

Je to sepe, nebo není? A je presepsin tou správnou odpovědí? – editorial

Martin Matějovič

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Komentář k | Editorial on

Jabor A, Kubíček Z, Labanczová M et al. Presepsin: co je nutné vědět pro korektní interpretaci. *Vnitř lék* 2019; 65(7–8): 490–496.

Káňová M, Dobiáš R, Lísková K et al. Presepsin v diagnostice sepse. *Vnitř lék* 2019; 65(7–8): 497–505.

Infekční nemoci jsou celosvětově hlavní příčinou morbidit a mortality. U populace pacientů starších 65 let jsou infekce častějším důvodem hospitalizace než srdeční selhání a infarkt myokardu dohromady [1]. Sepse je hlavní příčinou smrti na infekční choroby. Každoročně postihne na světě 30 miliónů pacientů, z nichž 25–30 % zemře [2]. Zásadním faktorem, který významně rozhoduje o celkovém výsledku, je včasnost jejího rozpoznání a bezodkladné zahájení odpovídající léčby. Stanovení správné diagnózy u mladého pacienta s horečnatým stavem, alterací vědomí a výsevem petechií obvykle nečiní potíže. Bohužel, u řady pacientů s mnohočetnými komorbiditami a souběžně probíhajícím jiným onemocněním není rozpoznání sepse zdaleka tak přímočaré. Více než 30 % pacientů se před rozvojem septického šoku prezentuje zcela vágními, nespecifickými symptomy, zejména extrémní svalovou slabostí, malátností, zmateností či spavostí [3]. Jeden z 8 septických pacientů přijímaných na jednotku intenzivní péče nemá projevy systémové zánětové odpovědi [4]. Naopak, 1 z 5 pacientů na urgentním příjmu, u kterého je klinické podezření na sepsi, sepsi se skutečností nemá [5]. Rozlišení mezi skutečnou infekcí a sterilní systémovou zánětovou odpovědí je častou výzvou pro klinické lékaře urgentních příjmů, standardních oddělení a jednotek intenzivní péče.

Není proto překvapením, že se současný výzkum usilovně snaží objevit biomarker, který by dokázal s vysokou mírou spolehlivosti potvrdit nebo vyloučit diagnózu sepse, odlišit sterilní zánětovou odpověď od infekční, určit nezbytnou délku antimikrobiální léčby či dokonce předpovědět průběh a celkový klinický výsledek. Za posledních 10 let bylo popsáno téměř 180 různých molekul, které byly navrženy jako specifické biomarkery sepse. Jen necelých 20 % z nich dospělo do fáze klinického testování a jen výjimečně se dostaly do rutinního klinického používání. Jedním z takových, do kterého jsou vkládány naděje a kterému jsou v tomto vydání *Vnitřního lékařství* věnovány dva články [6,7], je presepsin. Presepsin, solubilní fragment CD14 (sCD14 – Cluster of Differentiation), je součást membránového glykoproteinu na monocytech a makrofázích. Ten funguje jako recep-

tor pro endotoxin a endotoxin vázající proteiny. Obecně je považován za proinflatorní molekulu, která slouží k rozpoznání patogenů a spouštění cytokinové a chemokinové odpovědi. Přesná biologická úloha však není dosud spolehlivě objasněna. Přehledný článek autorů Káňové et al čtenářům detailně přibližuje fyziologii presepsinu, diskutuje jeho diagnostický a prognostický význam, hodnotí jeho přínos ve srovnání s konvenčními biomarkery sepse (C-reaktivní protein – CRP, prokalcitonin – PCT) a neopomíjí ani jeho limitace, především u pacientů s poruchou funkce ledvin či u imunodeficientních stavů [6]. Rychlý nástup hladin presepsinu (1–3 hod od rozvoje infekce), menší ovlivnění jeho koncentrací v pooperačních stavech nebo u rozsáhlejšího tkáňového traumatu a rychlé (do 15 min) stanovení jeho koncentrace v krvi u lůžka nemocného jsou hlavními argumenty, o které autoři článku opírají své doporučení pro jeho rutinní klinické využití, včetně návrhu na kombinované použití společně s ostatními dostupnými biomarkery. Původní vědecký článek Jabora et al předkládá výsledky vyhodnocení přesnosti stanovení presepsinu, ověření jeho biologické variability u zdravých dobrovolníků a posouzení cut-off hodnot [7]. Autoři uzavírají, že analytická spolehlivost stanovení presepsinu jediným na trhu dostupným systémem je adekvátní pro klinické použití, ale varují před používáním univerzálních cut-off hodnot, podobně jako u jiných dostupných biomarkerů (CRP, PCT, IL6).

Pojďme se společně kriticky zamyslet nad obecnou otázkou hledání univerzálního biomarkeru sepse. Zde je v první řadě nutné si připomenout, že sepe vznikla jako koncept, jakýsi umělý konstrukt pro život ohrožující stav vyvolaný odpovědí hostitele na závažnou infekci. Pod jeden pojem tak v klinické praxi zahrnujeme biologicky extrémně heterogenní interakci mezi mnoha různými predátory (patogenem), kořistí (pacientem) a zásahy lékaře. Predátoři, tj. původci infekcí, se značně liší svou schopností a mechanismy, jak aktivovat imunitní systém. Kořistí, tj. pacientem, může být dosud zcela zdravý, mladý člověk nebo naopak senior s mnoha různě závažnými komorbiditami. Naše léčebné intervence (operační trauma,

