



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105334330 A

(43) 申请公布日 2016.02.17

(21) 申请号 201510626744.9

(22) 申请日 2010.04.14

(30) 优先权数据

09157886.4 2009.04.14 EP

(62) 分案原申请数据

201080016849.8 2010.04.14

(71) 申请人 B. R. A. H. M. S 有限公司

地址 德国亨尼希斯多夫

(72) 发明人 安德烈亚斯·贝格曼

约阿希姆·斯特鲁克

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 杨青 缙正煜

(51) Int. Cl.

G01N 33/74(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

序列表1页 附图3页

(54) 发明名称

通过测定降钙素原水平对在原发性非感染性疾病患者中的抗生素治疗进行风险评估

(57) 摘要

本发明涉及通过测定降钙素原水平对在原发性非感染性疾病患者中的抗生素治疗进行风险评估。具体而言,本发明涉及诊断方法,其用于鉴定患有由给受试者施用抗生素可能诱导的不良结果风险增加的原发性非感染性疾病的受试者;所述方法包含测定所述受试者的体液样品中降钙素原(PCT)或其片段或前体,或所述前体的具有至少12个氨基酸残基长度的片段,以及在所测得的水平与施用抗生素诱导的可能风险之间建立相关性。

1. 降钙素原 (PCT) 或其片段在制备用于鉴定患有由给受试者施用抗生素可能诱导的不良结果风险增加的原发性非感染性疾病的受试者的诊断试剂中的应用, 所述 PCT 的氨基酸序列由 SEQ ID NO :1 所示, 所述片段为 SEQ ID NO :1 所示氨基酸序列第 2 至第 116 位和第 3 至第 116 位, 所述不良结果选自冠状动脉事件、心血管事件、死亡、心力衰竭、糖尿病、高血压以及由抗生素治疗所引起的副作用, 所述原发性非感染性疾病是心血管疾病或心脏疾病, 其中在受试者的样品中低于 200pg/mL 的 PCT 或其片段的浓度与可能施用抗生素诱导的风险增加相关联。

2. 根据权利要求 1 的应用, 其中所述原发性疾病是充血性心力衰竭。

3. 根据权利要求 1 的应用, 其中所述原发性疾病是急性心力衰竭。

4. 根据权利要求 1 的应用, 其中所述原发性疾病是慢性心力衰竭。

5. 根据权利要求 1 的应用, 其中所述不良结果是死亡率。

6. 根据权利要求 1 至 5 任一项的应用, 其中在受试者的样品中低于 50pg/mL 的 PCT 或其片段的浓度与可能施用抗生素诱导的风险增加相关联。

7. 权利要求 1 至 5 任一项的应用, 其中诊断试剂用于将患有原发性非感染性疾病的受试者分层为由施用抗生素诱导的不良结果风险增加的受试者组和没有由施用抗生素诱导的风险的受试者组中。

8. 一种或多种针对 PCT 或其片段的抗体在制备将患有原发性非感染性疾病的受试者分层为由施用抗生素诱导的不良结果风险增加的受试者组和没有由施用抗生素诱导的风险的受试者组的试剂盒中的应用, 所述 PCT 的氨基酸序列由 SEQ ID NO :1 所示, 所述片段为 SEQ ID NO :1 所示氨基酸序列第 2 至第 116 位和第 3 至第 116 位, 所述不良结果选自冠状动脉事件、心血管事件、死亡、心力衰竭、糖尿病、高血压以及由抗生素治疗所引起的副作用, 所述原发性非感染性疾病是心血管疾病或心脏疾病。

9. 根据权利要求 8 的应用, 其中所述原发性疾病是充血性心力衰竭。

10. 根据权利要求 8 的应用, 其中所述原发性疾病是急性心力衰竭。

11. 根据权利要求 8 的应用, 其中所述原发性疾病是慢性心力衰竭。

12. 根据权利要求 8 的应用, 其中所述不良结果是死亡率。

通过测定降钙素原水平对在原发性非感染性疾病患者中的 抗生素治疗进行风险评估

[0001] 本申请为国际申请日 2010 年 4 月 14 日、国际申请号 PCT/EP2010/002279 于 2011 年 10 月 14 日进入中国国家阶段、申请号 201080016849.8、发明名称“通过测定降钙素原水平对在原发性非感染性疾病患者中的抗生素治疗进行风险评估”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明的领域是临床诊断学。具体地说,本发明涉及通过测定患者样品中的降钙素原 (PCT) 水平来对原发性非感染性疾病患者进行风险评估。

背景技术

[0003] 已知降钙素原 (PCT) 是细菌感染和脓毒症的标志物。这一肽激素原的血液或血清高水平是严重感染的指标。

[0004] 在临床上,无论是否已实际诊断出细菌感染的存在,经常作为预防措施,使用抗生素来治疗原发性非感染性疾病的患者以防止或治疗可能已被证实或可能还未被证实的可能的感染。

[0005] 本发明基于发明人出人意料的发现,即为了治疗或预防可能的细菌感染来使用抗生素治疗原发性非感染性疾病的患者,在特定的患者组中会伴随不良结果的风险增加。具体地说,血液 PCT 水平低的患者在施用抗生素时会导致风险增加。根据本发明,建议在开始进行可能有损害的抗生素治疗之前先测定原发性非感染性疾病患者的体液样品中的 PCT 水平。高的血液或血清 PCT 水平表明严重细菌感染或甚至脓毒症的存在,且需要使用抗生素对该患者进行治疗。然而,到目前为止,对于原发性非感染性疾病的患者,在开始抗生素治疗之前还没有进行低 PCT 水平的常规筛查。

