



Metamorfózy SIRS: pohled biochemika

Antonín Jabor
IKEM Praha

SIRS a sepse? Biochemik je nadšený...

- komplikovaná patofyziologie
- mezioborové výzvy ke spolupráci
- nové definice, nové přístupy, skórovací systémy
- biomarkery orgánové dysfunkce
- nové a tradiční biomarkery SIRS a sepse
- výzvy bed-side monitorování

SIRS a sepse? Biochemik je nadšený...

- co vlastně vyšetřovat?
- jak vyšetřovat?
- funguje to vůbec?
- co udělat, aby to fungovalo???

Co vlastně vyšetřovat?

Definice sepsse 2001 (Levy et al.)

Table 1. Diagnostic criteria for sepsis

Infection,^a documented or suspected, and some of the following:^b

General variables

- Fever (core temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hypothermia (core temperature $<36^{\circ}\text{C}$)
- Heart rate $>90\text{ min}^{-1}$ or $>2\text{ SD}$ above the normal value for age
- Tachypnea
- Altered mental status
- Significant edema or positive fluid balance ($>20\text{ mL/kg}$ over 24 hrs)
- Hyperglycemia (plasma glucose $>120\text{ mg/dL}$ or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

- Leukocytosis (WBC count $>12,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Leukopenia (WBC count $<4000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Normal WBC count with $>10\%$ immature forms
- Plasma C-reactive protein $>2\text{ SD}$ above the normal value
- Plasma procalcitonin $>2\text{ SD}$ above the normal value

Hemodynamic variables

- Arterial hypotension^b (SBP $<90\text{ mm Hg}$, MAP <70 , or an SBP decrease $>40\text{ mm Hg}$ in adults or $<2\text{ SD}$ below normal for age)
- $\text{SvO}_2 >70\%$ ^b
- Cardiac index $>3.5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{M}^{-2.3}$

Organ dysfunction variables

- Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$)
- Acute oliguria (urine output $<0.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ or 45 mmol/L for at least 2 hrs)
- Creatinine increase $>0.5\text{ mg/dL}$
- Coagulation abnormalities (INR >1.5 or aPTT $>60\text{ secs}$)
- Ileus (absent bowel sounds)
- Thrombocytopenia (platelet count $<100,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $>4\text{ mg/dL}$ or 70 mmol/L)

Tissue perfusion variables

- Hyperlactatemia ($>1\text{ mmol/L}$)
- Decreased capillary refill or mottling

Sepsis-3 (2016)

Sepse = život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci

- ▣ Identifikace orgánové dysfunkce: akutní změna **SOFA** o 2 a více bodů, která je důsledkem infekce

Septický šok: podmnožina sepse, při které související buněčné a metabolické abnormality jsou natolik vyjádřené, že podstatně zvyšují mortalitu

- ▣ Identifikace septického šoku: persistující hypotenze vyžadující vazopresory k udržení středního arteriálního tlaku 65 torr více a koncentrace **laktátu** nad 2 mmol/l navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci

Co vlastně vyšetřovat?

- orgánová dysfunkce (laboratorně mezioborové!)
 - ▣ biomarkery orgánové dysfunkce
 - ▣ rychle, spolehlivě

- některé biomarkery SIRS a sepse
 - ▣ více pragmatické než evidence-based
 - ▣ nejvíce informací CRP, PCT, IL-6, presepsin

Jak vyšetřovat?

Jak vyšetřovat: POCT vs. laboratoř?

http://www.sekk.cz/ SEKK

Soubor Úpravy Zobrazit Oblíbené položky Nástroje nápověda

Stránka Zabezpečení Nástroje

SEKK Divize EHK Poskytovatel zkoušení způsobilosti č. 7004 akreditovaný ČIA

ABC Encyklopedie laboratorní medicíny

ABC Metrologická terminologie English version

EHK SLP EDU Prodej Infoservis O nás ...

178%

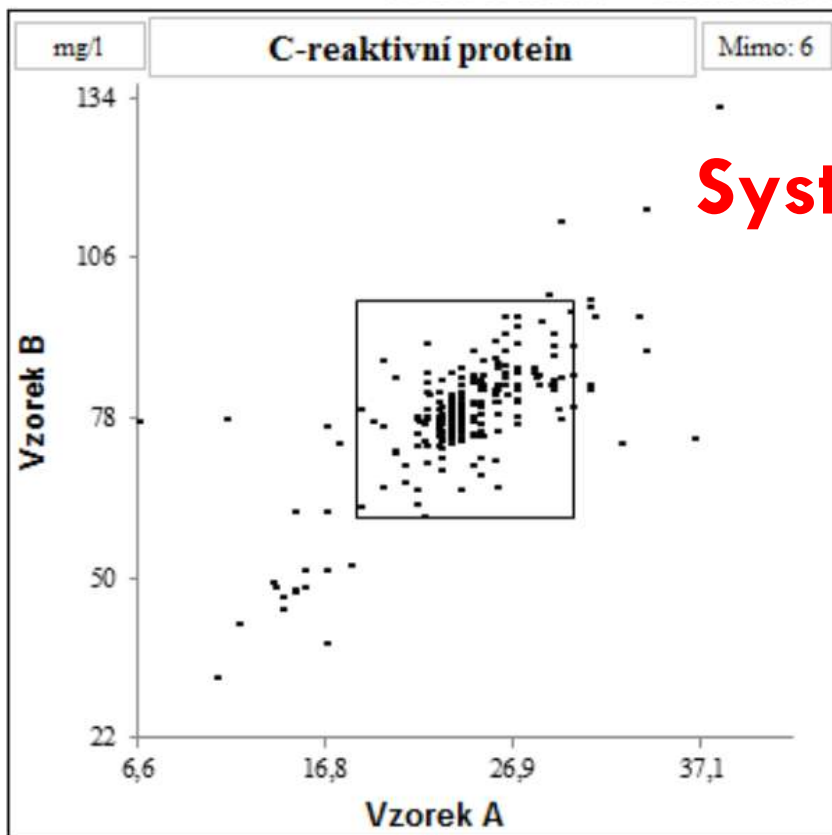
SD = směrodatná odchylka
CV = variační koeficient
N_{tot} = celkový počet účastníků
N_{out} = počet výsledků vyloučených před výpočtem

CRV = certifikovaná referenční hodnota
RV = referenční hodnota
CVE = konsenzus expertů
CVP = konsenzus všech účastníků
CVPG = konsenzus skupin účastníků
U_{AV} = rozšířená nejistota vztažné hodnoty (k = 2)

