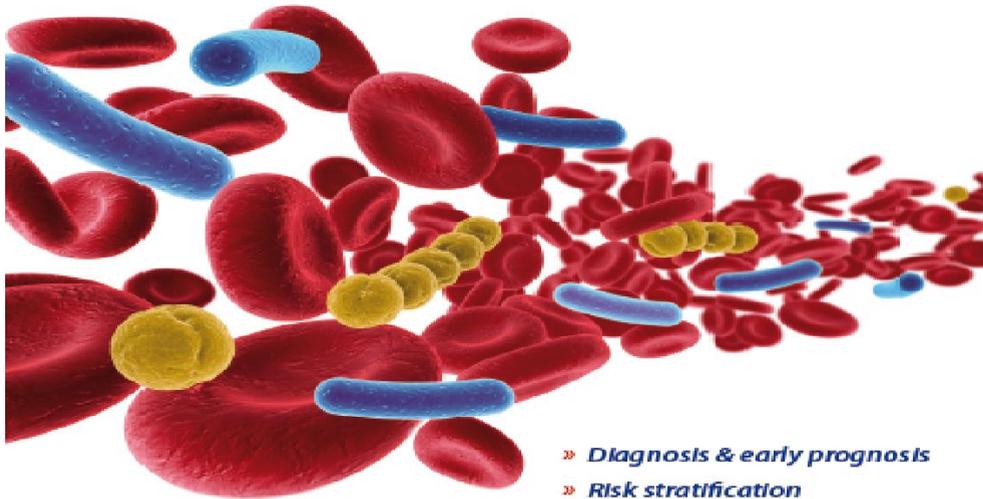


NEW SEPSIS MARKER  
**PATHFAST® PRESEPSIN**



- » *Diagnosis & early prognosis*
- » *Risk stratification*
- » *Patient monitoring*
- » *Whole blood testing*

**Диагноз и ранний прогноз**  
**Стратификация риска**  
**Мониторинг состояния пациента**  
**Измерение в цельной крови**

**Новый маркер сепсиса**  
**Пресепсин**

**Dr. Ralf Thomae**  
**General Manager & Representativ Diagnostic**  
**Business**  
**Mitsubishi Chemical Europe GmbH**  
**Munich Office**  
**Forstweg 12**  
**82131 Gauting, Germany**  
**[www.pathfast.eu](http://www.pathfast.eu)**

## Сепсис/Тяжелый сепсис      Sepsis / Severe Sepsis

### Terminology

- **Обычное название сепсиса – «заражение крови»**

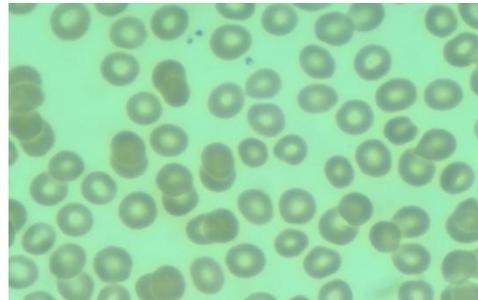
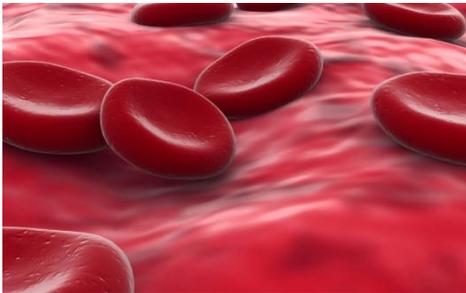
A common term for *Sepsis* is blood poisoning

**Сепсис – серьезное состояние, характеризующееся системным воспалением (ССВО) и установленной или подозреваемой инфекцией (бактериальной или вирусной)**

Sepsis is a serious medical condition that is characterized by a whole-body inflammatory state (SIRS) and the presence of a known or suspected infection (bacterial or viral origin)

**Тяжелый сепсис □ сепсис с дисфункцией органов, гипоперфузией, гипотензией**

**Severe Sepsis □ Sepsis with organ dysfunction<sup>1</sup>, hypoperfusion<sup>2</sup>, hypotension<sup>3</sup>**



<sup>1</sup> Dysfunction of lungs, brain, liver, kidney, heart a.o.

<sup>2</sup> Decreased blood circulation

<sup>3</sup> Low blood pressure

## Диагностические средства для выявления сепсиса Diagnostic tools for Sepsis indication

### Diagnostic tools

#### □ Подсчет лейкоцитов White blood cell count

- Подсчет микробов Germ count
- Гемокультуры Blood cultures
- ПЦР PCR (Polymerase Chain reaction)
- Биохимические маркеры крови  
Biochemical blood marker



Маркер крови, напр.  
Пресепсин  
e.g. Blood marker Presepsin  
on Pathfast

## **Биохимические маркеры, используемые в диагностике сепсиса**

Biochemical marker used in sepsis diagnostics

- **CRP (C reactive protein) СРБ**
- **IL-6 (Interleukine 6) ИЛ-6**
- **PCT (Procalcitonin) Прокальцитонин**
- **LBP (lipopolysacharide binding protein)  
Липополисахарид-связывающий белок**
- **Presepsin (sCD14ST) Пресепсин (sCD14ST)**

## Биохимический механизм: mCD14-sCD14-sCD14-ST (=Пресепсин)

- Мембранный гликопротеин – рецептор моноцитов макрофагов (mCD14);
- С помощью рецептора (TLR4) связывает циркулирующий липополисахарид (ЛПС) и ЛПС связывающий белок (ЛПС СБ) и активирует специфический провоспалительный каскад TLR4, действующий против инфекционных агентов;
- Одновременно комплекс [ЛПС- ЛПС СБ CD14] выходит в кровь за счет отщепления CD14 из клеток, образующих растворимый CD14 (sCD14);
- mCD14 регулирует ранний провоспалительный ответ на ЛПС;
- При сепсисе уровень sCD14 в плазме повышен;
- Протеаза плазмы образует другой фрагмент - растворимый субтип CD14 (sCD14-ST или пресепсин)



### Biochemical background

mCD14 – sCD14 – sCD14-ST (= Presepsin)

- Glycoprotein membrane anchored receptor of monocytes/macrophages (**mCD14**).
- Captures with toll-like receptor 4 (TLR4) circulating lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein (LPBP) and activates the TLR4-specific proinflammatory signaling cascade against infectious agents.
- Simultaneously the LPS-LPBP-CD14 complex is released into circulation by shedding of CD14 from the cell, forming soluble CD14 (**sCD14**).

