

# РОЛЯ НА ПРОКАЛЦИТОНИН В ДИАГНОСТИКАТА И ПРОГНОЗАТА НА ПНЕВМОНИЯ ПРИДОБИТА В ОБЩЕСТВОТО

Д. Митева<sup>1</sup>, Й. Радков<sup>1</sup>, Л. Иванова<sup>2</sup>, Т. Червенков<sup>3</sup>, В. Костадинова<sup>1</sup>

УНС по белодробни болести и алергология,

Медицински университет - Варна<sup>1</sup>

УНС по микробиология и вирусология,

Медицински университет - Варна<sup>2</sup>

УНС по медицинска генетика,

Медицински университет - Варна<sup>3</sup>

## Резюме

**Въведение:** Прокалцитонин (PCT) е иновативен маркер, използван в диагностиката, определяне на прогнозата и ръководене на лечението при пневмония придобита в обществото (ППО).

**Цел:** Да се установи ролята на PCT в диагностиката и прогнозата при пациенти с ППО.

**Материал и методи:** Проспективно са изследвани 160 пациента с ППО, хоспитализирани в УМБАЛ "Св. Марина" – Варна през 2014–2015. PCT е определен по стандартна ELISA методика в деня на хоспитализацията, а при 80 пациента – и на 4-и-5-и ден от лечението.

**Резултати:** Пациентите са на средна възраст  $55.5 \pm 18.3$  години; 65.6% – мъже. Средната стойност на PCT е  $1.16 \pm 1.43$  ng/ml. Тя е сигнификантно по-висока при доказан бактериален причинител в сравнение с пневмония от атипични вътреклетъчни микроорганизми ( $1.35 \pm 1.54$  ng/ml срещу  $0.36 \pm 0.63$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). Вътреболничната смъртност е 6.3%. Средната изходна стойност на PCT е сигнификантно по-висока при починалите в сравнение с преживелите пациенти ( $3.03 \pm 2.37$  ng/ml срещу  $1.04 \pm 1.26$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). Пациентите са разделени в четири групи според нивото на PCT, като в групите с PCT  $< 0.5$  ng/ml няма починали пациенти, докато в групата с най-висок PCT  $\geq 2$  ng/ml смъртността достига 21.4%. PCT  $\geq 2$  ng/ml е показател за повишена смъртност, OR – 8.73 (2.27–33.45,  $p < 0.01$ ). Средната контролна стойност на 4-ия – 5-ия ден е  $0.76 \pm 0.31$  ng/ml. При наличие на усложнения тя е сигнификантно по-висока в сравнение с неусложнено протичане ( $0.81 \pm 0.31$  ng/ml срещу  $0.66 \pm 0.28$  ng/ml,  $p < 0.05$ ).

**Заклучение:** PCT е добър предиктор за разграничаване на бактериални пневмонии от такива с атипичен причинител. Изходно високата стойност е добър предиктор на вътреболнична смъртност. Задържането му повишен при контролно измерване има добра предиктивна стойност за развитие на усложнения.

**Ключови думи:** ППО, прокалцитонин, тежест и прогноза

# ROLE OF PROCALCITONIN IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

D. Miteva<sup>1</sup>, Y. Radkov<sup>1</sup>, L. Ivanova<sup>2</sup>, T. Chervenkov<sup>3</sup>, V. Kostadinova<sup>1</sup>

Department of Pulmonology and Allergology  
Medical University – Varna<sup>1</sup>

Department of Microbiology and Virology  
Medical University – Varna<sup>2</sup>

Department of Medical Genetics  
Medical University – Varna<sup>3</sup>

## Abstract

**Introduction:** Procalcitonin (PCT) is an innovative marker used in the diagnosis, determining prognosis and guiding treatment in community-acquired pneumonia (CAP).

**Aim:** To evaluate the role of procalcitonin in the diagnosis and prognosis in patients with CAP.

**Materials and Methods:** 160 patients hospitalized with CAP in UMHAT "St. Marina", Varna in 2014-2015 were prospectively studied. PCT was measured by the ELISA method on admission and in 80 patients – on the 4th-5th day of the treatment.

**Results:** Patients were on mean age  $55.5 \pm 18.3$  years; 65.6% – male. The mean PCT was  $1.16 \pm 1.43$  ng/ml. It was significantly higher in pneumonia with proven bacterial agent compared to CAP caused by atypical intracellular microorganisms ( $1.35 \pm 1.54$  ng/ml v/s  $0.36 \pm 0.63$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). The in-hospital mortality was 6.3%. The mean initial PCT was significantly higher in non-survivors compared to survivors ( $3.03 \pm 2.37$  ng/ml v/s  $1.04 \pm 1.26$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). Patients were divided into four groups according to the level of PCT. In the groups with PCT  $< 0.5$  ng/ml there were no deceased patients, while in the group with the highest PCT  $\geq 2$  ng/ml the mortality reached 21.4%. PCT  $\geq 2$  ng/ml was a marker of increased mortality, OR 8.73 (2.27-33.45,  $p < 0.01$ ). The mean control value on the 4th-5th day was  $0.76 \pm 0.31$  ng/ml. It was significantly higher in CAP with complications than this in uncomplicated disease ( $0.81 \pm 0.31$  ng/ml v/s  $0.66 \pm 0.28$  ng/ml,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** PCT is a good predictor for distinguishing between bacterial and atypical pneumonia. The high initial value is a good predictor for in-hospital mortality. The retention of elevated control level has a good predictive value for development of complications.

