

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

# Ασθενής με επηρεασμένους βιοδείκτες χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης

*Ευδοξία Κυριαζοπούλου, MD, MSc, PhD  
Παθολόγος, Επιμελήτρια Β  
ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ*



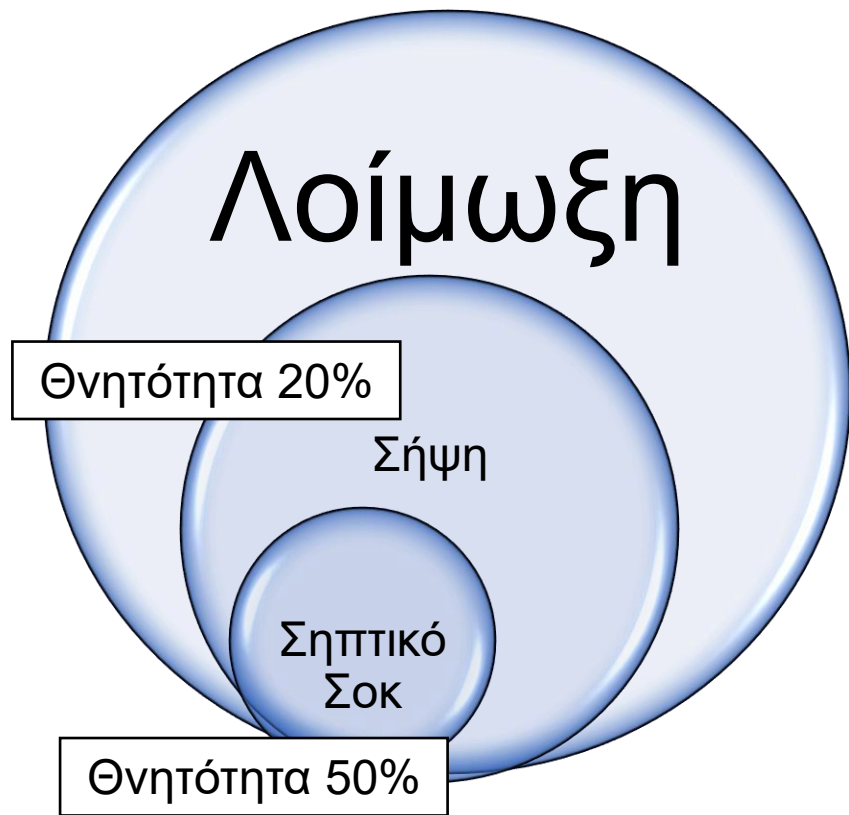
## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΜΕΘ

Άνδρας, 56 ετών  
Αρτηριακή υπέρταση  
Ουδετερόφιλα: 5056 κκχ  
Λεμφοκύτταρα: 1088 κκχ  
CRP: 296 mg/l  
PCT: 2,19 ng/ml  
Lac: 3,1 mmol/l



## ΜΕΤΑ ΑΠΟ 10 ΗΜΕΡΕΣ

Ουδετερόφιλα: 8800 κκχ  
Λεμφοκύτταρα: 1100 κκχ  
CRP: <3 mg/l  
PCT: 2,35 ng/ml  
Lac >15mmol/l



## ΣΗΨΗ

Μια απειλητική για τη ζωή οργανική δυσπραγία λόγω της διαταραγμένης ανοσιακής απάντησης του ξενιστή σε μια λοίμωξη.

## ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Υποκατηγορία σήψης με εκτεταμένη κυκλοφορική, κυτταρική και μεταβολική διαταραχή και πιο αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

# Sequential Organ Failure Assessment score

	1	2	3	4
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(mmHg)</b>	<400	<300	<200	<100
<b>Αιμοπετάλια (ανά mm<sup>3</sup>)</b>	<150	<100	<50	<20
<b>Υπόταση</b>	ΜΑΠ<70 mmHg	Δοβουταμίνη οποιαδήποτε δόση	Αδρεναλίνη ≤ 0.1* ή Νοραδρεναλίνη ≤ 0.1*	Αδρεναλίνη >0.1* ή Νοραδρεναλίνη>0.1*
<b>Κλίμακα Γλασκώβης</b>	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Χολερυθρίνη (mg/dl)</b>	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12
<b>Κρεατινίνη (mg/dl) ή διούρηση</b>	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 ή <500ml/ημέρα	≥5.0 ή <200ml/ημέρα

\*μg/kg/min

# Πολλοί οι βιοδείκτες φλεγμονής και σήψης

3370 μελέτες → 178  
βιοδείκτες (2010)  
5367 νέες μελέτες →  
258 βιοδείκτες (2020)

**Βιοδείκτης** = Χαρακτηριστικό που αντικειμενικά μετράται και αξιολογείται ως δείκτης βιολογικής διαδικασίας/φαρμακολογικής απάντησης σε θεραπεία.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ
Κυτταροκίνες	HMGB, IL1b, IL-6,-8,-10,-18, MIF, TNF
Κυτταρικοί δείκτες	CD48, CD64, CD163 soluble, mHLA-DR
Υποδοχείς	CCR3, TLR-2,-4, GPI30, TREM-1, suPAR
Πήξη	PAI, Thrombomodulin, PF-4, Antithrombin
Ενδοθηλιακή βλάβη	Angiopoietin, Endocan, ADAMTS-13
Αγγειοδιαστολή	proADM, CNP, NO, Neuropeptide Y
Οργανική ανεπάρκεια	ANP, BNP, surfactant, NSE, troponin
Πρωτεΐνες οξείας φάσης	Serum amyloid A, CRP, PCT, Ferritin
Άλλοι	Caspase-1, Albumin, Complement

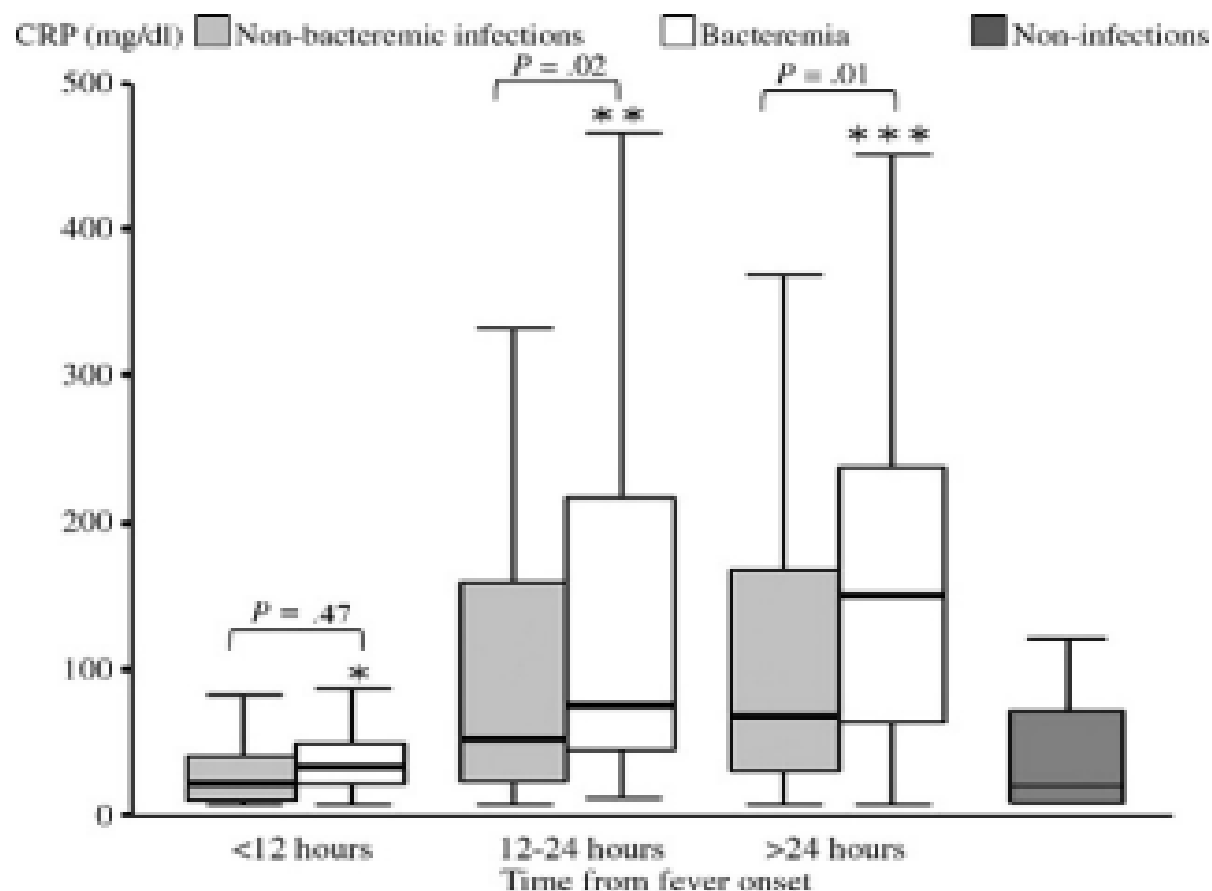
- ✓ Διάγνωση
- ✓ Πρόγνωση
- ✓ Έλεγχος αποτελεσματικότητας χορηγούμενης αγωγής

The Biomarker Definitions Working Group. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.  
Pierrakos C, et al. *Crit Care* 2020; 24: 287.

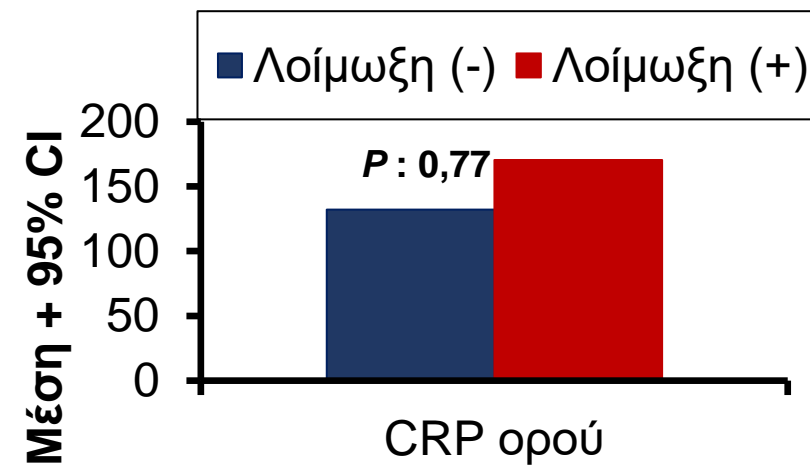
# Ο διαγνωστικός ρόλος της CRP στη σήψη

- ❖ Πρωτεΐνη οξείας φάσης από το ήπαρ
- ❖ Χαμηλή ειδικότητα
- ❖ Δε συσχετίζεται με Θνητότητα, SOFA, APACHE II

454 ΕΜΠΥΡΕΤΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΕΠ  
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ



70 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘ  
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΣΗΨΗΣ ΕΝΤΟΣ 48 ΩΡΩΝ