发明内容

[0006] 因此,本发明涉及诊断方法,其用于鉴定患有由给受试者施用抗生素可能诱导的不良结果风险增加的原发性非感染性疾病的受试者;所述方法包含如下步骤:

[0007] (i) 提供患有原发性非感染性疾病的所述受试者的体液样品,

[0008] (ii) 测定所述样品中降钙素原 (PCT) 或其片段或前体,或所述前体的具有至少 12 个氨基酸残基长度的片段的水平,

[0009] (iii) 将降钙素原 (PCT) 或其片段或前体,或所述前体的具有至少 12 个氨基酸残基长度的片段所测得的水平与施用抗生素诱导的产生不良结果的可能风险相关联。

[0010] 本发明的诊断方法为体外方法。

[0011] 患有原发性非感染性疾病的所述受试者不具有细菌感染、尤其不具有严重的细菌感染、优选不表现出任何细菌感染的症状。本文中所述的根据本发明的方法能够为患有原发性非感染性疾病的受试者预测由抗生素诱导的不良结果。因此,本文中所述的根据本发明的方法同样是为患有原发性非感染性疾病的受试者预测由抗生素诱导的不良结果的方

法。

[0012] 第一次发现,对于患有原发性非感染性疾病的受试者来说,当施用该受试者抗生素时,极低的 PCT 水平显示诱导不良结果的风险增加。

[0013] 因此,在优选实施方案中,如果降钙素原 (PCT) 或其片段或前体,或所述前体的具有至少 12 个氨基酸残基长度的片段所测得的水平低于某个阈值的话,那么预计该受试者在被施用抗生素时产生不良结果的风险会增加。相反,根据现有技术的方法,已知在降钙素原 (PCT) 或其片段或前体,或所述前体的具有至少 12 个氨基酸残基长度的片段低于某个阈值时,可能不需要使用抗生素进行治疗;但是还没有了解到降钙素原 (PCT) 或其片段或前体,或所述前体的具有至少 12 个氨基酸残基长度的片段所测得的水平与对该受试者进行抗生素治疗会诱导不良结果的风险增加之间有相关性。

[0014] 根据现有的技术,在没有临床相关细菌性疾病的证据的情况下,经常使用抗生素来治疗可疑的细菌感染。建议仅在具有临床相关细菌性疾病的证据的情况下施用抗生素,以便省钱、以便避免副作用或避免耐抗生素细菌的蔓延。本发明的成就是通过将降钙素原 (PCT) 或其片段或前体,或所述前体的具有至少 12 个氨基酸残基长度的片段所测得的水平与所述风险相关联以预测抗生素诱导的产生严重副作用或产生不良结果的增加的风险。

[0015] 因此,在使用抗生素对患有原发性非感染性疾病的受试者进行治疗之前先测定降钙素原 (PCT) 或其片段或前体,或所述前体的具有至少 12 个氨基酸残基长度的片段的水平是绝对不可避免的措施,以便鉴定出抗生素可导致产生不良结果的风险增加的那些受试者。

[0016] 所述结果优选为不良事件。不良事件被定义为危害个体健康的事件。所述不良事件不限于但可选自冠状动脉事件、心血管事件、死亡、心力衰竭、糖尿病、高血压。冠状动脉事件被定义为包括心肌梗塞在内的致命或非致命性急性冠状动脉综合征、或由缺血性心脏病所致的死亡。心血管事件被定义为包括心肌梗塞在内的致命或非致命性急性冠状动脉综合征、致命或非致命性中风、或由心血管疾病所致的死亡。

[0017] 所述不良结果可以由抗生素治疗、尤其是引起严重副作用的抗生素治疗所引起的副作用。这样的副作用可以包括例如胃部不适、腹泻、以及妇女的阴道酵母菌感染。一些受试者可对抗生素过敏。

[0018] 所述结果或所述风险可以例如涉及存活和 / 或功能性结果。

[0019] 在本文中,术语“结果”涉及例如在确定的时间如 3 天、5 天、10 天、14 天、20 天、3 周、4 周、30 天、45 天、60 天、90 天、3 个月、6 个月、1 年、优选 30 天后患者的存活。

[0020] 在本发明的背景下,术语“功能性结果”涉及在确定的时间如 3 天、5 天、10 天、14 天、20 天、3 周、4 周、30 天、45 天、60 天、90 天、3 个月、6 个月、1 年、优选 30 天后疾病的严重程度,即患者的健康状况。

[0021] 不良结果可以是例如死亡率。这表示使用本发明的方法,受试者可被鉴定出施用抗生素将在指定的时期内,例如开始使用抗生素治疗后的 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、15、20、21、30、60、或 90 天内导致致命性结果的风险增加。

[0022] 受试者患有的原发性非感染性疾病可优选地选自心血管疾病、心脏疾病、癌症、中枢神经系统 (CNS) 疾病、糖尿病、自身免疫病、以及与炎症相关的疾病。

[0023] 所述原发性疾病在特定的例子中可以是心力衰竭。在优选实施方案中受试者可以

患有心力衰竭和 / 或气促。本文中的心力衰竭优选涉及充血性心力衰竭 (CHF)。所述心力衰竭可优选为急性心力衰竭 (AHF) 或慢性心力衰竭。

[0024] 心力衰竭是当心脏的结构或功能性问题损害了它提供充足的血流以满足身体需要的能力时发生的心脏病况。它可以引起多种症状,特别是气促和踝关节肿胀,但是一些患者可以完全没有症状。由于缺乏在明确诊断上普遍接受的定义和激发 (challenge),特别是在早期阶段,所以心力衰竭经常不能确诊。通过适当的治疗,在大多数患者中,心力衰竭可以得到管理,但它是潜在危及生命的病况,且进行性疾病的年死亡率为 10%。在大于 65 岁的人中,它是住院治疗的首要原因。