LL = dolní mez
UL = horní mez
N_{eva} = počet hodnocených účastníků
N_{suc} = počet úspěšných účastníků
S_{rel} = relativní úspěšnost

Zkouška	[jednotka]	RoM	SD	CV [%]	N _{tot}	N _{out}	Srovnatelnost								
							AV	U _{AV}	D _{max}	LL	UL	N _{eva}	N _{suc}	S _{rel}	
(104) C-reaktivní protein					268							268	230	86%	
Vzorky a skupiny	[mg/l]														
Vzorek A		24,3	2,7	11	268		CVP	24,3	0,40	24%	18,4	30,2	268	233	87%
(130) Orion QuikRead 101		23,4	2,8	12	143	0								143	
(131) Axis-Shield NycoCard		24,7	4,0	16	20	0								20	
(132) Eurolyser Cube, Smart		40,5	12	29	5	0								5	
(133) BodiTech i-CHROMA		27,3	2,1	7,9	9	0								9	
(134) Orion QuikRead go		24,9	1,8	7,2	85	0								85	
Ostatní					6	0								6	
							2x 0, 1x 136, 3x 999								
Vzorek B		79,5	6,8	8,6	268		CVP	79,5	1,0	24%	60,4	98,6	268	244	91%
(130) Orion QuikRead 101		79,4	7,5	9,5	143	0								143	
(131) Axis-Shield NycoCard		77,5	11	14	20	0								20	
(132) Eurolyser Cube, Smart		130	74	57	5	0								5	
(133) BodiTech i-CHROMA		89,6	11	12	9	0								9	
(134) Orion QuikRead go		79,1	4,7	5,9	85	0								85	
Ostatní					6	0								6	
							2x 0, 1x 136, 3x 999								

st_kn_p Konec sestavy Vytiskeno: 23.11.2017



Výrobce	POCT systém	Počet účastníků
Alere / Axis-Shield	NycoCard	20
BodíTech	i-CHROMA	9
Eurolyser	Cube, Smart	5
Orion	QuikRead 101	143
	QuikRead go	85
Radiometer	AQT90 FLEX	1
Neuvedeno / jiný		5

30 % uživatelů POCT systémů měří špatně více než čtvrtinu vzorků

Úspěšnost		0 %	50 %	75 %	80 %	85 %	90 %	95 %	99 %	100 %
Počet	absolutní	10	29	41	0	1	1	0	0	186
	relativní	3,7 %	11 %	15 %	-	0,37 %	0,37 %	-	-	69 %

Zkouška

Systémy POCT

	[jednotka]	RoM	SD	CV [%]	N _{tot}
(104) C-reaktivní protein					268
----- Vzorky a skupiny -----					
Vzorek A	[mg/l]				
		24,3	2,7	11	268
(130) Orion QuikRead 101		23,4	2,8	12	143
(131) Axis-Shield NycoCard		24,7	4,0	16	20
(132) Eurolyser Cube, Smart		40,5	12	29	5
(133) BodiTech i-CHROMA		27,3	2,1	7,9	9
(134) Orion QuikRead go		24,9	1,8	7,2	85
Ostatní					6

Vzorek B		79,5	6,8	8,6	268
(130) Orion QuikRead 101		79,4	7,5	9,5	143
(131) Axis-Shield NycoCard		77,5	11	14	20
(132) Eurolyser Cube, Smart		130	74	57	5
(133) BodiTech i-CHROMA		89,6	11	12	9
(134) Orion QuikRead go		79,1	4,7	5,9	85
Ostatní					6

Laboratoře - analyzátory

[jednotka]

RoM

SD

CV
[%]

N_{tot} N

(100) C-reaktivní protein

[mg/l]

307

— Vzorky a skupiny —

Vzorek A

	77,8	6,9	8,9	307
(1) Abbott	77,8	5,3	6,8	38
(12) Beckman Coulter	81,2	3,7	4,5	21
(58) Beckman Coulter (Olympus)	84,4	3,7	4,4	65
(60) Roche	72,5	3,6	4,9	97
(149) Siemens (Dade)	75,1	3,2	4,3	20
(166) Thermo	76,1	11	15	8
(177) MINDRAY	75,3	8,3	11	8
(179) Siemens (Bayer)	80,5	3,9	4,8	36
Ostatní				14

Vzorek B

	43,8	3,7	8,5	307
(1) Abbott	44,9	2,6	5,7	38
(12) Beckman Coulter	45,3	2,4	5,2	21
(58) Beckman Coulter (Olympus)	47,1	2,0	4,2	65
(60) Roche	41,0	2,4	5,8	97
(149) Siemens (Dade)	41,3	2,2	5,4	20
(166) Thermo	42,2	5,7	14	8
(177) MINDRAY	40,6	4,3	11	8
(179) Siemens (Bayer)	45,4	1,9	4,2	36
Ostatní				14

Jak vyšetřovat: POCT vs. laboratoř

- **CRP v režimu POCT funguje**
 - ▣ lze vybrat dobrý systém
 - ▣ zisk – časový faktor
 - ▣ ztráta – kvalita (některých systémů)
- **presepsin je vlastně jen POCT**
 - ▣ analytika vyhovující
- **PCT a interleukiny jen laboratoř**

Funguje to vůbec?

- analytika, analytika, analytika...
 - metrologie
 - harmonizace
 - preciznost
 - pravdivost
- referenční meze
- biologická variabilita
- kritické difference (reference change values)
- diagnostická efektivita
 - senzitivita, specifčnost, PPV, NPV

Stav harmonizace stanovení CRP

www.harmonization.net

Measurand	Matrix	Medical Impact of Harmonization ¹	Harmonization Status ²	JCTLM Listed ³	Organization
C-Reactive protein, high sensitivity	Serum		Adequate		
C-Reactive protein, inflammatory	Serum	Low	Incomplete		EU-JRC (IRMM)