# Γαλακτικά στη σήψη

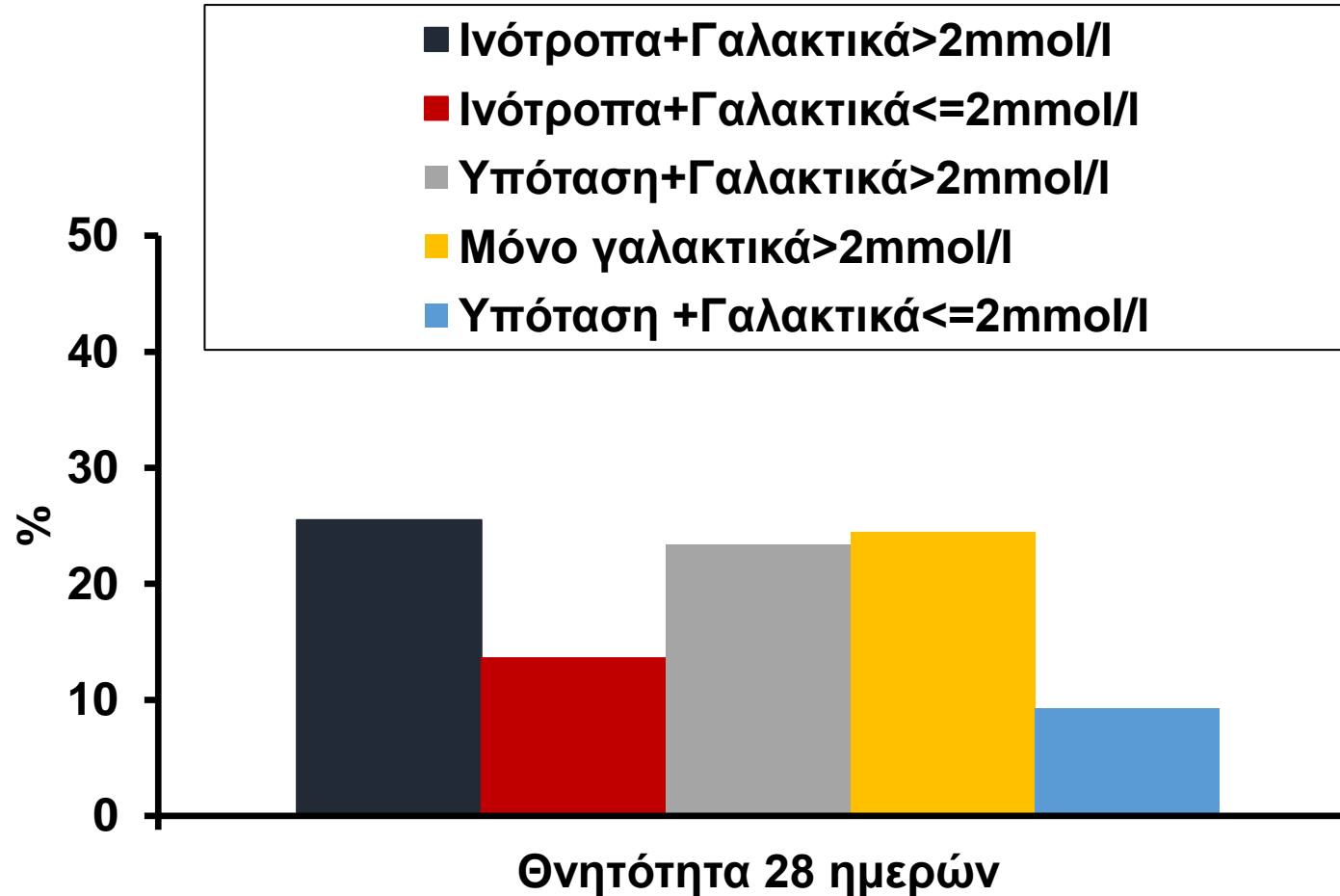
- ❖ Δείκτης ιστικής υποξίας λόγω αναερόβιας γλυκόλυσης
- ❖ Μειωμένη κάθαρση γαλακτικού στη σήψη
- ❖ Μέρος του νέου ορισμού της σηπτικής καταπληξίας (>2mmol/l)

**12349 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΕΠ  
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΜΕ  
ΘΑΝΑΤΟ Ή ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ  
ΕΝΤΟΣ 72ΩΡΩΝ**

Γαλακτικά (mmol/l)	ΣΑΠ>100mmHg		ΣΑΠ≤100mmHg	
	N	OR	N	OR
<1	1564	2.47 (1.78-3.42)	315	3.34 (1.99-5.60)
≥1	7827		2643	
<2	4984	2.42 (2.01-2.91)	1192	3.14 (2.44 to 4.04)
≥2	4407		1766	
<3	7073	3.01 (2.53- 3.58)	1847	3.23 (2.59 to 4.02)
≥3	2318		1111	
<4	8208	4.06 (3.34-4.94)	2277	3.66 (2.93 to 4.57)
≥4	1183		681	

# Στόχος: Η πτώση γαλακτικού στη σήψη

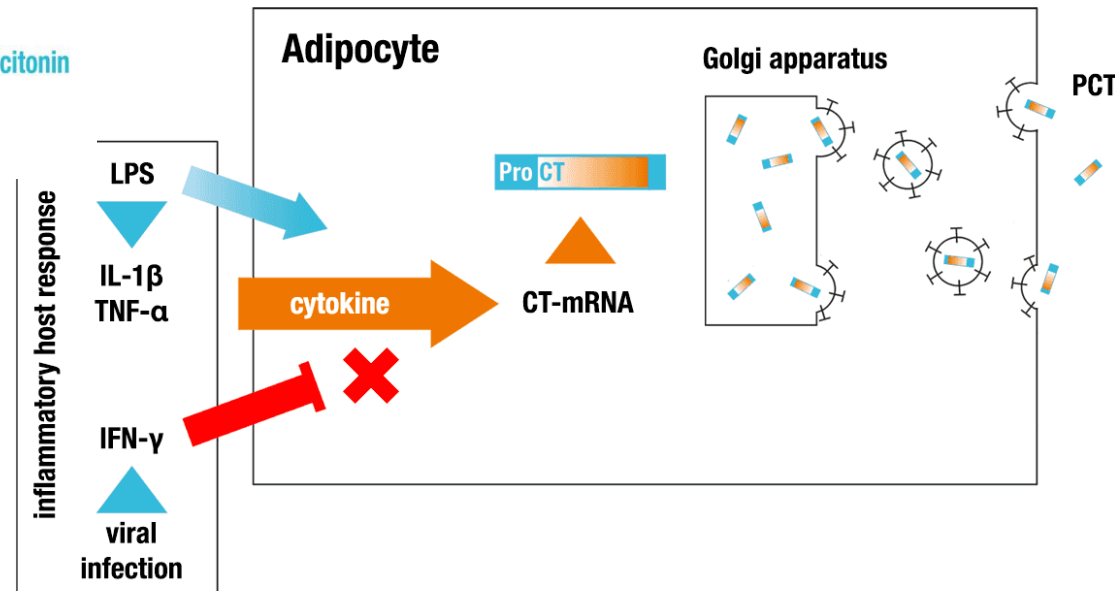
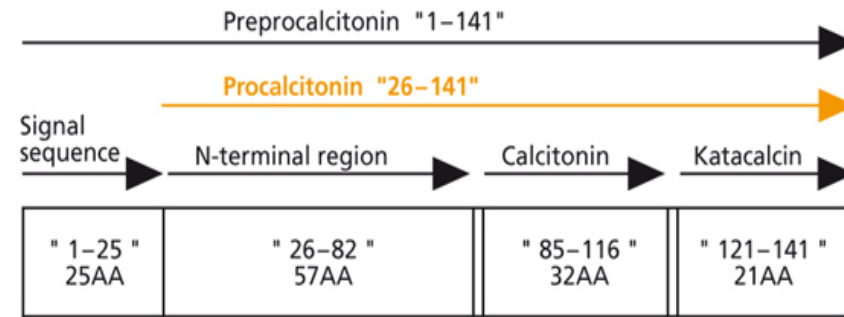
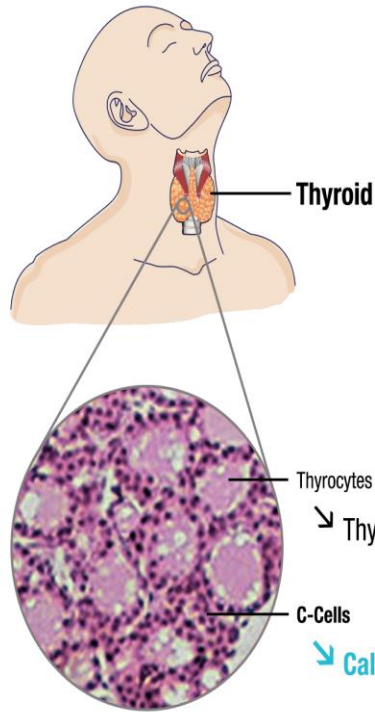
527 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ





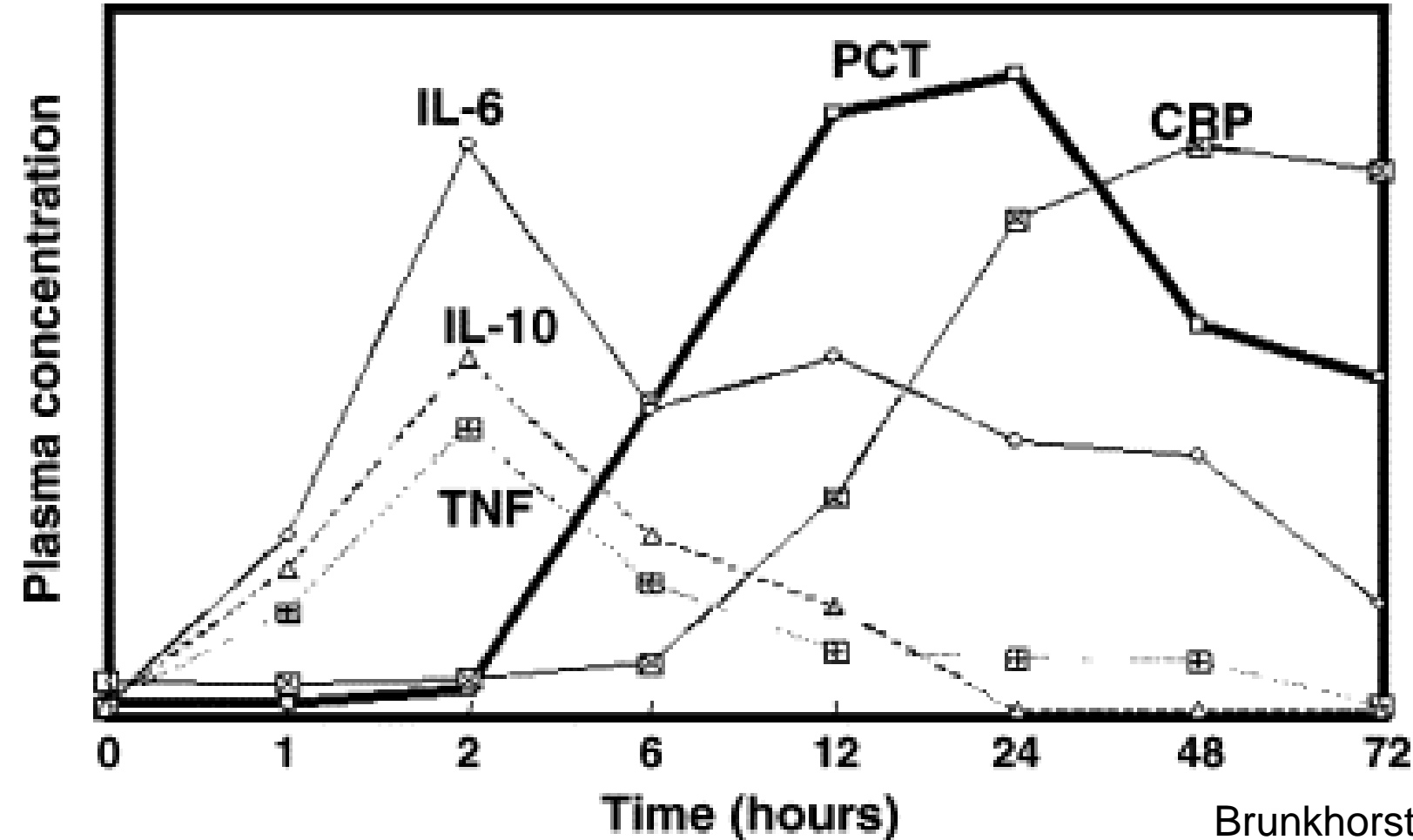
# Η προκαλσιτονίνη PCT

Tissue	(pro)Calcitonin mRNA expression in healthy individuals
Thyroid	Strong
White Blood Cells	Weak
Perit. Makrophage	Weak
Spleen	Weak
Lung	Weak
Liver	Weak
Kidney	Weak
Adrenal	Weak
Brain	Weak
Spine	Weak
Pancreas	Weak
Stomach	Weak
Small intestine	Weak
Colon	Weak
Heart	Weak
Muscle	Weak
Skin	Weak
Visceral Fat	Weak
Testes	Weak