[0025] 气促 (SoB ;还被称为气急或呼吸困难) 涉及受试者困难的或不舒适的呼吸的感觉、或没有得到足够空气的感觉。SoB 可具有许多不同的原因,其中包括心脏病如心脏病发作、充血性心力衰竭、以及肺动脉高压。

[0026] 在本发明特别优选的实施方案中,受试者患有气促且随后被诊断为心力衰竭。

[0027] 在本发明的背景下,样品中低于 200pg/mL、优选低于 150pg/mL、更优选低于 100pg/mL 的 PCT 或其片段或前体或所述前体的片段的浓度与可能施用抗生素诱导的风险增加相关。

[0028] 这些值已使用 PCT 测试形式 (BRAHMS KRYPTOR PCT 敏感性 (sensitive)) 来测定,所述 PCT 测试形式在定量测量范围中与更敏感的 PCT 分析 (BRAHMS PCT LIA 敏感性) 具有相同的标度 (calibration),后者的 PCT 分析能够定量地测定正常人群中的 PCT 水平,给出了如 EP 09011073.5 (“用于预测无症状人群中的不良事件的降钙素原”) 中所述的平均 PCT 水平。上述值在其它 PCT 分析中可能会不同,如果这些在标度上与 BRAHMS KRYPTOR PCT 敏感性有所不同的话。将标度的差异考虑在内,则上述值将适用于这类标度不同的 PCT 分析。量化标度差异的一个可能性是通过使用两种方法来测量样品中的 PCT 的针对所提及的 PCT 分析与 BRAHMS KRYPTOR PCT 敏感性的方法比较分析 (相关性)。另一个可能性是使用所提及的 PCT 分析进行测定,假定这一测试具有充分的分析敏感度、有代表性的正常人群的平均 PCT 水平,将结果与 EP 09011073.5 (“用于无症状人群中的不良事件预后的降钙素原”) 中所述的平均 PCT 水平进行比较,并基于通过这一比较所得出的差异来重新计算定标。

[0029] 在特定的实施方案中,另外还要测定选自如下的至少一种临床参数:年龄、性别、收缩压、舒张压、抗高血压治疗、中风史、喘息、体重指数、心率、体温、糖尿病的存在、以及目前的吸烟习惯;最优选地选自心率、体温、体重指数、收缩压、以及舒张压。

[0030] 在一些特定的实施方案中,另外还可以测定其它的实验室参数,例如嗜中性粒细胞的水平、或进一步的预后标记物,尤其是其它肽激素及其片段或其前体或所述前体的片段的水平。

[0031] 当在本文中使用时,术语“样品”是指所得的体液样品,其用于对感兴趣的受试者如患者进行诊断、预后、或评估。优选的测试样品包括血液、血清、血浆、脑脊液、尿、唾液、痰、以及胸腔积液。此外,本技术领域的专业人员将了解,在分馏或纯化程序如将全血分离为血清或血浆成分后一些测试样品将会更易于分析。

[0032] 因此,在本发明的优选实施方案中,所述样品选自血液样品、血清样品、血浆样品、脑脊液样品、唾液样品、以及尿样品、或上述样品中任何一种的提取物。优选地,所述样品为血液样品、最优选为血清样品或血浆样品。

[0033] 当在本文中使用时,术语“受试者”是指活着的人或非人的生物体,优选为由于原发性非感染性疾病而正在接受医疗护理或将要接受医疗护理的患者。这包括正在进行病理学体征调查的没有确定的疾病的人。因此,本文中所述的方法和/或分析适用于人类和兽医学疾病。

[0034] PCT 或其前体的“片段”涉及长度为至少十二个氨基酸残基的片段。

[0035] 在本发明的背景下,PCT 优选涉及跨越氨基酸残基 1-116、2-116、或 3-116 的肽或其片段。降钙素原可包含翻译后修饰如糖基化、脂化 (liposidation)、或衍生化。PCT 本身是降钙素和钙抑肽 (katalcalcin) 的前体。PCT 的氨基酸序列在 SEQ ID NO:1 (图 4) 中给出。

[0036] 在本发明的背景下,术语“水平”涉及取自受试者的样品中的 PCT (或片段/前体) 的浓度 (优选以重量/体积;w/v 来表示)。

[0037] 本文中对 PCT 或片段或其前体或所述前体的片段的水平的测定 (或测量或检测) 是使用如下文中所说明的检测方法和/或诊断学分析来进行的。

[0038] 如本文中所提到的,“分析”或“诊断学分析”可以是在诊断学领域中应用的任何类型。这样的分析可以基于待检测的分析物与具有一定程度亲和力的一种或多种捕获探针 (捕获分子) 的结合。就捕获分子与目标分子或感兴趣分子之间的相互作用来说,亲和力常数优选大于 $10^6 M^{-1}$ 。

[0039] 在本发明的背景下,“捕获分子”是可用于结合如下分子的分子:来自样品的目标分子或感兴趣分子,即分析物 (在本发明的背景下即为心血管肽)。因此捕获分子必须要在空间上并且根据表面特征如表面电荷、疏水性、亲水性、Lewis 供体和/或受体的存在或缺乏来进行充分的塑造以特异性地与靶分子或感兴趣分子结合。以此方式,所述结合可以例如通过如下进行调节:离子的、范德华的 (van-der-Waals)、 $\pi-\pi$ 、 $\epsilon-\pi$ 、疏水键或氢键的相互作用、或捕获分子与目标分子或感兴趣分子之间的上述相互作用中两种或更多种的组合。在本发明的背景下,捕获分子可例如选自核酸分子、碳水化合物分子、RNA 分子、蛋白质、抗体、肽、或糖蛋白。优选地,捕获分子是对目标或感兴趣分子具有充分亲和力的抗体,包括其片段;且包括重组抗体或重组抗体片段、以及所述抗体以化学和/或生化方法修饰的衍生物或来源于长度为至少 12 个氨基酸的其变异链的片段。