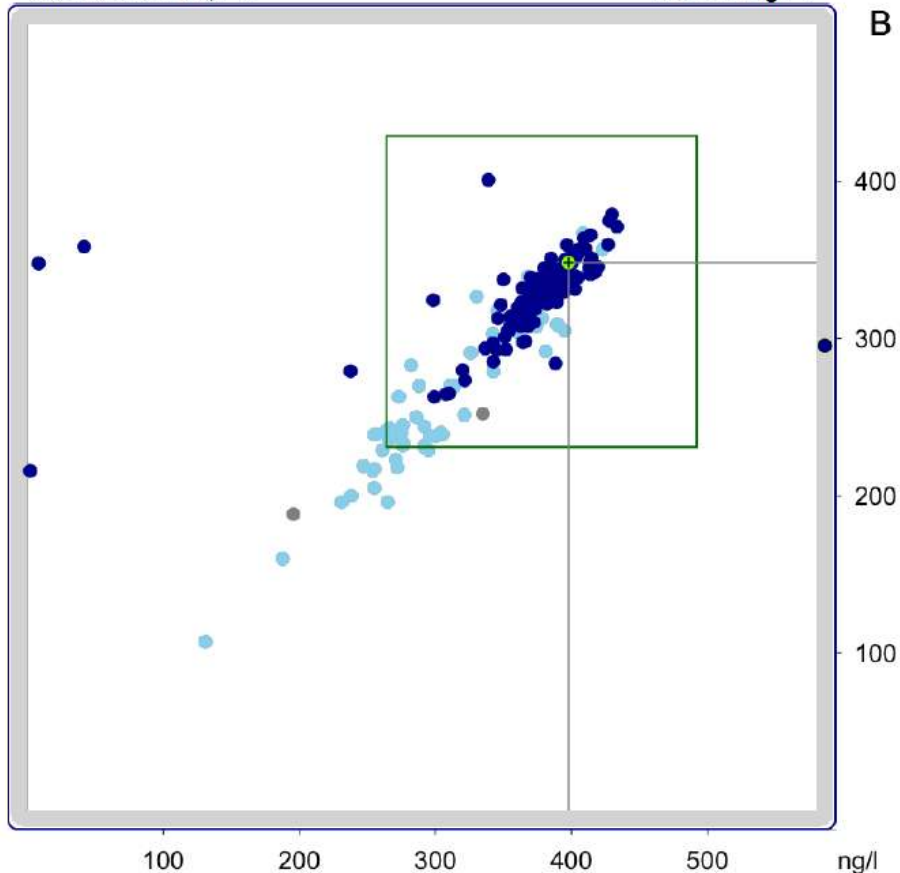
PCT, presepsin, interleukiny nejsou v databázi uvedeny. Harmonizací stanovení se tedy zatím nikdo nezabývá.

Ale: presepsin má (zatím) „průmyslovou standardizaci“.

Analyte **IL-6**
 Method all methods

success rate 96,7 %

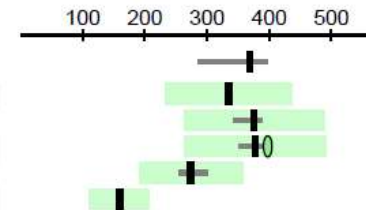
out of range 1



A

Sample A [ng/l]

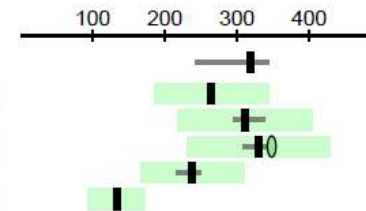
M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		187	2.10	286	369	397	3474
2	10	3	307		335		398
3	13	20	326	342	376	390	423
3	30	125	2.10	352	378	402	3474
3	44	34	231	255	274	302	321
3	250	2	131		159		188



B

Sample B [ng/l]

M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		187	107	243	319	344	401
2	10	3	252		265		337
3	13	20	279	296	311	339	357
3	30	125	216	308	330	350	401
3	44	34	196	217	238	251	270
3	250	2	107		133		160



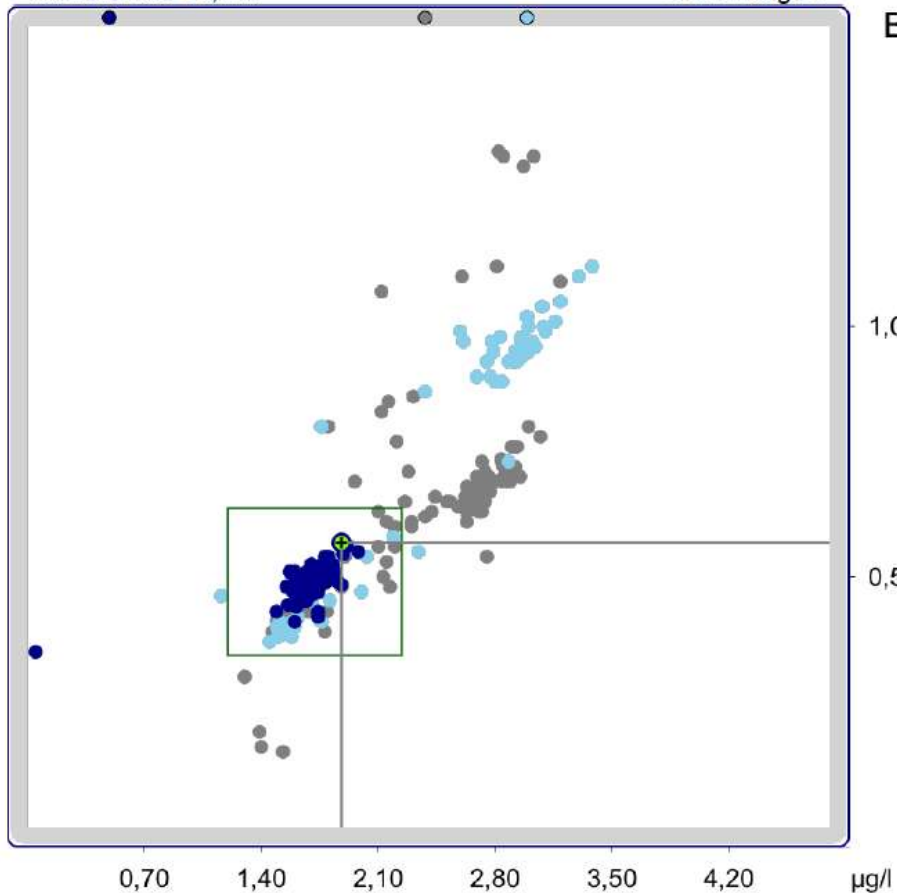
The deviation of your results from the median of the corresponding sub-collective (kit) is:

