

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2022-2023  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Α εξάμηνο σπουδών  
01 Νοεμβρίου 2022

**ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΒΕΛΙΣΣΑΡΗΣ**

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ**

Σύγκρουση συμφερόντων

Καμία για την συγκεκριμένη ομιλία

## ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection
  - Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality



The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)



Η σήψη αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στους βαρέως πάσχοντες. Είναι η κύρια αιτία θανάτου στις ΜΕΘ παγκοσμίως με θνητότητα >60% στις περιπτώσεις σηπτικού shock

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Κλινική
- Εργαστηριακή ( + βιοδείκτες)
- Απεικονιστική
- Επεμβατικοί χειρισμοί



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

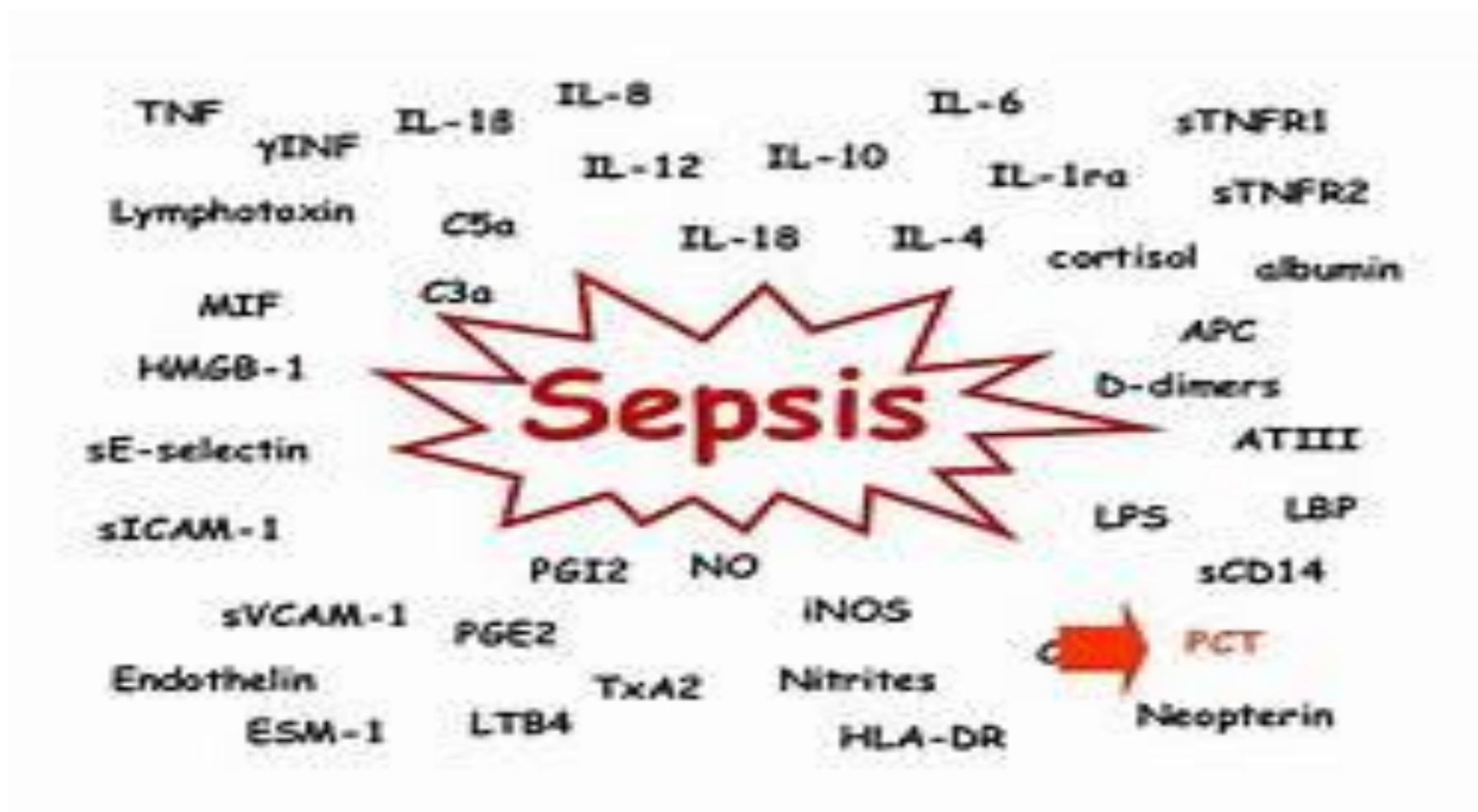
BUNDLES OF CARE ( 1<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> ώρα από την διάγνωση)

- Υγρά IV
- Αντιβιοτική θεραπεία ( ΑΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ 1<sup>η</sup> ΩΡΑ)
- Αιμοδυναμική υποστήριξη
- Αντιμετώπιση πολυοργανικής ανεπάρκειας
- Χειρουργική παρέμβαση
- Άλλες επεμβατικές μέθοδοι

