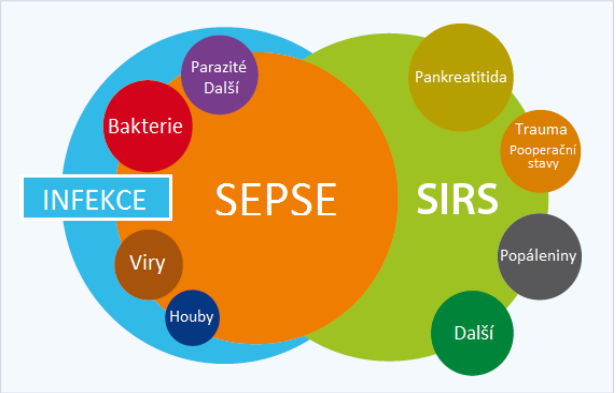
Medesa

PATHFAST™

MARKER SEPTICKÝCH STAVŮ
PATHFAST™ PRESEPSIN

- *Plná krev*
- *Rychlá prognóza*
- *Stratifikace rizik*
- *Monitoring pacientů*

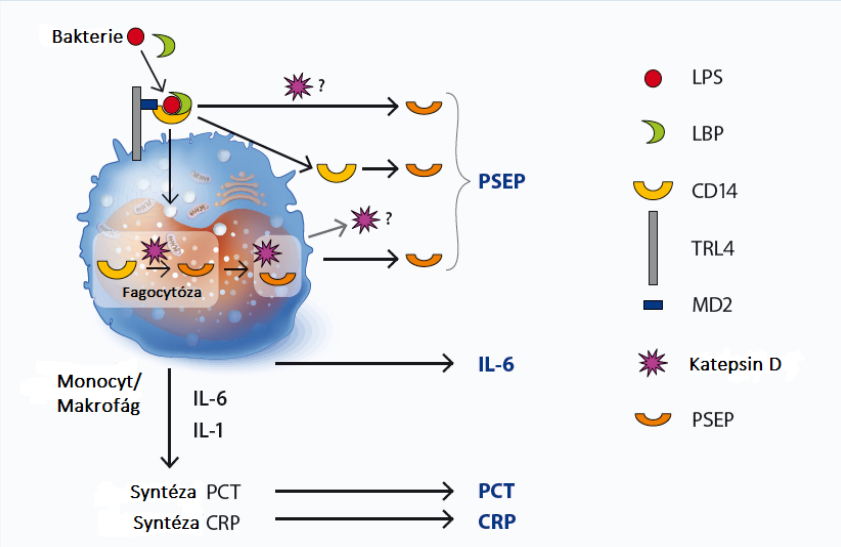
MITSUBISHI CHEMICAL EUROPE



Co je Pathfast PRESEPSIN?

Pathfast **PRESEPSIN** je chemiluminiscenční enzymatická imuno-analýza (**CLEIA**) pro stanovení koncentrace PRESEPSINU v krvi nebo plazmě. Tato analýza umožnuje **lepší diagnostiku sepse** a její prognózu díky rychlé a přesné stratifikaci rizik u postižených pacientů. Rychlost analýzy (15 minut) a vysoké prognostická hodnota již při příjmu pacientů činí Pathfast PRESEPSIN ideální volbou, jak pro **nemocniční laboratoře**, tak i pro oddělení **intenzivní péče, anesteziologicko-resuscitační a novorozenecká.** Díky schopnosti nejrychlejší možné diagnostiky a prognózy celé řady těžkých stavů je Pathfast PRESEPSIN **jedinečným nástrojem** pro monitorování septických pacientů a pro nastavení správné antibiotické léčby.