Tissue	mRNA expression in sepsis
Thyroid	Strong
White Blood Cells	Strong
Perit. Makrophage	Strong
Spleen	Strong
Lung	Strong
Liver	Strong
Kidney	Strong
Adrenal	Strong
Brain	Strong
Spine	Strong
Pancreas	Strong
Stomach	Strong
Small intestine	Strong
Colon	Strong
Heart	Strong
Muscle	Strong
Skin	Strong
Visceral Fat	Strong
Testes	Strong

# PCT και διάγνωση



- Βακτηριακή vs ιογενής λοίμωξη
- Συστηματική λοίμωξη vs απόρριψη μοσχεύματος
- Νεκρωτική παγκρεατίτιδα
- Νοσήματα του συνδετικού, ουδετεροπενικοί

Brunkhorst FM, et al. *Intens Care Med* 1998; 24: 888

Reinhart K, et al. *Crit Care Clin* 2006; 22:503

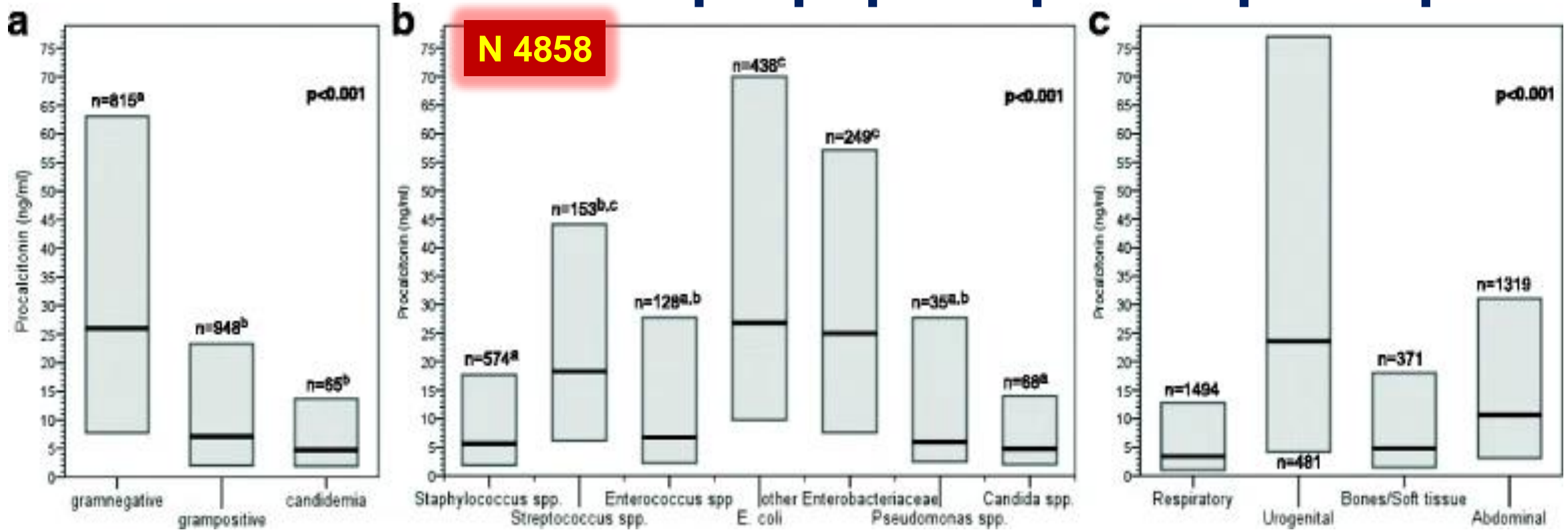
Gendrel D, et al. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240

Eberhard OK, et al. *Clin Transplant* 1998; 12: 206

Koivula I, et al. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 471

Thomas-Rüddel DO, et al. *Crit Care* 2018; 22: 128

# Επίπεδα PCT υποβοηθητικά για διάγνωση



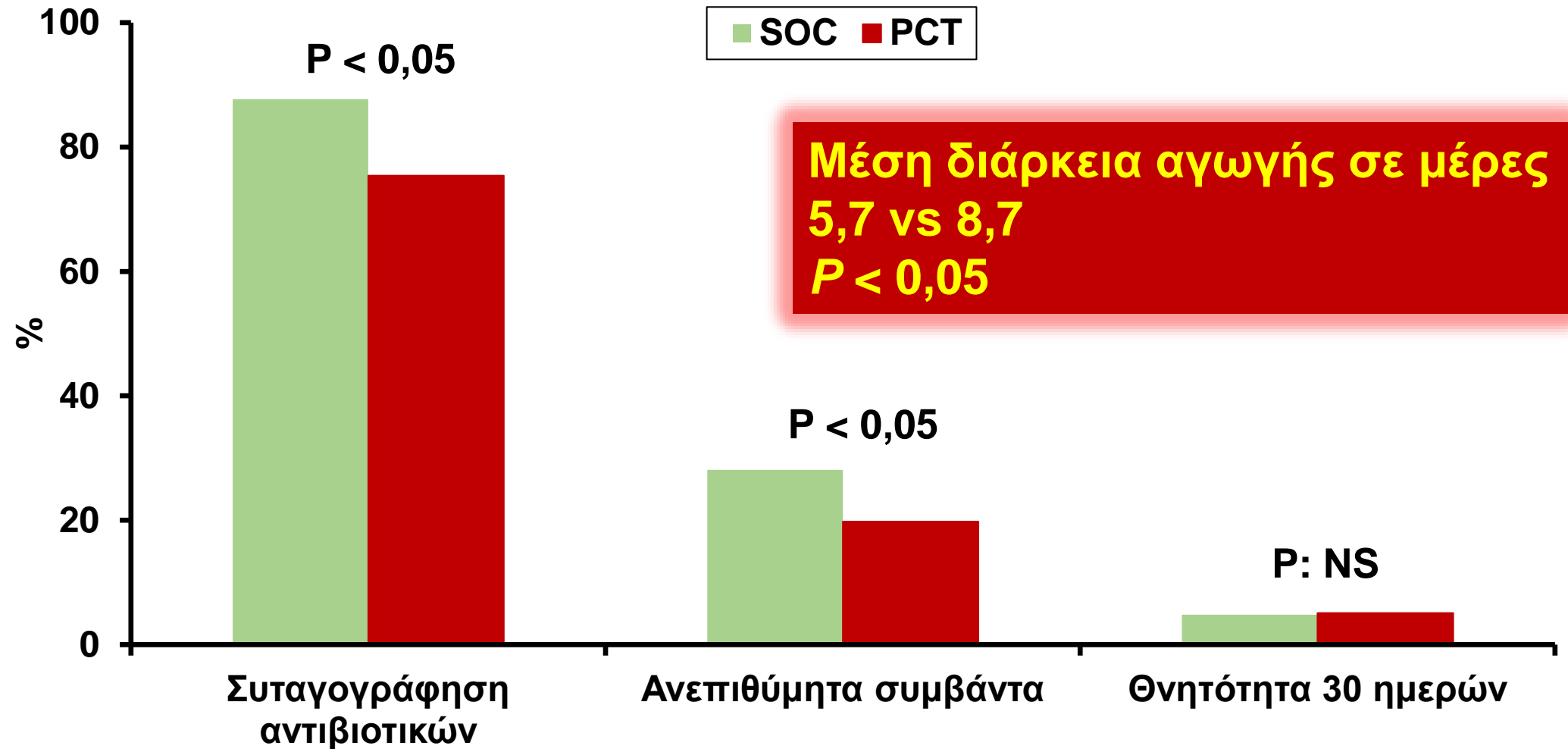
## Procalcitonin dose on enrolment

**All types LRTI**

Data available	2590 (77%)	3171 (95%)
<0.1 µg/L	921 (36%)	981 (31%)
0.1-0.25 µg/L	521 (20%)	608 (19%)
>0.25-0.5 µg/L	308 (12%)	383 (12%)
>0.5-2.0 µg/L	358 (14%)	520 (16%)
>2.0 µg/L	482 (19%)	679 (21%)

# PCT σε λοιμώξεις αναπνευστικού: Η μελέτη PROHOSP

(Schuetz P, et al. *JAMA* 2009; 302: 1059.)



Μέση διάρκεια αγωγής σε μέρες  
5,7 vs 8,7  
P < 0,05

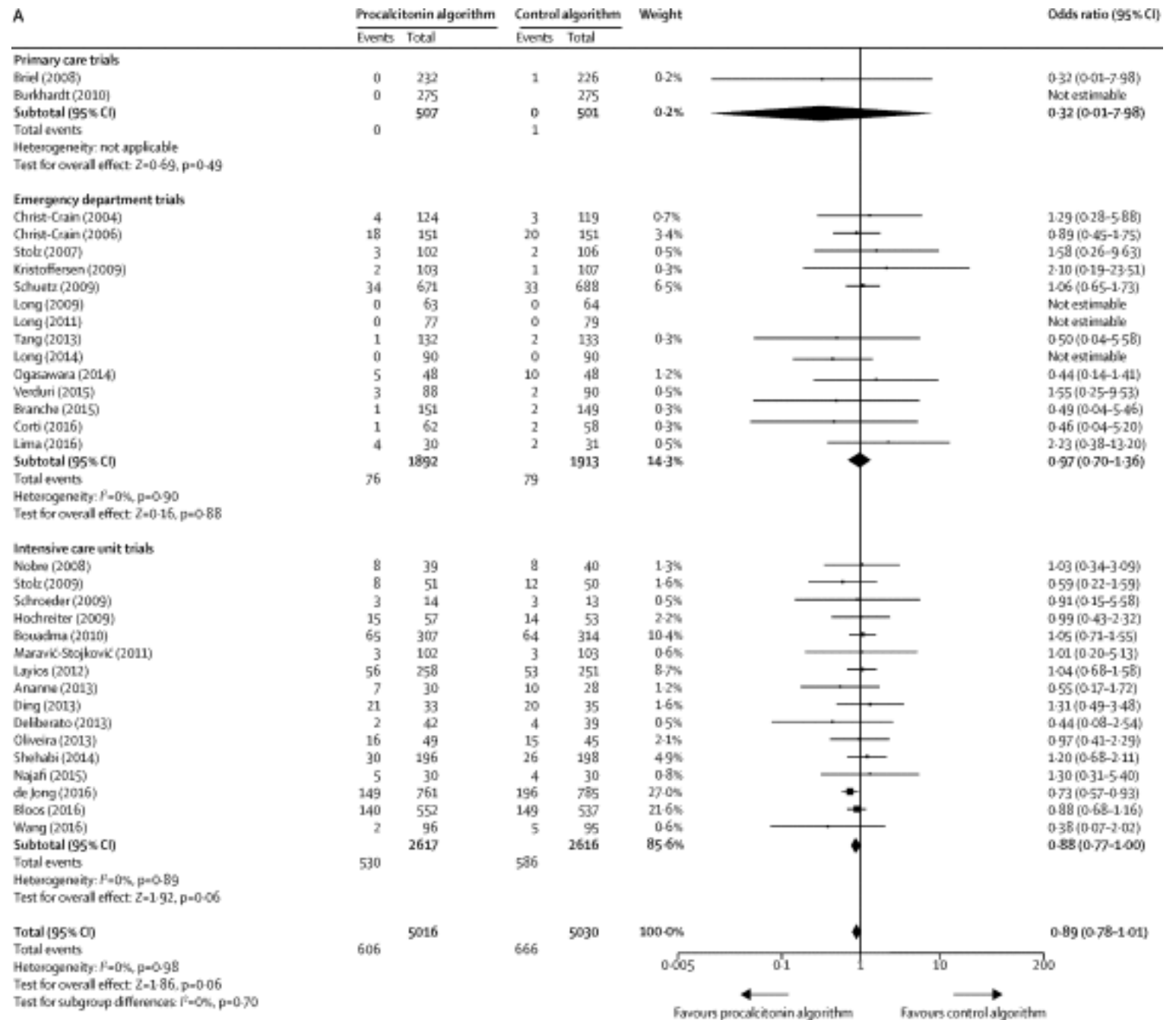
SOC standard of care  
PCT procalcitonin

# PCT σε λοιμώξεις αναπνευστικού: Μείωση θνητότητας

(Schuetz P, et al. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 95.)