**Keywords:** Community-acquired pneumonia, procalcitonin, severity and prognosis

## Въведение

Различни биомаркери се използват в диагностиката, определяне на прогнозата и ръководене на антибиотичното лечение при пневмония придобита в обществото (ППО). Понятието „биомаркер“ се дефинира като характеристика, която може обективно да се измери и оцени като индикатор на нормални биологични процеси, патологични процеси или фармакологичен отговор на терапевтична интервенция (3). Идеалният биомаркер трябва да позволява ранна диагноза, да дава информация за тежестта и прогнозата на заболяването, да подпомага вземането на клинични решения, да бъде евтин, и бързо и лесно изследващ се. Някои от биомаркерите в диагностиката на пневмонията се използват отдавна рутинно в клиничната практика – СУЕ, левкоцитен брой и др. Напоследък рутинно се използва и С-реактивен протеин (CRP). Други биомаркери като прокалцитонин (PCT) се използват по-широко за диагностиката на сепсис и ролята им в диагностиката на ППО се проучва през последните години. Прокалцитонин е прекурсор на активния хормон калцитонин. Спада към CALC-1 генната фамилия. Открит е през 1975 от Моуа, а през 1993 Assicot et al. установяват, че PCT повишава серумните си нива при бактериални инфекции. Състои се от 116 аминокиселини и се синтезира от С-клетките на щитовидната жлеза. Тези клетки синтезират калцитонин от прокалцитонин, който се складира в цитоплазмените гранули. При здрави индивиди PCT циркулира в плазмата в много малки количества – под 0.05 ng/ml (17). Синтезата на PCT в хода на бактериална инфекция се осъществява по друг механизъм. Като цитокин той се произвежда от невроендокринните клетки на белия дроб и червата, както и от редица паренхимни клетки – от черния дроб, бъбреците, моноцити, но не и левкоцити (10). При бактериална инвазия елементи на клетъчната стена на бактериите, както и техни ендо- и екзотоксини действат като мощен стимул за увеличаване на производството му. Важни стимули за покачване на нивата му са също цитокините TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 (11). Нивото му се покачва още на 2-ия час след бактериална инфекция, което го прави по-ранен маркер от CRP, достига пикова концентрация след 12 часа и има полуживот 24 часа (13). Интерферон гама, който се произвежда в отговор на вирусни инфекции, блокира синтезата на PCT, поради което нивата му не се покачват при вирусна инфекция. Ето защо той е надежден маркер за етиологично разграничаване между вирусни и бактериални инфекции. Така той може да предотврати ненужното предписване на антибиотици и да ограничи антибиотичната свръхупотреба. При локализиранни инфекции нивата му могат да останат нормални или само леко да се повишат, като напр. при капсулиран абсцес. Нивата му са особено повишени при бактериален сепсис. Освен при сепсис, нивата му се

## Introduction

Different biomarkers are used in the diagnosis determining the prognosis and guiding the antibiotic treatment in CAP. The term "biomarker" is defined as a characteristic that can be objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathological processes, or pharmacological response to a therapeutic intervention (3). The ideal biomarker should permit early diagnosis, provide information on the severity and prognosis of disease, support clinical decisions, and be cheap and quickly and easily investigated. Some of the biomarkers in the diagnosis of pneumonia have been used for a long time in the clinical routine practice – ESR, WBC count and others. C-reactive protein (CRP) is recently routinely used too. Other biomarkers such as procalcitonin (PCT) are used more widely for the diagnosis of sepsis and their role in the diagnosis of CAP is studied in recent years. Procalcitonin is a precursor of the active hormone calcitonin. It belongs to CALC-1 gene family. It was discovered in 1975 by Moya, and in 1993 Assicot et al. found out that PCT increases its serum levels in bacterial infections. It consists of 116 amino acids and is synthesized from the C-cells of the thyroid gland. These cells synthesize calcitonin from procalcitonin, which is stored in cytoplasmic granules. In healthy individuals PCT circulates in the plasma in very small quantity – under 0.05 ng/ml (17). The synthesis of the PCT in the course of a bacterial infection is achieved by a different mechanism. As a cytokine it is produced by the neuroendocrine cells of the lung and intestine, as well as a number of parenchymal cells such as liver, kidney, monocytes, but not leucocytes (10). In bacterial invasion elements of the cell wall of bacteria and their endo- and exotoxins act as a powerful trigger to increase its production. Important factors for increasing its levels are also cytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 (11). Its level rises 2 hours after bacterial infection, which makes it an earlier marker than CRP, reaches peak concentrations after 12 hours and has a half-life of 24 hours (13). Interferon gamma, which is produced in response to viral infection, suppresses the synthesis of PCT, so that the levels do not rise during viral infection. So it is a reliable marker for etiological distinction between viral and bacterial infections. On this manner it can prevent unnecessary prescription of antibiotics and reduce the antibiotic overconsumption. In localized infections PCT levels can remain normal or only slightly elevated, e.g. in encapsulated abscess. Its levels are particularly elevated in bacterial sepsis. Except in sepsis its levels are elevated also in pneumonia, acute inhalation intoxication and other severe infections such as pancreatitis, appendicitis, burns, heat stroke, multiple trauma, operations (1). Its levels do not rise in autoimmune diseases and malignancy. In contrast to CRP and other markers of inflammation, its levels remain unaffected by treatment with corticosteroids. Serial measurements may

покачват още при пневмония, остри инхалаторни интоксикации и други тежки инфекции като панкреатит, апендисит, изгаряне, топлинен удар, политравма, операции (1). Нивата му не се покачват при аутоимунни заболявания и малигнитет. За разлика от CRP и други маркери на възпаление, нивото му не се повлиява от лечение с кортикостероиди. Серийните му измервания могат да служат за мониториране на бактериалните инфекции и оценка на хода на болестта. Задържането на повишени стойности на PCT в хода на инфекцията обикновено е свързано с персистиране на възпалителния процес и влошаване на прогнозата.

