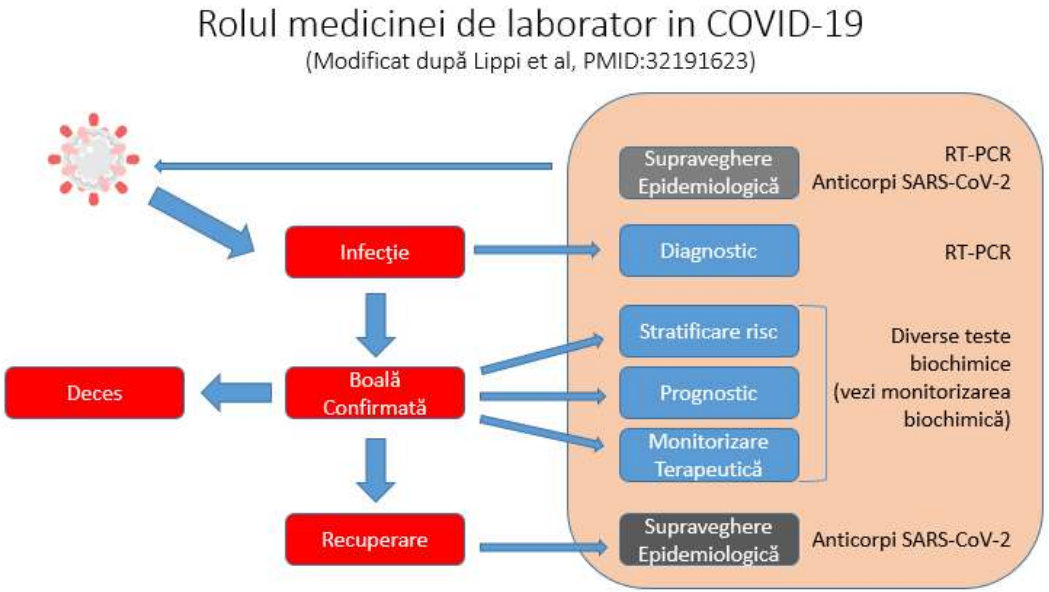
Rolul Proteinei C Reactive în infecţia cu COVID-19