léky, imunosuprese, onkologická léčba apod) samy o sobě významně ovlivňují reakci hostitele na infekci. Míra i charakter hostitelské odpovědi, a tím i biomarkerů, jsou tak ovlivněny mnoha faktory. Dalším problémem při hledání univerzálního biomarkeru sepse je skutečnost, že neexistuje žádný pomyslň, patofyziologicky měřitelný bod zlomu, který by obrannou a reparativní odpověď organismu na infekci měnil na nekontrolovatelný, sebezničující proces, označovaný jako seps. Seps není fenoménem „vše nebo nic“. To samé proto platí i pro biomarkery, včetně presepsinu. Vysoké hodnoty biomarkerů mají jistě svou informační váhu a mohou být důležitým, často jediným varovným signálem, že pacient je více nemocný, než na první dojem klinicky vypadá. Platí však i opačný stav, při kterém má pacient v septickém šoku pouze mírně zvýšené hodnoty konvenčních biomarkerů. Je třeba mít stále na mysli, že na jednu stejnou diagnózu (v tomto případě infekce) může připadat široké rozmezí hodnot biomarkerů. Konečně odpověď organismu na jakýkoliv devastující inzult (infekční i neinfekční povahy) je nespecifická, zahrnující stovky společných mediátorů a dílčích molekul. U všech dostupných biomarkerů tak platí, že jedna hodnota může znamenat mnoho možných diagnóz. A zdá se, že ani presepsin nebude v tomto ohledu výjimečný. Recentní práce u pacientů po srdeční zástavě je názorným příkladem, že k jeho zvýšení nedochází pouze u čistě infekčních příčin imunitní odpovědi [8]. Diagnostická interpretace presepsinu (hodnoty nízké/vysoké, trend rostoucí/klesající) tak vyžaduje stejnou obezřetnost, jako je tomu u CRP i PCT. Zatím metodologicky nejkvalitnější analýza srovnávající diagnostickou přesnost PCT a presepsinu superioritu presepsinu v diagnostice infekce a sepse u kriticky nemocných neprokázala [9].

Z kontextu výše uvedené diskuse plyne, že hledání univerzálního biomarkeru sepse je zřejmě slepá cesta. Naštěstí vstupujeme do období, v němž pomalu opouštíme „geocentrický“ model sepse 80.–90. let minulého století, který přinesl téměř 30 let nereprodukovatelných randomizovaných kontrolovaných studií. Kombinace umělé inteligence (big data analýzy) a pokročilých omických metod nám pomalu poodhaluje cestu vpřed a ukazuje na existenci řady odlišných, ale biologických homogenních endotypů, které charakterizují reakci organismu na infekci [10,11]. Je tak pravděpodobné, že se v blízkém budoucnu posuneme od konceptu nespecifické syndromologie (např. sepse, ARDS) k mnohem přesnějším subtypům endogenní (imunitní, metabolické, hormonální) odpovědi na infekci/trauma, pro které budeme mít mnohem specifičtější biomarkery a snad i léčebné intervence, podobně jako tomu již je dnes u některých onkologických diagnóz.

V současné klinické praxi stále platí 3 základní otázky při rutinním vyhodnocení a managementu pacienta s podezřením na infekci [12]:

- má pacient infekci? (klinické projevy infekce?, předpokládaný zdroj?, laboratorní ukazatele?, mikrobiologické výsledky?)

- je infekce závažná? (aktivní posouzení akutní orgánové dysfunkce a dalších varovných známek)
- odpovídá pacient adekvátně na zavedenou léčbu?

Všechny dostupné biomarkery jsou užitečnými, ale vždy jen pomocnými vodítky při hledání odpovědi na položené otázky. Jakkoliv je presepsin zajímavým biomarkerem infekce a ukazatelem závažnosti stavu, i on má zřejmě svých padesát odstínů šedi. Rigorózní vyhodnocení jeho skutečného přínosu by mělo předcházet implementaci do denní klinické praxe. Tak daleko ale zatím nejsme.

Literatura

1. Goto T, Yoshida K, Tsugawa Y et al. Infectious Disease-Related Emergency Department Visits of Elderly Adults in the United States, 2011–2012. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(1): 31–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13836>>.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3): 259–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>>.
3. Filbin MR, Lynch J, Gillingham TD et al. Presenting Symptoms Independently Predict Mortality in Septic Shock: Importance of a Previously Unmeasured Confounder. *Crit Care Med* 2018; 46(10): 1592–1599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003260>>.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1629–1638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA1415236>>.
5. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR et al. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 2010; 50(6): 814–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/650580>>.
6. Káňová M, Dobiáš R, Lísková K et al. Presepsin v diagnostice sepse. *Vnitřní lék* 2019; 65(7–8): 497–505.
7. Jabor A, Kubiček Z, Labanczová M et al. Presepsin: co je nutné vědět pro korektní interpretaci. *Vnitřní lék* 2019; 65(7–8): 490–496.
8. Qi Z, Zhang Q, Liu B et al. Presepsin As a Biomarker for Evaluating Prognosis and Early Innate Immune Response of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients After Return of Spontaneous Circulation. *Crit Care Med* 2019; 47(7): e538–e546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003764>>.
9. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2019; 7: 22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40560-019-0374-4>>.
10. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH et al. MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5(10): 816–826. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30294-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30294-1)>.
11. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA* 2019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.5791>>.
12. Horák J, Harazim M, Karvunidis T et al. Sepsis – jak ji poznat, na co se zaměřit aneb zpět k základům ve světle nové definice. *Vnitřní lék* 2016; 62(7–8): 568–574.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

✉ matejovic@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 10. 6. 2019