A 5.3 %
 B 5.4 %

Other kits (number):
 2-190(1), 3-18(1), 3-40(1),

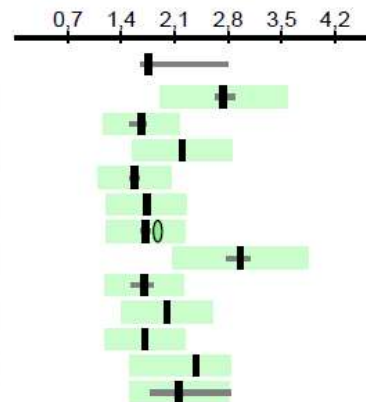
Analyte **PCT**
 Method all methods

success rate 92,0 % out of range 3



Sample A [µg/l]

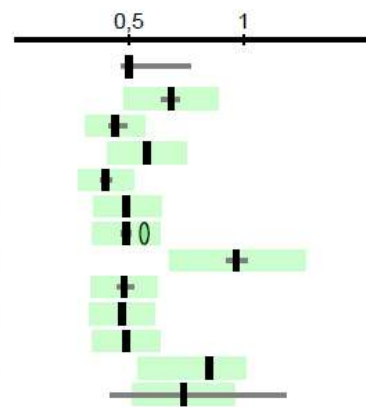
M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		350	0.050	1.65	1.76	2.80	3.38
2	21	48	1.96	2.63	2.74	2.89	3.07
2	48	21	1.39	1.51	1.66	1.73	1.78
2	61	4	2.10		2.20		2.30
3	4	10	1.50	1.51	1.57	1.64	1.70
3	7	3	1.68		1.74		1.75
3	30	156	0.050	1.65	1.72	1.79	1.98
3	40	38	2.38	2.77	2.96	3.09	3.38
3	48	23	1.16	1.53	1.70	1.82	2.34
3	77	5	1.76		2.00		2.88
3	99	7	1.66		1.71		1.93
5	38	3	2.16		2.38		2.44
5	147	22	1.30	1.79	2.16	2.83	3.19



B

Sample B [µg/l]

M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		350	0.150	0.466	0.500	0.768	12.8
2	21	48	0.540	0.640	0.685	0.722	0.800
2	48	21	0.190	0.411	0.440	0.495	0.520
2	61	4	0.560		0.580		0.610
3	4	10	0.380	0.380	0.400	0.427	0.450
3	7	3	0.480		0.490		0.498
3	30	156	0.350	0.470	0.490	0.510	1.65
3	40	38	0.870	0.930	0.970	1.02	2.70
3	48	23	0.370	0.452	0.480	0.519	0.580
3	77	5	0.410		0.470		0.730
3	99	7	0.460		0.490		0.560
5	38	3	0.660		0.850		12.8
5	147	22	0.160	0.417	0.740	1.18	1.35



The deviation of your results from the median of the corresponding sub-collective (kit) is:

A 9.3 %
 B 15 %

Other kits (number):

Jaká je potom kvalita (metaanalytických) studií o biomarkerech?



Referenzinstitut für Bioanalytik

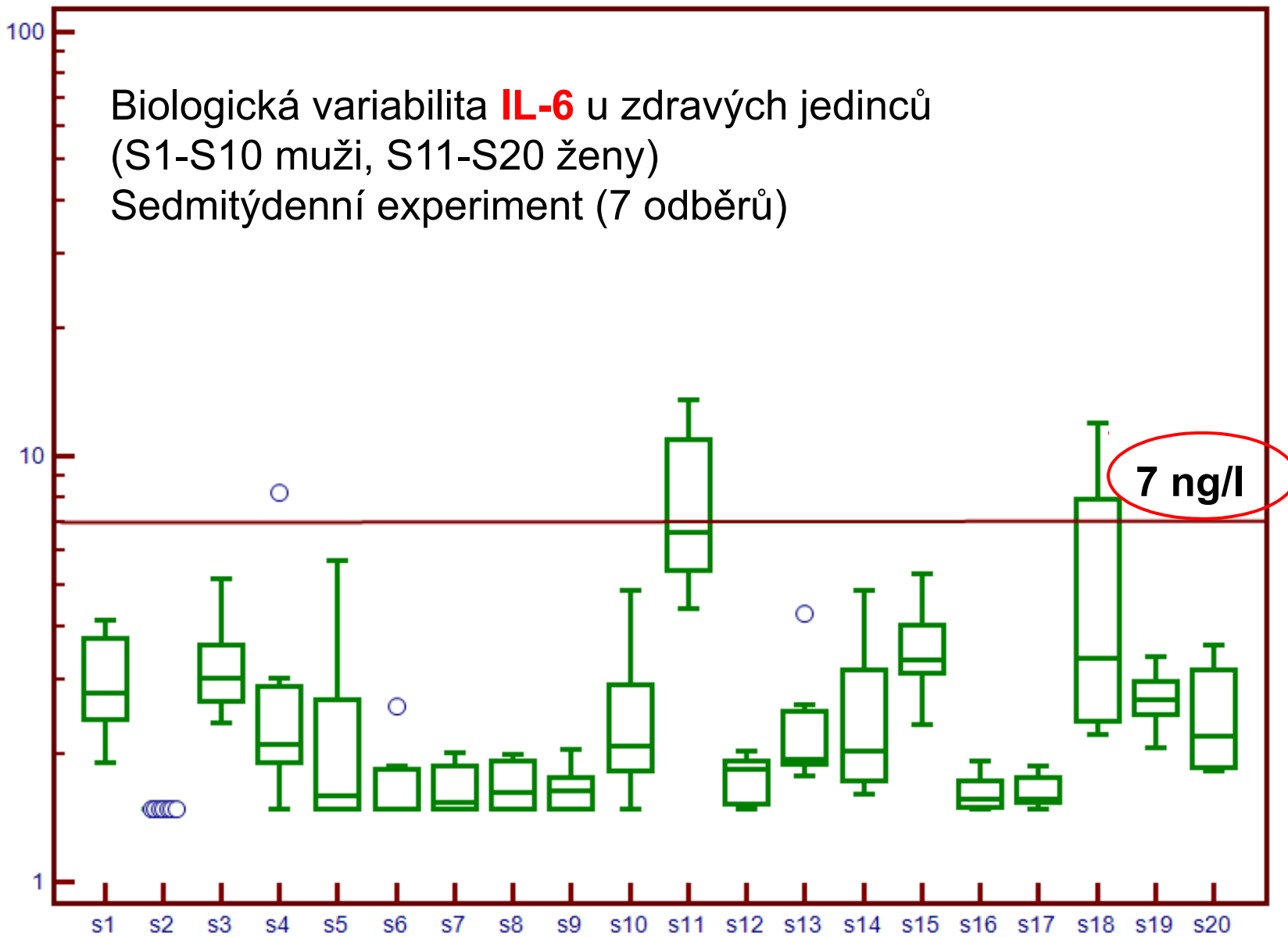


Takže...