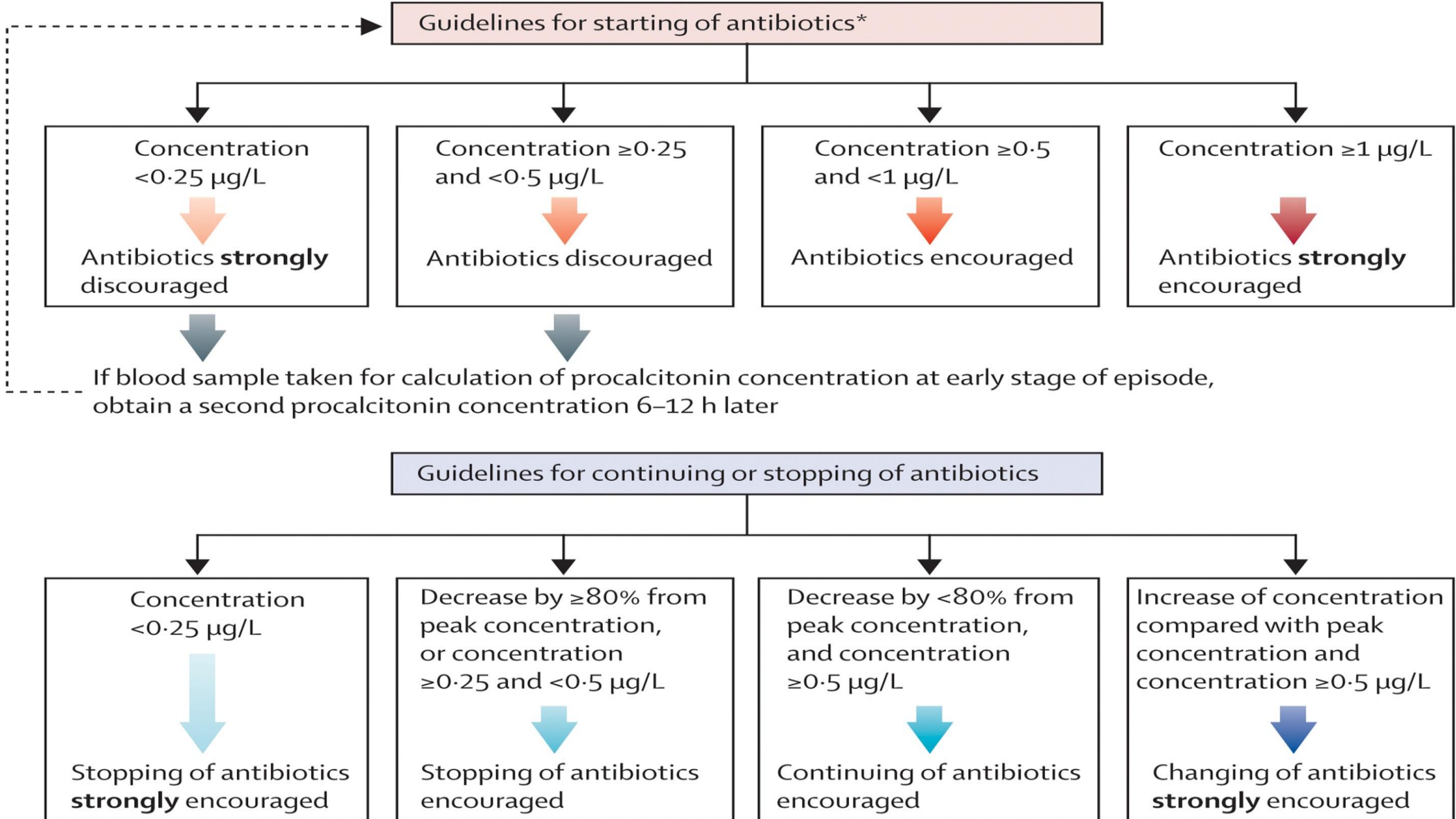
Μετα-ανάλυση 6708 ασθενών από 26 μελέτες σε 12 χώρες

- Μείωση έκθεσης σε αντιμικροβιακά
- Μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών
- Μείωση θνητότητας 30 ημερών



# PCT-Κατευθυνόμενη αγωγή: Η μελέτη PRORATA

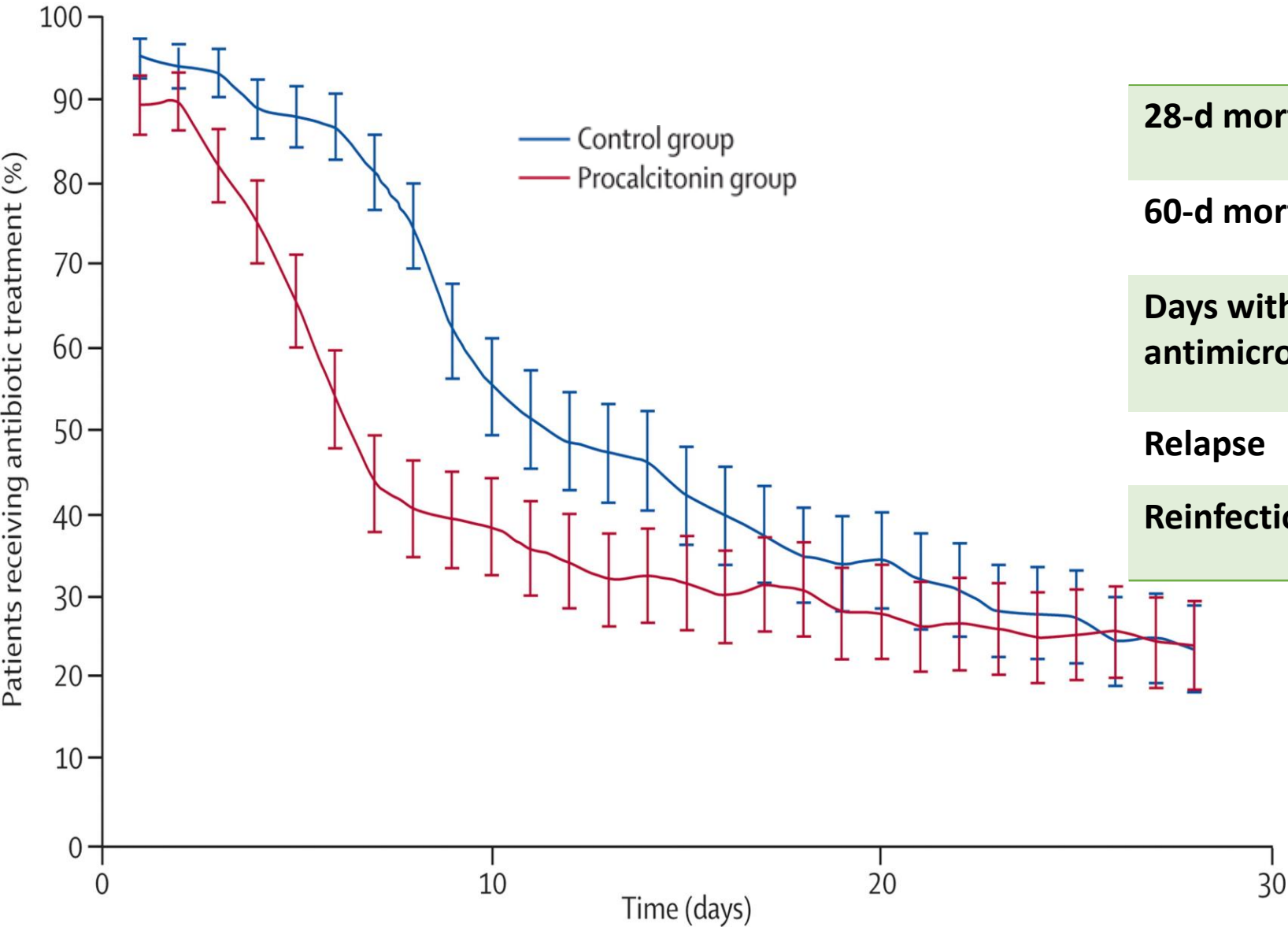
(Bouadma L, et al. *Lancet* 2010; 375: 463.)





# PCT για βράχυνση αντιμικροβιακής αγωγής

(Bouadma L, et al. *Lancet* 2010; 375: 463.)



	PCT (n=307)	SOC (n=314)	P
<b>28-d mortality</b>	65 (21.2%)	64 (20.4%)	NA
<b>60-d mortality</b>	92 (30.0%)	82 (26.1%)	NA
<b>Days without antimicrobials</b>	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	<0.0001
<b>Relapse</b>	20 (6.5%)	16 (5.1%)	0.45
<b>Reinfection</b>	106 (34.5%)	97 (30.9%)	0.29

SOC standard of care  
PCT procalcitonin

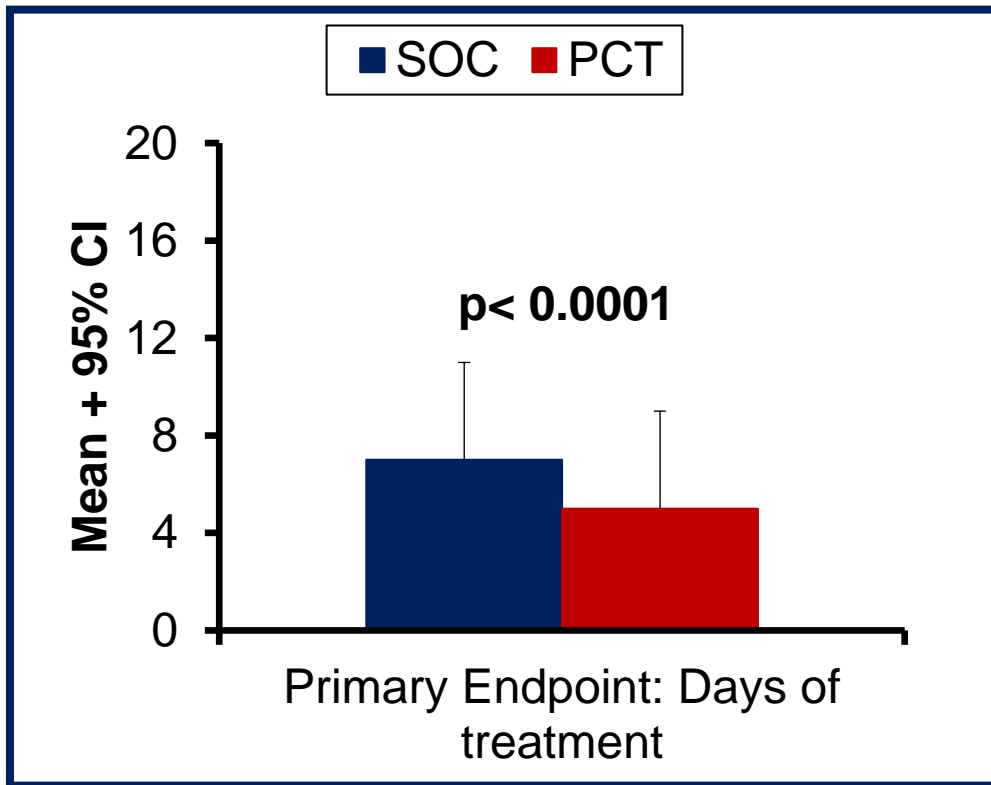
# PCT και ασφαλής βράχυνση αγωγής: Η μελέτη SAPS

(de Jong E, et al. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819.)