Obr. 1: Schéma vzniku Presepsinu



TLR: Toll-like-receptor; LPS: **Lipopolysacharidy**; LBP: LPS**vazebný** protein; MD-2: Molecular dynamic-2; PSEP: Presepsin.**Převzato:** *C. Chenevier-Gabeaux et al., 2015*

Sekrece PRESEPSINU (Obr.1)

sCD14-ST je 13 kDa fragment vzniklý odštěpením od glykoproteinu CD14, 55 kDa velkého membránového komplexu, který se vyskytuje na povrchu monocytů, makrofágů a dalších polymorfních neutrofilů. CD14 je receptorem pro lipopolysacharidové (LPS) komplexy a specifický LPS-vazebný protein. Umožňuje vazbu na peptidoglykany a další povrchové struktury přítomny na membránách jak Gram+, tak i Gram- bakterií. Po navázaní CD14 na LPS-LBP komplex dochází k aktivaci nitrobuněčné zánětlivé odpovědi přes Toll-like receptor 4(TLR4)/MD2-komplex , který spouští zánětlivou kaskádu v organismu, jako reakci na infekci způsobenou patogenním agens. Následná fagocytóza a aktivace plazmatických proteáz (lysozomální enzymy, Kathepsin D) vede ke štěpení CD14 a vzniku konkrétního malého 13 kDa fragmentu **sCD14-ST**, známého, jako PRESEPSIN.

Proč stanovovat Pathfast PRESEPSIN?

PRESEPSIN je spolehlivým, vysoce specifickým a citlivým biomarkerem sepse a cenným nástrojem pro diagnostiku těžkých stavů způsobených Gram-negativními a Gram-pozitivními bakteriemi, ale také plísněmi. Oproti ostatním biomarkerům PRESEPSIN vykazuje **nejrychlejší nárůst** a **nedochází** u něj k **nespecifickým výkyvům** koncentrace. Stanovení PRESEPSINU umožňuje přesnou stratifikaci rizik sepse a jeho koncentrace v krvi pacienta výborně koreluje s klinickými hodnotícími systémy jako APACHE II, GCS, MEDS a SOFA.

Hlavní vlastností PRESEPSINU, kterou převyšuje ostatní biomarkery je jeho **silná prognostická schopnost**, zvláště pak v kombinaci s klinickými hodnotícími systémy, jako například qSOFA. Časový vývoj hladiny PRESEPSNU je vhodné použít pro monitorování pacientů v těžkých stavech. Pokles PRESEPSINU demonstruje odpověď pacienta na vhodnou terapii a předpovídá příznivý výsledek léčby. PRESEPSIN je také výborným nástrojem pro diagnostiku **novorozenecké sepse** (při vyšším cut-off limitu). U pacientů podstupujících **srdeční operace** je **předoperační** hladina PRESEPSINU silným nástrojem pro predikci pooperační mortality těchto pacientů.

Medesa

Časný marker sepse

Molekula PRESEPSINU je charakteristická velmi **rychlou kinetikou**: Čas aktivace jsou **pouhé 2 hodiny** od propuknutí bakteriální, nebo plísňové infekce s vrcholem koncentrace nastávajícím po **pouhých 3 hodinách**. Právě tato charakteristika činí PRESEPSIN **nejrychlejším** biomarkerem sepse v porovnání s PCT a CRP, u kterých dochází k aktivaci až po 6-12, respektive 12-24 hodinách. Poločas rozpadu PRESEPSINU je **pouze 4-5 hodin**. Oproti tomu PCT se začíná rozpadat až po 12-24 hodinách. Právě velmi rychlý metabolismus PRESEPSINU umožňuje **včasné zahájení** odpovídající péče pro pacienty v septickém stavu.

Byly změřeny hladiny PRESEPSINU (oranžový) a dalších markerů sepse a jejich vývoj byl sledován v čase u hospitalizovaných pacientů s těžkými popáleninami. Je známo, že hladina PRESEPSINU **není falešně ovlivněna** probíhajícím traumatem. V grafu je znatelný nárůst hladiny PRESEPSINU během druhého dne od hospitalizace. Tento nárůst odpovídá právě propukající bakteriální infekci, která byla později potvrzena krevními testy 5. den od hospitalizace. Účinek vhodně zvolené antibiotické terapie je na grafu patrný od 13. dne., kdy dochází k poklesu PRESEPSINU (Obr. 2)

Navíc, když byli později pacienti rozděleni do dvou skupin podle potvrzené přítomnosti bakteriální infekce a u obou těchto skupin byly následně vypočteny ROC-křivky pro porovnání všech měřených biomarkerů, byl to právě PRESEPSIN, který dosáhl zdaleka **nejvyšších hodnot** oproti CRP, PCT a IL-6.