## Τι είναι οι βιοδείκτες?

- Είναι ουσίες με βιολογικά χαρακτηριστικά, μετρήσιμες, που χρησιμοποιούνται είτε ως δείκτες φυσιολογικών ή παθολογικών διεργασιών είτε στην παρακολούθηση μιας συγκεκριμένης παρέμβασης ή φαρμάκου
- Χρησιμοποιούνται ως εργαλείο βοήθειας στον κλινικό ιατρό για την διαλογή, διάγνωση, στρατηγικό σχεδιασμό, παρακολούθηση της κλινικής πορείας του ασθενούς και απόκρισης στην θεραπεία

## ΣΗΨΗ-ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ





## Κατηγορίες Βιοδεικτών

- 1. προγνωστικοί βιοδείκτες. Διαχωρίζουν τους ασθενείς σύμφωνα με την έκβαση, ανεξάρτητα από την χορήγηση ή μη θεραπείας
- 2. δείκτες πρόβλεψης. Επιτρέπουν την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας ή μη της θεραπείας σύμφωνα με την παρουσία ή απουσία τους

## Κατηγορίες Βιοδεικτών

Σε κλινικό επίπεδο, 2 κυρίως είδη βιοδεικτών

- Α. αυτοί που χρησιμοποιούνται **ανεξαρτήτως μιας ειδικής θεραπείας** σαν διαγνωστικά test, ως follow up, ή στην πρόγνωση
- Β. αυτοί που χρησιμοποιούνται **συμπληρωματικά στη θεραπεία**, στην συλλογή ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από μια ειδική θεραπεία ή χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια follow up θεραπείας

- Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι φυσιολογικά μόρια, βιοχημικοί (κυκλοφορούντες ή συνδεδεμένοι με μεμβράνες) ή μοριακοί δείκτες
- Οι βιοχημικοί και μοριακοί δείκτες αναγνωρίζονται εντός των ιστών ή βιολογικών υγρών ( αίμα, ούρα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό) και η παρουσία ή απουσία, ή υπερ- και υπο- έκφρασή τους αποτελούν κριτήρια χρήσης τους
- >90% των βιοδεικτών χρησιμοποιούνται σε ερευνητικό επίπεδο και όχι κλινικό

## Υπότυποι βιοδεικτών

- Βιοδείκτης τύπου 0. Βιολογικός δείκτης μιας νόσου, σχετιζόμενος με μια αναγνωρίσιμη κλινική μεταβλητή
- Βιοδείκτης τύπου I. Βιολογικός δείκτης που ανακλά τις επιδράσεις μιας θεραπείας, σχετιζόμενος με τον μηχανισμό δράσης της
- Βιοδείκτης τύπου II. Βιολογικός δείκτης που χρησιμοποιείται ως endpoint, καθώς οι μεταβολές του σχετίζονται με κλινικό όφελος ή αυξημένο κίνδυνο

- Ο ιδανικός βιοδείκτης για μια λοίμωξη οφείλει να συνδυάζει τα διαγνωστικά, προγνωστικά, και έλεγχο με follow up της θεραπείας χαρακτηριστικά και να είναι εύκολα και γρήγορα διαθέσιμος στην συνήθη κλινική πράξη

## Ποιά τα χαρακτηριστικά του ιδανικού βιοδείκτη?

### Επικύρωση

ακρίβεια  
αναπαραγωγιμότητα  
εύκολη πρόσβαση  
κόστος

### Ποιότητα

υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα  
καλή συσχέτιση με κλινική βαρύτητα, οργανική δυσλειτουργία,  
αντιβιοτική θεραπεία

### Χρήση

αντικειμενικότητα  
κινητική ανεξάρτητη από οργανική δυσλειτουργία  
συνεχόμενη μεταβλητή  
καθόλου ή ελάχιστα επεμβατική

## Περιορισμοί στην ερμηνεία των επιπέδων των βιοδεικτών

- Προβληματισμοί λόγω έλλειψης τυποποίησης μεταξύ διαφορετικών μεθόδων (standardization)
- Επιδράσεις στους βιολογικούς παράγοντες (τύπος μεταφοράς, χρόνος από την λήψη μέχρι την ανάλυση)
- Επιδράσεις λόγω της ακρίβειας και αναπαραγωγιμότητας της μεθόδου μέτρησης
- Εξατομικευμένες μεταβολές