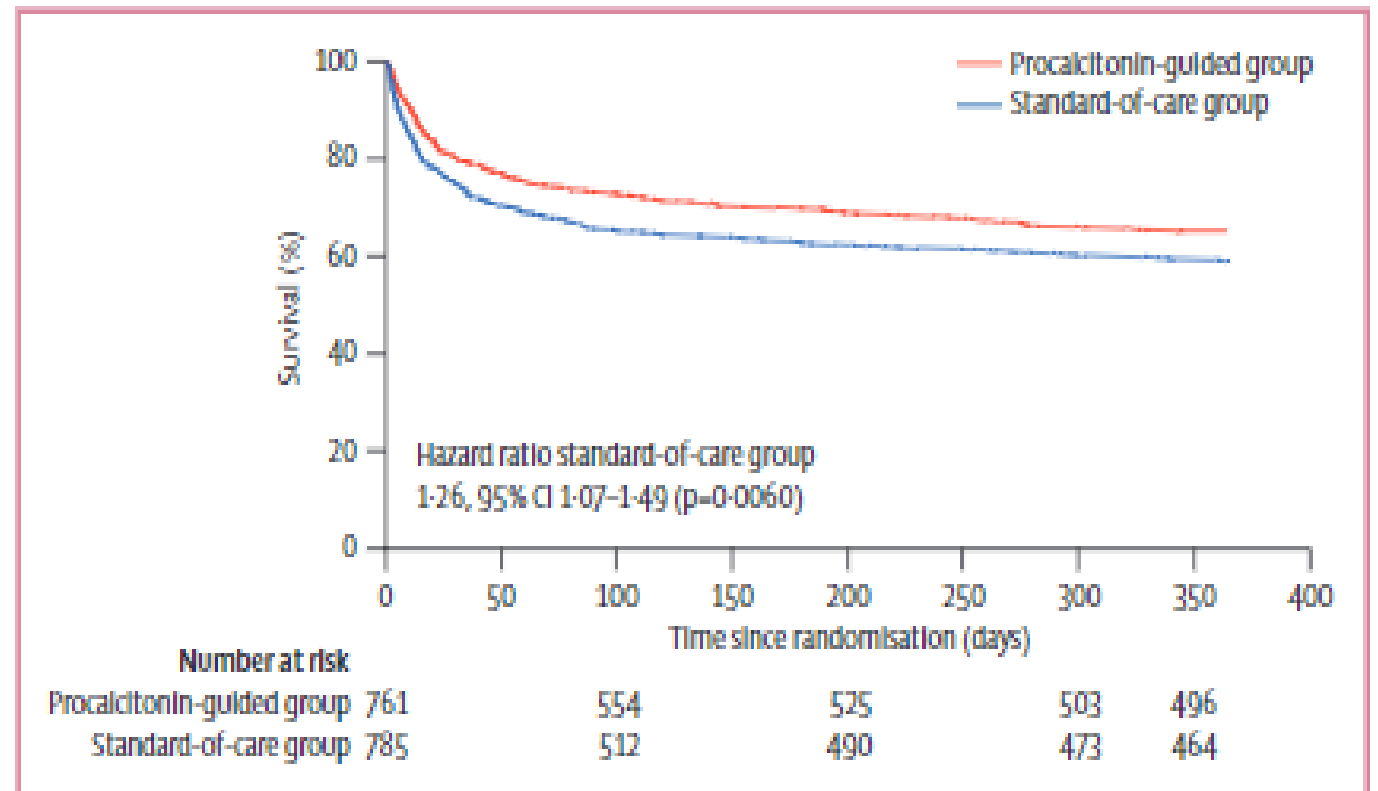
1575 patients in ICU

**Discontinuation rule**

PCT ↓ >80% of baseline or <0.5 ng/ml



SOC standard of care  
PCT procalcitonin

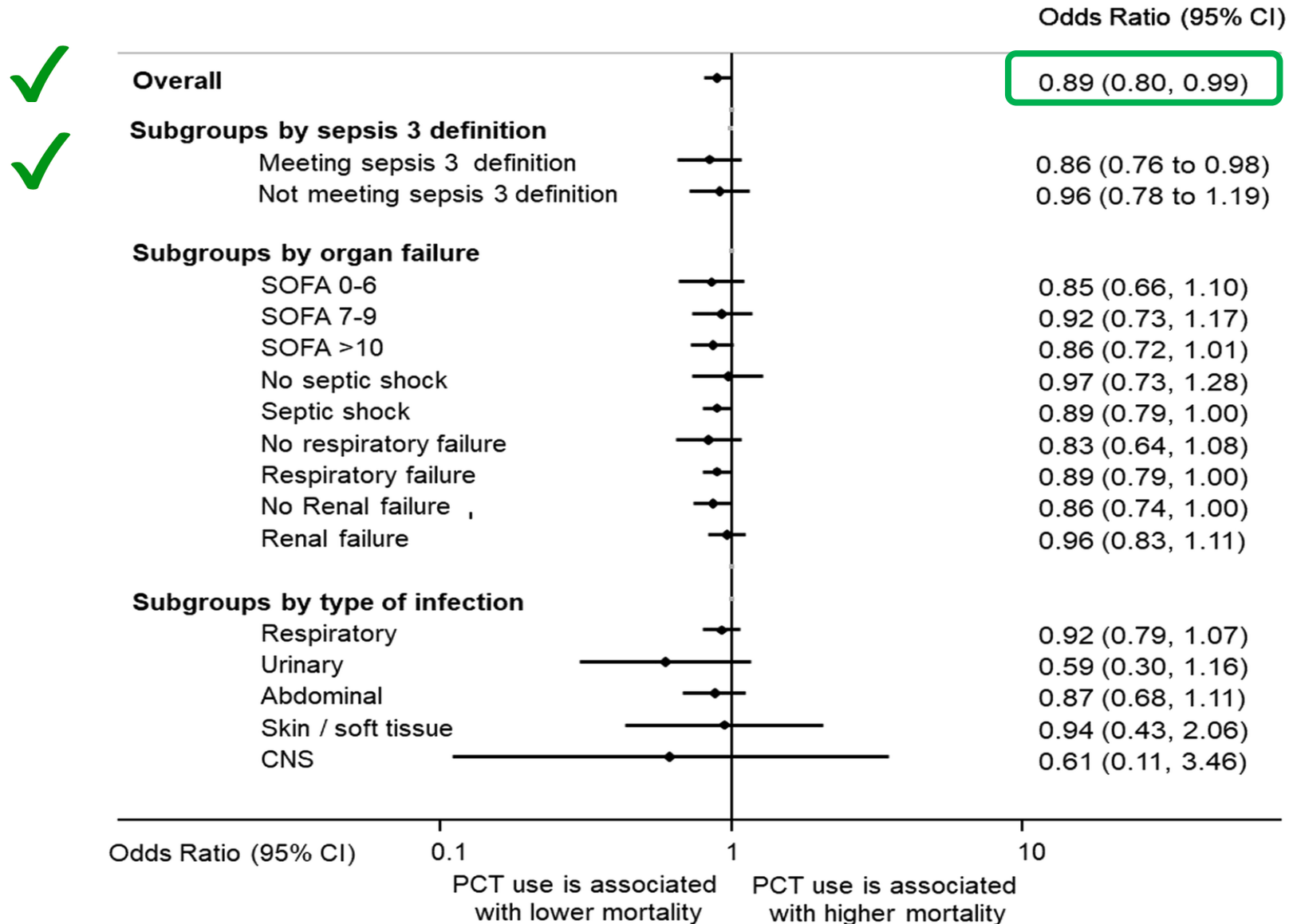




# PCT-κατευθυνόμενη αγωγή και θνητότητα

## Μετα-ανάλυση 11 μελετών

(Wirz Y, et al. *Crit Care* 2018; 22: 191.)

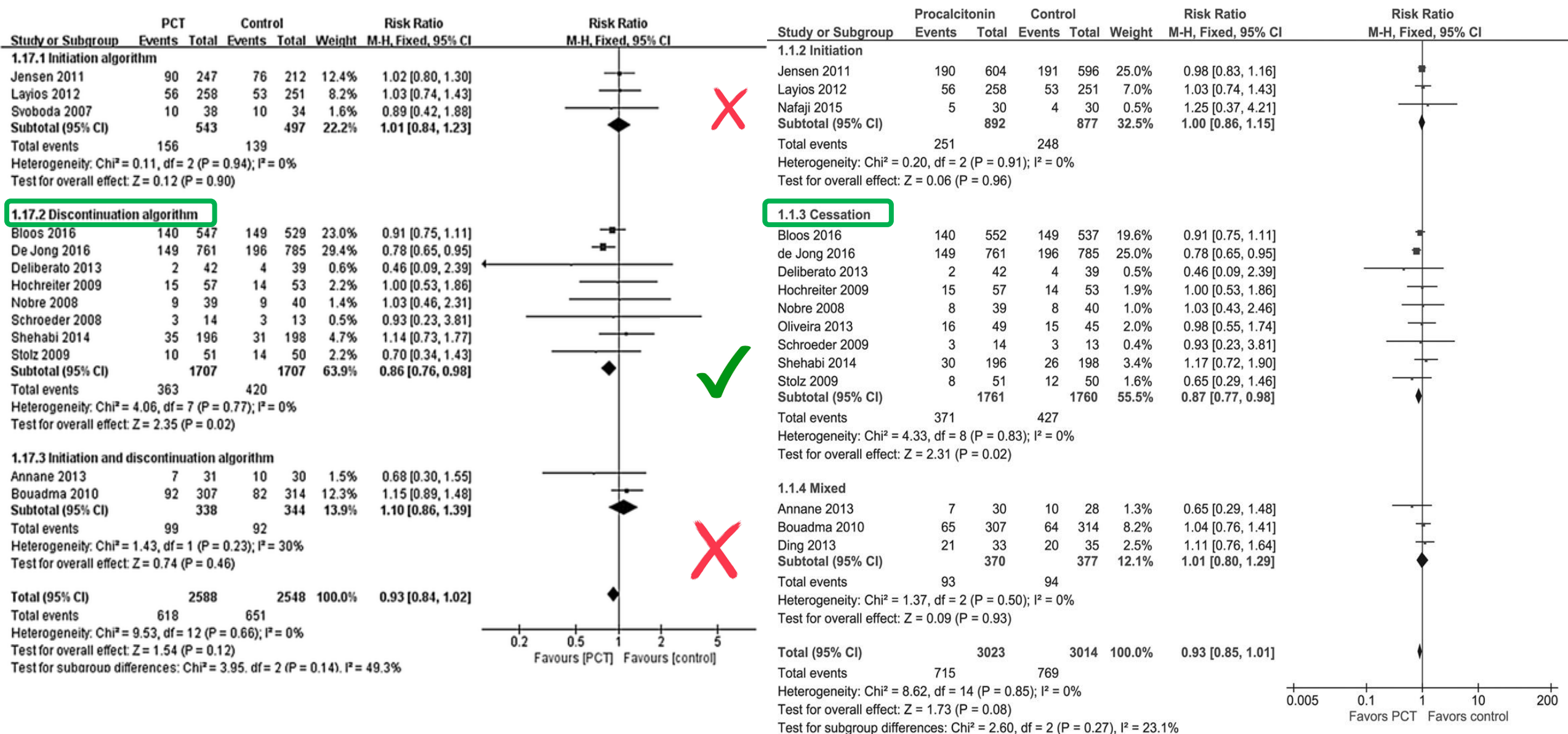


# Σύνοψη αλγορίθμων PCT στις διάφορες μελέτες

Rule to start	Rule to stop	Mixed rule	Absolute value used	Relative change used	Cut-off or relative change from baseline
		✓	✓		<0.25 ng/ml
✓			✓		<0.5 ng/ml
		✓	✓		<0.5 ng/ml
		✓	✓		<1.0 ng/ml
	✓		✓		<1.0 ng/ml
		✓	✓	✓	<0.10 ng/ml or ↓80–90%
		✓	✓	✓	<0.25 ng/ml or ↓80–90%
	✓		✓	✓	<0.5 ng/ml or ↓80–90%
		✓	✓	✓	<1.0 ng/ml or ↓≥50–60%
	✓		✓	✓	<1.0 ng/ml or ↓80–90%