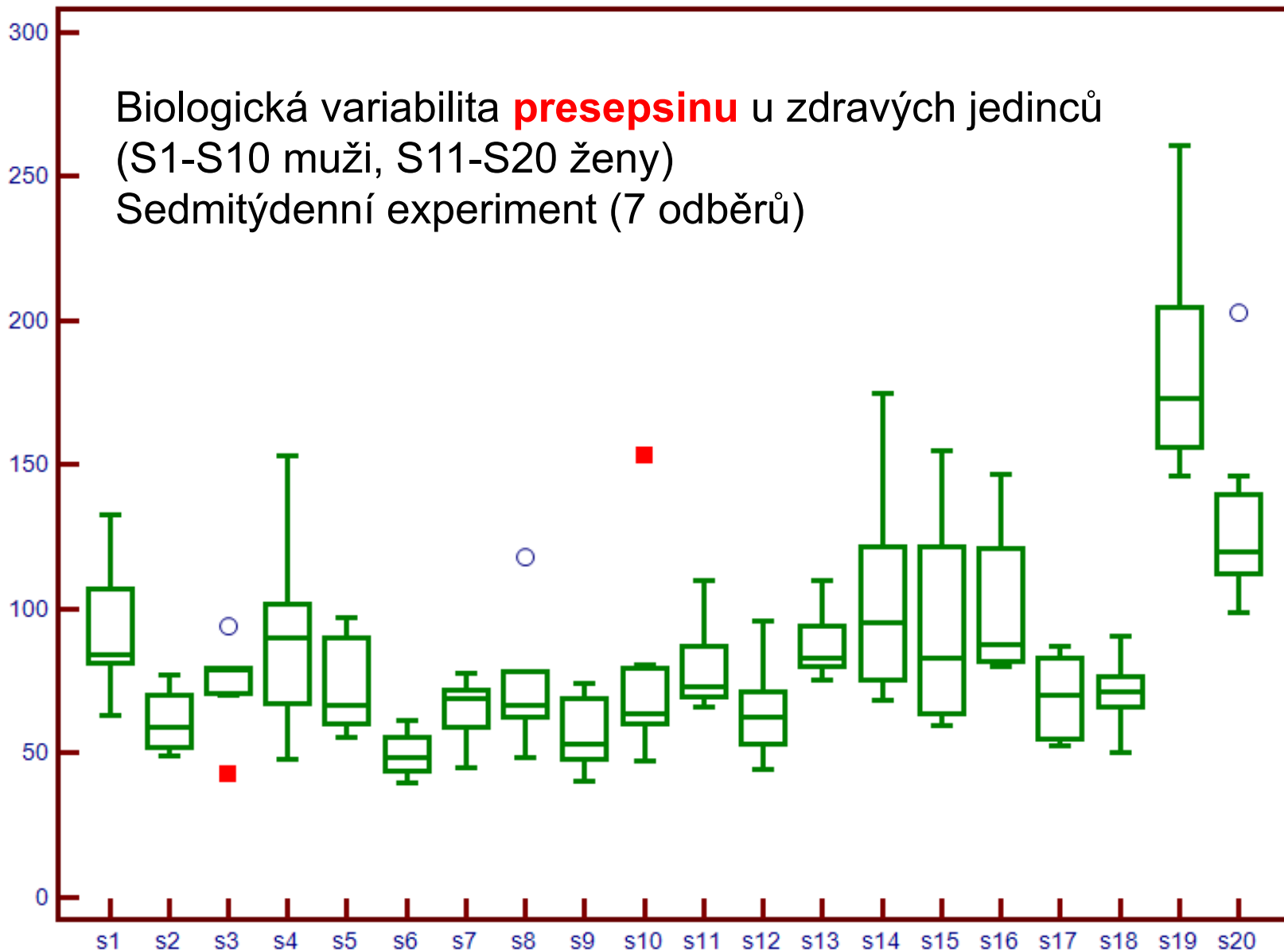
- klinikům umíme nabídnout slušnou kvalitu
- POCT může přinést klinický zisk
- kvalita se dá získat a udržet
- není to někdy jednoduché
- je potřeba se tím zabývat
 - ▣ a to pořád, zodpovědně a ve spolupráci s diagnostickými firmami