[0040] 优选的检测方法包含各种形式的免疫分析,如放射免疫分析 (RIA)、化学发光和荧光免疫分析、酶联免疫分析 (ELISA)、液相芯片基珠阵列 (Luminex-based bead arrays)、蛋白质微阵列分析、以及快速测试形式如免疫层析试纸条测试 (immunochromatographic strip test)。

[0041] 所述分析可以是同质性或异质性分析、竞争性和非竞争性夹心式分析 (sandwich assay)。在特别优选的实施方案中,所述分析的形式是夹心式分析,其是非竞争性免疫分析,其中将待检测和/或量化的分子与第一抗体以及第二抗体结合。所述第一抗体可以与固相如珠子、孔或其它容器的表面、芯片或试纸条 (a chip or a strip) 结合,且第二抗体是例如使用染料、放射性同位素、或反应性或催化活性部分标记的抗体。然后通过适当的方法来测量与分析物结合的标记抗体的量。与“夹心式分析”相关的常规组合物和程序是已为大家接受的,且是专业人员所了解的。(《免疫分析手册》(The Immunoassay Handbook), David Wild 编辑, Elsevier LTD, Oxford; 第三版, (2005 年 5

月), ISBN-13:978-0080445267;Hultschig C 等, Curr Opin Chem Biol.2006 年 2 月; 10(1):4-10. PMID:16376134), 通过参考被引入本文)。

[0042] 在特别优选的实施方案中,所述分析包含两种捕获分子-- 优选二者都作为液体反应混合物中的分散相存在的抗体,其中将第一标记组分附着在第一捕获分子上,其中所述第一标记组分是基于荧光-或化学发光-猝灭或放大的标记系统的一部分,并将所述标记系统的第二标记组分附着在第二捕获分子上,所以在两种捕获分子都与分析物结合后产生了可测量的信号,其允许对含有样品的溶液中所形成的夹心式复合物进行检测。

[0043] 还更优选地,所述标记系统包含与荧光染料或化学发光染料,尤其是菁类染料组合的稀土穴状化合物或稀土螯合物。

[0044] 在本发明的背景下,基于荧光的分析包含染料的使用,所述染料可例如选自 FAM(5- 或 6- 羧基荧光素)、VIC、NED、荧光素、异硫氰酸荧光素 (FITC)、IRD-700/800、花青染料如 CY3、CY5、CY3.5、CY5.5、CY7、咕吨、6- 羧基 -2', 4', 7', 4,7- 六氯荧光素 (hexachlorofluorescein) (HEX)、TET、6- 羧基 -4', 5' - 二氯 -2', 7', 二甲氧基荧光素 (dimethoxyfluorescein) (JOE)、N, N, N', N' - 四甲基 -6- 羧基若丹明 (TAMRA)、6- 羧基 -X- 若丹明 (ROX)、5- 羟基若丹明 -6G (R6G5)、6- 羧基若丹明 -6G (R6G)、若丹明、若丹明绿、若丹明红、若丹明 110、BODIPY 染料如 BODIPY TMR、俄勒冈绿、香豆素如伞形酮、苯酰胺如赫希斯特 (Hoechst) 33258; 菲啉, 如德克萨斯红、Yakima 黄、Alexa Fluor、PET、溴化乙锭、吡啶染料、咪唑染料、吩噻嗪染料、卟啉染料、多次甲基染料等。

[0045] 在本发明的背景下,基于化学发光的分析包含染料的使用,其基于在如下文献中描述的用于化学发光材料的物理原理:Kirk-Othmer, 《化工技术百科全书》(Encyclopedia of chemical technology), 第4版, 执行编辑:J. I. Kroschwitz; 编辑:M. Howe-Grant, John Wiley&Sons, 1993, 第15卷, p. 518-562, 通过参考被引入本文,其中包括 551-562 页上的引述。优选的化学发光染料是吡啶酯。

[0046] 本发明还涉及使用根据本发明的方法将患有原发性非感染性疾病的受试者分层为由施用抗生素诱导的不良结果风险增加的受试者组和没有由施用抗生素诱导的风险的受试者组。

[0047] 此外,本发明涉及使用包含一种或多种针对 PCT 或其片段或前体或所述前提的片段的抗体的试剂盒将患有原发性非感染性疾病的受试者分层为由施用抗生素诱导的不良结果风险增加的受试者组和没有由施用抗生素诱导的风险的受试者组。

[0048] 序列

[0049] SEQ ID NO:1 (PCT 的氨基酸序列)

[0050]

```

1  A P F R S A L E S S   P A D P A T L S E D   E A R L L L A A L V   Q D Y V Q M K A S E   L E Q E Q E R E G S
51 S L D S P R S K R C   G N L S T C M L G T   Y T Q D E N K E H T   F P Q T A I G V G A   P G K K R D M S S D
101 L E R D H R P H V S   M P Q N A N