## Περιορισμοί στην ερμηνεία των επιπέδων των βιοδεικτών

- Επιπρόσθετα, ενδείκνυται συνετή ερμηνεία των αποτελεσμάτων όταν η ευαισθησία και ειδικότητα ενός βιοδείκτη είναι <90% ή ο αριθμός των μελετών ή των ασθενών σε μια μελέτη είναι ιδιαίτερα μικρός
- Επίσης σε πολλές μελέτες, η μέτρηση ενός βιοδείκτη αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, χωρίς επαναληψιμότητα κατά την μελέτη των ασθενών



# **ΔΥΝΗΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ**

## Τρέχουσα Γνώση

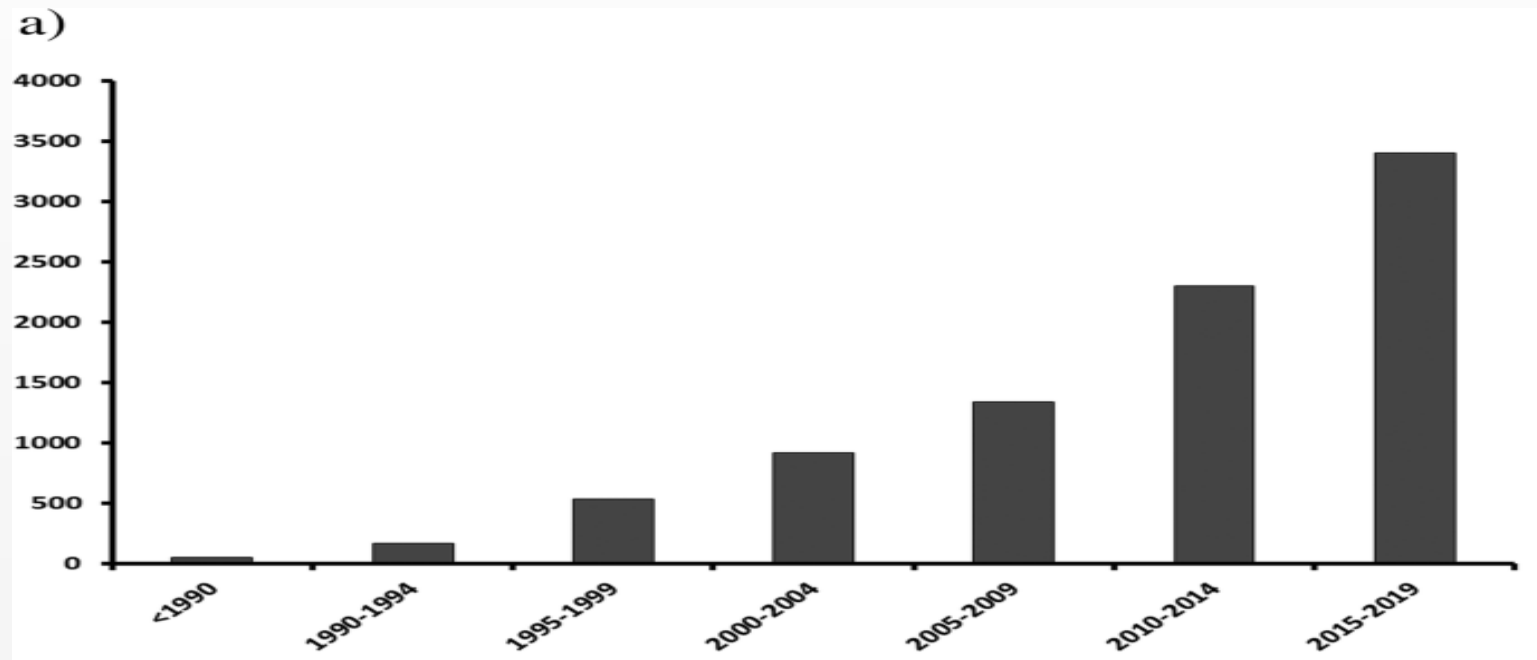
- Η διαφόρου βαθμού χρήση αντιβιοτικών τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε σε μια παγκόσμια και ισχυρή πίεση στην μικροχλωρίδα και στις ευαισθησίες των μικροβίων συμβάλλοντας στην αντίσταση στα αντιβιοτικά
- Η ορθολογική χορήγηση αντιβιοτικών πρέπει να είναι μέρος μιας ολοκληρωμένης διαδικασίας, η οποία θα στηρίζεται στην **πρώιμη αναγνώριση της λοίμωξης, όχι του αποικισμού**, και στην έγκαιρη εισαγωγή και διάρκεια αντιβιοθεραπείας
- Αυτή πρέπει να στηρίζεται σε ισχυρά και αντικειμενικά data, δυστυχώς όμως **δεν υπάρχει ακόμα 'gold standard test' για την διάγνωση της λοίμωξης, η κλινική πληροφορία στερείται ακρίβειας και η μικροβιολογική επιβεβαίωση έρχεται καθυστερημένα**