Интерпретацията на стойностите на прокалцитонин е представена на табл. 1:

**Табл. 1.** Интерпретация нивата на PCT в плазма и серум (17).

| Нива на PCT  | Интерпретация   |
|--|---|
| Нормална стойност <0.05 ng/ml.<br>Здрави лица на възраст ≥3 дни  | Нормална стойност на PCT (95% CI).<br>Няма системен възпалителен отговор.   |
| PCT <0.5 ng/ml.<br>Измеримо, но клинично несигнификантно повишение на PCT.   | Възможни са локално възпаление и локална инфекция.<br>Лек или несигнификантен системен възпалителен отговор.  |
| PCT ≥0.5 ng/ml, но <2 ng/ml.<br>Сигнификантен, но умерен възпалителен отговор.<br>Възможна е инфекция, но да се имат пред вид и други причини за повишение – травма, голяма операция, кардиогенен шок. | При доказана инфекция, диагноза сепсис е налице.<br>Да се изследва повторно след 6–24 часа.   |
| PCT ≥2 ng/ml, но <10 ng/ml.<br>Тежък системен възпалителен отговор, най-вероятно дължащ се на инфекция (сепсис), освен ако не е известна друга причина (виж по-горе).                                  | Висок риск от развитие на органна дисфункция. Ако стойността персистира >4 дни да се преоцени терапията за сепсис.<br>Възможен неблагоприятен изход. Препоръчва се ежедневно изследване на PCT. |
| PCT ≥10 ng/ml.<br>Значим системен възпалителен отговор, дължащ се най-често на тежък сепсис или септичен шок.  | Най-често наличие на органна дисфункция. Висок риск от смъртност.<br>Препоръчва се ежедневно изследване на PCT.   |

## Цел

Да се установи мястото на PCT в диагностиката и прогнозата при пациенти с ППО.

## Материал и методи

Проспективно са изследвани 160 пациента с ППО, хоспитализирани в УМБАЛ “Св. Марина” през 2014–2015. PCT е изследван при хоспитализацията, а при 80 пациента – и на четвърти-пети ден от лечението. Определен е по стандартна ELISA методика с референтна стойност <0.05 ng/ml. Статистическата обработка на данните бе извършена с програма SPSS v. 20.0. Използван е сравнителен анализ и анализ за определяне на риска (OR). Количествените променливи са отразени като

be used to monitor the treatment of bacterial infections and assessment of the course of the disease. The retention of elevated levels of PCT in the course of the infection is usually associated with persistent inflammation and deterioration of the prognosis.

The interpretation of procalcitonin levels is presented on table 1.

**Table 1.** Interpretation of PCT serum or plasma levels (17).

| PCT reference ranges  | Interpretation  |
|---|---|
| Normal values: <0.05 ng/ml.<br>Healthy individuals (age ≥3 days of life).   | Normal range for PCT (95% CI).<br>No systemic inflammatory response.  |
| PCT <0.5 ng/ml.<br>Measurable, but clinically insignificant PCT response.   | Local inflammation and local infection are possible.<br>Minor or no significant systemic inflammatory response.   |
| PCT ≥0.5 and <2.0 ng/ml.<br>Significant, but moderate systemic inflammatory response. Infection is possible, but various conditions are known to induce PCT as well (trauma, major surgery, cardiogenic shock). | In case of proven infection diagnosis of sepsis is positive.<br>Follow up of PCT levels recommended (6–24 hours).   |
| PCT ≥2 and <10 ng/ml.<br>Severe systemic inflammatory response, most likely due to infection (sepsis), unless other causes are known (see above).   | High risk for developing organ dysfunction. In case of persistently elevated values >4 days: reconsider sepsis therapy.<br>Poor outcome is possible.<br>Daily measurement of PCT levels is recommended. |
| PCT ≥10 ng/ml.<br>Important systemic inflammatory response almost exclusively due to severe bacterial sepsis or septic shock.   | Frequently associated with organ dysfunction.<br>High risk of lethal outcome.<br>Daily measurement of PCT levels is recommended.  |

## Аим

To evaluate the role of procalcitonin in the diagnosis and prognosis in patients with CAP.

## Materials and Methods

160 patients hospitalized with CAP in UMHAT “St. Marina”, Varna in 2014–2015 were prospectively studied. PCT was measured on admission and in 80 patients – on the 4th–5th day of the treatment. It was measured by the ELISA method with a reference range <0.05 ng/ml. The data were analyzed with statistical program SPSS v. 20.0. Comparative analysis and analysis of risk assessment (OR) were performed. Quantitative variables were reported as mean value and standard deviation (mean ± SD), and qualitative

средна стойност и стандартно отклонение (mean  $\pm$  SD), а качествените променливи са отразени като брой и относителен дял (%).

### Резултати

Изследваните пациенти са на средна възраст  $55.5 \pm 18.3$  години; 65.6% – мъже. Вътреболничната смъртност е 6.3%. Характеристиката на изследваната група е представена в табл. 2.