- *mCD14 regulates early proinflammatory LPS response.*
- *sCD14 plasma concentrations are elevated in sepsis.*

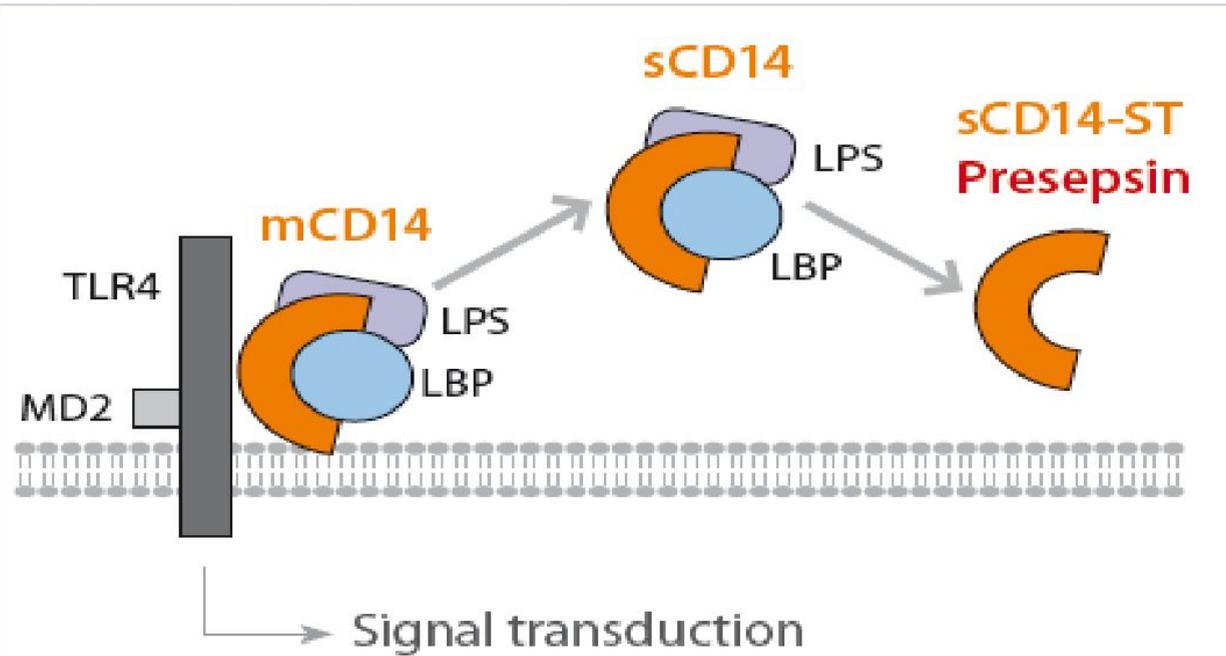
Plasma protease activity generates another molecule fragment named soluble CD14 subtype (**sCD14-ST or Presepsin**).

- *First clinical studies revealed superior results compared to sCD14.*

**Первые клинические испытания дали превосходные результаты**

**Introduction**    **Механизм секреции пресепсина**

**Mechanism of presepsin secretion**



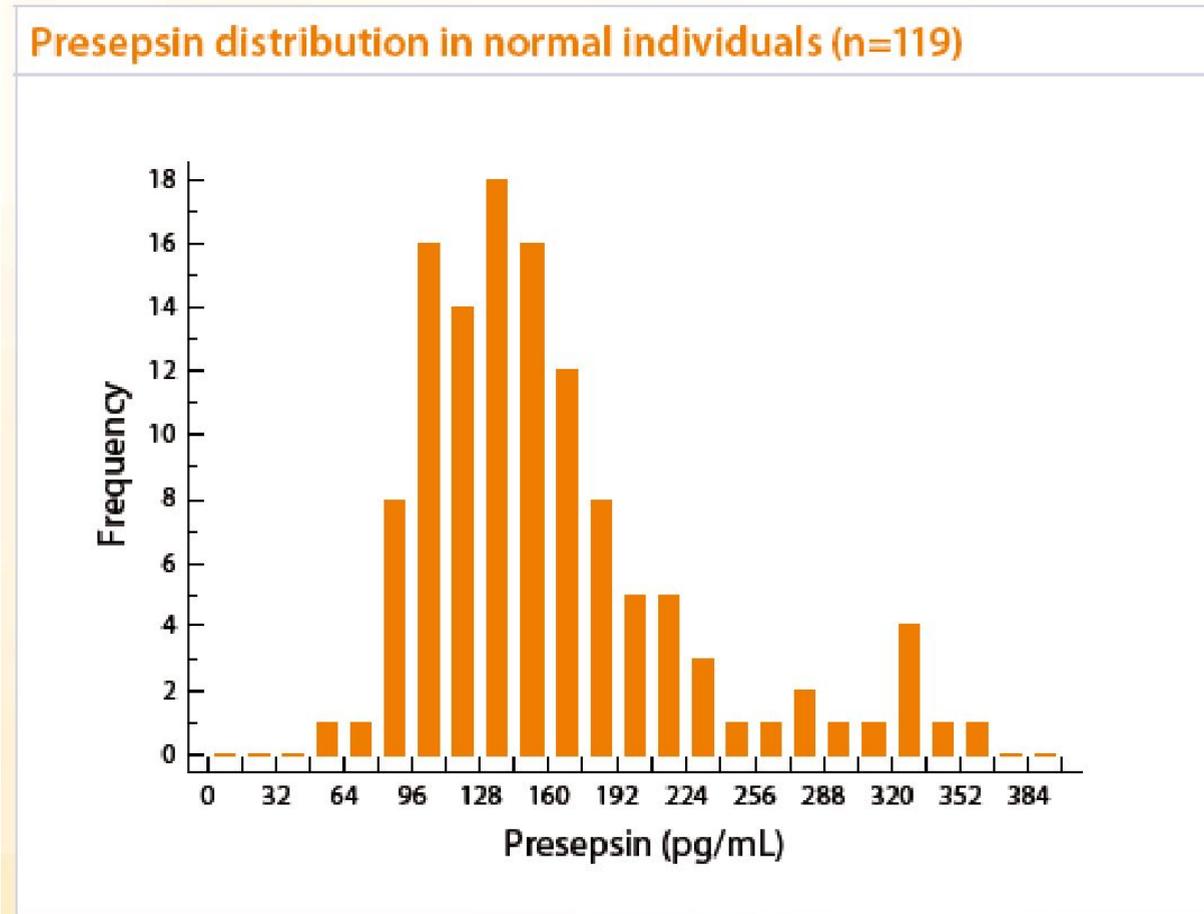
mCD14: membrane CD14; sCD14: soluble CD14; sCD14-ST: soluble CD14 subtype (=Presepsin); LPS: lipopolysaccharide; LBP: lipopolysaccharide binding protein, TLR4: toll-like receptor 4; MD2: Co-Protein of TLR4.