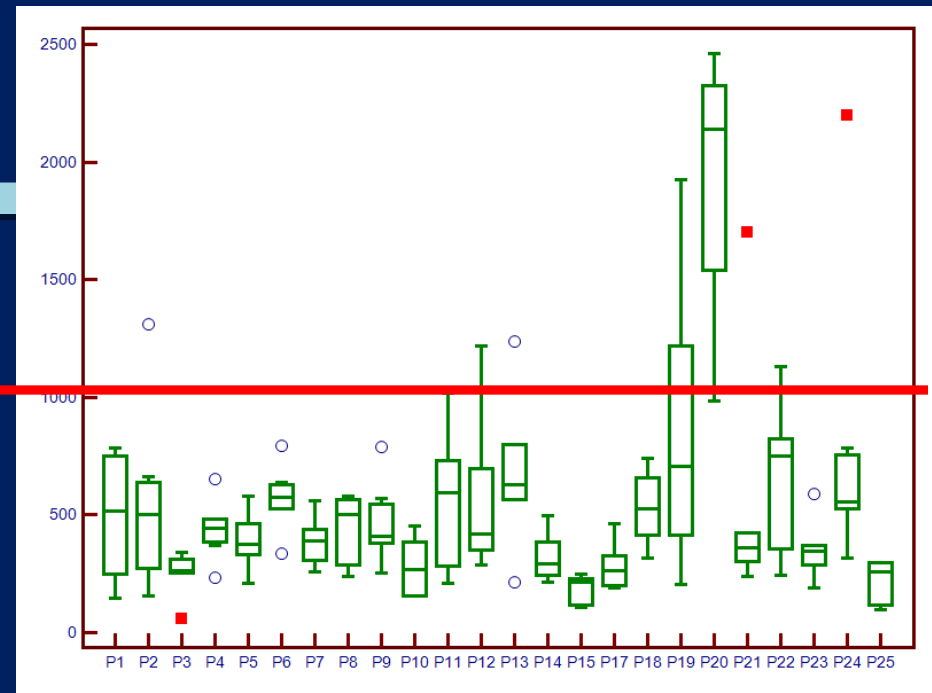
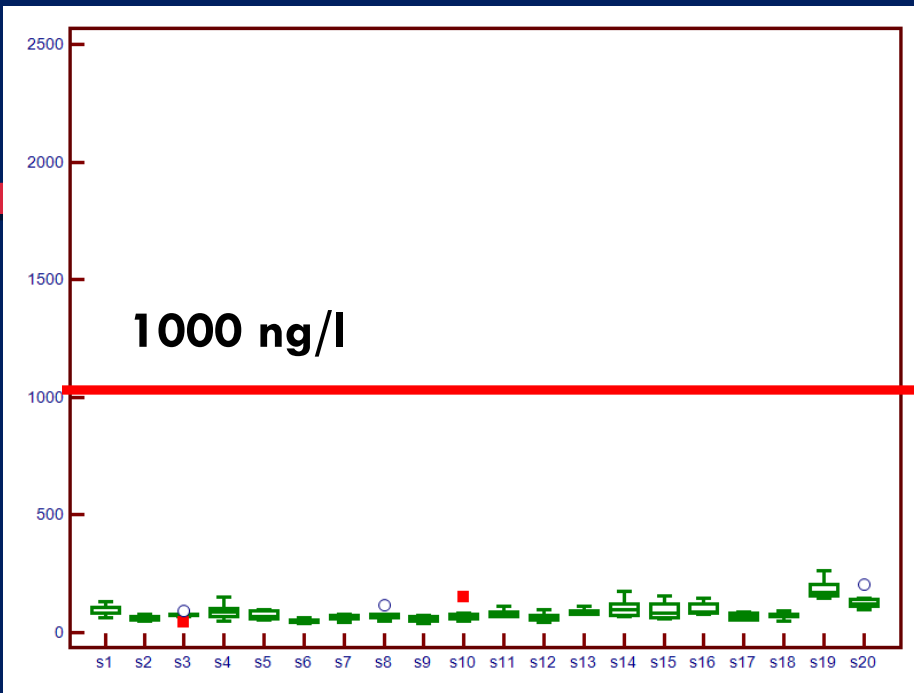
Biologické aspekty

Biologická variabilita **IL-6** u zdravých jedinců
(S1-S10 muži, S11-S20 ženy)
Sedmitýdenní experiment (7 odběrů)



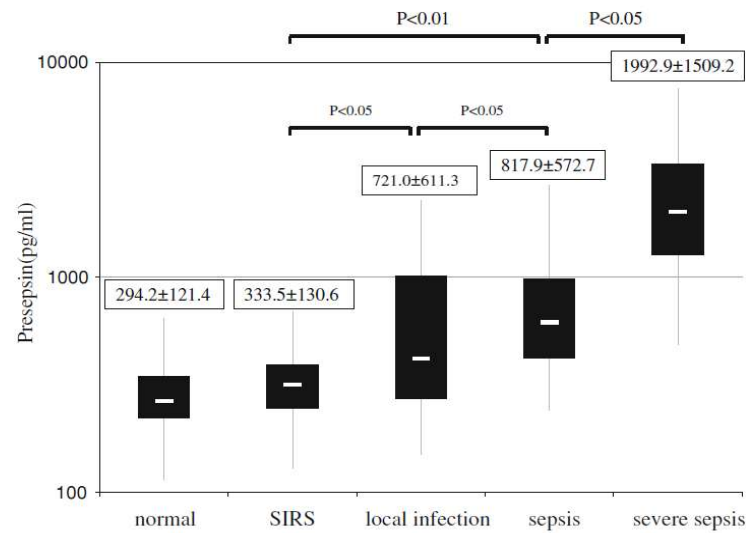
Biologická variabilita **presepsinu** u zdravých jedinců
(S1-S10 muži, S11-S20 ženy)
Sedmitýdenní experiment (7 odběrů)