Табл. 2. Характеристика на изследваната група.

| Показател               |      |                        |
|-------------------------|------|------------------------|
| Средна възраст          |      | 55.5 $\pm$ 18.3 години |
| Пол                     | Мъже | 105/65.6%              |
|                         | Жени | 55/34.4%               |
| Наличие на усложнения   |      | 102/63.8%              |
| Преминали през ИРО      |      | 39/24.4%               |
| Вътреболнична смъртност |      | 10/6.3%                |

Средната изходна стойност на PCT е  $1.16 \pm 1.43$  ng/ml, минималната стойност е 0.036 ng/ml, а максималната е 7.5 ng/ml. При наличие на коморбидни заболявания средната стойност на PCT е сигнификантно по-висока. При пациентите с усложнения, изходният PCT също е сигнификантно по-висок ( $1.39 \pm 1.65$  ng/ml срещу  $0.77 \pm 0.8$  ng/ml,  $p < 0.01$ ). Усложненията включват наличие на ОДН, плеврален излив, абсцедиране, наличие на септичен шок или необходимост от механична вентилация. PCT е сигнификантно по-висок при пациентите с ОДН, но не се открива съществена разлика при тези с плеврален излив и абсцедиране. При наличието на мултилобарен инфилтрат PCT е също сигнификантно по-висок. Пациентите с ППО, лекувани в интензивно отделение, също показват значимо по-високи стойности на PCT. Средната изходна стойност на PCT е сигнификантно по-висока при починалите в сравнение с преживелите пациенти ( $3.03 \pm 2.37$  ng/ml срещу  $1.04 \pm 1.26$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). Не установихме корелация на PCT с болничния престой ( $r = 0.006$ ;  $p > 0.05$ ). Данните са показани на табл. 3.

Табл. 3. Средни стойности на PCT при различни показатели.

| Показател                      | PCT при наличие на показателя<br>ng/ml | PCT при липса на показателя<br>ng/ml | p-стойност |
|--------------------------------|--|--------------------------------------|------------|
| Коморбидности                  | $1.36 \pm 1.62$                        | $0.88 \pm 1.01$                      | $< 0.05$   |
| Усложнения на ППО              | $1.39 \pm 1.65$                        | $0.77 \pm 0.8$                       | $< 0.01$   |
| Плеврален излив                | $1.40 \pm 1.63$                        | $1.09 \pm 1.35$                      | $> 0.05$   |
| Абсцедиране                    | $0.70 \pm 0.99$                        | $1.20 \pm 1.45$                      | $> 0.05$   |
| Остра дихателна недостатъчност | $1.75 \pm 1.89$                        | $0.84 \pm 0.94$                      | $< 0.001$  |
| Мултилобарен инфилтрат         | $1.53 \pm 1.67$                        | $1.04 \pm 1.32$                      | $< 0.05$   |
| Преминаване през ИРО           | $1.93 \pm 2.03$                        | $0.93 \pm 1.09$                      | $< 0.001$  |
| Вътреболнична смъртност        | $3.03 \pm 2.37$                        | $1.04 \pm 1.26$                      | $< 0.001$  |

variables were reported as a count and relative share (%).

### Results

Patients were on mean age  $55.5 \pm 18.3$  years; 65.6% – male. The in-hospital mortality was 6.3%. The characteristics of the studied group are shown on table 2.

Table 2. The characteristics of the studied group.

| Characteristics       |        |                       |
|-----------------------|--------|-----------------------|
| Mean age              |        | 55.5 $\pm$ 18.3 years |
| Gender                | Male   | 105/65.6%             |
|                       | Female | 55/34.4%              |
| Complications         |        | 102/63.8%             |
| Patients in ICU       |        | 39/24.4%              |
| In-hospital mortality |        | 10/6.3%               |

The mean initial PCT was  $1.16 \pm 1.43$  ng/ml, minimal 0.036 ng/ml, and maximal 7.5 ng/ml. In the presence of comorbidities the mean level of PCT was significantly higher. In patients with complications the initial PCT was also significantly higher ( $1.39 \pm 1.65$  ng/ml versus  $0.77 \pm 0.8$  ng/ml,  $p < 0.01$ ). Complications include ARF, pleural effusion, cavitation, presence of septic shock or need for mechanical ventilation. PCT was significantly higher in patients with ARF, but did not show a significant difference for those with pleural effusion and cavitation. In patients with multilobar infiltrates PCT was also significantly higher. Patients with CAP, treated in ICU, also had significantly higher PCT. The average initial PCT was significantly higher in deceased versus survived patients ( $3.03 \pm 2.37$  ng/ml versus  $1.04 \pm 1.26$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). We did not find correlation of PCT with the length of hospital stay ( $r = 0.006$ ;  $p > 0.05$ ). The data are shown on table 3.