## Клиническое применение пресепсина

### Clinical use of Presepsin

- Быстрый диагноз и прогнозирование сепсиса**
- » **Rapid diagnosis and prognosis of sepsis**  
**Высокое прогностическое значение при поступлении**
- » **High prognostic value at presentation**  
**Предназначен для отделений неотложной и интенсивной терапии**
- » **For emergency and intensive care use**

## Распределение уровней пресепсина в здоровой популяции



**Уровни пресепсина находятся в диапазоне от 60 до 365 пг/мл, среднее арифметическое 160 пг/мл. 95-ая перцентиль – 320 пг/мл**

The Presepsin values ranged from 60 to 365 pg/mL with an arithmetic mean of 160 pg/mL. The 95th percentile was 320 pg/mL.<sup>7</sup>

## Концентрация пресепсина в плазме (пг/мл) у здоровых лиц (n=119) и при сепсисе (n=140)

Presepsin plasma concentration (pg/ml)  
in healthy controls (N=119) and in patients with sepsis (N=140)

	Контроль	Сепсис	
	Controls	Patients with sepsis	
Нижнее значение	Lowest value	60	338
Верхнее значение	Highest value	365	15757
Среднее значение	Mean (95% CI)	159 (148 – 171)	2563 (1458 – 3669)
Стандартное отклонение	Standard deviation	62	3456
5-ая перцентиль	5th percentile	92	356
95-ая перцентиль	95th percentile	320	12149
Верхний референтный предел	Upper reference limit (URL)	320*)	

\*) No influence of age or gender

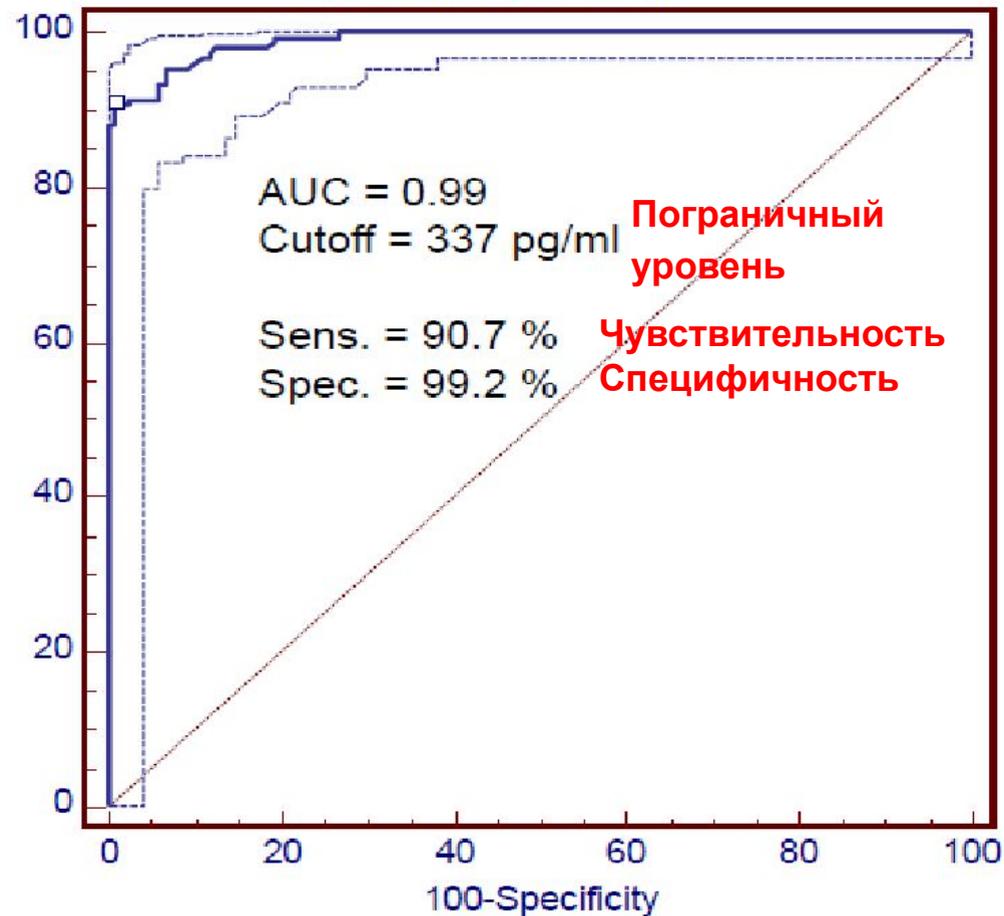
Не зависит от возраста и пола

## Пресепсин

Значения ROC для дискриминации между здоровыми индивидами и пациентами с сепсисом

## Presepsin

ROC curve for discrimination between healthy individuals (N=119) and septic patients (N=118)



## Диагностическая эффективность по сравнению с существующими диагностическими подходами

### Evaluation of the diagnostic validity in comparison to established diagnostic tools

140 пациентов, поступили в ОИТ с ССВО и подозрением на тяжелую инфекцию

- **Inclusion:** 140 patients admitted to the Emergency Room with SIRS and suspected severe infection.
- **Biomarkers** **Биомаркеры**
- **Clinical scores:** APACHE II, MEDS, GCS, SOFA **Клинические шкалы**  
Конечные точки: 30 дневная летальность, ОИТ, диализ, механическая вентиляция
- **Endpoints:** 30-day mortality, ICU, dialysis, mechanical ventilation

**Study population:** Исследованная популяция

Тяжесть сепсиса

Sepsis grade	Survivors	Non-survivors
<b>Низкая</b> Low grade sepsis (N=85)	<b>Выжившие</b> 82	<b>Не выжившие</b> 3 (4%)
<b>Тяжелый сепсис</b> Severe sepsis (N=40)	30	10 (25%)
<b>Септический шок</b> Septic shock (N=15)	5	10 (67%)

## Пресепсин дискриминирует между тяжестью болезни и ее исходом

### Presepsin discriminates between disease severity and outcome

Низкая/высокая тяжесть

Выжившие/ не выжившие

Marker	Low grade/severe sepsis p – value*	Survival/non-survival p – value*
IL-6	0.0123	0.0584
CRP	0.0315	0.3824
PCT	0.0065	0.7452
Presepsin	< 0.0001	< 0.0001
APACHE II	< 0.0001	< 0.0001
MEDS	< 0.0001	< 0.0001
SOFA	0.0005	0.0007

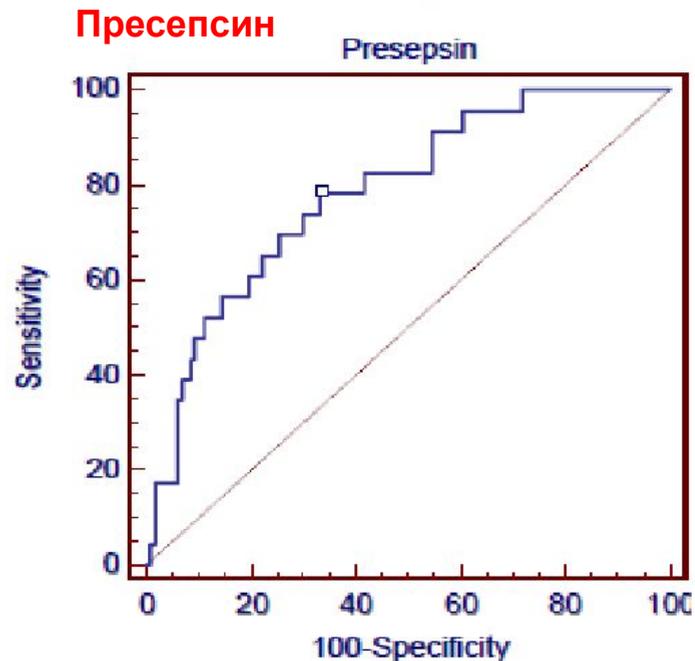
\*) Significant discrimination if  $p < 0.05$