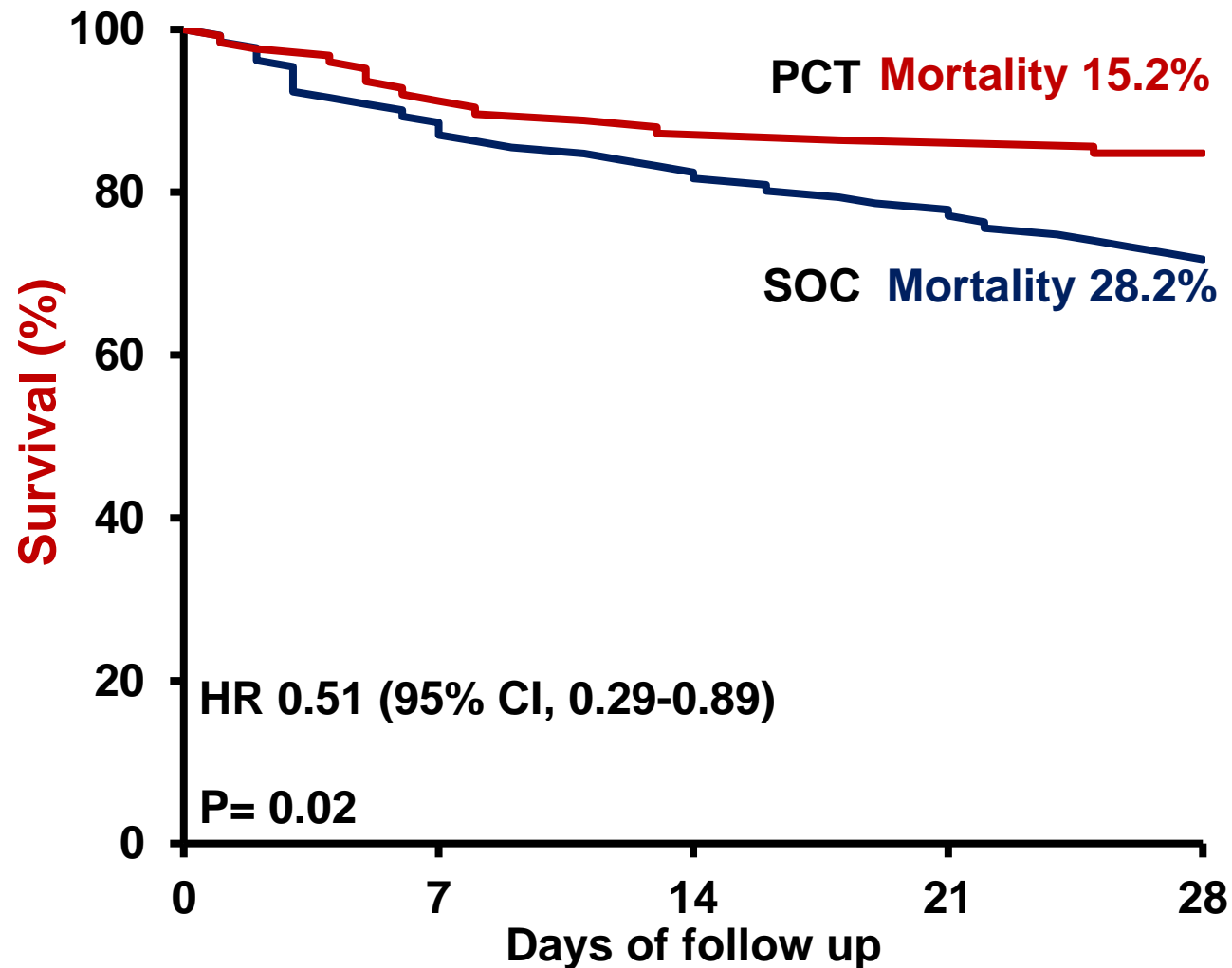
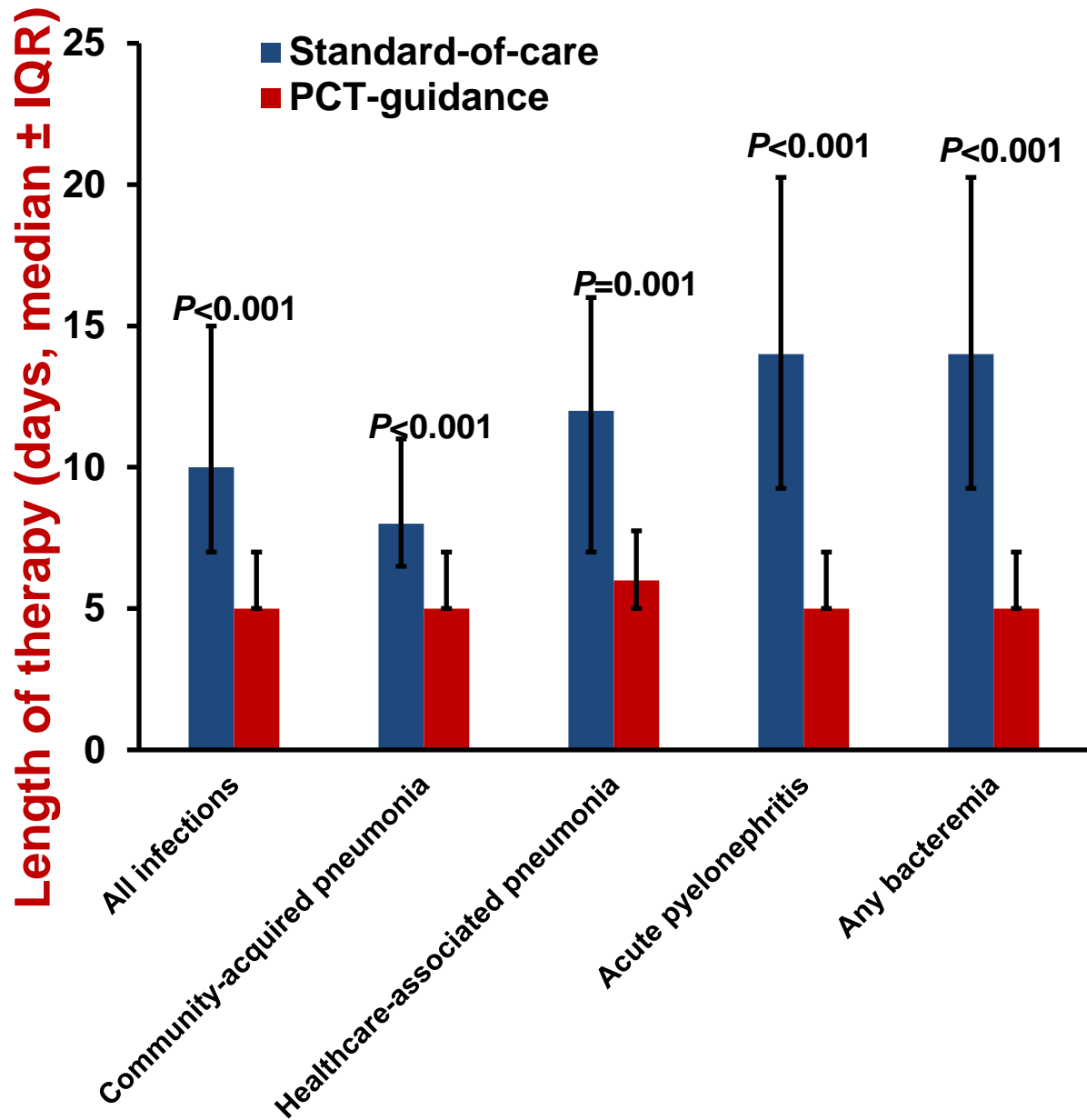
# Μόνο ο αλγόριθμος διακοπής ευνοεί την έκβαση

Huang HB, et al. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 114.  
Lam SW, et al. *Crit Care Med* 2018; 46: 684-690.



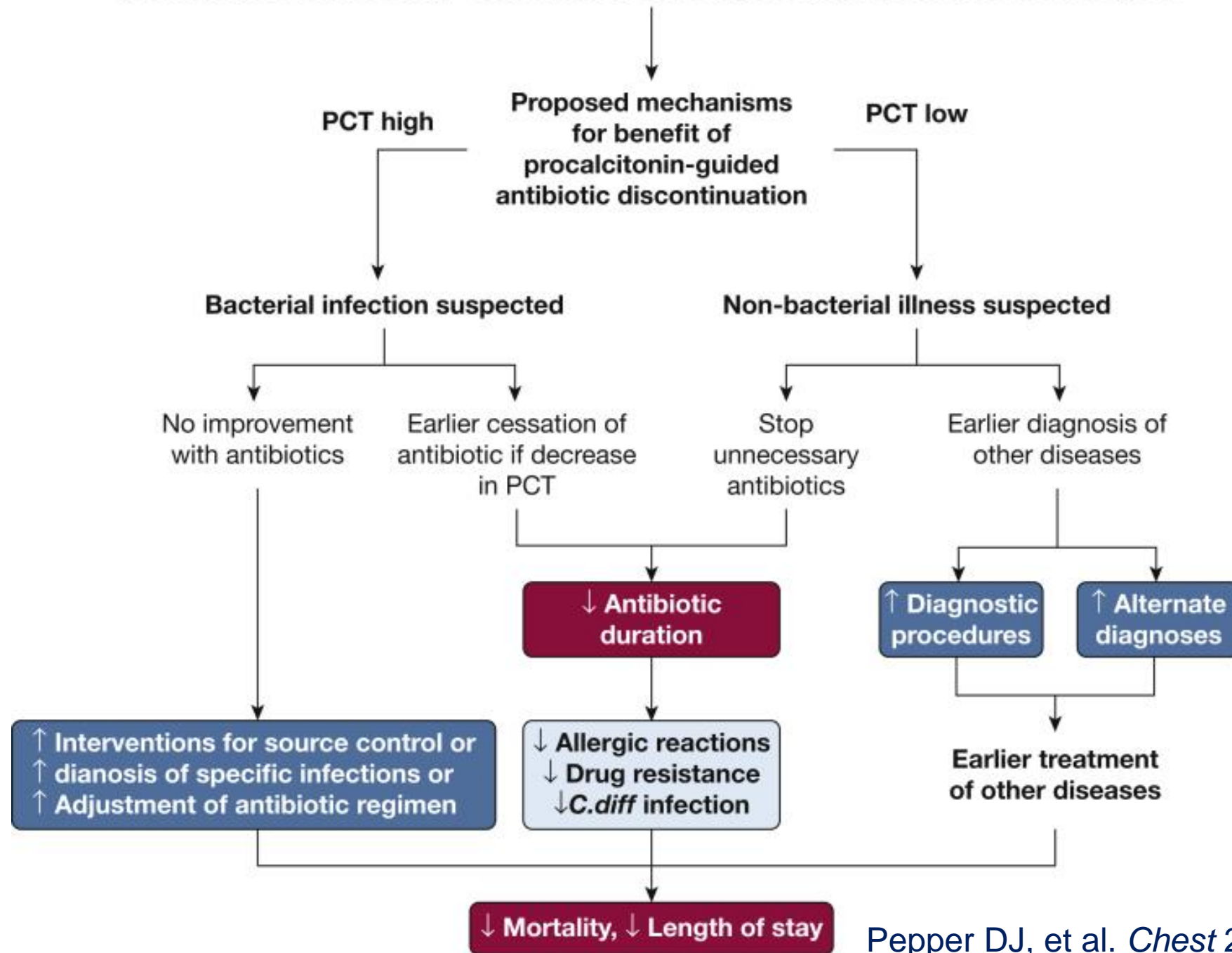
# Η μελέτη PROGRESS

(Kyriazopoulou E, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 202-210.)