**Table 3.** Average PCT in various conditions.

| Symptom                   | PCT in the presence of the symptom ng/ml | PCT in the absence of the symptom ng/ml | p-value |
|---------------------------|--|---|---------|
| Comorbidities             | 1.36 ± 1.62                              | 0.88 ± 1.01                             | < 0.05  |
| Complications of CAP      | 1.39 ± 1.65                              | 0.77 ± 0.8                              | < 0.01  |
| Pleural effusion          | 1.40 ± 1.63                              | 1.09 ± 1.35                             | > 0.05  |
| Cavitation                | 0.70 ± 0.99                              | 1.20 ± 1.45                             | > 0.05  |
| Acute respiratory failure | 1.75 ± 1.89                              | 0.84 ± 0.94                             | < 0.001 |
| Multilobar infiltrate     | 1.53 ± 1.67                              | 1.04 ± 1.32                             | < 0.05  |
| ICU patients              | 1.93 ± 2.03                              | 0.93 ± 1.09                             | < 0.001 |
| In-hospital mortality     | 3.03 ± 2.37                              | 1.04 ± 1.26                             | < 0.001 |

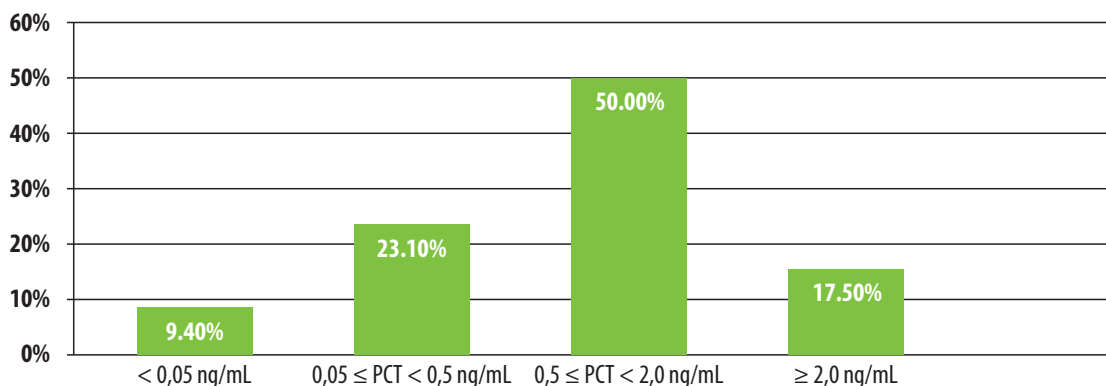
Определихме средните изходни стойности на PCT при различните етиологични причинители. Изходният PCT е по-висок при пациенти с доказан бактериален причинител, в сравнение с тези без доказан причинител, но разликата не достига статистическа значимост ( $1.35 \pm 1.54$  ng/ml срещу  $1.11 \pm 1.38$  ng/ml,  $p > 0.05$ ). При ППО, причинена от атипични вътреклетъчни микроорганизми, PCT е сигнификантно по-нисък  $-0.36 \pm 0.63$  ng/ml,  $p < 0.05$ .

Разпределихме пациентите в четири групи според нивото на PCT. При 9.4% се установиха неповишени стойности на PCT, при 23.1% се установиха стойности между 0.05-0.5 ng/ml, което говори за наличие само на локална възпалителна реакция и липса на значим системен възпалителен отговор. При 50% от пациентите PCT е между 0.5 ng/ml и 2 ng/ml, което съответства на умерен системен възпалителен отговор, и при 17.5% PCT е  $\geq 2$  ng/ml, съответстващ на наличие на тежък системен възпалителен отговор. Разпределението е представено на фиг. 1.

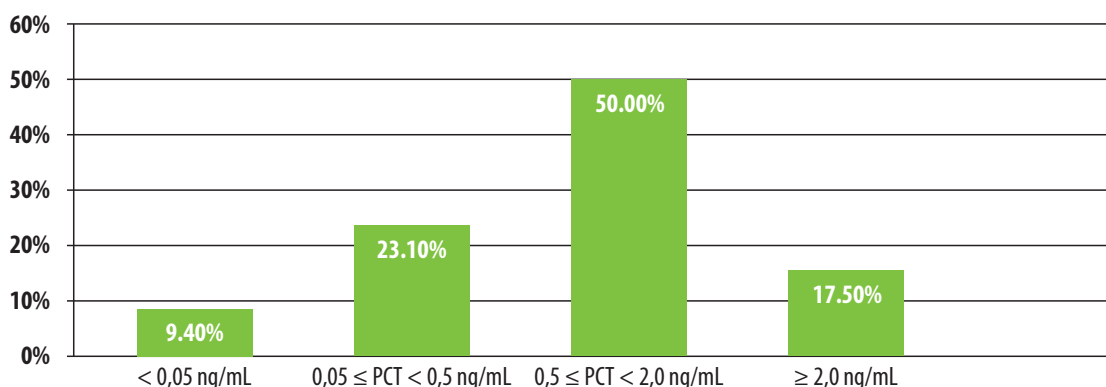
We determined the average initial value of PCT in different etiologic agents. The initial PCT was higher in patients with proven bacterial agent compared with those without proven etiologic agent but the difference did not reach statistical significance ( $1.35 \pm 1.54$  ng/ml v/s  $1.11 \pm 1.38$  ng/ml,  $p > 0.05$ ). In CAP caused by atypical intracellular microorganisms PCT was significant lower  $-0.36 \pm 0.63$  ng/ml,  $p < 0.05$ .

We divided the patients into four groups according to the level of PCT. In 9.4% we observed normal PCT values, in 23.1% PCT was within the range 0.05-0.5 ng/ml, which indicated the presence of only local infection and lack of a significant systemic inflammatory response. In 50% of the patients PCT was between 0.5 and 2 ng/ml, which indicated moderate systemic inflammatory response and in 17.5% PCT was  $\geq 2$  ng/ml, corresponding to severe systemic inflammatory response. The distribution is shown on fig. 1.

**Фиг. 1.** Разпределение на пациентите по групи според нивото на PCT.



**Fig. 1.** Distribution of the patients according to PCT level.



Разгледахме смъртността във всяка една от групите и установихме, че всички пациенти с PCT <0.5 ng/ml са оцелели, сред тях няма починали пациенти. При PCT 0.5-2 ng/ml смъртността е 5%, а при PCT ≥2 ng/ml тя достига до 21.4% в групата (фиг. 2).