```

附图说明

[0051] 图 1: 实施例 1 的临床研究中患者的总结。

[0052] 图 2:图 2 图示说明了在实施例 1 的研究中被诊断为 AHF 的患者在从入院(admission)起最长 90 天的时间(以周计)内的存活(以%计)。实线涉及没有接受抗生素治疗的患者组,而虚线涉及使用抗生素治疗的患者。A:所有被诊断为 AHF 的患者(n = 561),使用抗生素治疗的:n = 104(90 天后 18 人死亡),没有使用抗生素治疗的:n = 457(90 天后 46 人死亡),p = 0.03011;B:被诊断为 AHF 且血浆 PCT 水平为从 0.0207 至 0.0511pg/mL 的患者(n = 112),使用抗生素治疗的:n = 17(90 天后 4 人死亡),没有使用抗生素治疗的:n = 95(90 天后 5 人死亡),p = 0.00632;C:被诊断为 AHF 且血浆 PCT 水平为从 0.0511 至 0.205pg/mL 的患者(n = 336),使用抗生素治疗的:n = 55(90 天后 9 人死亡),没有使用抗生素治疗的:n = 281(90 天后 24 人死亡),p = 0.06328;D:被诊断为 AHF 且血浆 PCT 水平为从 0.205 至 230pg/mL 的患者(n = 113),使用抗生素治疗的:n = 32(90 天后 5 人死亡),没有使用抗生素治疗的:n = 81(90 天后 17 人死亡),p = 0.06328。

[0053] 图 3:图 3 图示说明了在实施例 1 的研究中被诊断为 AHF 的患者在从入院起最长 90 天的时间(以周计)内的存活(以%计)。实线涉及没有接受抗生素治疗的患者组,而虚线涉及使用抗生素治疗的患者。图 3A-D 分别相当于与图 2A-D 中相同的患者组。已将图 3 的数据针对患者中喘息的发生、中风史、以及血液嗜中性粒细胞的水平进行了调整,以说明抗生素治疗组与非治疗组之间可能的差异。

[0054] 图 4:降钙素原(PCT)的氨基酸序列,SEQ ID NO:1。

具体实施方式

[0055] 实施例

[0056] 实施例 1:临床研究:15 个注册中心 - 募集了 1641 名患有气促(SoB)和急性心力衰竭(AHF)的患者。

[0057] 这一研究获得了 8 个机构的机构审查委员会的批准。从 2007 年三月至 2008 年二月注册了来自十五个中心的 1,641 名患者,所述中心包括 8 个美国、6 个欧洲、以及 1 个新西兰中心。为了符合入选条件,患者必须要报告气促是他们去急诊科就诊的主要原因。年龄不满 18 岁或不能提供同意书的患者被排除。具有急性 ST 段抬高心肌梗塞或进行血液透析的患者亦被排除。在主治医师的评估下,一些患者被施用了抗生素。

[0058] 对于在研究中注册的每个患者,对调查的标志物结果(marker result)不知情的急诊医生通过两份独立的李克特量表问卷(Likert scale questionnaire)评估了患者患有急性 HF 或肺炎的可能性,以指定 0-100%的临床确定性值。

[0059] 研究细节的总结:

[0060] - 所包括的前往急诊科(ED)就诊的患者,其具有并非来源于外伤、或明显的心肌梗塞(MI)的 SoB,且未进行透析。

[0061] - 在同意后,对心力衰竭和/或肺炎的可能性进行 MD 评估。

[0062] - 两名独立的心脏病科医生对出院(discharge)后的最后诊断达成一致意见。

[0063] - 进行 90 天的存活随访;结果“90 天内的所有死因死亡率”。

[0064] 表 1 和图 1 进一步总结了研究中患者的详细情况。

[0065] 确认诊断

[0066] 为了确定金标准诊断,两名心脏病科医生要独立地审核患者的所有医疗记录,并

独立地将诊断分层为由于心力衰竭、肺炎、或由于其它潜在原因所致的呼吸困难。两名心脏病科医生都对于彼此的评估、调查的标志物、以及急诊医生的初步诊断不知情。他们可以得到包括如下内容的 ED 病例报告表：病史和可获得的关于胸片、放射性核素血管造影术、超声心动图、以及心导管插入术的数据、外加那些被接受入院的患者的住院诊治经过。在心脏病学审核者之间没有在诊断上达成一致意见的情况下，会要求他们进行接触以达成一个共同的结论。在他们不能达成共同结论的情况下，终点评价委员会 (endpoints committee) 会指定第三名心脏病学评判员来决定最后的诊断。为了达成肺炎的诊断，必须要满足 Fine 等 1990 年以及 Leroy 等 1995 年修改的标准 (Leroy 等,《重症监护医学》(Intensive Care Med) (1995) 21:24-31; Fine 等. Am J Med 1990 ;89:713-721)。

[0067] 生物标志物的测量

[0068] 所有血液样品都收集在含 EDTA 的塑料管中,并将血浆在 -70°C 下储存在塑料冷冻小瓶中。在 KRYPTOR 系统 (B. R. A. H. M. S AG, Hennigsdorf, 德国) 上使用自动夹心式化学发光免疫分析来测量 PCT。所述分析基于夹心式化学发光分析,其在其它地方进行了详细描述 (Morgenthaler 等, Clin Chem 2002 ;48:788-790)。

[0069] 统计学分析

[0070] 在适当情况下,值以平均和标准偏差 (means and standard deviation) 或计数和百分比来表达。在适当情况下,使用独立样品 t 检验和卡方检验来对诊断组进行比较。使用 0.0125 的 p 值作为各自的显著性标准来估算两个主要目标 (primary objective)。所有其它分析都是考察性的,且就显著性来说利用 0.05 的 p 值。二级分析利用逻辑回归 (logistic regression)、斯皮尔曼相关性 (Spearman's correlation)、以及 ROC 曲线分析。使用 Cox 比例风险回归模型来估算结果预测。每个模型的预测值都通过模型拟然比卡方统计 (model likelihood ratio chi-square statistic) 来评估。通过 Kaplan-Meier 法绘制的存活曲线用于说明性目的,且时序检验 (log-rank test) 用于测试存活差异。