PRESEPSIN jako marker pooperačních infekcí

Následkem větších operačních zákroků je běžné, že hladiny septických markerů prudce vzrostou, jako reakce na zákrok, bez ohledu na přítomnost infekčních agens, čímž mohou komplikovat následnou terapii. V současné Novelliho studii **prokázal PRESEPSIN 100% sensitivitu pro přítomnost pooperačních infekcí,** potvrzenou u souboru 70 pacientů zotavujících se z břišních operací a z transplantací (obr. 2A)

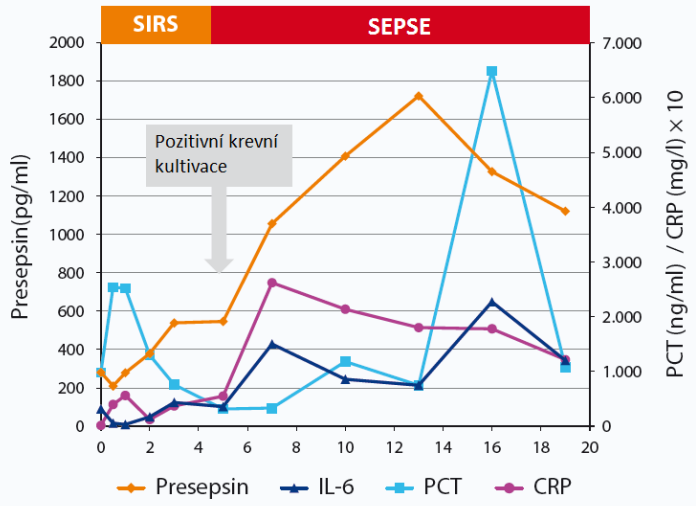
PRESEPSIN u dětí a novorozenců

Včasná diagnóza sepse u novorozenců a děti je kvůli přirozeně zvýšeným hladinám krevních markerů oproti dospělým pacientům **obtížná.**

Jako biomarker pro včasné odhalení sepse u novorozenců, **CRP nestačí**. PRESEPSIN **prokázal výborné schopnosti rozlišit mezi bakteriální infekcí a SIRS u dětí, kdy k výraznému zvýšení koncentrace dochází i přes jeho vyšší bazální hladinu.**

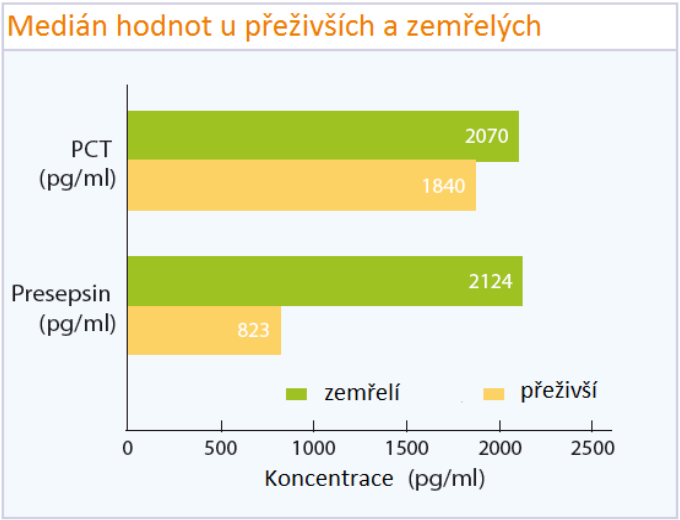
Také oproti PCT a CRP vykázal PRESEPSIN nárůst v krvi mladých septických pacientů o **několik hodin dříve**, zatímco jeho hladina zůstávala výrazně **nižší u pacientů bez infekce** (obr. 2B).

