

O potřebě kvality stanovení prokalcitoninu (PCT) v séru.

B. Friedecký

PCT a klinické aspekty

Diagnóza bakteriálních infekcí, diagnóza sepsí a jejich antibiotická terapie jsou ty oblasti, kde PCT hraje významnou roli. Přehledy a stanoviska expertů o antibiotické terapii, vázané na sledování PCT (PCT guided antibiotic stewardship) lze nalézt mimo jiné v pracích (1, 2). V práci (1) je obsáhlý, na 94 pramenech založený přehled o aplikaci PCT pro tyto účely. V práci (2) je uvedeno stanovisko 14 italských expertů, zastupujících různé klinické obory včetně laboratorní medicíny (M. Plebani), obsahující navíc poznámky ke kritickým pacientům a k intenzivní péči. Velmi důkladné (97 citací) shrnutí řady studií (prospektivních, retrospektivních, randomizovaných) a jejich vyhodnocení lze nalézt v práci (3). Tyto tři vybrané práce dostatečně ukazují význam laboratorního vyšetření PCT v séru a stejně výrazně ukazují i důležitost znalosti požadavků na jeho kvalitu.

PCT a vybrané klinické aplikace

Pacienti s prokázaným onemocněním COVID-19 vykazují zvýšené koncentrace PCT. Míra zvýšení je významně závislá na stupni choroby a je signifikantně vyšší u těžkého a smrtelného průběhu ve srovnání s asymptomatickými průběhy. Výsledky PCT mohou být považovány za prediktivní marker stavu COVID-19 (4, 5). Nicméně míra vzestupu PCT je udávána různými autory velmi rozdílně. Například Lippi a Plebani uvádějí interval zvýšení koncentrace PCT u nemocných COVIDEM-19 podle různých autorů 2-354 x(!) a typické hodnoty odds ratio u pacientů s těžkým průběhem COVID-19 v rozmezí 3,2-10,9. (4, 5)

Komplexnější testování pacientů s těžkým průběhem COVID-19 s výskytem sekundárních bakteriálních infekcí ukázalo, že PCT má vyšší schopnost predikce, než CRP a kompletní krevní obraz (6). Hodnota ROC-AUC byla 0,757 pro predikci bakteriální infekce a 0,815 pro predikci úmrtí. Pro konstrukci ROC zvolili autoři k predikci bakteriální infekce cut off 2,5 µg/l, k predikci úmrtí hodnotu cut-off 6,7 µg/l. Obvykle (včetně pracovních ná-

vodů výrobců) je jako horní hranice referenčního intervalu PCT uváděna hodnota 0,5 µg/l. Za další klinicky významné hodnoty cut off jsou považovány koncentrace 2,0 a 10,0 µg/l (8,11)

Velmi zajímavá je práce o pomoci PCT řízené antibiotické terapii infekcí u pacientů s chronickou ledvinovou chorobou CKD (7). V ní jsou shrnuty výsledky 15 randomizovaných studií, zabývajících se tímto tématem. Nástrojem stanovení efektivity terapie infekcí u CKD jsou hodnoty eGFR, odhadnuté z kreatininu nebo cystatinu C. Je konstatováno, že pokud je doba léčby antibiotiky regulována hodnotami PCT (1, 2), efektivita této terapie významně roste, což se projevuje jak zkrácením její potřebné doby, tak i poklesem mortality.

PCT a srovnatelnost výsledků měření různými metodami

Při měření PCT dominují dvě metody- BRAHMS (luminiscenční technika) a Diazyme (latexová imunoturbidimetrie). Obě jsou aplikovatelné na běžně používané imunochemické automatické analyzátory. Řada výrobců nabízí diagnostika v licenci s BRAHMS (Roche Cobas, Abbott Architect, Diasorin Liaison, BioMérieux VIDAS, Siemens Atellica, Fujirebio Lumpilpulse). Výrobce Beckman Coulter nabízí diagnostika Diazyme, která jsou však aplikovatelná i na další platformy. Původní metoda byla vytvořena pro systém KRYPTOR-BRAHMS. Limity validity klinického významu PCT spočívají zejména v absenci referenční metody a referenčních materiálů a z toho plynoucí nejistoty o validitě hodnot rozhodovacích limitů cut off (8). Analytická srovnatelnost nejméně frekventovaných metod měření u různých aplikací metod BRAHMS a Diazyme na různých platformách je předmětem řady sdělení (9,10,11). Data jsou zde uvedena v tabulkách 1-3. Data tabulky 1 jsou zaměřena na hodnoty PCT kolem cut off hodnot a ukazují, že vliv snížené srovnatelnosti na klinickou interpretaci je nezanedbatelný. Data tabulky 2 porovnávají základní analytické parametry a míru shodnosti klinických rozhodování u deseti metod měření (Kryptor BRAHMS, Abbott Architect BRAHMS, Roche Cobas BRAHMS, BioMérieux VIDAS BRAHMS, Fujirebio Luminpulse BRAHMS, DiaSorin Liaison BRAHMS, Beckman Coulter Acces Diazyme, Beckman DxI Diazyme, Roche Diazyme, SNI-BE Maglumi). V konfrontaci s výsledky v tabulce 3, srovnávající data BRAHMS a Diazyme se zdá být jasné, že větším zdrojem diferencí je nedostatek referenze, než rozdíly mezi metodickými principy. A že harmonizace kalibrace by mohla vést k vý-