	Survival (N=123)		Non-survival (N=23)		P-value*
	Median	95% CI	Median	95% CI	
Bilirubin, mg/dl	16	14 - 18	22	13 - 31	0.1394
BNP, pg/ml	220	147 - 364	708	353 - 1696	0.0067
Creatinine, mg/dl	114	104 - 125	163	90 - 334	0.1698
IL-6, pg/ml	129	95 - 239	440	106 - 6174	0.0584
CRP, mg/dl	173,3	133,6 - 207,6	120,4	43,1 - 235,5	0.3824
Lactate, mg/dl	1,7	1,500 - 1,900	2,5	1,833 - 5,533	0.0034
D-Dimer, mg/l	0,415	0,333 - 0,487	0,48	0,343 - 1,025	0.1239
Fibrinogen, g/l	6,9	6,5 - 7,2	6,0	4,5 - 7,1	0.0870
INR	1,08	1,05 - 1,14	1,18	1,05 - 1,49	0.2766
PTT, sec	35	33 - 36	36	33 - 53	0.2889
Leucocytes, G/l	13,8	12,6 - 15,1	15,1	12,6 - 17,9	0.1716
Thrombocytes, G/l	190,5	167 - 209	249	179 - 322	0.0461
PCT, ng/ml	1,84	1,23 - 2,73	2,07	0,31 - 21,23	<b>0.7452</b>
sCD14-ST, pg/ml	<b>823</b>	678 - 973	<b>2124</b>	1209 - 3604	<b>0.0001</b>
APACHE II	16	14 - 19	28	23 - 35	0.0001
GCS	15	15 - 15	8,5	3 - 14	0.0001
MEDS	8	8 - 10	17	14 - 21	0.0001
SOFA	4	4 - 5	8	5 - 13	0.0007

**Предсказание риска смертности, значения ROC  
(концентрация в плазме при поступлении)**



**Risk of mortality prediction**  
**ROC curves based on plasma concentration at admission**  
 (Survivors N=117; Non-survivors N=23)



**AUC = 0.797**  
 Sens=78.3%  
 Spec=66.7  
 Cutoff=1108 pg/ml

**< P < 0.0001 >**

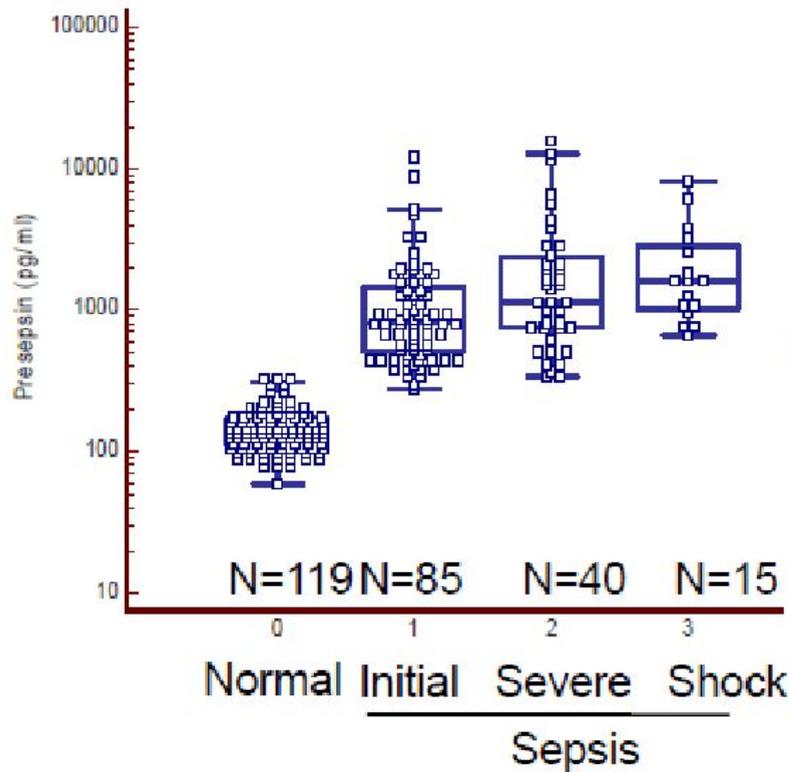


**AUC = 0.519**  
 Sens=39.1%  
 Spec=84.6%  
 Cutoff=13.43 ng/ml

# Пресепсин повышается с повышением тяжести сепсиса

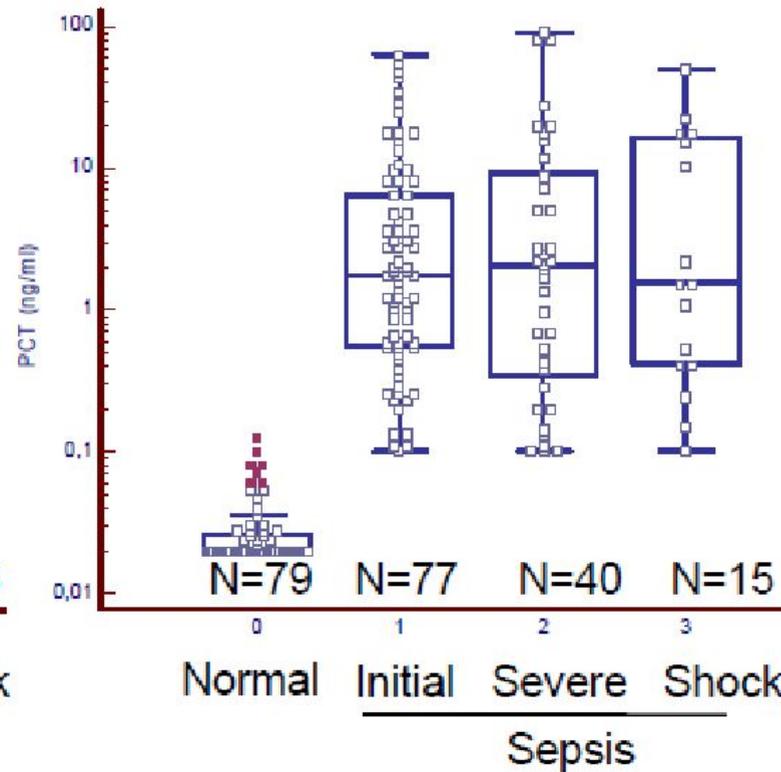
## Presepsin increases with severity of sepsis