We examined the mortality rate in each of the groups and found that all patients with PCT <0.5 ng/ml survived, there were no deceased among them. In PCT between 0.5-2 ng/ml the mortality rate was 5%, and in PCT ≥2 ng/ml it increased up to 21.4% (fig. 2).

Фиг. 2. Смъртност в групите с различни нива на PCT ( $\chi^2 = 14.69, p < 0.01$ ).

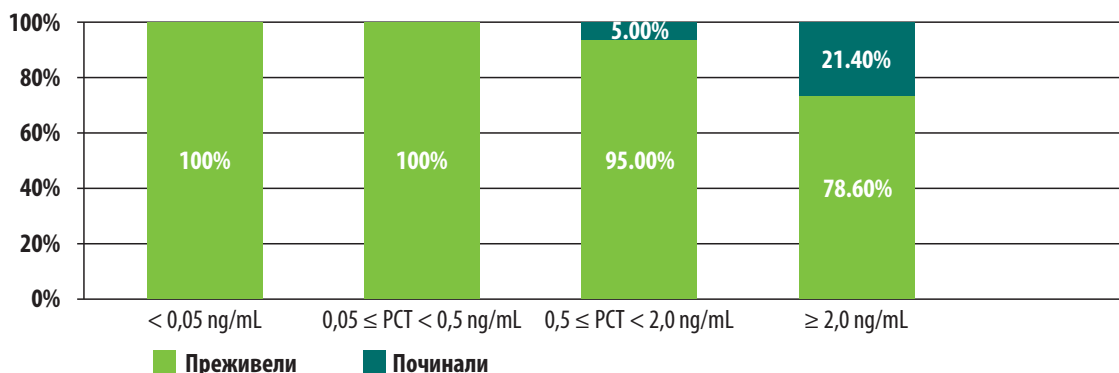
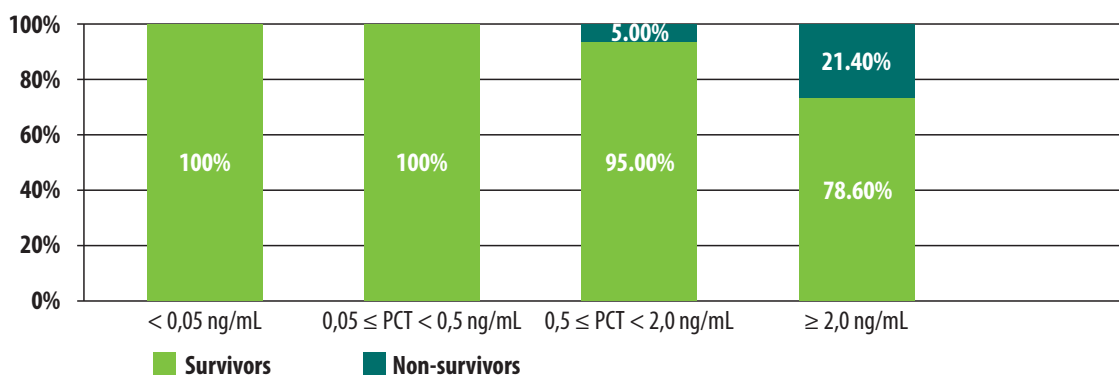


Fig. 2. Mortality in groups with different PCT levels ( $\chi^2 = 14.69, p < 0.01$ ).



Наличието на изходен PCT ≥2 ng/ml е показател за повишена смъртност OR 8.73 (2.27-33.45, p<0.01).

PCT ≥2 ng/ml was a marker of increased mortality OR 8.73 (2.27-33.45, p<0.01).

При 80 пациента определихме контролна стойност на PCT на четвърти-пети ден от лечението. Средната контролна стойност е 0.76±0.31 ng/ml. При наличие на усложнения контролната средна стойност е сигнификантно по-висока в сравнение с тази при неусложненото протичане (0.81±0.31 ng/ml срещу 0.66±0.28 ng/ml, p<0.05). При 13 човека (16.2%) се установи нарастване на контролния PCT, като само при двама от тях не се установиха усложнения, т.е. при нарастване на контролния PCT, 84.6% от пациентите развиват усложнения.

In 80 patients we measured the control PCT on the 4th-5th day of the treatment. The mean control value was 0.76±0.31 ng/ml. It was significantly higher in CAP with complications than this in uncomplicated disease (0.81±0.31 ng/ml v/s 0.66±0.28 ng/ml, p<0.05). In 13 patients (16.2%) the control value was higher than the initial one, only two of them had no complications, i.e. if there was an increase in the control PCT, 84.6% of the patients developed complications.

