a tanulmány nem jöhetett volna létre.

Végezetül különös hálával gondolok szüleimre és egész családomra, akik az elmúlt évek során feltétel nélküli szeretetükkel és bizalmukkal támogatták munkámat, a hosszú tanulmányaim alatt anyagi segítséget nyújtottak, és egész eddigi életem során biztosították a szellemi és lelki fejlődésemet.