**Пресепсин**  
Presepsin



Норма Инициация Тяжелый Шок  
Сепсис

**Прокальцитонин**  
PCT



Норма Инициация Тяжелый Шок  
Сепсис

## Связь концентрации пресепсина в плазме с летальностью (по сравнению с прокальцитонином - ПКТ)

**Relationship of presepsin plasma concentration with mortality  
(in comparison to procalcitonin)**

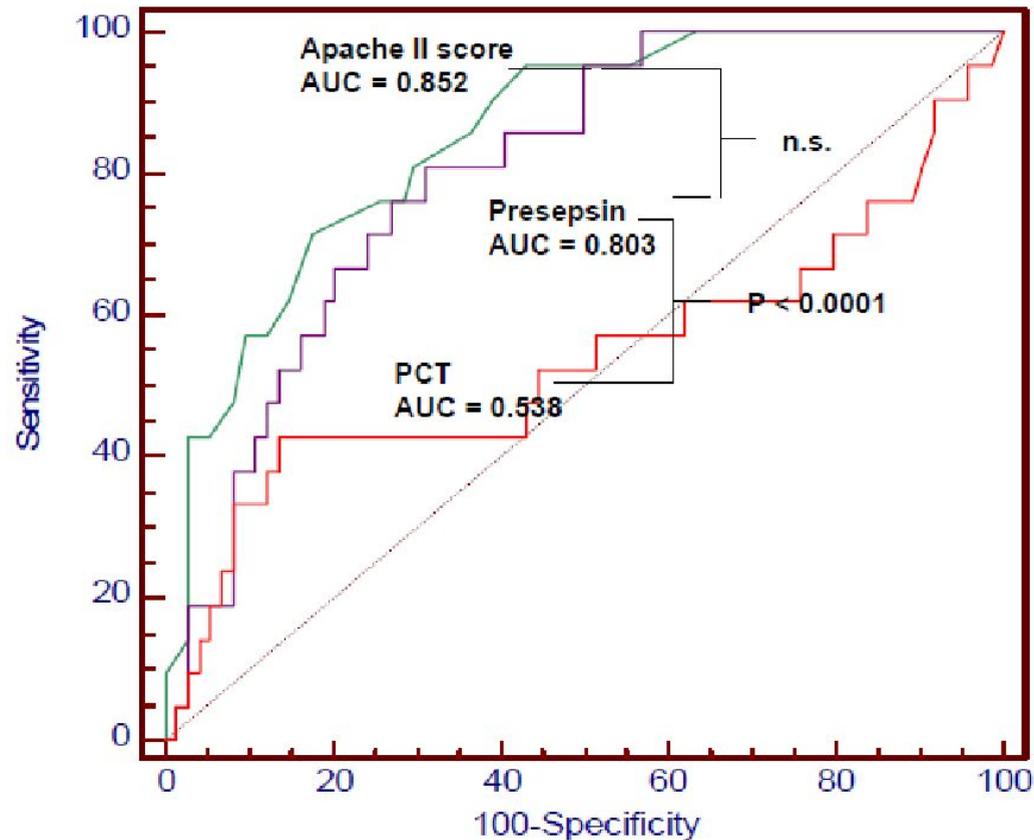
Пресепсин пг/мл	Presepsin (pg/ml)	1. Quartile 177 – 512 N=37	2. Quartile 524 – 927 N=35	3. Quartile 950 – 1810 N=35	4. Quartile 1859 – 15757 N=33	Квартили, пг/мл
Выжившие	Survivors	36	32	29	20	
Не выжившие	Non-survivors	1	3	6	13	
Смертность	Mortality (%)	2.7	8.6	17.1	39.4	
ПКТ нг/мл	PCT (ng/ml)	0.10 – 0.38	0.39 – 1.73	1.76 – 7.0	8.1 – 292	
Смертность	Mortality (%)	26.7	8.1	8.3	24.3	

# Предсказание риска смертности ROC кривые шкалы APACHE II, ПКТ и пресепсина при тяжелом сепсисе и септическом шоке



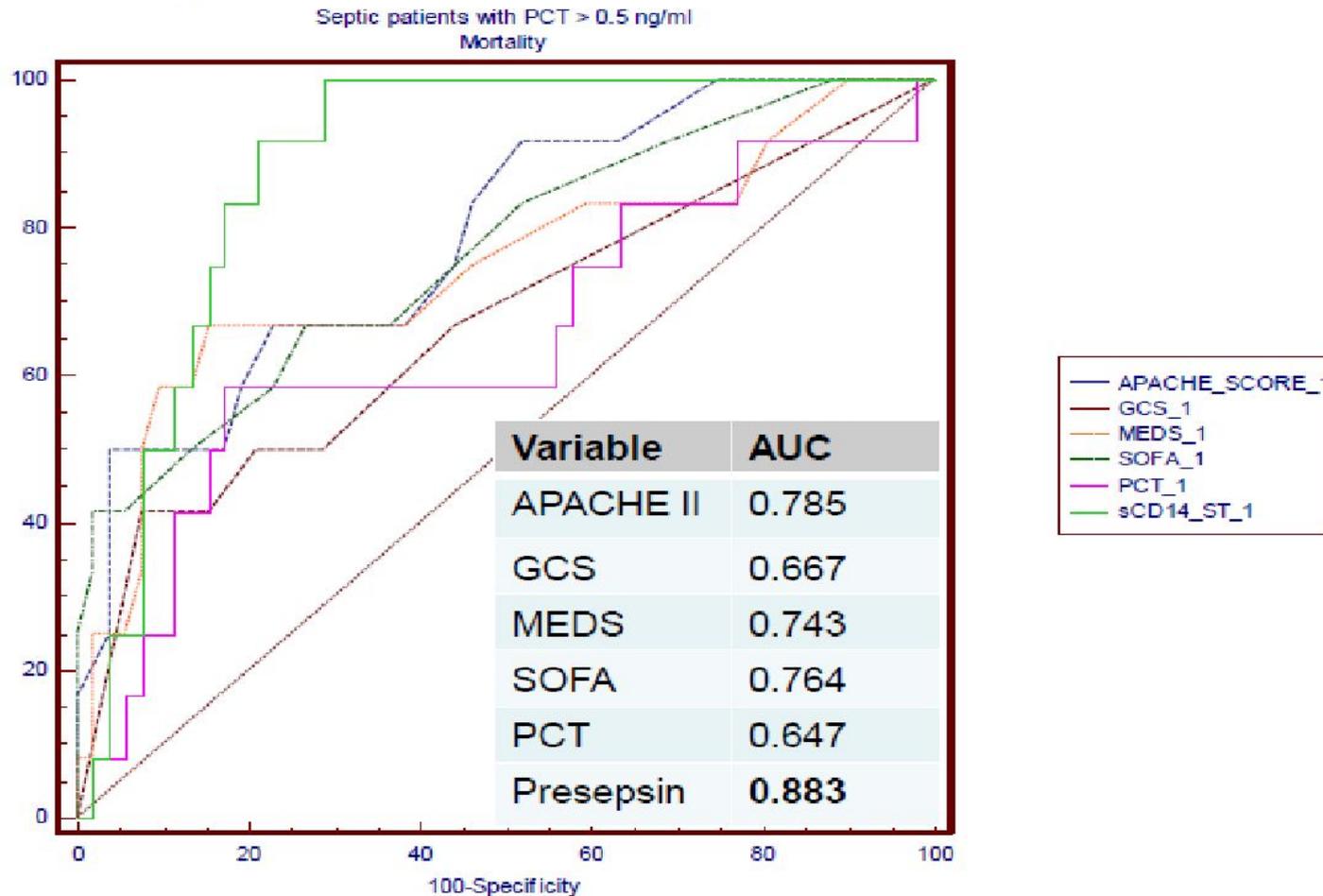
## Risk of mortality prediction

ROC curves of baseline APACHE II score, PCT, and presepsin in patients with severe sepsis and septic shock