Obr. 2 Vývoj hladin markerů sepse u pacientů s popáleninami

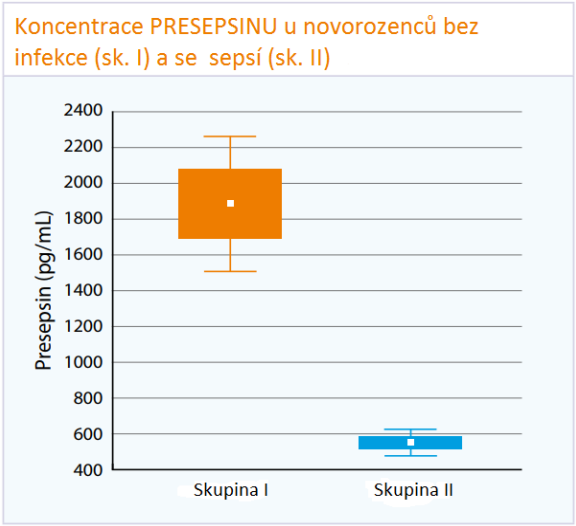


Převzato od *T. Shozushima et al., 2011*

Obr. 2A



Obr. 2B



Kwiatkowska-Gruca M et al, 2013(41)

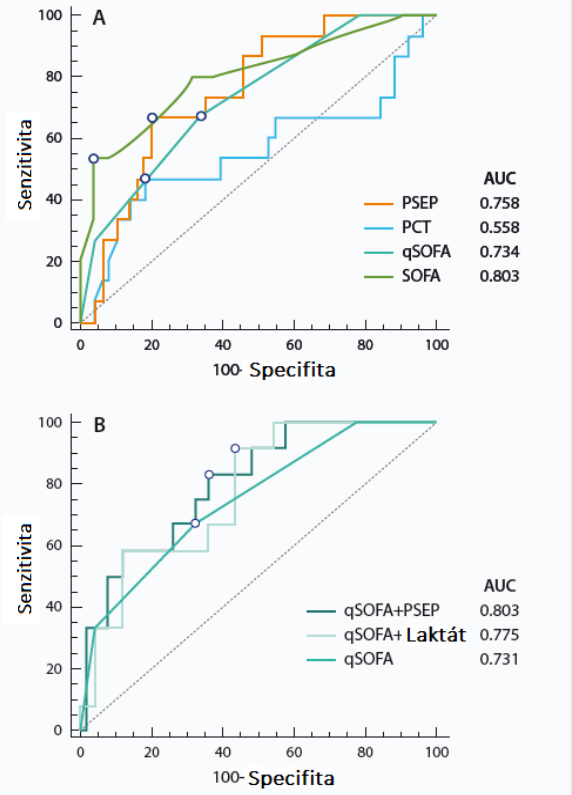
Přesnost diagnostiky: senzitivita a specifita

Diagnostická věrohodnost a přesnost PRESEPSINU byla hodnocena v celé řadě klinických studií. Srovnání PRESEPSINU s různými klinickými hodnotícími systémy a odpovídajícími biomarkery odhalilo **nezastupitelnou** roli PRESEPSINU při diagnostice septických stavů.

Zlepšená 30denní predikce úmrtnosti (Obr. 3)

PRESEPSIN prokázal **nejlepší schopnosti předpovídat** rizika sepse a 30denní mortalitu již při přijetí pacientů, v porovnání s PCT, APACHE II, GCS, MEDS a SOFA.

Obr. 4A: ROC-křivky 30-denní mortality při přijetí pro PRESEPSIN, PCT, SOFA a qSOFA
Obr. 4B: ROC-křivky 30-denní mortality při přijetí pro PRESEPSIN a Laktát kombinovaný s qSOFA

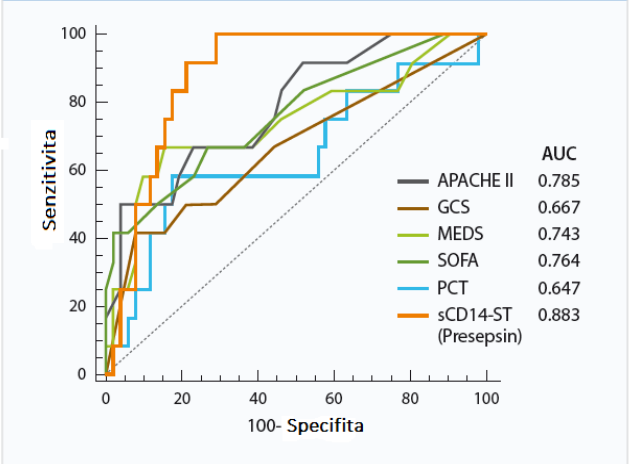


Spanuth et al., 2017

PRESEPSIN a Prokalcitonin: predikce mortality (Obr. 5)