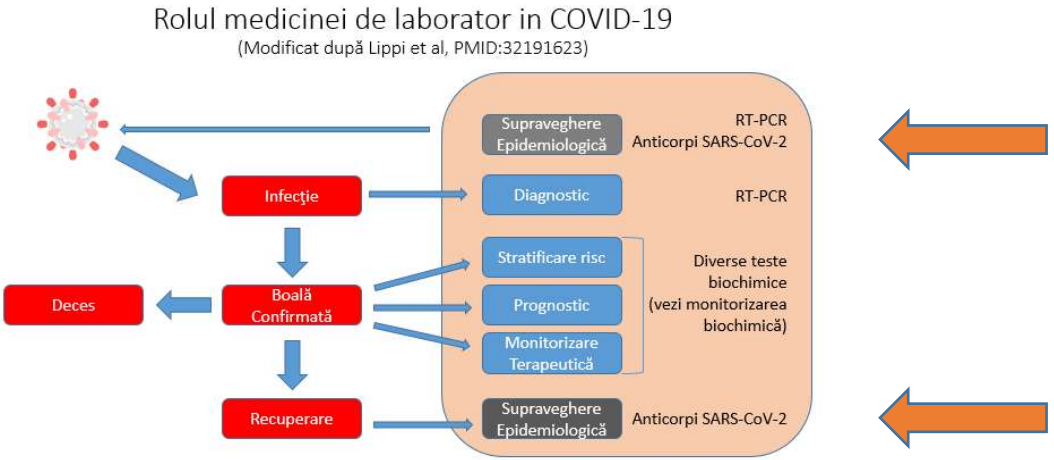


Recomandările Ghidului IFCC* pentru infecţia cu COVID-19



*IFCC = International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

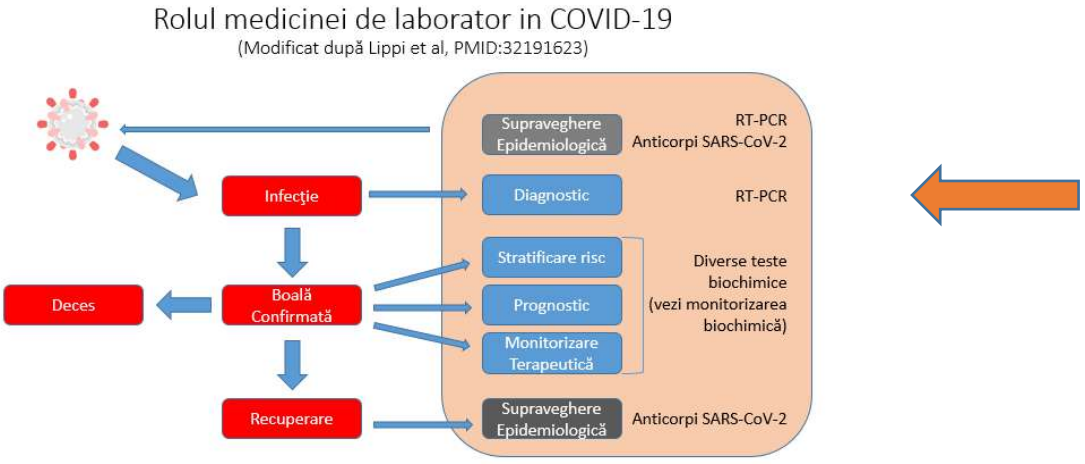
Ghidul IFCC: testele serologice



Rolul testului de detecție a anticorpilor: „Pentru evaluarea și monitorizarea sănătății publice și ocupaționale în viitor.”

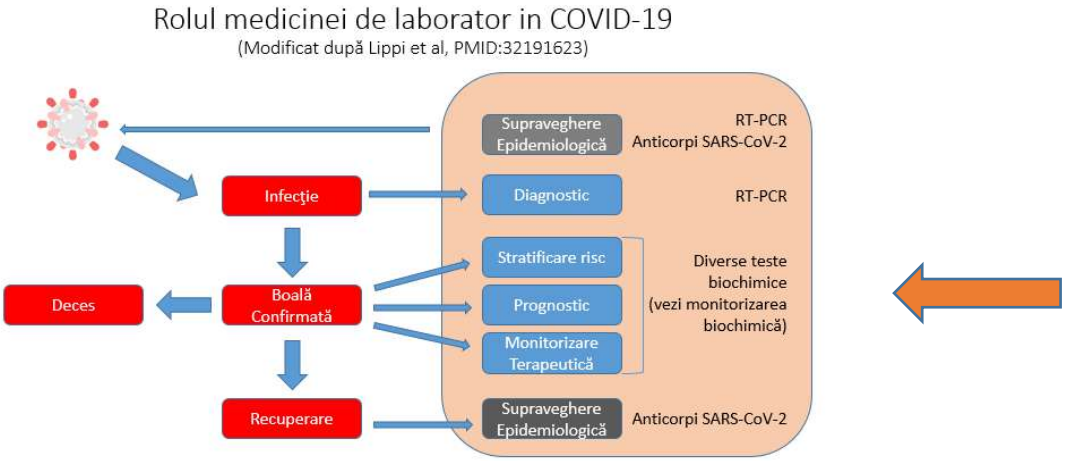
Putem exclude diagnosticul COVID-19? A fost personalul medical deja infectat cu COVID-19?

Ghidul IFCC: diagnosticul



Real Time PCR este standardul de aur pentru diagnosticul COVID-19

Ghidul IFCC: testele biochimice



Include Proteina C Reactivă

„Testele de biochimie sunt critice pentru evaluarea gradului de gravitate și progresul infecției, precum și pentru monitorizarea intervenției terapeutice.”

- Cât de gravă este boala? Care sunt așteptările? Funcționează tratamentul?