## Сравнение ROC кривых для дискриминации между выжившими и не выжившими септическими пациентами с ПКТ > 0,5 нг/мл

Comparison of ROC curves for discrimination between survivors and non-survivors in septic pts with PCT > 0.5 ng/ml



**Улучшение предсказания риска смертности  
с помощью добавления значений пресепсина  
к показателям клинических шкал**

**Improvement in risk of mortality prediction by  
clinical scores adding presepsin**

Score	AUC Только AUC alone	AUC AUC+пресепсин combined	NRI
APACHE II	0.815	<b>0.905</b>	21.05+33.34= <b>54.39%</b>
GCS	0.763	<b>0.931</b>	3.58+73.33= <b>76.91%</b>
MEDS	0.819	<b>0.936</b>	22.67+40.00= <b>62.67%</b>
SOFA	0.747	<b>0.917</b>	22.45+33.33= <b>55.78%</b>

## **Мониторинг течения болезни, сравнение пресепсина и прокальцитонина**

- Presepsin for monitoring of the course of the disease in comparison to PCT

**Уровни пресепсина и прокальцитонина:  
исходные, через 24 и 72 ч**

**Marker levels at baseline, after 24 h, and after 72 h**

**Выжившие**

Медиана

**Не выжившие**

Медиана

Survivors

Non-survivors

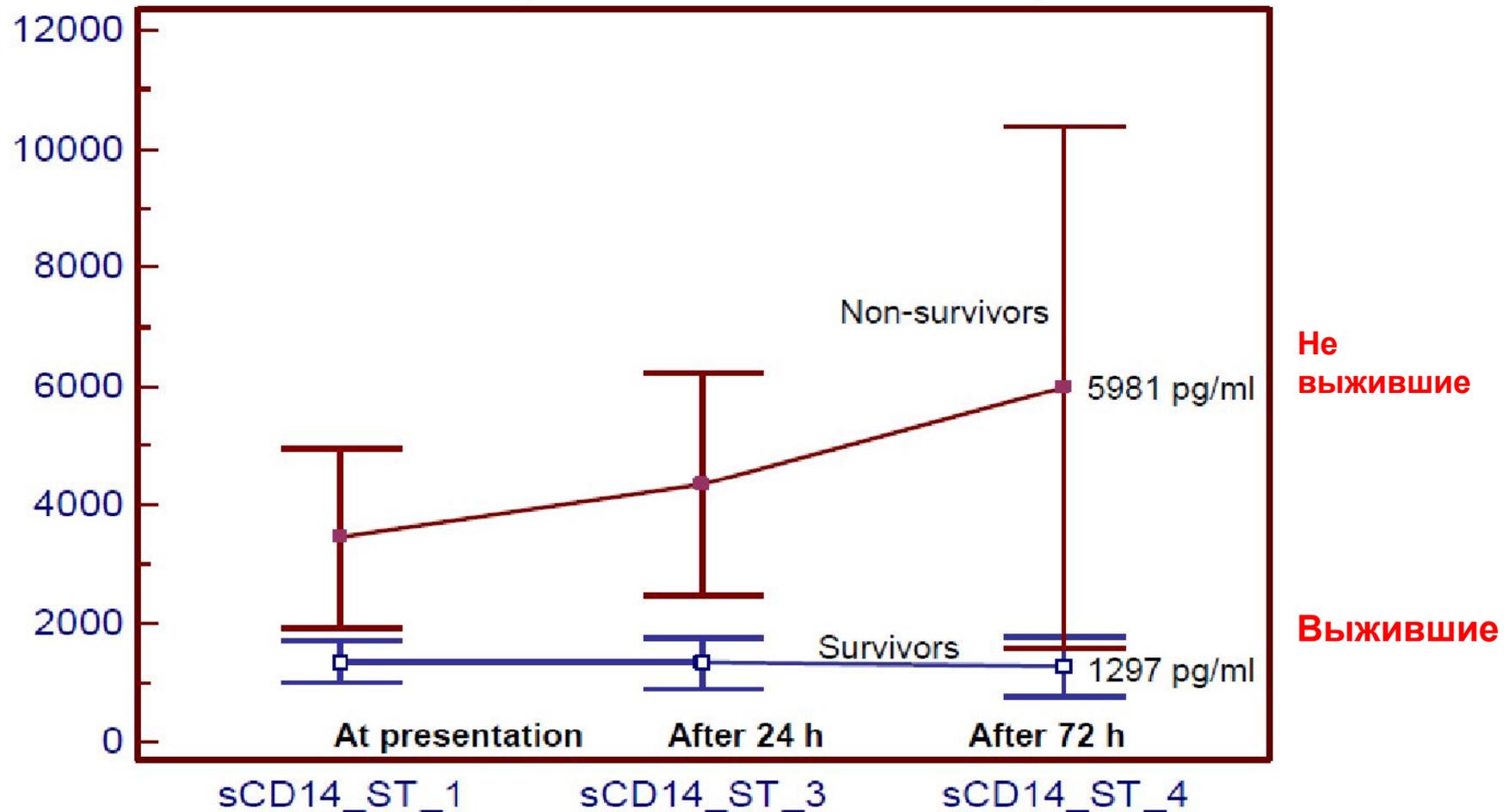
**ПКТ  
нг/мл**

	Survivors			Non-survivors		
	Time	N	Median	N	Median	P-value
<b>ПКТ (ng/ml)</b>	0 h	117	1.84	23	2.07	0.7743
	24 h	65	2.15	9	10.4	0.0551
	72 h	27	2.14	5	9.01	0.0821
<b>ПСП пг/мл</b>	0 h	117	811	23	2124	< 0.0001
	24 h	91	759	14	2998	< 0.0001
	72 h	60	645	7	3606	0.0003