SOC standard of care  
PCT procalcitonin

# Antibiotics initiated in critical illness for presumed infection or sepsis



# Η PCT την εποχή της COVID-19 era

Ref	Study type	N	Severity of COVID-19	Main Results
<b>Arentz 2020</b>	Observational Single-center, USA	21	Critical ICU patients	Median PCT 1.8 (0.12-9.56)
<b>Wang 2020</b>	Observational Single-center, China	138	Hospitalized Both critical/ non-critical	PCT $\geq$ 0.05 in 35.5% Higher levels in patients requiring ICU
<b>Goyal 2020</b>	Retrospective case series Two-center, USA	393	Hospitalized Both critical/ non-critical	PCT $\geq$ 0.05 in 16.9% Higher levels in patients requiring intubation
<b>Houghton 2021</b>	Retrospective observational Multicenter, UK	224	Hospitalized Both critical/ non-critical	PCT $>$ 0.5 in 16.5% PCT associated with increased risk of death (p=0.0004)
<b>Zattera 2022</b>	Retrospective observational Multicenter, Spain	777	Critical ICU patients	PCT 0.64 (0.17-1.44) in non-survivors compared to 0.23 (0.11-0.60) in survivors, p<0.01
<b>van Berkel 2020</b>	Observational Single-center, Netherlands	66	Critical ICU patients	PCT $>$ 1.00 at admission to rule in coinfection PCT<0.25 at admission to rule out coinfection
<b>Richards 2021</b>	Retrospective observational Single-center, UK	65	Critical ICU patients	PCT rise in 81.5% of patients PCT rise in 97% of patients with confirmed VAP $\pm$ BSI
<b>Pink 2021</b>	Retrospective observational Single-center, Germany	99	Hospitalized Both critical/ non-critical	PCT if coinfection 0.4 vs 0.1 if not, p=0.016 cut-off 0.55: sensitivity 91%, specificity 81% for coinfection

ICU intensive care unit, PCT procalcitonin,  
BSI bloodstream infection, VAP ventilator-associated pneumonia.

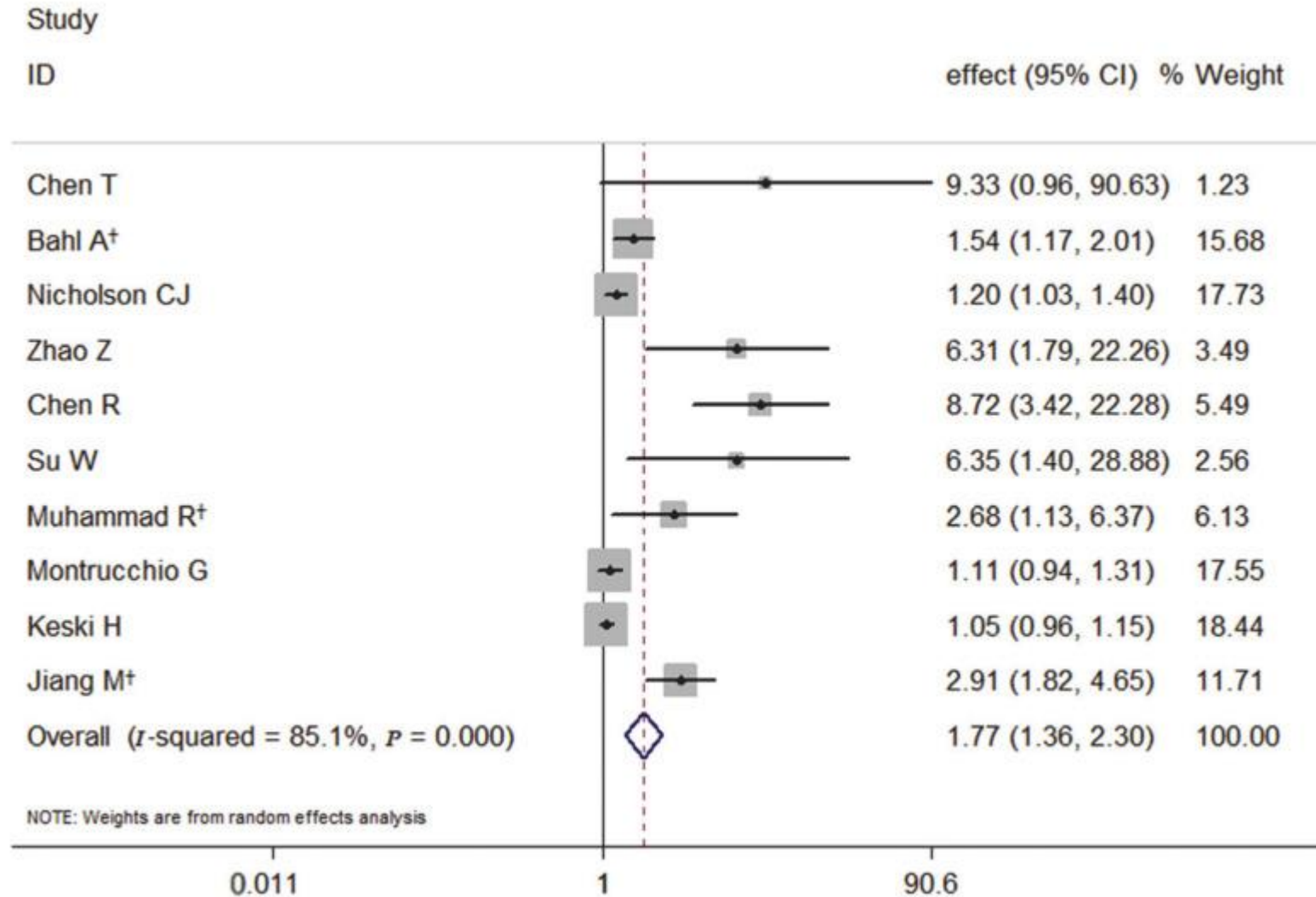
Kyriazopoulou E, et al. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 367.



# PCT κατά την εισαγωγή: μεγαλύτερη βαρύτητα και θνητότητα

(Shen Y, et al. *Medicina* 2021; 57: 594.)

Meta-analysis of 10 cohort studies, 7716 patients



# Real world data: Η χρήση PCT σε προγράμματα AMS μειώνει την κατανάλωση αντιμικροβιακών στην εποχή της COVID-19

(Williams EJ, et al. *J Hosp Infect* 2021; 110: 103-107.)

## Algorithm

Sheffield Teaching Hospitals

NHS Foundation Trust

(n=368)