Ghid IFCC: testele biochimice recomandate în COVID-19

Test de laborator	**Anomalie principală de laborator observată la pacienții adulți cu progresie COVID-19 nesatisfăcătoare**	**Potențial clinic și semnificație biologică**
Hemoleucograma completă	Leucocite mărite Neutrofile mărite Limfocite reduse Trombocite reduse	(Supra)infecție bacteriană (Supra)infecție bacteriană Răspuns imunologic viral redus Coagulopatie (diseminată) de consum
Proteina C Reactivă	**Mărită**	**Infecție virală severă/ viremie/ sepsis viral**
LDH	Mărit	Leziune pulmonară și/ sau leziuni extinse ale altor organe
GPT	Mărit	Leziune hepatică și/ sau leziuni extinse ale altor organe
GOT	Mărit	Leziune hepatică și/ sau leziuni extinse ale altor organe
Bilirubina totală	Mărit	Leziune hepatică
Creatinina	Mărită	Leziune renală
Troponina cardiacă	Mărită	Leziune cardiacă
D-dimer	Mărit	Coagulare activată și/ sau coagulopatie diseminată
Procalcitonina	Mărită	(Supra)infecție bacteriană
Albumină	Redusă	Insuficiență hepatică
Feritina	Mărită	Inflamație severă

Rolul Proteinei C Reactive în infecţia cu COVID-19
Utilizare practică, ghiduri

- Proteina C Reactivă este folosită alături de alți markeri
- Ghidurile chinezeşti [4,5]
    - Testul de Proteina C Reactivă alături de alți parametrii clinici sunt folosiți la evaluarea inițială și monitorizarea infecției cu coronavirus.
    - Proteina C Reactivă: mărită, valoarea crește până la 40-50 mg/ l. La fel se întâmplă și în cazul SARS și MERS, unde valorile nu sunt cele tipice unei infecții virale.
    - Număr de hematii: în etapele incipiente ale infecției, numărul total de hematii în sângele periferic este normal sau scăzut, în timp ce numărul limfocitelor este redus.

- Ghid IFCC[1]: *Proteina C Reactivă* este unul dintre markerii folosiți la *evaluarea severității infecției, a prognosticului și a monitorizării terapeutice*.

Ghidul Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş” Bucureşti (extras)

- Analize şi alte investigaţii
  - HLG: NL, FL, nr limfocite, **raport neutrofile/ limfocite** (dacă >3 = atenţie!), nr trombocite, HT, Hb
  - **Proteina C Reactivă,** VSH, fibrinogen, PCT
  - **EAB**
  - **D-Dimer, TP, CP, INR, APTT**
  - **Feritină**
  - Glicemie, uree, creatinină
  - GPT, GOT, **LDH**, Bilirubină totală
  - CPK, mioglobină
  - **Troponină, pro-BNP**
  - Teste de biologie moleculară
  - Hemoculturi
  - Serologi: IgM şi IgG anti SARS-CoV2
  - **Rg pulmonară, CT torace**, EKG
  - ± Lavaj bronhoalveolar
  - 10ml de sânge steril, stocat pentru analize ulterioare (interleukine etc)

  - **NB: Analizele îngroşate pot indica o evoluţie nefavorabilă**
  - NB: repetarea acestor investigaţii este dictată de tabloul clinic

Ghidul Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş” Bucureşti (extras)

- Indicatori paraclinici precoce pentru formele severe şi critice (adulţi):

  - Limfocite periferice care scad progresiv
  - Teste de inflamaţie care cresc progresiv: **Proteina C reactivă**, IL-6
  - Creştere progresivă lactat
  - Leziuni pulmonare care se dezvoltă într-o perioadă scurtă de timp

Ghidul Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş” Bucureşti (extras)

- Tratament – Monitorizarea de laborator în funcţie de starea generală

  - Teste hematologice şi urinare de rutină
  - **Proteina C Reactivă**
  - Enzime hepatice, enzime miocardice, funcţie renală
  - Coagulare
  - EAB
  - Imagistică pulmonară
  - Determinare citokine

Observații asupra modificării nivelului Proteinei C Reactive la pacienți cu COVID-19

- Nivelul Proteinei C Reactive este ridicat la majoritatea pacienților cu COVID-19 (la cca 70% din cazuri)[11]
- Concentrația medie a Proteinei C Reactive este de 30-50 mg/ L[6,14,15]

Concentrațiile Proteinei C Reactive sunt legate de:

- Modificări ale tomografiilor – gradul de deteriorare a funcției pulmonare
- Nivelul saturației de oxigen
- Leziuni hepatice / deteriorarea funcției hepatice
- Infecții bacteriene secundare
- Riscul de deces

De ce crește Proteina C Reactivă în COVID-19?