Hladiny PRESEPSINU u přeživších pacientů byly výrazně odlišné ,nežli u těch, kteří zemřeli během hospitalizace na JIP. Zatímco hladiny PCT klesali rapidně jak u skupiny přeživších, tak i u skupiny zemřelých, tak poute hladiny PRESEPSINU u těchto dvou skupin pacientů byly už během prvních 24 hodin po přijetí zcela jiné. Na rozdíl od skupiny přeživších, kde hladina klesala, tak u skupiny pacientů, kteří zemřeli, zůstávaly konstantě mnohonásobně vyšší. Hladiny PCT rapidně klesaly od 1. do 7. dne u skupiny zemřelých i přeživších. Na základě těchto zjištění PRESEPSIN jasně **prokázal lepší schopnosti** oproti PCT, jako prognostický marker mortality septických pacientů hospitalizovaných na JIP. Supina pacientů, u které hladina PRESEPSINU klesala po celou dobu hospitalizace, obdržela , na rozdíl od té, u které PRSESPSIN rostl, správnou, empiricky zvolenou antibiotickou terapii během hospitalizace.

Obr. 3: Srovnání ROC-křivek 30-denní mortality při přijetí pro PRESEPSIN, PCT a klinická skóre

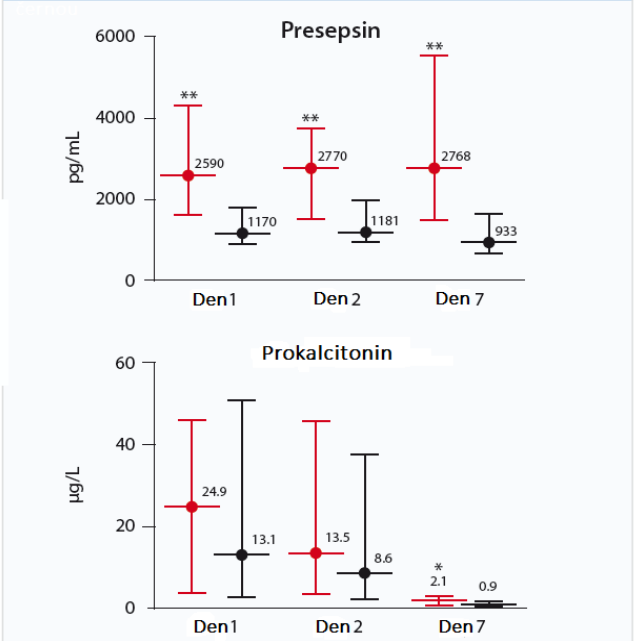


Spanuth et al., 2011

Podpora a doplnění klinických skórovacích systémů (Obr. 4A + B)

Quick-SOFA (qSOFA), jakožto rychlá a efektivní, hodnotící klinická metoda byla definována v roce 2016 na mezinárodním sjezdu pro sepsi. Tato metoda nevyžaduje laboratorní testování a může být přímo aplikována na přijímaného pacienta s podezřením na sepsi. Pro zhodnocení stavu a **rizik sepse a septického šoku prokázal PRESEPSIN** lepší schopnosti nežli jiné klinické hodnotící systémy a ostatní biomarkery. Navíc spojení PRESEPSINU s qSOFA dokázalo zlepšit přesnost diagnostiky sepse. Samotný PRESEPSIN také vykázal **vyšší prediktivní schopnosti** nežli laktát a prokalcitonin.