**Уровни пресепсина:  
исходные, через 24 и 72 ч**

**Presepsin levels at baseline, after 24 h, and after 72 h**

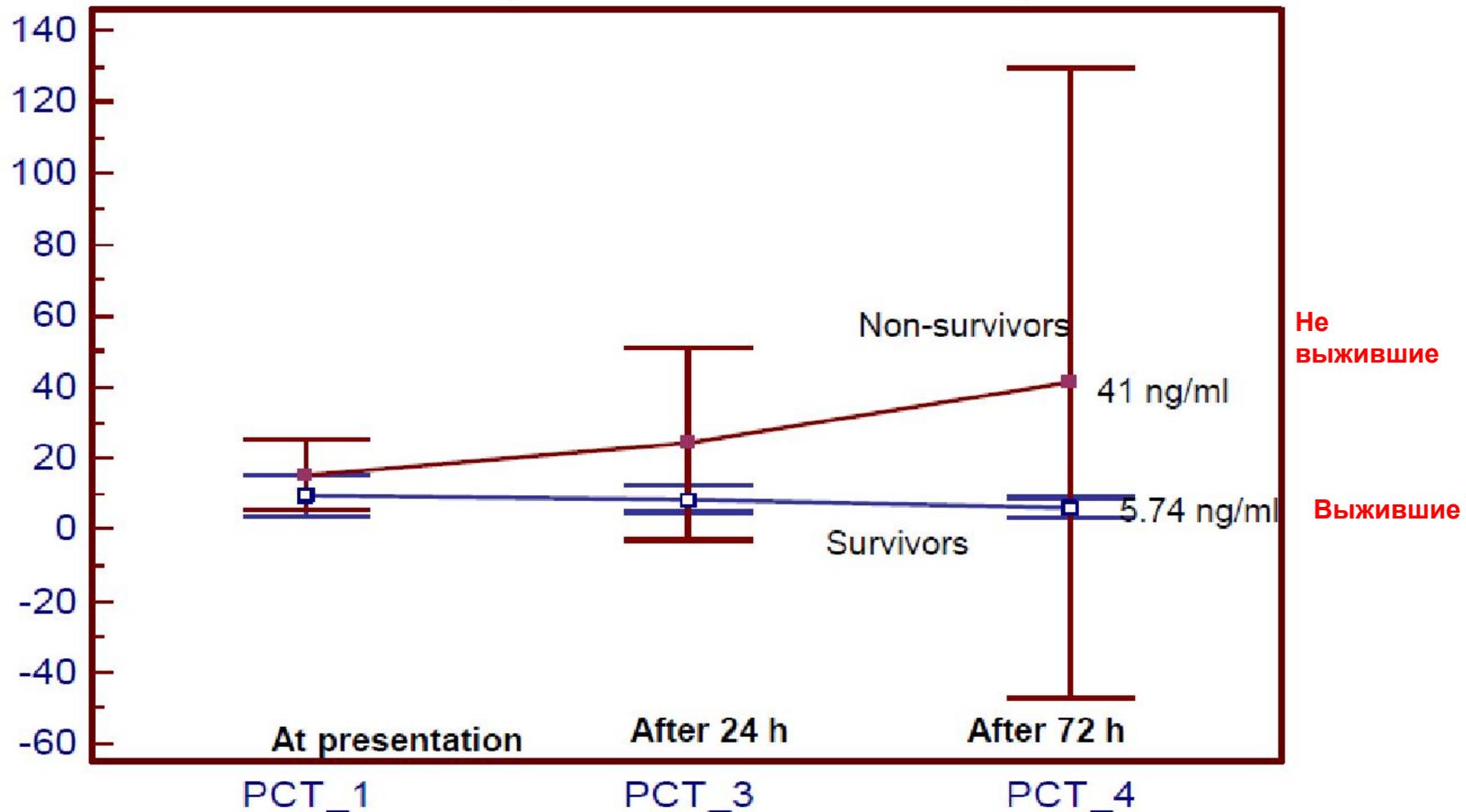
Means (error bars: 95% CI for mean)



**Уровни прокальцитонина:  
исходные, через 24 и 72 ч**

**PCT levels at baseline, after 24 h, and after 72 h**

Means (error bars: 95% CI for mean)



## Предварительные пограничные уровни Preliminary Decision Cutoffs

**Пресепсин  
пг/мл**

**Диагноз**

**Клинические последствия**

Presepsin (pg/ml)	Diagnosis	Clinical consequences based on study data
< 200	Exclusion of sepsis	No blood culture necessary
≥ 300	Systemic infection (sepsis) possible	Further diagnostic measures including blood culture
≥ 500	Moderate risk of progression of systemic infection (severe sepsis)	Early goal directed therapy after taking blood cultures
≥ 1000	High risk of progression of systemic infection (severe sepsis/septic shock). High risk for 30 day mortality comparable to APACHE score ≥ 25	Consideration of adjunctive therapy, e.g. rhAPC

**Умерен. риск развития**

**систем. инфекции (тяжелый сепсис)**

**Высокий риск развития системной инфекции (тяжелый сепсис/септический шок). Высокий риск 30-дневной смертности по сравнению с APACHE > 25**