### Обсъждане

В диагностиката на ППО PCT се използва в различни направления. Едно от тях е именно подпомагане на етиологичната диагностика. При пациентите с доказан бактериален причинител установихме повишена стойност на PCT в сравнение с тези без доказан такъв, но разликата не достигна статистическа значимост. Най-вероятната причина за липса на сигнификантност е това, че и при пациентите без доказан причинител, най-вероятно също се касае за бактериална пневмония, но не сме съумели да докажем конкретния причинител. При ППО причинена от атипични вътреклетъчни патогени (*Mycoplasma pneumoniae* и

### Discussion

In managing of CAP, PCT is used in various fields. One of them is the determination of the etiological diagnosis. In patients with proven bacterial agent we established higher PCT compared with those without proven etiologic agent but the difference did not reach statistical significance. The most likely reason for the lack of significance is that patients without proven etiological agent also had bacterial pneumonia, but we did not manage to prove the particular agent. In CAP caused by atypical intracellular pathogens (*Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*) we found significantly lower values, which corresponds to the literature

*Chlamydia pneumoniae*) установихме сигнификантно по-ниски стойности, което съответства и на литературните данни (9, 12, 15). Така PCT е в състояние да насочи към типа етиологичен причинител и да подпомогне избора на правилно емпирично антибиотично лечение. При стойност на PCT около 0.3 ng/ml вероятността за атипична инфекция е висока и антибиотичното лечение трябва да се насочи към тези причинители. Разбира се тази стойност трябва да се интерпретира в контекста на цялостната клинична картина.

Освен като маркер насочващ към бактериална етиология на инфекцията, PCT се използва и като предиктор на тежест и смъртност на пневмониите. Нашето проучване установи сигнификантно по-високи изходни стойности на PCT при починалите пациенти и при наличие на усложнения. Подобно на нашите данни сигнификантно по-високи стойности на PCT при починалите пациенти и при усложнена ППО установяват и редица други автори (2, 4, 8, 16). Повишените стойности на PCT се свързват с по-тежък системен възпалителен отговор. Установихме, че при PCT <0.5 ng/ml, което съответства само на локална инфекция, няма починали пациенти. Това показва, че при всички починали пациенти е на лице системна възпалителна реакция. При наличие на тежък системен възпалителен отговор, което съответства на PCT  $\geq 2$  ng/ml, смъртността значимо нараства. Това поставя пациентите с PCT  $\geq 2$  ng/ml в рисковата група за по-висока смъртност, което налага при тях да се прилага по-активно наблюдение и по-агресивно лечение. Стойност на PCT  $\geq 2$  ng/ml може да служи като бърз ориентир за тежка инфекция. Това се потвърждава и от факта, че средната стойност на PCT при пациенти, нуждаещи се от интензивно лечение се доближава до тази стойност –  $1.93 \pm 2.03$  ng/ml.

Установихме повишена стойност на PCT при пациенти с коморбидни заболявания. Това най-вероятно се свързва с по-тежкото протичане на ППО при тях. Самите коморбидни заболявания не покачват нивото на PCT (изключения се наблюдават само при карцином на щитовидната жлеза, дребноклетъчен белодробен карцином и карциноид). Установихме също сигнификантно повишени стойности на PCT при наличие на усложнения на пневмонията, а от белодробните усложнения – при наличие на ОДН. При наличие на плеврален излив и абсцедиране не наблюдавахме значимо повишение на нивата на PCT, което свързваме с локалния характер на тези усложнения.

Повечето автори изтъкват ролята не само на изходния PCT, но също така и на серийните измервания. Задържането на повишени стойности може да служи като предиктор за неблагоприятен изход и неуспех от лечението (7, 14). В нашето проучване също установихме, че при пациентите с усложнения, контролната стойност се задържа по-висока в сравнение с пациентите без усложнения. При пациенти,

data (9, 12, 15). Thus, PCT is able to direct to an etiological agent and assist in the selection of the correct empirical antibiotic treatment. At PCT values about 0.3 ng/ml the likelihood of atypical infection is higher and antibiotic treatment directed to these agents is to be considered. Of course, this value is to be interpreted within the context of the overall clinical picture.

Except as a marker suggesting bacterial etiology of infection, PCT is used as a predictor of severity and mortality of pneumonia. Our study found significantly higher initial PCT in non-survivors and in the presence of complications. Similar to our data significantly higher levels of PCT in deceased patients and complicated CAP were established by a number of other authors (2, 4, 8, 16). Elevated levels of PCT are associated with more severe systemic inflammatory response. We found that with PCT <0.5 ng/ml, which corresponds only to local infection, no patients died. This indicates that in all deceased patients there was a systemic inflammatory response. In the presence of severe systemic inflammatory response, which corresponds to PCT  $\geq 2$  ng/ml, the in-hospital mortality significantly increased. This puts patients with PCT  $\geq 2$  ng/ml in a risk group for mortality which requires active monitoring and more aggressive treatment. A value of PCT  $\geq 2$  ng/ml can serve as a quick guide for severe infection. This was confirmed by the fact that the average PCT value in patients requiring intensive care, approached this value again –  $1.93 \pm 2.03$  ng/ml.

We established significantly increased value of PCT in patients with comorbid diseases. This is probably associated with more severe course of CAP in them. Comorbid diseases do not rise the level of PCT themselves (exceptions are observed only in thyroid carcinoma, small cell lung cancer and carcinoid). We also established significantly elevated values in the presence of complications of pneumonia, and from pulmonary complications – in the presence of ARF. In the presence of pleural effusion and cavitation we did not find significant increase of PCT levels, which we connect with the local nature of these complications.

Most authors emphasize not only the role of initial PCT, but also the role of serial measurements. The persistence of elevated values can serve as a predictor of poor outcome and treatment failure (7, 14). In our study we also found that in patients with complications, the control value stayed significantly higher compared to patients without complications. In patients with increase of the control value, the frequency of



при които се наблюдава увеличение на контролната стойност, честотата на усложнения е много висока. Поради това считаме, че контролната стойност на 4-5 ден може да служи като добър предиктор за развитие на усложнения. Само 2 пациента от починалите имат изследвана контролна стойност на PCT, тъй като останалите са починали в първите 3 дни от лечението и това не ни позволява да анализираме контролната стойност като предиктор за смъртност.