[0071] 结果

[0072] 对已被诊断为急性心力衰竭 (AHF) 的气促患者评估就存活而言的 90 天结果。

[0073] 在进入研究后被诊断为 AHF 的 457 名患者没有使用抗生素治疗,104 名施用了抗生素。在加入研究后的 90 天,在没有使用抗生素治疗的患者中有 46 名已死亡 (10.1%)。在使用抗生素治疗的患者中,在第 90 天之前有 18 名患者已死亡 (17.3%)。

[0074] 被诊断为 AHF 的患者的结果 (存活率) 在图 2A-D 中进行了说明。未经抗生素治疗的患者组以实线来表示,使用抗生素治疗的患者组以虚线表示。图 2A 显示了独立于其血浆 PCT 水平之外的患者结果。图 2B 对血浆 PCT 水平为从 0.0207 至 0.0511pg/mL 的患者进行了总结 (n = 112),图 2C 对血浆 PCT 水平为从 0.0511 至 0.205pg/mL 的患者进行了总结 (n = 336),图 2D 对血浆 PCT 水平高于 0.205pg/mL 的患者进行了总结 (n = 113)。结果证实,对于具有低 PCT 水平即低于约 0.205pg/mL 且尤其是低于约 0.0511pg/mL 的患者来说,与未经抗生素治疗的组相比,使用抗生素治疗的组中存活率更低。

[0075] 图 3A-D 与图 2A-D 各自相符,除了图 3A-D 的结果已针对患者的协变量 (covariant):“喘息的发生”、“中风史”、以及“血液嗜中性粒细胞的水平”进行了调整,以说明使用抗生素治疗与未经治疗的患者组之间的差异。图 3 的结果显示在血浆 PCT 水平低于约 0.0511pg/mL 的患者中,与没有使用抗生素治疗的患者相比,使用抗生素治疗的患者组

中死亡率更高。

[0076] 表 1 : 诊断的患者特性

[0077]

变量	N	非-AHF (N=1073)	AHF (n=568)	P
人口统计学特征				
年龄	1641	59.8±17.0	71.2±13.8	<0.001
男性	1641	504(47.0)	355(62.5)	<0.001
人种				
白人		659(62.1)	431(76.3)	
黑人	1626	356(33.6)	120(21.2)	<0.001
其它		46(4.3)	14(2.5)	
最近的历史				
吸烟	1593	344(33.0)	125(23.7)	<0.001
喘息	1543	359(35.4)	109(20.6)	<0.001
体重增加	1438	112(11.8)	137(28.0)	<0.001
夜间盗汗	1495	230(23.4)	94(18.3)	0.025
端坐呼吸	1536	349(35.0)	340(63.0)	<0.001
休息时呼吸困难	1605	518(49.3)	277(49.9)	0.834
体检变量				
心率	1632	92.6±21.6	89.2±24.8	0.005
收缩压	1631	139.7±26.8	143.0±31.8	0.027
舒张压	1630	79.6±16.4	83.0±18.7	<0.001
BMI	1399	29.6±9.1	28.5±8.1	0.035
罗音	1624	216(20.3)	308(54.8)	<0.001
S3	1580	6(0.6)	38(7.0)	<0.001
心脏杂音	1604	98(9.3)	156(28.3)	<0.001
JVP	1539	71(7.0)	200(38.2)	<0.001
水肿	1615	244(23.1)	344(61.5)	<0.001
腹水	1579	15(1.5)	26(4.8)	<0.001
喘息	1619	350(33.0)	102(18.2)	<0.001
病史变量				

[0078]

心律不齐	1555	168(16.6)	237(43.6)	<0.001
哮喘	1594	288(27.7)	30(5.4)	<0.001
CRF	1584	75(7.2)	171(31.3)	<0.001
HF	1597	203(19.6)	366(65.2)	<0.001
CAD	1587	232(22.3)	271(49.5)	<0.001
COPD	1594	341(32.7)	130(23.6)	<0.001
DM	1621	244(23.1)	218(38.6)	<0.001
高血脂	1549	330(32.4)	240(45.3)	<0.001
高血压	1614	642(60.9)	438(78.2)	<0.001
MI	1584	128(12.3)	172(31.5)	<0.001
肺栓塞	1604	49(4.7)	36(6.5)	0.127
CABG	1615	66(6.2)	92(16.5)	<0.001
血管成形术/支架	1602	96(9.1)	108(19.6)	<0.001
中风/CVA	1608	89(8.5)	76(13.7)	0.001
起搏器/ICD	1616	55(5.2)	107(19.1)	<0.001
人工瓣膜	1612	13(1.2)	30(5.4)	<0.001

[0079] 注意 :值为平均值 \pm SD 或 N(%),且分别使用独立样品 t 检验或 Fisher 精确检验 (Fisher exact test) 来进行比较。

[0001]

序列表

<110> B.R.A.H.M.S 有限公司

<120> 通过测定降钙素原水平对在原发性非感染性疾病患者中的抗生素治疗进行风险评估

<130> SPI155026-81

<150> EP09157886.4

<151> 2009-04-14

<160> 1.