**Гемокультуры не нужны**

Further diagnostic measures including blood culture

**Диагностика, гемокультуры**

Early goal directed therapy after taking blood cultures

**Терапия после результатов гемокультуры**

Consideration of adjunctive therapy, e.g. rhAPC

**Решение о применении дополнительной терапии, напр., рекомбинантный человеческий активированный протеин СМ**

## Маркеры сепсиса у ожоговых пациентов Sepsis marker in burn patients

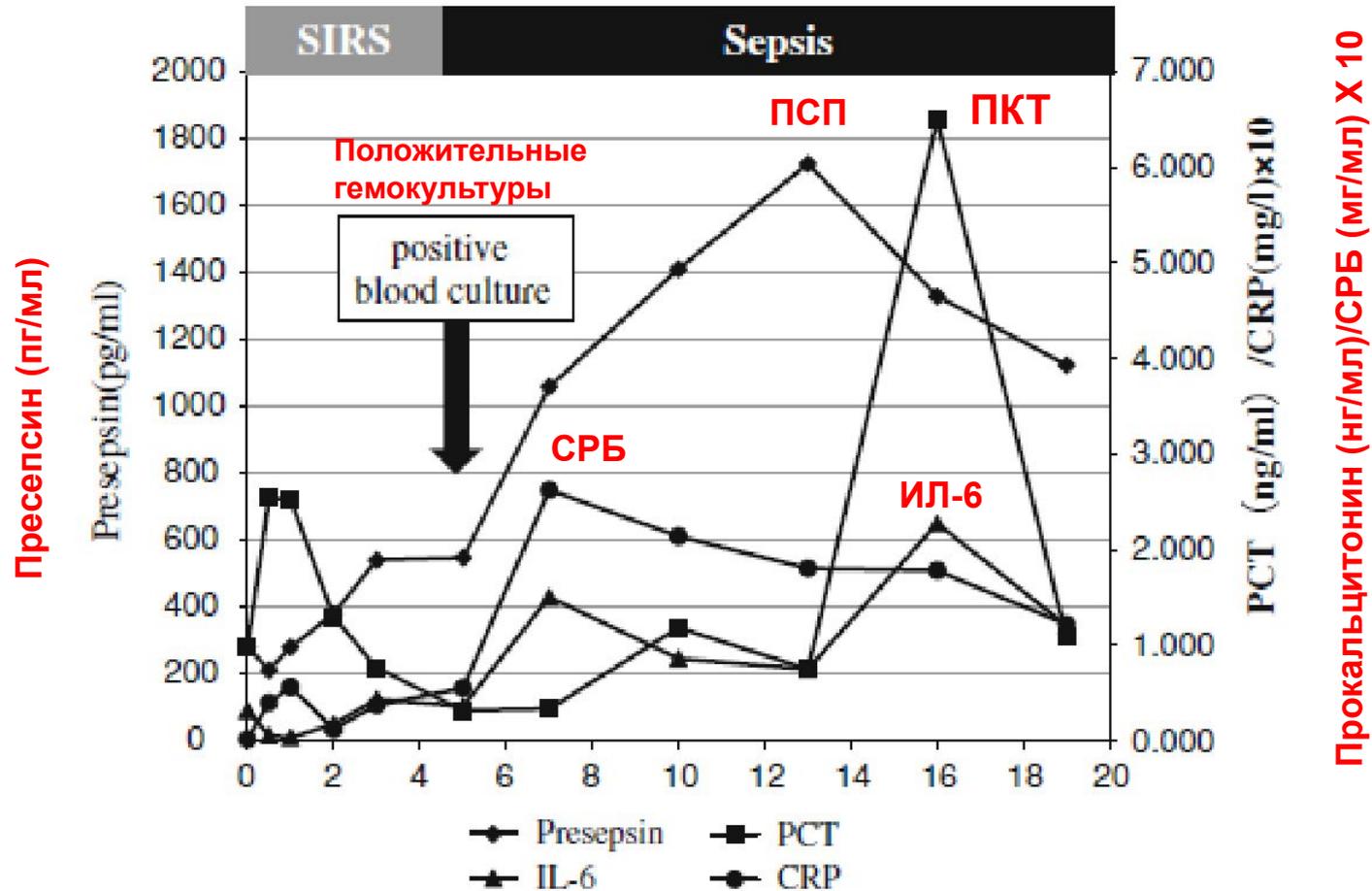


Fig. 5 Clinical course of each septic marker in burn patient

## Summary

- sCD14-ST (Presepsin) is a circulating molecule fragment derived from sCD14 and serves as mediator of LPS effects. **sCD14-ST (Пресепсин) – это циркулирующий фрагмент sCD14, являющийся медиатором действия ЛПС**
- Presepsin differs between healthy individuals and septic patients. **Пресепсин – «отличает» здоровых индивидов от пациентов с сепсисом.**
- Presepsin concentrations are elevated in patients with sepsis depending on outcome and disease severity. **Уровни пресепсина повышены в зависимости тяжести сепсиса и его исхода**
- Presepsin could be useful in **Пресепсин может применяться для**
  - Диагностики сепсиса**
  - Diagnosis of sepsis **Ранней оценки риска смертности при поступлении пациента**
  - Early risk prediction of mortality at admission **Оценки тяжести заболевания и мониторинга его течения**
  - Assessment of the disease severity and monitoring

## References

- 1) Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome J Infect Chemother. 2011 May; 11(5): Epub
- 2) Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, Takahashi G, Miyata M, Furusako S, Endo S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemother. 2005 Oct; 11(5): 234-8
- 3) Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, Kikkawa T, Hoshikawa K, Shioya N, Shibata S, Suzuki Y, Aoki H, Shirakawa K, Endo S. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scores. Medical Postgraduates 2010 Jan; 48(1): 46-50
- 4) Takahashi G, Suzuki Y, Kojika M, Matsumoto N, Shozushima T, Makabe H, Yamada Y, Shioya N, Shibata S, Shirakawa K, Endo S. Evaluation of responses to IVIG therapy in patients with severe sepsis and septic shock by soluble CD14 subtype monitoring. Medical Postgraduates 2010 Jan; 48(1): 19-24
- 6) Spanuth E, Wilhelm J, Loppnow H, Ebel H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Presepsin. IFCC World Lab/EuroMedLab Proceedings 2011
- 7) Ruiz-Alvarez MJ et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. J Intens care Med 2009; 24:63-71



**Аналитические характеристики**

**Диапазон измерений**

**Корреляция между измерениями в цельной крови и плазме**

**КВ% в плазме**

**Время измерения**

**Образец**

**Analytical performance data**

Assay range	20 – 20,000 pg/mL
Correlation between whole blood and plasma on PATHFAST	$y = 1.04 x - 10.8 ; r = 0.986 ; n = 104$ (y: EDTA whole blood, x: EDTA plasma) $y = 1.02 x + 28.6 ; r = 0.980 ; n = 104$ (y: heparinized whole blood, x: EDTA plasma) $y = 1.01 x + 26.9 ; r = 0.983 ; n = 104$ (y: heparinized plasma, x: EDTA plasma)
Total % CV in plasma	QC-LL= 4.4%, QC-L= 4.0%, QC-M = 3.8%, QC-H = 5.0%
Turnaround time	17 minutes <b>17 мин</b>
Sample material	whole blood, plasma <b>Цельная кровь, плазма</b>

## Reagents Реагенты

- **Все реагенты в одном картридже**
- all reagents in one cartridge
- **Реагенты пре-калиброваны**
- reagents pre-calibrated

**Не нужны ни дополнительные реагенты,  
ни удаление загрязнений**

- no additional reagents or waste handling

### Multichannel Многоканальность

- **6 независимых каналов** 6 independent channels
- **Для 6 независимых пациентов** for 6 independent patients
- **Или для 6 разных тестов** or for 6 different tests



## Handling Ручные операции

- **Добавь в картридж цельную кровь**
  - add whole blood on cartridge
- **Вставь картридж в инструмент**
  - put cartridge in instrument
- **Нажми кнопку «Старт»**
  - press start button
- **Через 17 мин прочти результат**
  - read result after 17 min
- **Простота в применении**
  - ease of use

## Results Результаты

- **Количественные (хемилюминисцентная реакция)**
- quantitative (chemiluminescence reaction)
- **Быстрые - через 17 мин fast (17 min)**
- **В цельной крови (без центрифугирования)**
- whole blood (no centrifugation)
- **Качество, как в центральной лаборатории**  
**с возможностью подключения к ЛИС**
- central lab quality with LIMS connection

## Одновременное тестирование в цельной крови

Simultaneous testing with whole blood

- Presepsin      **Пресепсин**
- hsTrop I      **hsTnI**
- СКМВ      **ККМБ**
- Myoglobine      **Миоглобин**
- NTproBNP      **NTproBNP**
- hsCRP      **hs СРБ**
- D-Dimer      **Д-димер**
- **Дополнительные тесты на подходе**  
more assays coming



**8- push start: results in 17 minutes**

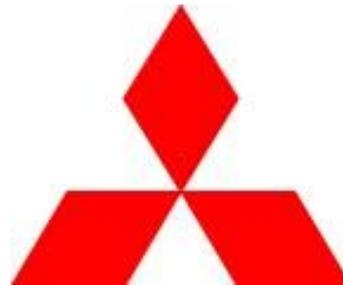
**Нажми на «старт»: результат через 17 мин**

**Многолетний опыт в диагностике**

**Many years experience in diagnostics**

**Partners & Mitsubishi Chemical Europe**

**QUALITY** **Качество**



**SERVICE** **Сервис**

**INFORMATION** **Информация**

**[www.pathfast.eu](http://www.pathfast.eu)**