- Ο πρωταρχικός ρόλος της χορήγησης αντιβιοτικών είναι η εξασφάλιση της κατάλληλης θεραπείας όταν χρειάζεται, αποφεύγοντας παράλληλα άχρηστες ή υπερβολικές θεραπείες
- Η κατάλληλη όμως μικροβιολογική πληροφορία (είδος μικροβίου, αντιβιογράμμα και ευαισθησίες) λείπει σε >50% των περιπτώσεων κατά την χορήγηση των αντιβιοτικών, ακόμα και σε νοσοκομειακό περιβάλλον

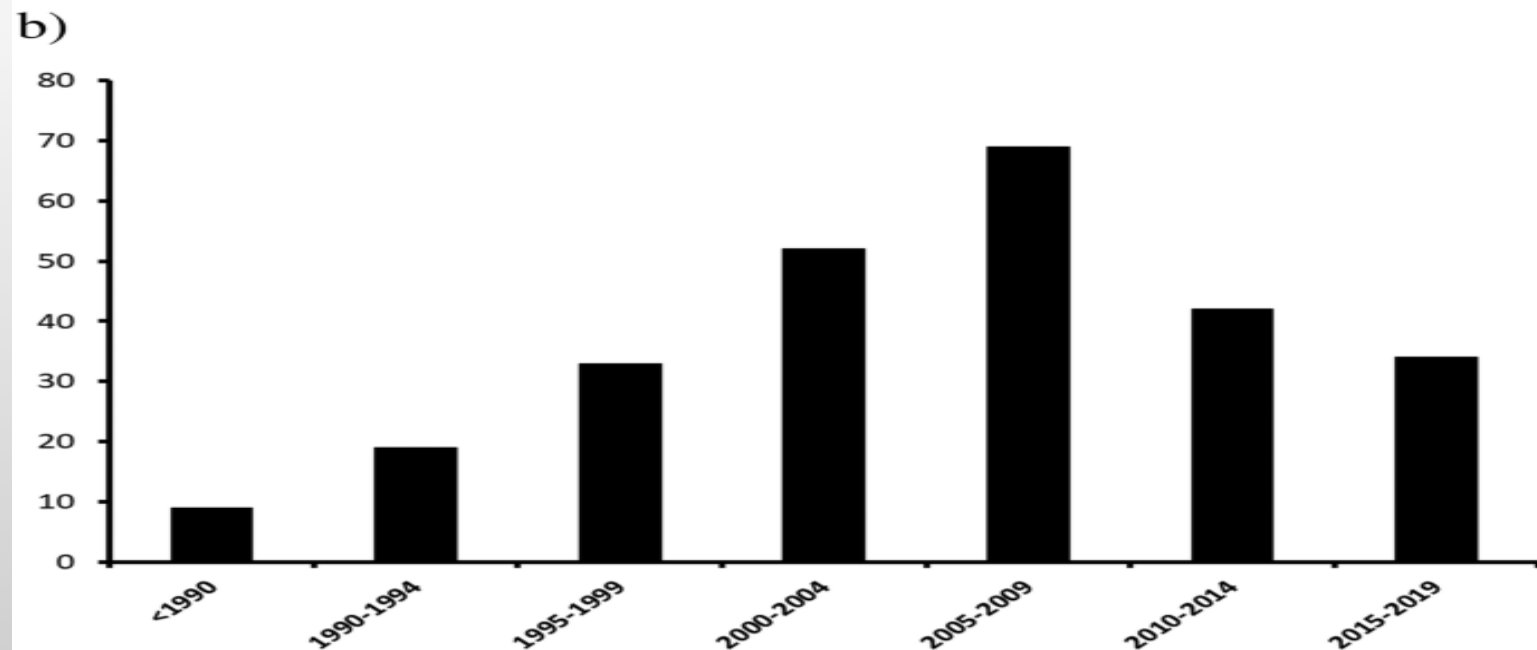
- Οι αποφάσεις των κλινικών ιατρών μπορούν να ενισχυθούν από την χρήση συγκεκριμένων βιοδεικτών οι οποίοι αντανακλούν την πιθανή διάγνωση ή την εξέλιξη της φλεγμονώδους εξεργασίας
- Παρά την εκρηκτική αύξηση των σχετιζόμενων με λοίμωξη βιοδεικτών τα τελευταία χρόνια, λίγοι μόνο βιοδείκτες σε κλινικό επίπεδο δείχνουν μεγάλη σχετικά ειδικότητα

- 1. ΠΟΙΟΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΡΟΛΟ?
- 2. ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΔΥΝΗΤΙΚΟΣ ΤΟΥΣ ΡΟΛΟΣ ΣΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?
- 3. ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΦΑΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?

a. Changes over time in the number of references meeting our search criteria and b number of new biomarkers referred to in identified references



Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. Pierrakos C , Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Critical Care (2020) 24:287