znamnému zlepšení srovnatelnosti a následně i k zlepšení klinické efektivity. Výsledky všech srovnávacích studií jsou při absenci referenční metody zatím založené na použití systému Kryptor BRAHMS jako konsenzuální referenci.

Externí hodnocení kvality

Řada schémat externího hodnocení kvality již zařadila PCT do svých programů. Jmenovitě lze uvést RfB Německo, INSTAND Německo, CAP US, UK NEQAS, Labquality, RCPAQAP Austrálie a řadu dalších. V programu RfB Bonn je to cyklus ZY (Zytokines) s až 688 účastníky. Z toho 75 % účastníků používá luminiscenčních metod. Hodnoty CV % celého souboru s pohybují v intervalu 27-31 %, u jednotlivých skupin metod pak v příznivějším intervalu 5-12 % Diference u velkých skupin BRAHMS (Abbott, Roche, Siemens) a Diazyme (Beckman) se pohybují v intervalu -21 až 37 % a zhruba korespondují s výsledky srovnávacích studií u pacientů (9, 10, 11). Hodnocení PCT pomocí programu RfB Německo lze objednat prostřednictvím SEKK.

Tabulka 1. Srovnání výsledků BRAHMS luminiscenčních metod, použitých na čtyřech přístrojových platformách. Platforma Kryptor použita jako referenční (9)

Výrobce	Směrnice regresní závislosti	% různé dg. klasif.
Abbot Architect	0,86	21
Roche Cobas	0,86	16
BioMérieux Vidas	1,19	31

Tabulka 2. Srovnání deseti plně automatizovaných metod stanovení PCT(10)

Interval korelačních koeficientů výsledků (%)	Interval diferencí (%)	Cut off (ug/l)	Klinická shodnost
0,917-0,997	0,2-38,6	0,5	83-100
		2,0	94-100
		10,0	90-99
		Všechny výsledky	>80

Tabulka 3. BRAHMS versus Diazyme(11)

	BRAHMS	Diazyme
Počet platform	5	4
Interval hodnot r	0,9-0,99	0,95-0,98
Interval systematických diferencí (ug/l)	1,02	0,9

Literatura

- Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. BMC Med 2017,15.15
- Bartoletti M, Antonelli M, Blasi B FA a spol. Procalcitonin guided antibiotic therapy:an expert consensus. Clin Chem Lab Med 2018.56:1223-1229
- B.Hamada, DT Huang. Procalcitonin: Where Are We Now Crit Care Clin 2020,36:23-40.
- Lippi G, Plebani M .Laboratory abnormalities in patients with COVID-19.Clin Chem Lab Med 2020,58:1131-1134
- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe oronavirus disease 2019(COVID-19).Clin Chim Acta 2020,565:190-191
- Dolci A, Robliano C, Aloisio E. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19:a study on a selected cohort of hospitalized patients. Clin Chem Lab Med 2021, <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1361>
- Hellmann E, Gregoriano C, Wirz Y a spol. Association of kidney function with effectiveness of procalcitonin-guided antibiotics treatment:a patient-level-meta-analysis from randomized controlled trials. Clin Chem Lab Med 20212, <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0931>
- Fasrooq A, Colón-Franco JM. Procalcitonin and Limitations: Why A Biomarkers Best Isn't Good Enough. J Appl Lab Med 2019;3:716-719
- Chambliss AB, Hayden J, Colby JM. Evaluation of procalcitonin immunoassay:concordance near clinical decision point.Clin Chem Lab Med 2019,57:1614-1619..
- Lippi G, Salvagnano GL, Gelati M a spol.Two-center comparison of 10 fully-automated commercial procalcitonin(PCT) immunoassays.Clin Chem Lab Med 2020,58:77-84
- Dipalo M, Guido L, Micca G a spol.Multicenter comparison of automated procalcitonin immunoassay.Pract Lab Med 2015,2:12-28.