- **Furtuna de citokine**: O posibilă explicație pentru acest fenomen este supraproducția de citokine inflamatorii[6]

    - Citokinele luptă împotriva agentului patogen, dar hiper-activarea sistemul imunitar poate deteriora funcția pulmonară.[7,8,9]
    - Producția de Proteina C Reactivă este indusă de reacția citokinelor și de distrugerea tisulară. [10]

- În plus, în cazurile grave s-au raportat **infecții bacteriene secundare**.[11,12,13]

Valoarea Proteinei C Reactive la copii cu COVID-19

- Infecția COVID-19 este în general mai ușoară la copii

- Concentrațiile Proteinei C Reactive sunt mai reduse - comparativ cu adulții.[22,23]

- Cu toate acestea, ***se recomandă monitorizarea nivelului Proteinei C Reactive, ca semn al infecției severe*** (alături de concentrația de limfocite).[24]



Proteina C Reactivă ajută la:

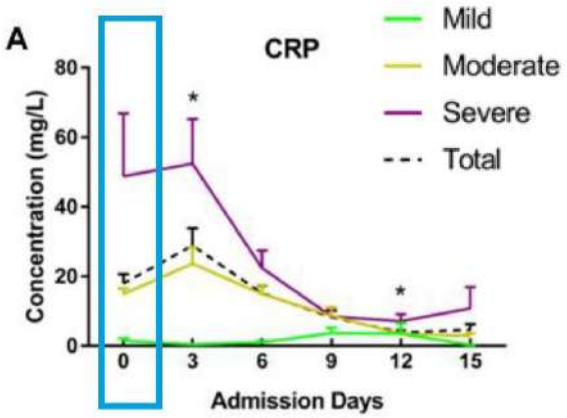
- Monitorizarea concentrațiilor CRP ajută la *anticiparea cursului infecției*: în ce direcție evoluează concentrația? Acest fapt ajută la monitorizarea pacienților suspecți de a dezvolta forme severe.

- *Depistarea timpurie a agravării infecției*. Acest lucru susține luarea de decizii rapide în ce privește etapele ulterioare de tratament și monitorizarea pacienților suspecți de a dezvolta forme severe.

- Concentrația Proteinei C Reactive *se modifică în funcție de evoluția bolii*:
    - Se ameliorează sau se agravează starea de sănătate a pacientului?

Nivelul Proteinei C Reactive oferă informații despre gradul de severitate al infecției

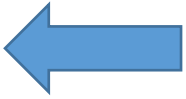
- Concentrațiile **mai ridicate** indică o **formă mai gravă a bolii**. [16,17,18,19]
    - *Notă: S-a constatat că procalcitonina crește în principal în cazul infecțiilor bacteriene secundare.* [16,17,18,19]
- CRP poate **prezice gradul de gravitate a bolii într-o etapă timpurie.** [20]
    - De ce este acest lucru important? *Pentru depistarea și tratarea pacienților critici rapid.*[21]



Sursă grafic: *The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients* - Yuan et al. 2020

Proteina C Reactivă – *marker nespecific care susţine tabloul clinic*

- Proteina C Reactivă este un marker *nespecific* al infecției, inflamației și a leziunii tisulare.[29]
- Concentrația Proteinei C Reactive ne oferă informații despre *gravitatea* bolii.[31]
- *Atinge nivelul maxim la 48 de ore de la instalarea bolii* – Se va avea în vedere momentul de debut al simptomelor.[30]
- *Perioada de înjumătățire este de 19 ore* – Concentrația scade când stimularea inflamatorie se încheie și pacientul se vindecă [31,32]



COVID-19 vs. alte infecţii respiratorii

- *Poate fi o infecție bacteriană* – este necesară administrarea de antibiotice
- *Poate fi o infecție virală* – tratament simptomatic
- *Poate fi o infecție cu COVID-19* – tratament simptomatic și risc crescut de spitalizare.
- Simptome, rezultate și istoric pacient = tablou clinic
    - Crucial în ghidarea următoarelor etape de îngrijire a pacientului DAR
    - *Simptomele nu confirmă prezența sau absența COVID-19!*

Utilizarea Proteinei C Reactive şi a Procalcitoninei poate ajuta la diagnosticul diferenţial dintre o infecţie virală, o infecţie bacteriană şi/sau o infecţie cu COVID-19.