- 258 biomarkers
- 216 biomarkers (84%) have been assessed in fewer than five studies
- **CRP and PCT are the biomarkers that have been studied most frequently,** followed by interleukin (IL)-6, presepsin, and CD64

Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. Charalampos Pierrakos , Dimitrios Velissaris,, Max Bisdorff, John C. Marshall and Jean-Louis Vincent. *Critical Care* (2020) 24:287

## Βιοδείκτες στην κλινική πράξη

- **CRP**, πρωτεΐνη οξείας φάσης, αυξάνεται 4-6 h από την λοίμωξη, η συγκέντρωσή της διπλασιάζεται κάθε 8h, peak 36-50 h  
ευαισθησία 68-92% και ειδικότητα 40-67% ως βιοδείκτης βακτηριακής λοίμωξης
- **Procalcitonin – PCT**, εκλύεται 3-4h μετά το φλεγμονώδες ερέθισμα, peak σε 6-24 h  
ευαισθησία 77% και ειδικότητα 79% για πρόιμη διάγνωση σήψης σε κριτικά πάσχοντες



## CRP-κατευθυνόμενη θεραπεία

- Προ-νοσοκομειακά η χρήση CRP βελτίωσε την πρόβλεψη της πνευμονίας σε σχέση με τον συνδυασμό κλινικών σημείων και συμπτωμάτων
- Στην μελέτη των Cals et al χρησιμοποιήθηκε αλγόριθμος σε ασθενείς με συμπτώματα πνευμονίας, όπου χορηγήθηκαν αντιβιοτικά βασισμένα στην CRP τιμή έναντι της συνήθους θεραπείας.

Στο CRP test group συνταγογραφήθηκαν λιγότερα αντιβιοτικά στην πρώτη επίσκεψη και στις 28-ημερών επίσκεψη ΧΩΡΙΣ στατιστική διαφορά στην έκβαση