Obr. 5: Časový vývoj koncentrace PRESEPSINU a PCT v plazmě u pacientů hospotalizovaných na JIP.
Zemřelí pacienti jsou znázorněni červenou barvou, přeživší černou



Masson et al., 2014

Medesa

Negativní prediktivní hodnota a cut-off (Obr. 6)

Významným diagnostickým faktorem je **vysoka negativní prediktivní hodnota** PRESEPSINU (NPV). U zdravých jedinců bez rozvinuté bakteriální infekce je hladina PRESEPSINU nižší než 200 pq/ml. Například cut-off 1622 pg/ml umožňuje vyloučit 30denní mortalitu s 98,5 % NPV. Koncentrace PRESEPSINU umožňuje již při přijetí pacientů **určit míru a rizika** sepse, a může být užitečná pro **diferenciální diagnózu** pro pacienty se symptomy SIRS. Na základě klinických studií a testování byly stanoveny hladiny PRESEPSINU pro určení stupně závažnosti bakteriální infekce (SIRS, sepse, těžká sepse a septický šok). Tyto hodnoty jsou shrnuty v tabulce na Obr. 6.

Obr. 6: Hodnoty PRESEPSINU pro brzkou stratifikaci rizik u septických pacientů

Presepsin (pg/ml)	Diagnóza
< 200	Vyloučení sepse
< 300	Systémová infekce nepravděpodobná
< 500	Systémová infekce (sepse) možná
< 1000	Významné riziko progrese systémové infekce (těžká sepse), zvyšující se riziko nepříznivé prognózy
≥ 1000	Vysoké riziko progrese systémové infekce (těžká sepse/septický šok), vysoké riziko 30denní mortality odpovídající SOFA skóre ≥ 8

Převzato : *Carpio et al., 2015 and C. Chenevier-Gabeaux et al., 2015*

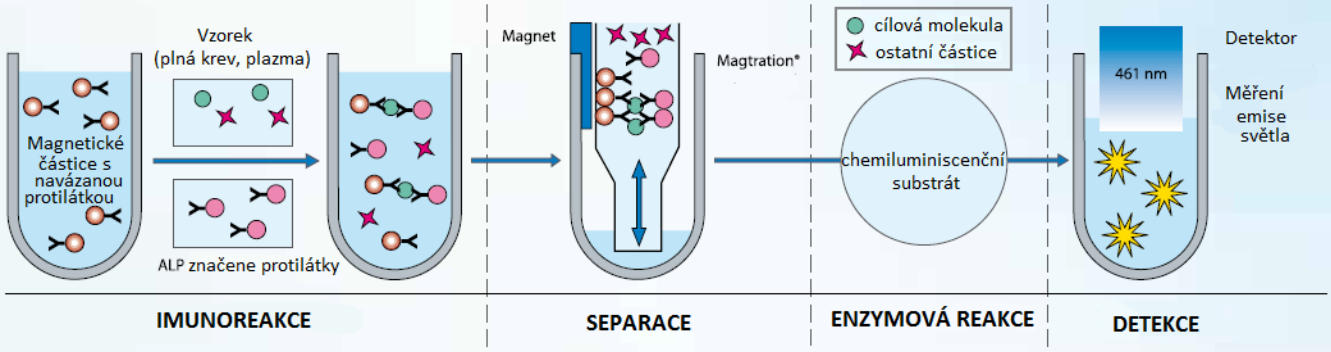
Zhodnocení rizik

Hladina PRESEPSINU **významně koreluje** se vzrůstající mírou bakteriální infekce, když tato koncentrace roste proporčně. Navíc, klinické studie odhalily **maximální korelaci** se SOFA hodnotícím klinickým systémem, což je nejpoužívanější systém pro zhodnocení míry orgánového selhání. Vyšší hodnota PRESEPSINU při příjmu pacientů souvisí s vyšší pravděpodobností nového selhání orgánů a hemodynamické nestability během následujících 24 hodin.

Z tohoto tedy vyplývá, že hladina PRESEPSINU roste spolu s klinickým skóre SOFA, počtem selhávajících orgánů a četností nových selhávání dýchacího, koagulačního, jaterního a ledvinového systému. Právě proto je **PRESEPSIN vhodným časným markerem** pro predikci mortality a stratifikaci rizik u septických pacientů. Změny v hladině PRESEPSINU během hospitalizace pacientů poukazují na **správnou**, či naopak **nezabírající** antibiotickou léčbu bakteriální infekce a sepse.