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Pro Phe Arg Ser Ala Leu Glu Ser Ser Pro Ala Asp Pro Ala Thr
 1 5 10 15
 Leu Ser Glu Asp Glu Ala Arg Leu Leu Leu Ala Ala Leu Val Gln Asp
 20 25 30
 Tyr Val Gln Met Lys Ala Ser Glu Leu Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu
 35 40 45
 Gly Ser Ser Leu Asp Ser Pro Arg Ser Lys Arg Cys Gly Asn Leu Ser
 50 55 60
 Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr
 65 70 75 80
 Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp
 85 90 95
 Met Ser Ser Asp Leu Glu Arg Asp His Arg Pro His Val Ser Met Pro
 100 105 110
 Gln Asn Ala Asn
 115

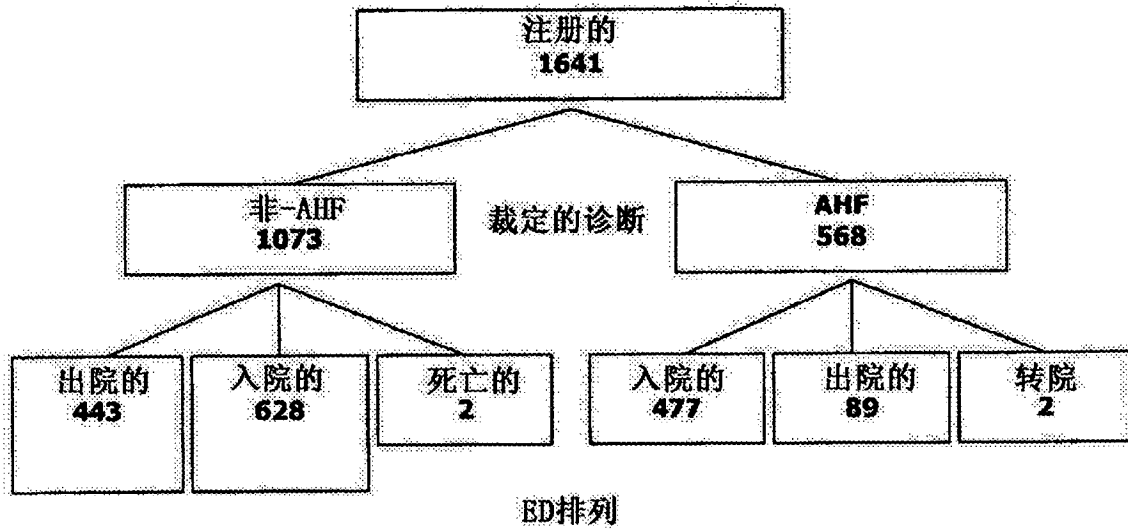


图 1

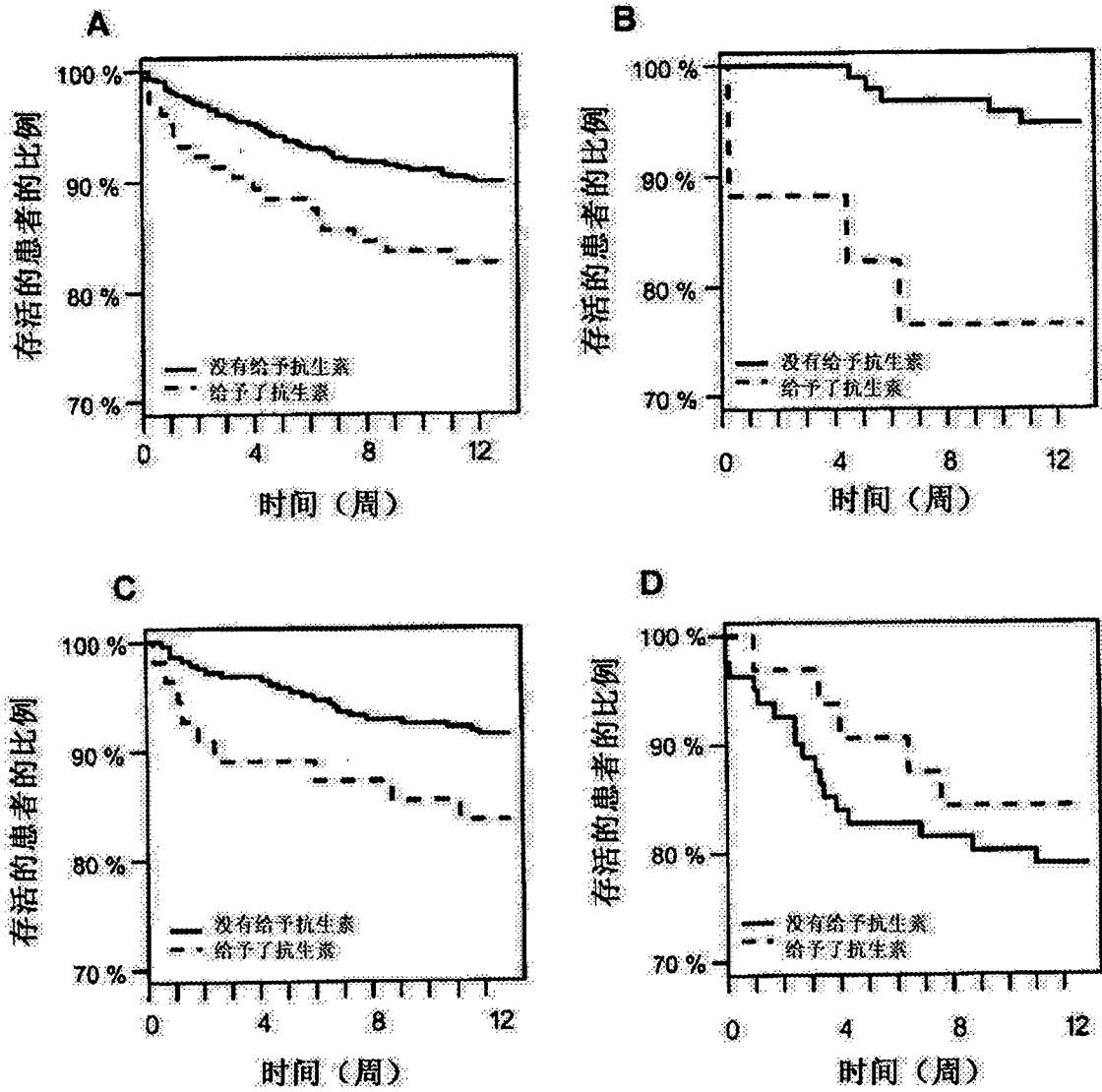


图 2

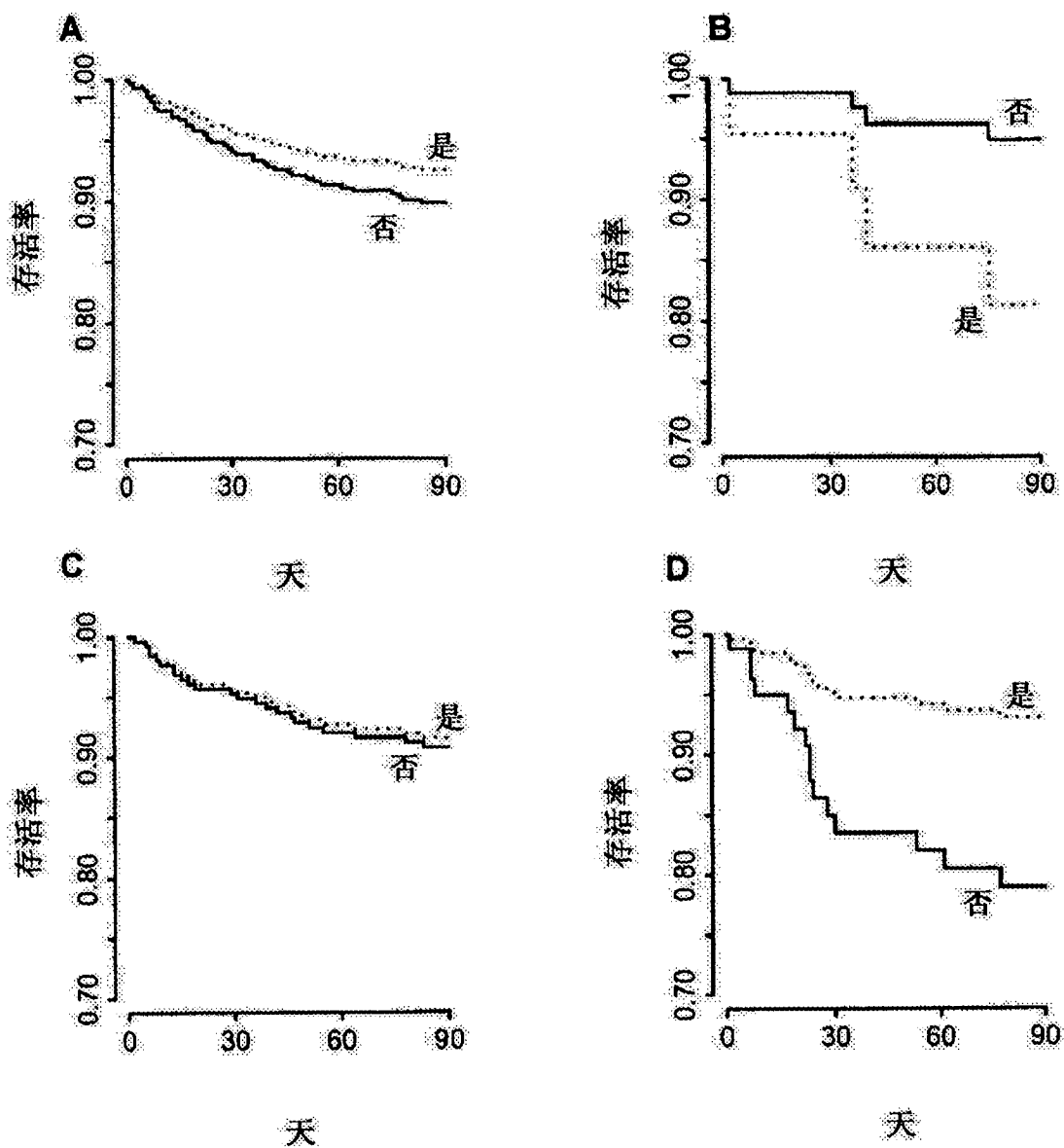


图 3

SEQ ID NO:1

```

1   APFRSALESS PADPATLSED EARLLLAALV QDYVQMKASE LEQEQEREGS
51  SLDSPRSKRC GNLSTCMLGT YTQDFNKFHT FPQTAIGVGA PGKKRDMSSD
101 LERDHRPHVS MPQAN
    
```

图 4

Chinese title: 通过测定降钙素原水平对在原发性非感染性疾病患者中的抗生素治疗进行风险评估

English title: RISK ASSESSMENT FOR ANTIBIOTICS TREATMENT IN PATIENTS SUFFERING FROM PRIMARY NON-INFECTIOUS DISEASE BY DETERMINING THE LEVEL OF PROCALCITONIN

Abstract in English

The present invention relates to risk assessment for antibiotics treatment in patients suffering from primary non-infectious disease by determining the level of procalcitonin. Particularly, the invention relates to a diagnostic method for the identification of a subject suffering from a primary non-infectious disease having an increased risk of an adverse outcome potentially being induced by the administration of an antibiotic to said subject comprising the determination of the level of Procalcitonin (PCT) or a fragment thereof or a precursor or fragment thereof having a length of at least 12 amino acid residues in a sample of a bodily fluid from said subject and the correlation of the determined level to a potential risk induced by the administration of an antibiotic.