Rezistența antimicrobiană și COVID-19

- Mortalitate crescută în cazul COVID-19?
  - Unii pacienți internați s-au confruntat cu *infecții bacteriene secundare*.[11,12,24]
  - Este posibil ca infecțiile secundare provocate de bacterii rezistente să fi condus la o mortalitate ridicată. [25,26]

- Ne confruntăm cu o creștere în emergența bacteriilor rezistente?
  - Antibioticele sunt folosite pentru a evita / trata infecțiile bacteriene secundare[11,12,27,28]
  - *Utilizarea sporită de antibiotice în perioada pandemiei poate atrage dezvoltarea rezistenței.*

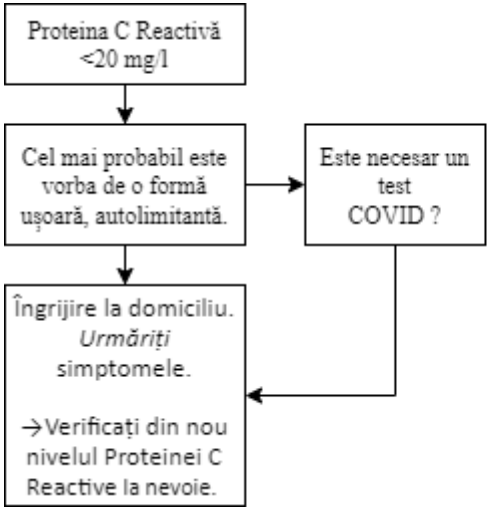
Utilizări practice ale Proteinei C Reactive în timpul COVID-19

- **Un flux eficientizat al pacienţilor este important atunci când sistemul de sănătate se confruntă cu un număr mare de pacienţi**

- *Proteina C Reactivă* nu oferă informaţii despre tipul de agent patogen, DAR a fost utilizată şi recomandată ca *marker cheie în evaluarea gradului de severitate al infecţiei, pentru stabilirea prognosticului şi monitorizarea evoluţiei COVID-19*

- *Nivelul Proteinei C Reactive se poate măsura uşor în UPU* şi ajută astfel la acordarea tratamentului adecvat, cum ar fi testarea specifică ulterioară sau continuarea îngrijirii la domiciliu

Cum putem utiliza Proteina C Reactivă?



Astfel:

Se pot reduce
costurile cu testele COVID-19

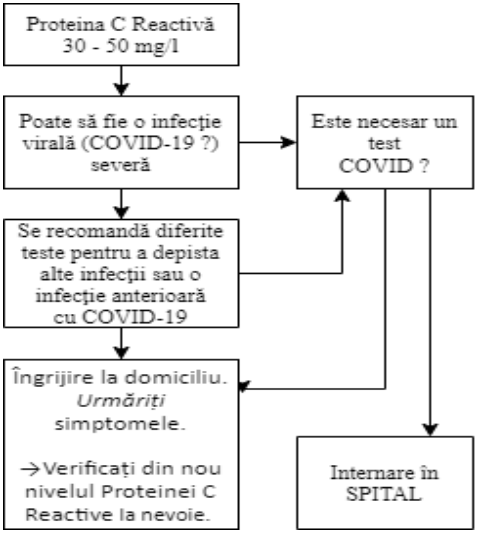
Se pot evita
antibioticele şi rezistenţa la antibiotice

Se pot evita internările (scade riscul de infecţii nosocomiale şi se reduc cheltuielile spitalului)

Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic

Proteina C Reactivă şi-a atins valoarea maximă (la 48h) ?

Cum putem utiliza Proteina C Reactivă?