Medesa

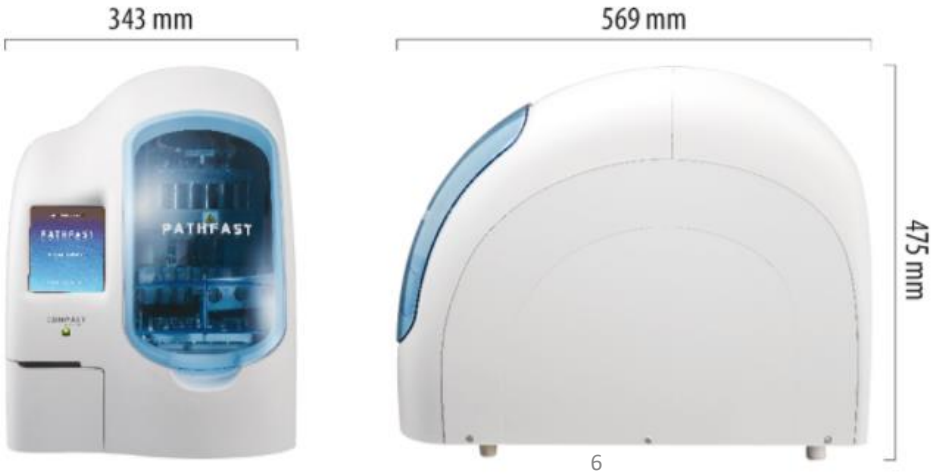
PATHFAST™ Princip metody



PATHFAST Specifikace

Typ	Stolní imunoanalyzátor
Posesivita	Až 6 vzorků nebo parametrů na jedno jedno měření
Doba měření	15 min na 6 testů
Vzorky	Plná krev, Sérum, Plazma
Princip měření	CLEIA a Magtration® technologie.
Reakční teplota	37 °C
Objem vzorku	100 µl
Úložiště dat	Pacient: 1000, QC : 1800, CAL : 300
Přenos dat	ASTM standard
Váha	28 kg
El. Požadavky	100 - 240 V AC (50/60 Hz)
Spotřeba energie	360 VA
Monitor/klávesnice	LCD dotykový
Tiskárna	Vestavěná
PC	Vestavěný
Rozhraní	RS-232C
Kalibrace	Tovární kalibrace, 2-bodová kalibrace každé 4 týdny
24-h provoz (stand-by)	Doporučeno

PATHFAST rozměry



Produkty PATHFAST	Číslo položky	Balení
Přístroj		
Pathfast Imunoanalyzátor	1114-0000	1 x 1
Spotřební materiál a příslušenství		
Pathfast pipetovací špičky	1114-1000	5 x 42 kusů
Pathfast odpadní box	1114-1001	10 kusů
Reakční kity pro diagnostiku kritických stavů		
PATHFAST™ cTnI	1110-2000	60 testů
PATHFAST™ Myoglobin	1110-2001	60 testů
PATHFAST™ CK-MB	1110-2002	60 testů
PATHFAST™ D-Dimer	1110-2003	60 testů
PATHFAST™ NTproBNP	1110-2004	60 testů
PATHFAST™ hsCRP	1110-2005	60 testů
PATHFAST™ HCG	1110-2009	60 testů
PATHFAST™ HCG kontrolní set	1110-2010	4 x 1 ml
Reakční kity pro diagnostiku sepse		
PATHFAST™ Presepsin	1110-4000	60 testů
PATHFAST™ Presepsin kontrolní set	1110-4001	4 x 1 ml

Na Vyšehradě 1092
572 01 Polička
IČ: 64254577
DIČ: CZ64254577

Daniel Novák Produktový manažer
e-mail: daniel.novak@medesa.cz
tel. +420 732 638 189

Jana Jagošová Aplikační specialistka
e-mail: jagosova.jana@medesa.cz
tel. +420 725 382 497