Освен като маркер за тежест, PCT се използва широко като показател за преценка необходимостта от антибиотично лечение и определяне на неговата продължителност. Всички наши пациенти са провели антибиотично лечение. Напоследък се наблюдава тенденция към все по-кратки антибиотични курсове при лечението на ППО. Според някои автори антибиотичното лечение може да се съкрати до 5 дни, без това да доведе до компрометиране на лечението (6, 18). Като разграничителна стойност за прекратяване на АБ се приема ниво на PCT 0.25 ng/ml или, при много висока изходна стойност, спад с повече от 80-90 % от нея (5, 6). При нашите пациенти средната контролна стойност на PCT на петия ден от лечението е по-висока от тези разграничителни стойности, поради това считаме, че при ППО 5-дневен антибиотичен курс би бил недостатъчен. По-високата контролна стойност на петия ден при нашите пациенти показва необходимост от по-дълъг антибиотичен курс. Трябва да се има пред вид, че нашето проучване обхваща само хоспитализирани пациенти с ППО, при които протичането е по-тежко и именно това е наложило хоспитализацията. Вероятно при по-леко протичане на заболяването и при пациенти, при които е възможно амбулаторно лечение, антибиотичният курс би могъл да бъде по-кратък.

### Заключение

PCT е добър предиктор за разграничаване на бактериални пневмонии от такива с атипичен причинител. Изходно високата стойност е добър предиктор на вътреболнична смъртност. Пациенти с изходен PCT  $\geq 2$  ng/ml трябва да се разглеждат като такива с повишен риск от смъртност и се нуждаят от повишено внимание. Задържането на PCT повишен при контролно измерване има добра предиктивна стойност за развитие на усложнения.

complications is very high. Therefore we believe that the control value on the 4th-5th day can be considered a good predictor of complications. Only 2 of the deceased patients had control value of PCT as the others died in the first 3 days of the treatment and this did not allow us to analyze the control value as a predictor of mortality.

PCT is widely used not only as a marker of severity but also as an indicator for the need of antibiotic treatment and determination of its duration. All our patients received antibiotic treatment. Recently there is a trend to shorter antibiotic courses in the treatment of CAP. Some authors recommend shortening the treatment to five days without compromising it (6, 18). The cut-off value for discontinuation of AB is 0.25 ng/ml or in case of very high initial value the decline by more than 80-90% of it (5, 6). In our patients, the average control value of PCT on the fifth day of treatment was higher than those cut-off value so we consider the 5-day antibiotic course insufficient. The higher control value on the fifth day in our patients indicates the need for a longer course of antibiotics. It should be considered that our study included only hospitalized patients with CAP, where the course of the disease was more severe, and that led to hospitalization. It is possible to have a shorter antibiotic course in milder CAP and in patients on ambulatory treatment.

### Conclusion

PCT is a good predictor for distinguishing between bacterial and atypical pneumonia. The high initial value is a good predictor for in-hospital mortality. Patients with initial PCT  $\geq 2$  ng/ml should be considered as being at increased risk of mortality and need more attention. The persistence of elevated control level has a good predictive value for developing of complications.

## Книгопис:

## References:

1. Becker K.L, Snider R., Nylen E.S. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* Jan 2010; 159(2): 253 – 264.
2. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care.* 2011;152:R88.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.*1992;101(6):1644 – 55.
4. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection.* 2005 Aug;33(4):257 – 63.
5. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *European Respiratory Journal.* 2007;30(3):556 – 573.
6. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174, 84 – 9.
7. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, Kholo E, Ruokonen E. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14:R205.
8. Krüger S, Ewig S, Kunde J et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia – influence of antimicrobial pre-treatment. Results from the German competence network CAPNETZ. *Clin. Chim. Acta* 411, 1929–1934 (2010).
9. Krüger S, Ewig S, Papassotiropoulos J et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir. Res.*2009; 10, 65.
10. Krüger S, Welte T. Biomarkers in Community-acquired Pneumonia. *Expert Rev Resp Med* 2012;6(2):203 – 214.
11. Maruna P, Nedelíková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49 Suppl 1:S57 – 61.
12. Masiá M, Gutiérrez F, Padilla S et al. Clinical characterisation of pneumonia caused by atypical pathogens combining classic and novel predictors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007;13, 153 – 161.
13. Meisner M. Procalcitonin (PCT) – a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. New York: Thieme Stuttgart3-13-105503-0; 2000.
14. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447 – 52.
15. Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, Martínez R, Pólvora E, Cillóniz C, Córdoba JG, Montull B, Torres A. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2012; 141(6):1537 – 45.
16. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30(7):1248-54.
17. Pugin J., Meisner M., Leon A., Gendel D., Lopes AF., Guide for the Clinical Use of Procalcitonin (PCT). 7th edition: April 2008.
18. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):651– 62.

## original articles

### ROLE OF PROCALCITONIN IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Thoracic Medicine  
Volume VIII, Issue 2  
September 2016

#### Кореспонденция

Д-р Дарина Митева  
УНС по Белодробни болести  
и алергология  
Медицински университет – Варна  
ул. "Професор Марин Дринов" 55  
Варна 9002

#### Correspondence

Dr Darina Miteva, MD  
Department of Pulmonology  
and Allergology  
Medical University – Varna  
55 "Professor Marin Drinov" Str.  
9002 Varna

#### e-mail:

dari.miteva@abv.bg