Astfel:

Se pot reduce
costurile cu testele COVID-19

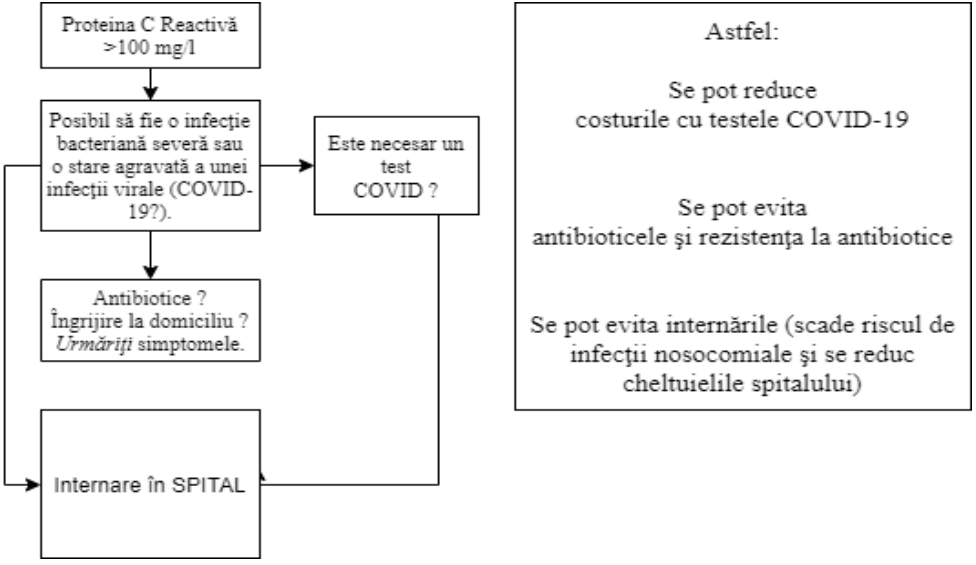
Se pot evita
antibioticele şi rezistenţa la antibiotice

Se pot evita internările (scade riscul de infecţii nosocomiale şi se reduc cheltuielile spitalului)

Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic

Proteina C Reactivă şi-a atins valoarea maximă (la 48h) ?

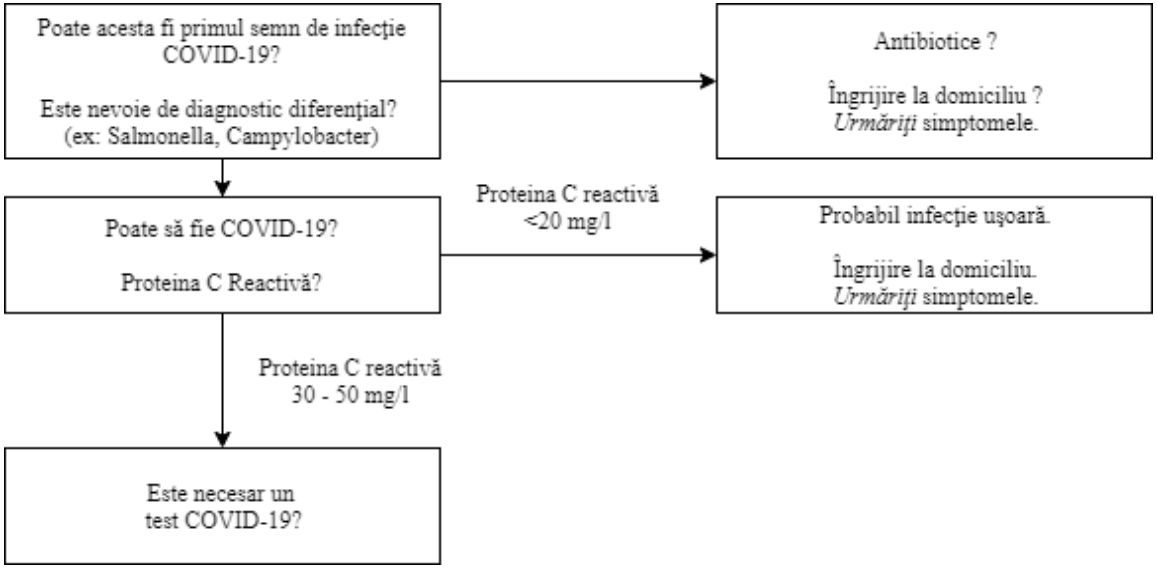
Cum putem utiliza Proteina C Reactivă?



Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic

Proteina C Reactivă şi-a atins valoarea maximă (la 48h) ?

Pacientul cu simptome gastrointestinale în COVID-19



Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic

Proteina C Reactivă şi-a atins valoarea maximă (la 48h) ?

Identificare rapidă pacienţi cu COVID-19 în UPU utilizând teste de rutină (CORONA SCORE)

- Dezvoltat de un grup de medici din Olanda şi Marea Britanie pe baza unui studiu retrospectiv, multicentric ce a inclus 375 de pacienţi care s-au prezentat la UPU cu simptome de infecţie respiratorie şi cu un grup de control de 592 de pacienţi

- Utilizează criterii demografice, de laborator şi imagistice pentru a stabili posibilitatea ca un pacient care se prezintă în UPU cu simptome de COVID-19 să aibă rezultat pozitiv la RT-PCR

- Parametrii utilizaţi: vârsta, sexul, Proteina C Reactivă, feritina, LDH, număr limfocite, număr neutrofile, RX pulmonară

- Fiecare parametru este notat pentru un scor total între 0 şi 14 puncte, sensibilitatea şi specificitatea variind în funcţie de valoarea de cut-off aleasă

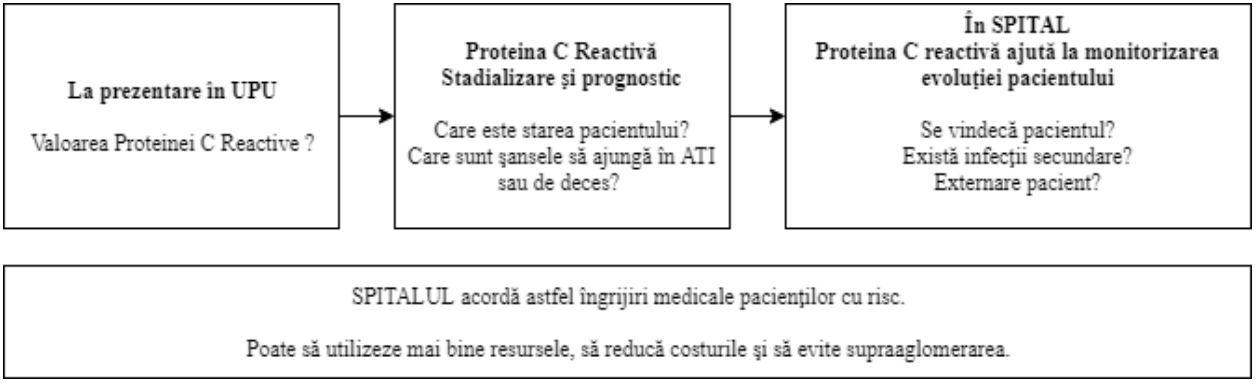
Identificare rapidă pacienţi cu COVID-19 în UPU utilizând teste de rutină (CORONA SCORE)

Table 3. Sensitivity and specificity at different lower and upper cut-off values for the corona-score (value included, ≤ for 2 to 5 and ≥ for 9 to 12) determined using the validation population (n = 592). The right column depicts the number of true and false negative and positive patients.

Corona-score cut-off value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	True | false negative (n)
2	98% (0.96 – 0.99)	42% (0.35 – 0.49)	83 | 7
3	98% (0.95 – 0.99)	53% (0.46 – 0.60)	105 | 10
4	96% (0.94 – 0.98)	63% (0.56 – 0.70)	125 | 15
5	94% (0.91 – 0.96)	72% (0.66 – 0.78)	144 | 25
Corona-score cut-off value	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**True | false positive (n)**
9	78% (0.73 – 0.82)	89% (0.84 – 0.93)	305 | 22
10	68% (0.63 – 0.72)	92% (0.87 – 0.95)	267 | 17
11	56% (0.51 – 0.61)	95% (0.90 – 0.97)	219 | 11
12	45% (0.40 – 0.50)	97% (0.94 – 0.99)	177 | 6