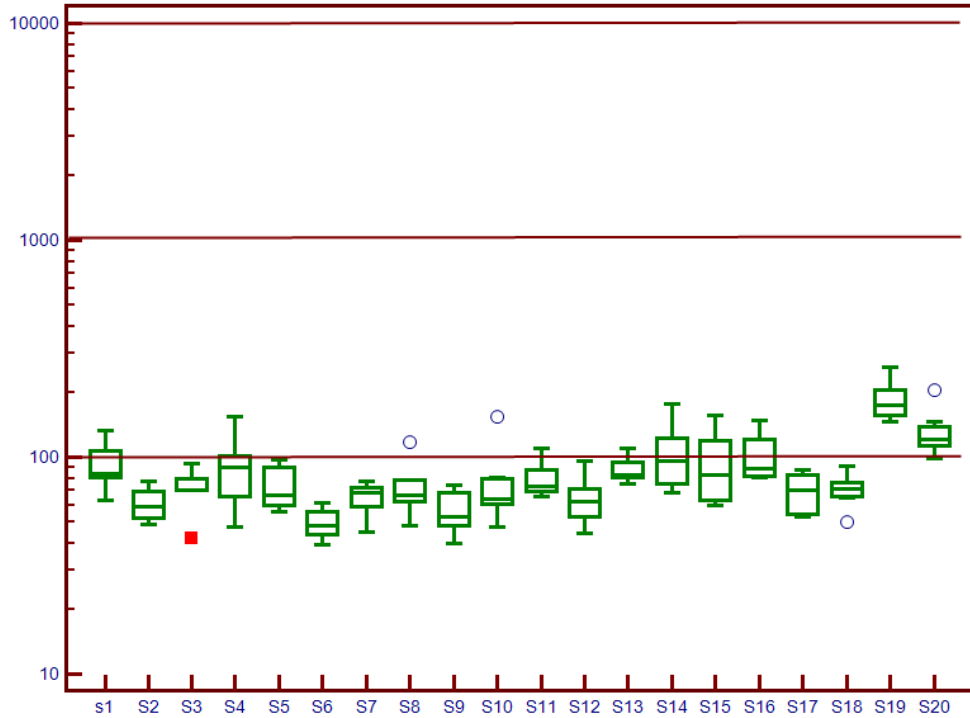


Presepsin u 20 dobrovolníků
S1 – S20
Sedmitýdenní experiment

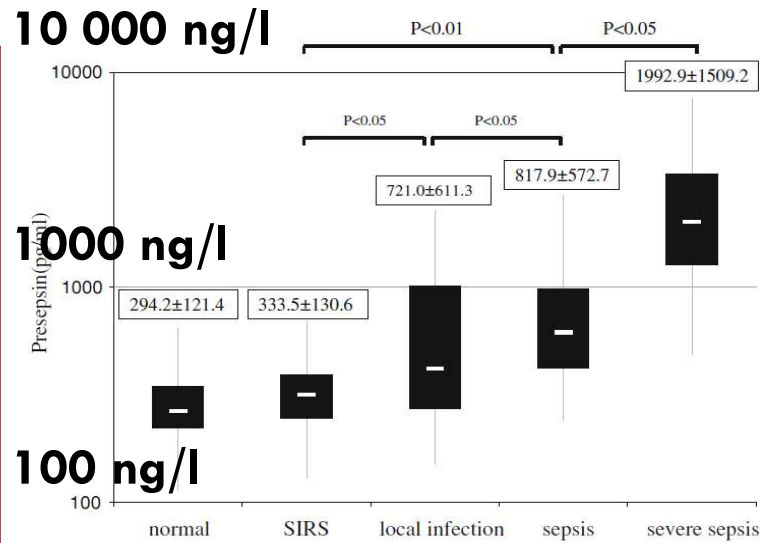
Presepsin u 24 pacientů
SIRS bez imunosuprese, bez ATG



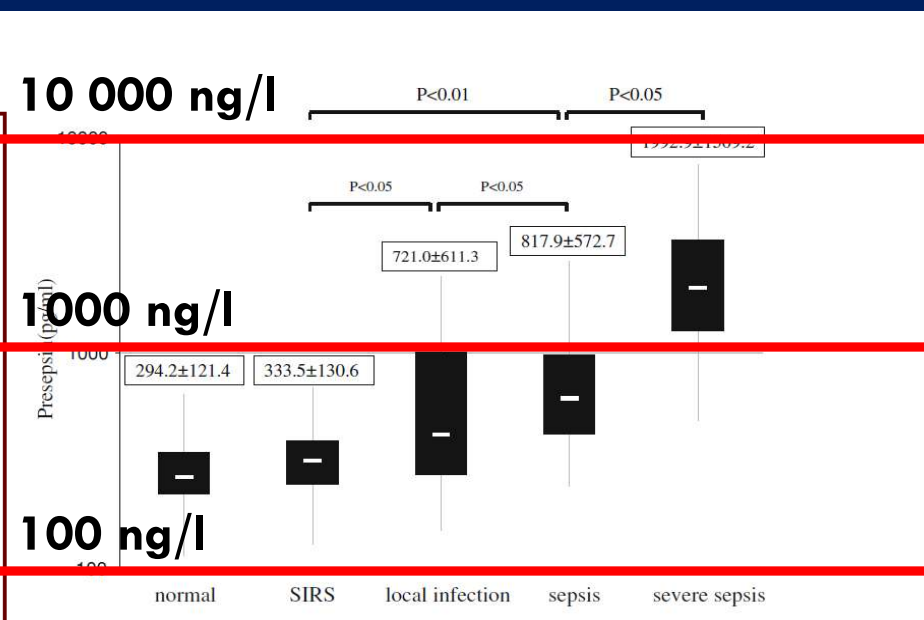
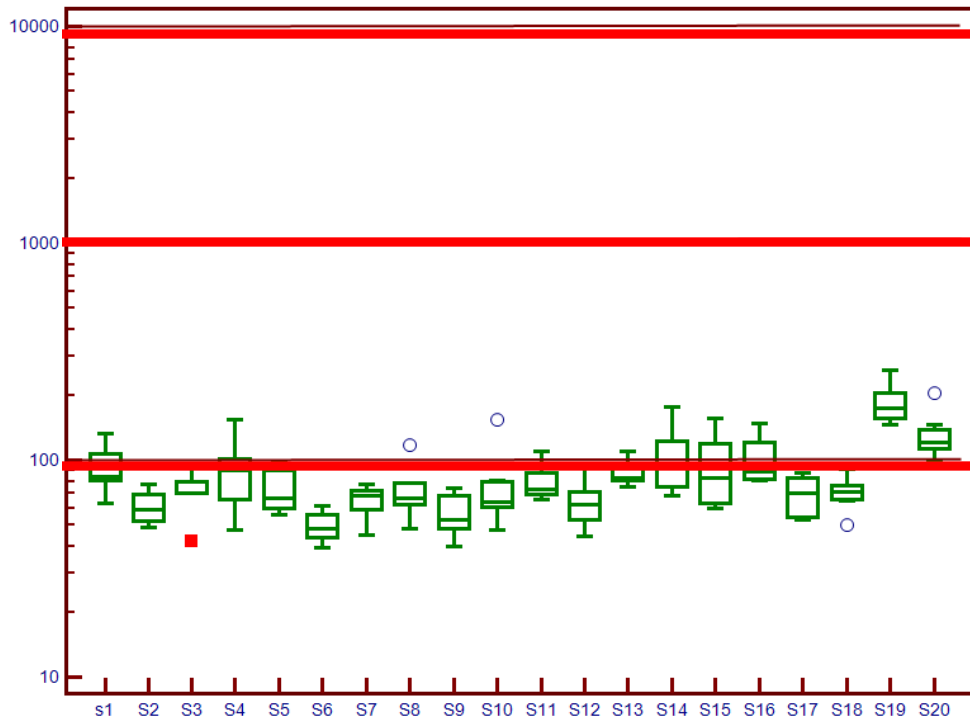
Literární údaje o presepsinu
(logaritmická stupnice)