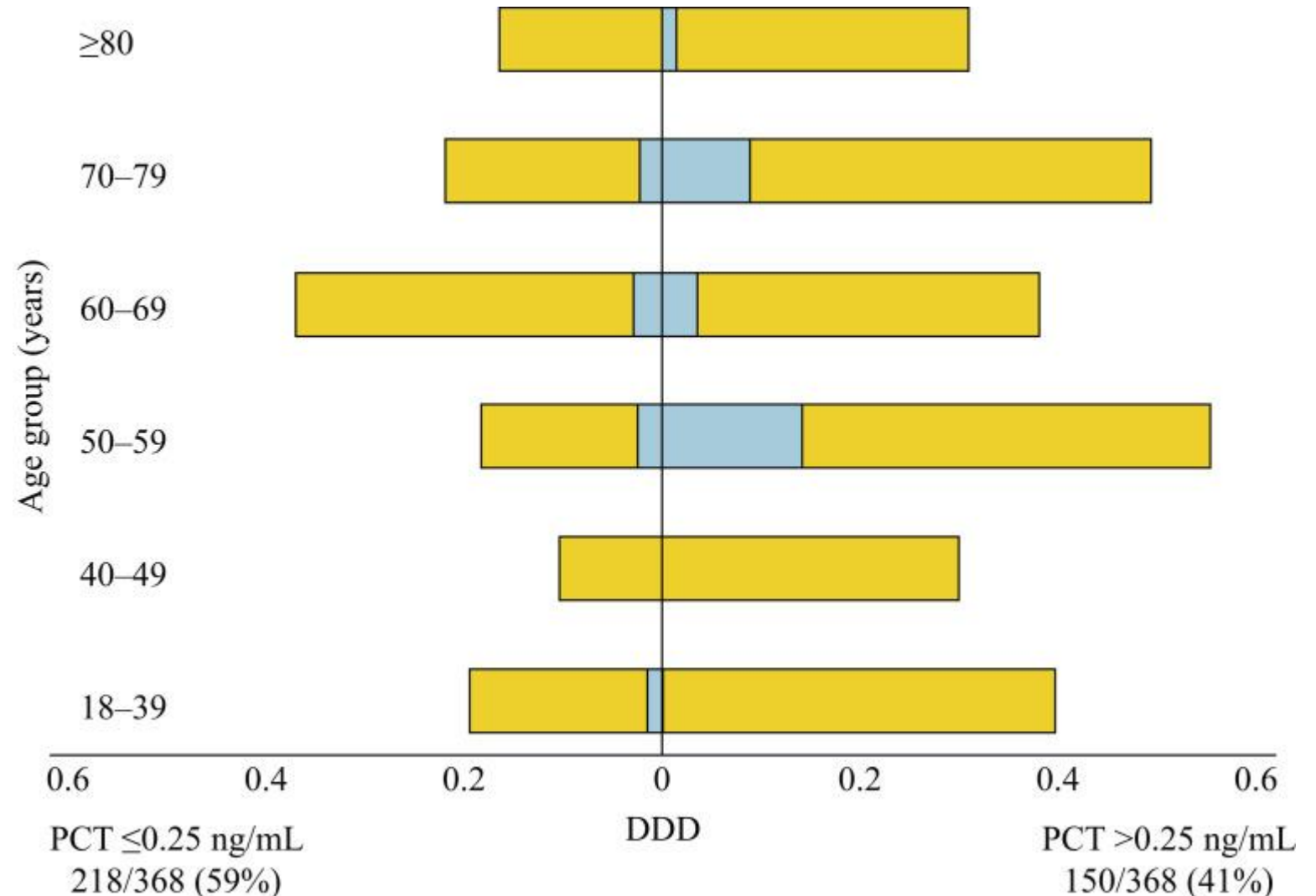
Positive RT-PCR for COVID-19



Measure PCT within 48h of admission



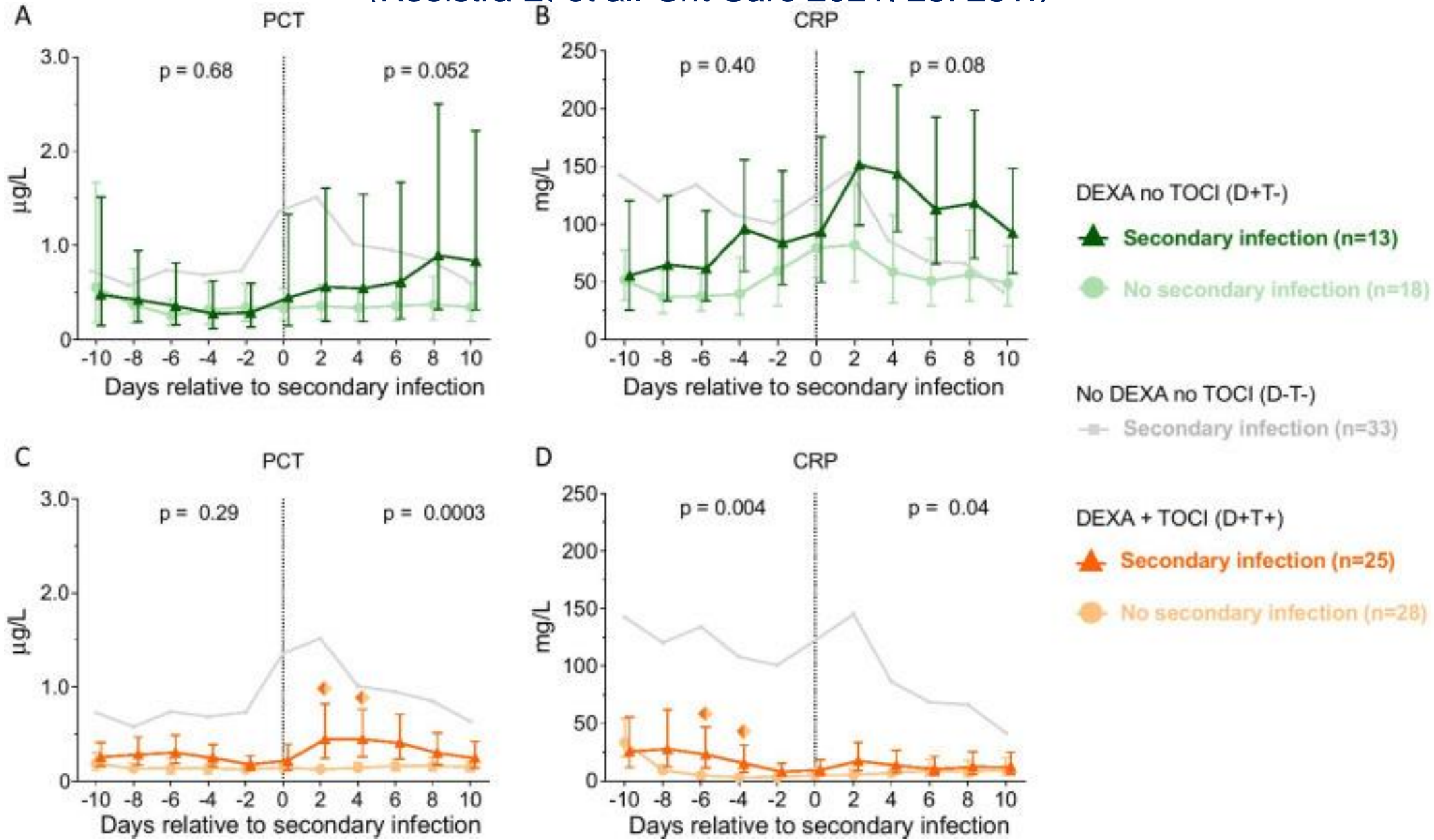
If  $<0.25$  withhold antibiotics





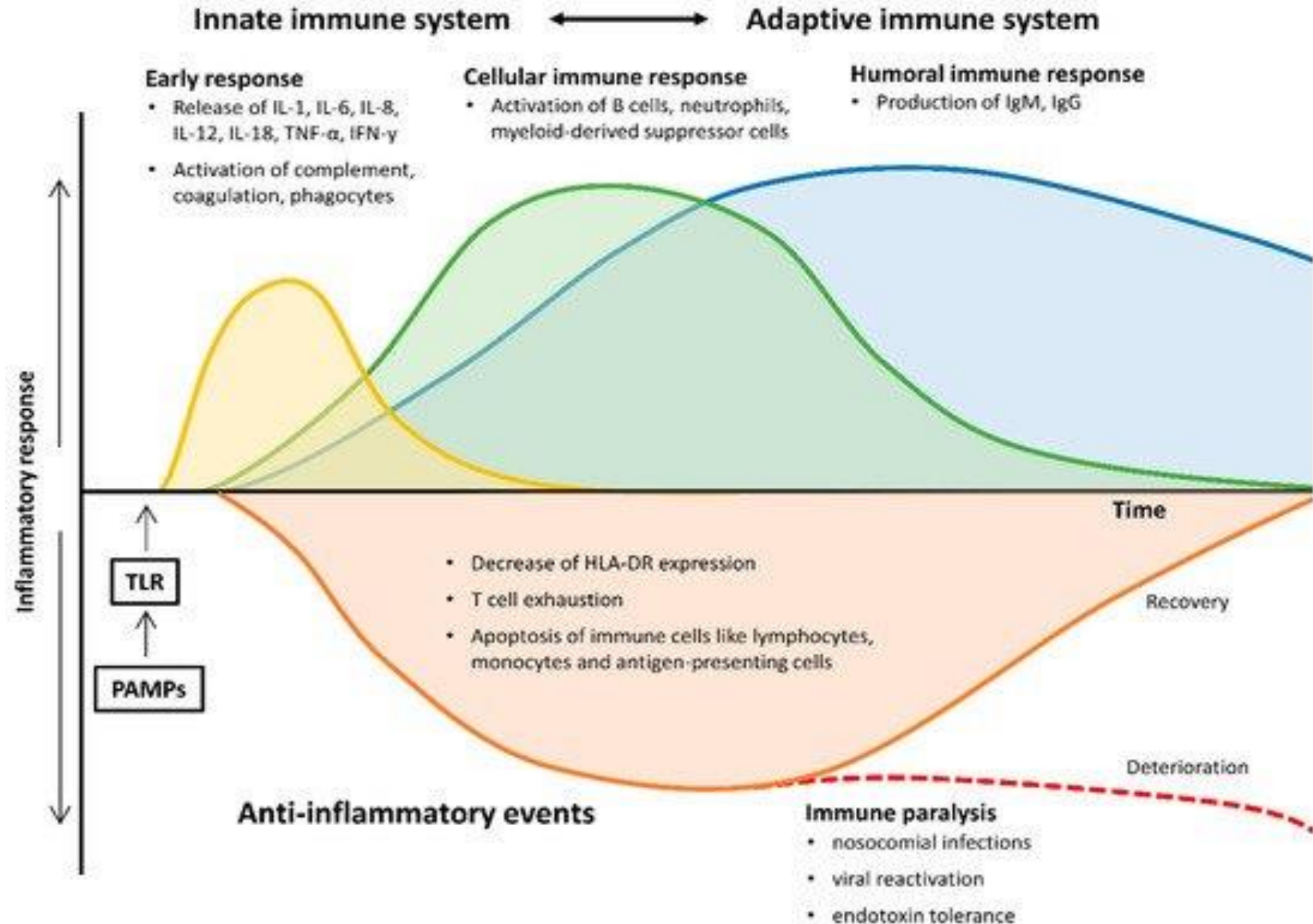
# PCT σε επιλοίμωξη μετά από χορήγηση ανοσοτροποποίησης

(Kooistra E. et al. *Crit Care* 2021; 25: 281.)



# Βιοδείκτες φλεγμονής ή ανοσιακής απόκρισης?

(Hotchkiss R, et al. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 862)



# Ενδότευτοι: Οι βιοδείκτες του μέλλοντος

Heterogeneous cohort of patients with sepsis

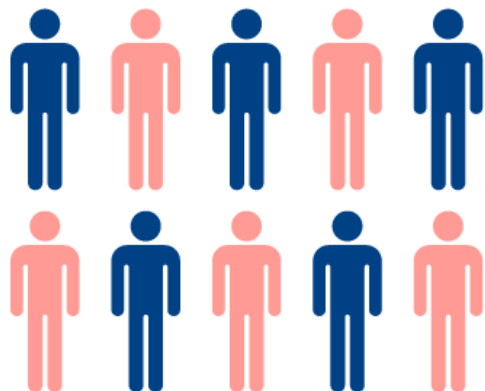


Prognostic enrichment

Patients with low mortality risk



Standard care



Patients with high mortality risk

Predictive enrichment

Specific treatment for biological mechanism 1



Specific treatment for biological mechanism 2





# Ενδότυποι: παράλληλες ερευνητικές προσπάθειες

Cohort of patients	Endotypes (incidence)	Genes discriminating endotypes	Mortality
<ul style="list-style-type: none"> <li>265 ICU patients with sepsis due to CAP (discovery cohort)</li> <li>106 patients (replication cohort)</li> </ul>	SRS1 (41%) SRS2 (59%)	<i>DYRK2, CCNB1IP1, TDRD9, ZAP70, ARL14EP, MDC1, ADGRE3</i>	14-day: SRS1 22% vs SRS2 10% 28-day: SRS1 27% vs SRS2 17% 6-month: SRS1 36% vs SRS2 25% p < 0.05
<ul style="list-style-type: none"> <li>117 ICU sepsis patients with peritonitis</li> <li>126 ICU sepsis patients with CAP</li> </ul>	SRS1_FP (46%) SRS2_FP (54%)	<i>DYRK2, CCNB1IP1, TDRD9, ZAP70, ARL14EP, MDC1, ADGRE3</i>	14-day: SRS1 18.8% vs SRS2 4.3% p: 0.0096
176 septic shock patients	SRS1 (47%) SRS2 (53%)	<i>DYRK2, CCNB1IP1, TDRD9, ZAP70, ARL14EP, MDC1, ADGRE3</i>	28-day-SRS2: 42% with hydrocortisone vs 8% with placebo, p: 0.02
Sepsis patients with CAP <ul style="list-style-type: none"> <li>306 (discovery cohort)</li> <li>216 (1<sup>st</sup> validation cohort)</li> <li>265 (2<sup>nd</sup> validation cohort)</li> </ul>	Mars1 (44%) Mars2 (41%) Mars3 (17%) Mars4 (33%)	<i>BPGM and TAP2 for Mars1</i> <i>GADD45A and PCGF5 for Mars2</i> <i>AHNAK and PDCD10 for Mars3</i> <i>IFIT5 and GLTSCR2 for Mars4</i>	28-day: Mars1 39%; Mars2 22%; Mars3 23%; Mars4 33% HR Mars1 vs all other endotypes 1.86 (1.21–2.86; p: 0.0045)
700 patients with sepsis (8 countries) Validation: 600 patients (5 countries)	Inflammopathic (34.7%) Adaptive (44%) Coagulopathic (21.3%)	Inflammopathic: <i>ARG1, LCN2, LTF, OLFM4, HLA-DMB;</i> Adaptive: <i>YKT6, PDE4B, TWISTNB, BTN2A2, ZBTB33, PSMB9, CAMK4, TMEM19, SLC12A7, TP53BP1, PLEKHO1, SLC25A22, FRS2, GADD45A, CD24, S100A12, STX1A;</i> Coagulopathic: <i>KCNMB4, CRISP2, HTRA1, PPL, RHBDF2, ZCCHC4, YKT6, DDX6, SENP5, RAPGEF1, DTX2, RELB</i>	Inflammopathic 29.3%; Adaptive 18.5%; Coagulopathic 31.1% (p: 0.01095)

	Intervention	Biomarker for eligibility	Primary Endpoint
<b>RECORDS</b>	Hydrocortisone/placebo fludrocortisone/placebo	1. CIRCI neg 2. Endocan < 2 ng/L 3. Transcriptomic SRS2 4. Endotype B	Mortality and persistent organ dysfunction (3 months)
<b>IRIS-7-C&amp;D</b>	CYT107 hr glycosylated IL-7 vs placebo	Lymphopenia ≤ 900/mm <sup>3</sup>	Lymphocyte reconstitution (29 days)
<b>IRIS-7-B</b>	CYT107 hr glycosylated IL-7 vs placebo	Lymphopenia ≤ 900/mm <sup>3</sup>	Immune reconstitution and IL-7 administration tolerance (42 days)
<b>IRIS-7a</b>	CYT107 hr glycosylated IL-7 vs placebo	Lymphopenia ≤ 900/mm <sup>3</sup>	White blood/ lymphocyte count, TEAE incidence (42 days)
<b>PROVIDE</b>	Hr IFN-g or anakinra vs placebo	ferritin >4,420 ng/ml (MALS) HLA-DR < 30% (hypo-inflammation)	Mortality (28 days)
<b>GRID</b>	Sargramostim vs placebo	mHLA-DR < 8,000 mAb/cell	Incidence of ICU-acquired infections (28 days)
<b>NCT00252915</b>	Sargramostim vs placebo	mHLA-DR < 8,000 mAb/cell	Monocytic immunity reconstitution (mHLA-DR > 15,000 mAb) (9 days)
<b>PEPPER</b>	SOC + Pentaglobin® vs SOC only	IL-6 ≥ 1000 pg/ml	MOF score improvement (7 days)
<b>ACYSS</b>	CytoSorb-Therapy vs SOC	IL6 ≥ 1000 ng/l	Reduction of catecholamine dose ≥ 25% (48 hours)
<b>NCT02576457</b>	BMS-936559 vs placebo	Lymphopenia ≤ 1,100/mm <sup>3</sup>	Safety and tolerability
<b>NCT02960854</b>	Nivolumab (BMS-936558) 2 different doses	Lymphopenia ≤ 1,100/mm <sup>3</sup>	Safety

# Προσωποποιημένη ιατρική ή ιατρική ακριβείας: το μέλλον στην αντιμετώπιση της σήψης