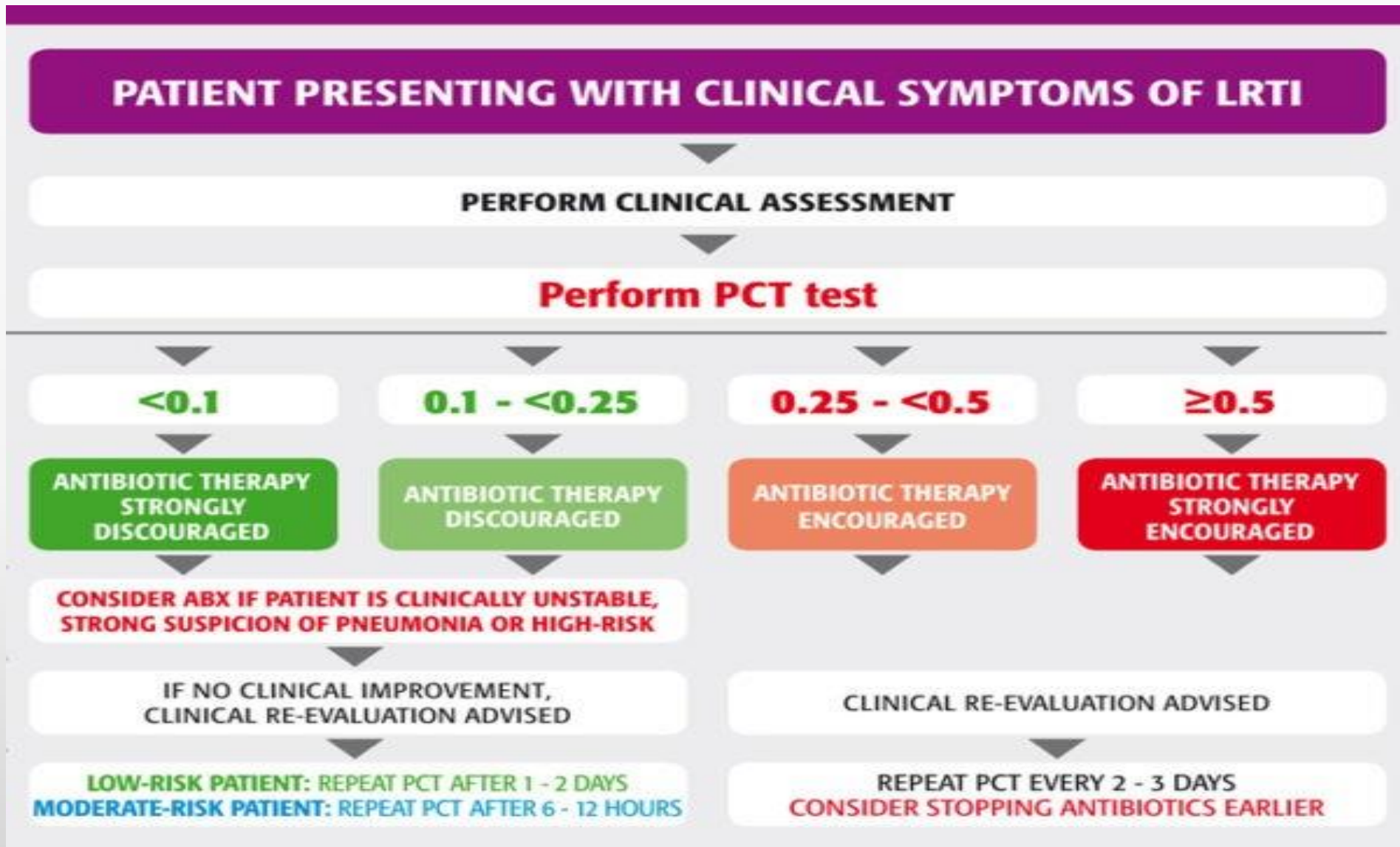
## CRP-κατευθυνόμενη θεραπεία

- Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται και σε ανασκοπήσεις βασισμένες στο Cochrane data, όπου ανεδείχθη περιορισμός της συνταγογράφησης ακολουθούμενη από έλεγχο της CRP. Αυτό οδήγησε στην ενσωμάτωσή της στις οδηγίες National Institute for Health and Care Excellence (NICE) για την διάγνωση της πνευμονίας.
- Επιπρόσθετα, βελτιώνοντας την αντιβιοτική επιστασία, μειώθηκε και το κόστος της συνολικής θεραπευτικής αγωγής.

## PCT-κατευθυνόμενη θεραπεία

- PCT είναι ο πιο διαδεδομένος βιοδείκτης για την χρήση αντιβιοτικών
- Έχει χρησιμοποιηθεί βοηθητικά για την έναρξη/διακοπή αντιβιοθεραπείας σε διάφορης εστίας λοιμώξεις, και σε **διάφορα settings, όπως πρωτογενής φροντίδα, ΤΕΠ, εσωτερικές κλινικές, ΜΕΘ**
- Επίπεδα PCT σχετιζόμενα με πιθανότητα λοίμωξης

πολύ απίθανο	<0.1 ng/ml
απίθανο	0.1-0.25 ng/ml
πιθανή	0.25-0.5 ng/ml
πολύ πιθανή	>0.5 ng/ml



## PCT-κατευθυνόμενη θεραπεία

- Σε 10 μελέτες με 1.215 ασθενείς στην εργασία των Andriolo et al, ΔΕΝ ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές στην θνητότητα των 28 ημερών, και σε μακρύτερο χρονικά follow up, κατά την έξοδο από την ΜΕΘ και την περιφερική Κλινική ανάμεσα στο PCT και non PCT groups.

Andriolo BN, Andriolo R, Salomão R, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adult patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2017.CD010959.



# PCT-κατευθυνόμενη θεραπεία

- Meta-analysis and a Cochrane review ανάλυσε 14 RCTs με 14,000 ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού και σήψη.
- Η χρήση κλινικών αλγόριθμων βασισμένων στα επίπεδα Procalcitonin οδήγησε σε σημαντική μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών μεταξύ διαφορετικών κλινικών settings (με χαμηλούς δείκτες συνταγογράφησης στην πρωτογενή φροντίδα και το ΤΕΠ και μικρότερη διάρκεια θεραπείας στην ΜΕΘ).
- ΔΕΝ υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα ή στην αποτυχία της θεραπείας μεταξύ PCT-κατευθυνόμενη αντιβιοθεραπείας και control ασθενών.

## ΠΩΣ ΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΒΟΗΘΗΣΟΥΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?

- 14 πολυκεντρικές μελέτες εξέτασαν την κλινική επίδραση της PCT-guided αντιβιοθεραπείας και την διακοπή της. 9 μελέτες εστίασαν στην διακοπή θεραπείας (4 αναφέρονταν προ-νοσοκομειακά ή σε ΤΕΠ, και 5 σε ΜΕΘ). Παρά τις διαφορές στο είδος και πληθυσμό των μελετών, όλες χρησιμοποίησαν έναν PCT-based algorithm στην απόφαση διακοπής της αντιβιοθεραπείας.

## ΠΩΣ ΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΒΟΗΘΗΣΟΥΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?

- Στο **προνοσοκομειακό περιβάλλον** και το **ΤΕΠ**, επίπεδα πλάσματος PCT <0.25 ng/mL παρατηρούμενα 3 ημέρες ή περισσότερο από την εισαγωγή αντιβιοθεραπείας, ή >80% μείωση από το peak επιπέδων PCT, επέτρεψε την διακοπή της θεραπείας.
- 5 μελέτες με **ΜΕΘ ασθενείς** με παρόμοιους αλγόριθμους είχαν ανάλογα αποτελέσματα, καθώς η διακοπή θεραπείας συστηνόταν όταν επίπεδα πλάσματος PCT ήταν <0.5 ng/mL 3 ημέρες ή περισσότερο μετά την εισαγωγή αντιβιοτικών, ή σε >80% μείωση από τα μέγιστα επίπεδα PCT. (PRORATA, proVAP trials)



## ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ Η ΕΣΤΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΑΝΤΙΒΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?