Presepsin u 20 dobrovolníků
S1 – S20
Sedmitýdenní experiment



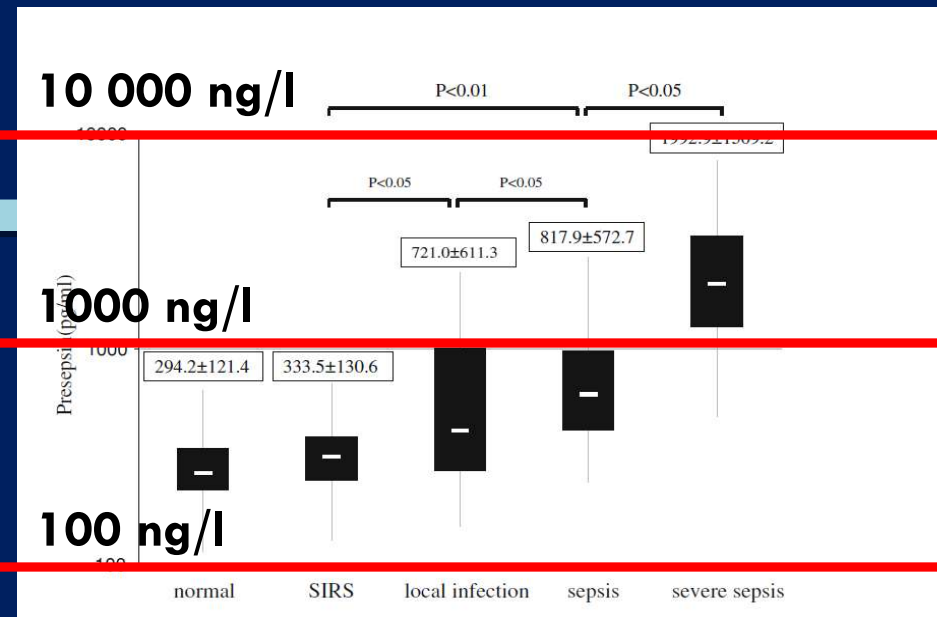
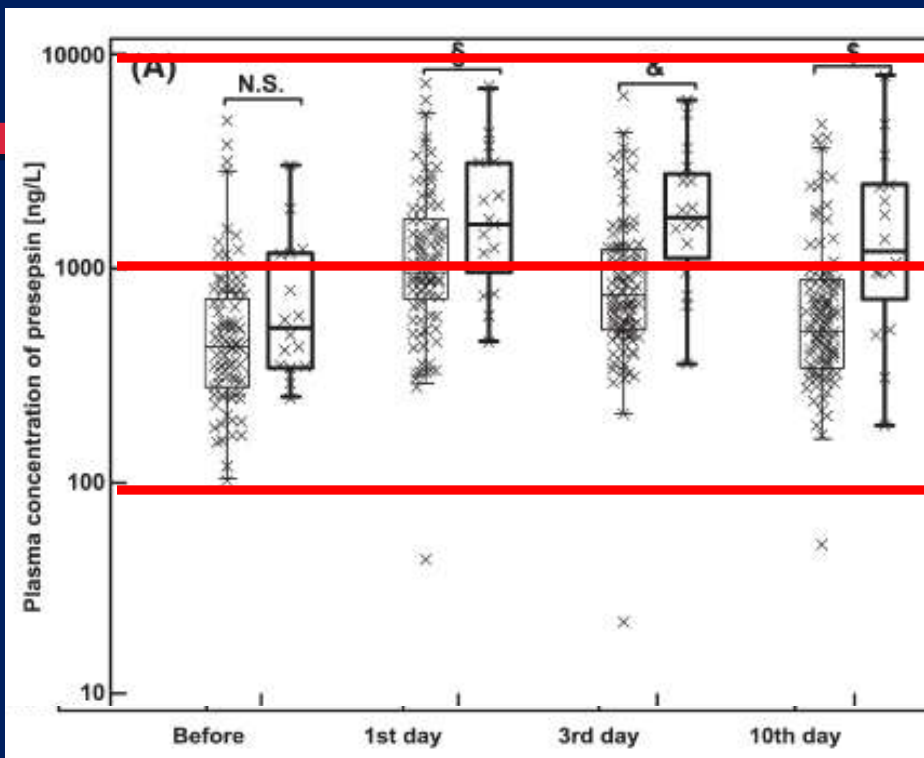
Literární údaje o presepsinu
(logaritmická stupnice)



Presepsin u 20 dobrovolníků
S1 – S20
Sedmitýdenní experiment

Literární údaje o presepsinu
(logaritmická stupnice)

Referenční hodnoty pravděpodobně nižší!



Presepsin u pacientů po
transplantaci srdce

Literární údaje o presepsinu
(logaritmická stupnice)

Negativní prediktivní hodnota! Překrvy! Jiné cut-off hodnoty!

Závěrečné hodnocení biomarkerů biochemikem

Biomarkery SIRS a sepse

	CRP	PCT	PSEP	IL-6
POCT	možné	ne	jediné	ne
Metrologie	ano	ne	ano	ne
Dosažitelná kvalita	ano	ano	ano	ano
Diagnostika infekce	+/-	ano	ano	+/-
Diagnostika sepse	ne	ano	ano	ne
Sepse vs. SIRS	ne	ano?	ano?	ne

Biomarkery SIRS a sepse

	CRP	PCT	PSEP	IL-6
POCT	možné	ne	jediné	ne
Metrologie	ano	ne	ano	ne
Dosažitelná kvalita	ano	ano	ano	ano
Diagnostika infekce	+/-	ano	ano	+/-
Diagnostika sepse	ne	ano	ano	ne
Sepse vs. SIRS	ne	ano?	ano?	ne
ATG/imunosuprese	snížení	zvýšení!!!!	bez vlivu	snížení!!
Vliv VAD/RRT	ano	ano	ano	?
Vliv AKI	ano	(ano)	ano!!	?

Biomarkery SIRS a sepse

	CRP	PCT	PSEP	IL-6
POCT	možné	ne	jediné	ne
Metrologie	ano	ne	ano	ne
Dosažitelná kvalita	ano	ano	ano	ano
Diagnostika infekce	+/-	ano	ano	+/-
Diagnostika sepse	ne	ano	ano	ne
Sepse vs. SIRS	ne	ano?	ano?	ne
ATG/imunosuprese	snížení	zvýšení!!!!	bez vlivu	snížení!!
Vliv VAD/RRT	ano	ano	ano	?
Vliv AKI	ano	(ano)	ano!!	?
Časový faktor	pozdní	včasný	včasný	včasný!!

Závěr

Prolínání funkce biomarkerů SIRS a sepse nevyklučuje jejich použití v obou situacích

Základní strategií je

- porozumění patofyziologii
- znalost silných a slabých stránek v různých situacích
- použití více biomarkerů
- monitorování v čase

Co má biochemik udělat, aby to fungovalo?

- Komunikovat...
- Vědět, co po nás intenzivisté chtějí
- Vědět všechna „pro a proti“ biomarkerů
- Hledat nové možnosti
- Zjistit, zda jsou „zralé“ po klinickou praxi
- Důsledně kontrolovat kvalitu
- Používat známé principy
 - ▣ zdravý rozum
 - ▣ zpětná vazba

Děkuji za pozornost