Steef Kurstjenset al. - Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing-Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) doi: 10.1515/cclm-2020-0593

Proteina C Reactivă şi spitalizarea



Bibliografie

1. *IFCC Information Guide on COVID-19*
2. *Protocol terapeutic* elaborat de Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş” Bucureşti
3. Yuan et al. 2020 - *The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients*
4. Zhang et al. 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
5. Chinese guideline, Diagnosis and treatment protocols of pneumonia caused by new coronavirus (trial version 7, revised edition)
6. Chen et al. 2020. Lancet 2020; 395:P507-513.
7. Vasileva & Badawi 2019 Inflamm Res 2019; 68:39-46
8. Wu et al. 2016 Int J Infect Dis 2016; 44:31-36.
9. Huang et al. 2005. J Med Virol 2005; 75:185-194
10. Gabay C, Kushner I. N Engl J Med 1999; 340(6): 448-454
11. Zhou et al, 2020 Lancet 2020; 395: 1054–62.
12. Huang et al. 2020 Lancet 2020; 395: 497–506.
13. CDC 2009 Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 58(38):1071-4.
14. Mo et al. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa270.
15. Borges do Nascimento et al. 2020 doi: 10.3390/jcm9040941
16. Gao et al. 2020 doi: 10.1002/jmv.25770.
17. Wang et al. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
18. Deng et al. 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824
19. Tan et al. 2020 doi: 10.1002/jmv.25871
20. Xie J et al. 2020

21. Du W et al. 2020, https://doi.org/10.1007/s15010-020-01427-2
22. Choi W et al. 2020 doi: 10.3345/cep.2020.00535
23. Henry et al. 2020 https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0272.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 58(38):1071
25. Yap et al. Clin Infect Dis. 2004; 39(4):511-6.
26. Chai et al. Clin Infect Dis. 2005; 40(4): 632–633.
27. Cao et al. doi: 10.1093/cid/ciaa243.
28. Lupia et al. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
29. Gabay C, Kushner I. N Engl J Med 1999; 340(6): 448-454.
30. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Clin Chim Acta 1981; 117(1): 13-23.
31. Pepys MB, Hirschfield GM. J Clin Invest 2003; 111(12): 1805-1812.
32. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. J Clin Invest 1993; 91(4): 1351-1357.
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *NICE guideline - Pneumonia in adults: diagnosis and management*. 2014.
34. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version*. Clin Microbiol Infect 2011; 17 Suppl 6: E1-59
35. Nurshad Ali - *Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19 - J Med Virol. 2020 Jun 9 : 10.1002/jmv.26097*
36. *Steef Kurstjenset al. - Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing-Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) doi: 10.1515/cclm-2020-0593*

Testele cantitative de Proteina C Reactivă pe echipamentul QuikRead go sunt un sprijin real în epidemia de COVID-19

Caracteristici	**Beneficii**
Rezultate rapide (1 minut), din sânge capilar sau venos	Reduce timpul petrecut de pacient în UPU
Instrument portabil	Se poate utiliza în locaţii diferite pentru screeningul pacienţilor suspecţi de COVID-19 (sau în aceeaşi UPU separat zona COVID-19 de zona non-COVID-19)
Foarte uşor de utilizat	Util când sunt variaţii de personal medical
Rezultate de încredere	Diagnostic corect


QuikRead go
Measure
Quality control
Results
Settings
Profiles
AIDIAN

Proteina C Reactivă oferă informații despre gravitatea infecției și a inflamației tisulare – chiar și pentru COVID-19.

Nivelul Proteinei C Reactive reflectă evoluția bolii.

Măsurarea Proteinei C Reactive pe **echipamentul QuikRead go** poate susține testarea pre-screening pentru suspecții de COVID-19.

JENSEN PHARMA SRL
Str. Corneliei nr. 4, corp B, sector 4, București
Tel: +40 771 464 977, Email: office@jensenmed.ro
www.jensenmed.ro