- Σε όλες τις αναφερθείσες μελέτες που εξέτασαν την προγνωστική και follow-up ισχύ της PCT, η εστία της λοίμωξης ήταν γνωστή και η PCT-guided διακοπή της αντιβιοθεραπείας ενδείκνυτο.
- Σε λοιμώξεις τύπου ενδοκαρδίτιδας και οστεομυελίτιδας ΔΕΝ εδύνατο να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα όσον αφορά την διακοπή της αντιβιοθεραπείας.
- Όταν η εστία της λοίμωξης είναι άγνωστη, ΜΗ ΕΠΑΡΚΗ δεδομένα υπάρχουν για να δοθεί σύσταση.

# ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ Η ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?



## Με μικροβιολογική επιβεβαίωση

- Στην μελέτη PRORATA το 70% των ασθενών είχαν μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Στην υπο-ομάδα 108 ασθενών με θετικές καλλιέργειες αίματος (55 και 53 in the PCT and control group, αντίστοιχα), αυτοί που συμμετείχαν στον PCT-guided algorithm έλαβαν 3 ημέρες λιγότερες αντιβιοτικά σε σχέση με το control group **ΧΩΡΙΣ** διαφορά στην θνητότητα.
- Στην μελέτη ProHosp οι συμμετέχοντες στη PCT-guided θεραπεία έλαβαν 5 ημέρες λιγότερες αντιβιοτικά (10.3 vs. 15.1 days). Σε 237 ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, αυτοί που έλαβαν PCT-based algorithm έλαβαν 3.5 ημέρες λιγότερες αντιβιοτικά. **ΧΩΡΙΣ** στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα.

## ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ Η ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?

### Χωρίς μικροβιολογική επιβεβαίωση

- Οι περισσότερες μελέτες έλαβαν χώρα **εκτός ΜΕΘ** σε ασθενείς χωρίς μικροβιολογική επιβεβαίωση. Παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκείς μετα-αναλύσεις, φαίνεται αποδεκτή η σύσταση χρήσης PCT algorithm με στόχο την διακοπή αντιβιοθεραπείας.
- Για **εντός ΜΕΘ** ασθενείς οι περισσότεροι είχαν επιβεβαιωμένη μικροβιολογικά λοίμωξη. Στην μελέτη PRORATA, 186 επεισόδια δεν είχαν επιβεβαιωθεί με κ/ες, και αυτοί που θεραπεύτηκαν βάσει PCT-guided therapy είχαν μείωση στις ημέρες αντιβιοθεραπείας (2.4 λιγότερες ημέρες) **ΧΩΡΙΣ** διαφορά στην θνητότητα.

## ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΓΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗ ΑΝΤΙΒΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ?

- Μεταξύ 9 RCT με PCT-guided διακοπή της αντιβιοθεραπείας, μόνο η PRORATA περιελάμβανε ασθενείς ανοσοκατεσταλμένους στην ΜΕΘ. Περιελάμβανε ασθενείς με λοίμωξη HIV, μεταμοσχευμένους, με ανοσολογικές κακοήθειες, λήψη ανοσοκατασταλτικών ή χρόνια κορτιζοθεραπεία. Περίπου 100 ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς συμμετείχαν (47 και 51 στην PCT-guided θεραπεία group και στο control group, αντίστοιχα). Η PCT-guided διακοπή της θεραπείας σχετίσθηκε με σημαντική μείωση της διάρκειας της θεραπείας, ΧΩΡΙΣ επίδραση στην θνητότητα
- Εκτιμάται ότι η χρήση PCT-guided αλγόριθμων για την μείωση της διάρκειας αντιβιοθεραπείας μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με εξαίρεση τους ουδετεροπενικούς (<500 πολυμορφοπύρηνα/mm<sup>3</sup>) και τους μεταμοσχευμένους μυελού οστών, που είχαν αποκλεισθεί από την μελέτη και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα

## ΔΙΑΦΕΡΕΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ PCT-guided ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ?

Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις

- 6 μελέτες στην μέτα-ανάλυση από Tang et al. (2007) με 1,548 ασθενείς. 4 περιελάμβαναν ασθενείς με υποψία λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού, 2 μελέτες ασθενείς με σήψη και 1 μελέτη με χειρουργικούς ΜΕΘ ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη. Χρησιμοποιήθηκαν αλγόριθμοι με βάση τα επίπεδα PCT για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την διακοπή αντιβιοθεραπείας
- Διαπιστώθηκε μια **MH σημαντική τάση μείωσης της διάρκειας αντιβιοθεραπείας στις μελέτες με ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού (μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών). Στις υπόλοιπες μελέτες δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια και ο PCT-based αλγόριθμος θεραπείας συσχετίστηκε με σημαντική μείωση χορήγησης των αντιβιοτικών**

## ΔΙΑΦΕΡΕΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ PCT-guided ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ?

- Μέτα-ανάλυση από Li (2011) με σημαντική ετερογένεια μελετών, περιέλαβε 8 μελέτες με ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, πνευμονία της κοινότητας και παροξύνσεις ΧΑΠ. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του χρόνου χορήγησης των αντιβιοτικών με βάση τον PCT-based αλγόριθμο. Μειονέκτημα και εδώ η μη ταξινόμηση των ασθενών βάσει της βαρύτητας της νόσου
- Στην ανασκόπηση από Schuetz et al. (2012), 14 μελέτες με 4,221 ασθενείς μελετήθηκαν (κυρίως λοιμώξεις αναπνευστικού). Μειωμένη συχνότητα χορήγησης αντιβιοτικών παρατηρήθηκε στις μελέτες σε προ-νοσοκομειακούς ασθενείς και σε ασθενείς με λοίμωξη ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού ή οξεία βρογχίτιδα. **Στις μελέτες που αναφέρονταν στο ΤΕΠ και ΜΕΘ επίσης διαπιστώθηκε μείωση της χορήγησης των αντιβιοτικών.** Όχι διαφορά όμως με βάση τον τύπο της λοίμωξης

**Πάντως, το μέγεθος της μείωσης είναι μεγαλύτερο σε μικρότερης βαρύτητας λοιμώξεις λόγω:**

- 1) της λιγότερο συχνής ένδειξης αντιβιοθεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις, το οποίο είναι σε αντίθεση με την υψηλή τάση των κλινικών να συνταγογραφούν αντιβιοτικά όταν αμφιβάλλουν για την αιτιολογία και
- 2) η καλύτερη τήρηση των αλγόριθμων από τους κλινικούς ιατρούς λόγω μεγαλύτερης αυτοπεποίθησης στα ελαφράς βαρύτητας περιστατικά.

## ΚΟΣΤΟΣ

- Στην μελέτη των Deliberato et al (2013) ελέγχθηκε η κλινική και οικονομική επίδραση της PCT algorithm στην μείωση της αντιβιοθεραπείας σε σηπτικούς ΜΕΘ ασθενείς. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της διάρκειας χορήγησης αντιβιοτικών (median days: 9, 5–24 in PCT group versus 13, 3–45, in the control group,  $P=0.008$ ) και **οικονομικό όφελος USD 388.25 ανά ασθενή (σχεδόν 30%) στο PCT group.**
- Στην μελέτη των Westwood et al (2015) μελετήθηκε η κλινική και οικονομική επίδραση χρήσης PCT algorithm στην μείωση της αντιβιοθεραπείας σε σηπτικούς ΜΕΘ και ΤΕΠ ασθενείς . Παρατηρήθηκε οικονομικό όφελος και στα δύο νοσοκομειακά settings από £368 μέχρι £3,268.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ PCT

- Η PCT είναι ο μόνος βιοδείκτης που έχει εντατικά μελετηθεί στην κατεύθυνση της βοήθειας λήψης αποφάσεων από τους κλινικούς γιατρούς για την διακοπή της αντιβιοτικής θεραπείας.
- Στην κλινική πράξη, πρέπει να χρησιμοποιείται αλγόριθμος βασισμένος στα επίπεδα PCT την ημέρα 1 (τιμές αναφοράς), μετά την ημέρα 2–3, και τέλος κάθε 48 ώρες μέχρι να διακοπεί η αντιβιοτική αγωγή.

- Σε μη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού (είτε εξωτερικοί ασθενείς ή σε περιφερικές κλινικές), πρέπει να ακολουθείται ο κανόνας: **διακοπή των αντιβιοτικών εάν τα επίπεδα PCT την ημέρα 3 είναι χαμηλότερα από 0.25 ng/mL ή μειώθηκαν >80-90% συγκριτικά με την μέγιστη τιμή εισαγωγής, ανεξάρτητα αν υπάρχει μικροβιολογική ή μη επιβεβαίωση.**
- Για ασθενείς ΜΕΘ, περιλαμβάνοντας ανοσοκατεσταλμένους (αλλά όχι ουδετεροπενικούς ή μεταμοσχευθέντες μυελού οστών), ακολουθείται η οδηγία εφόσον δεν υπάρχει βακτηριαιμία αλλά με γνωστή εστία λοίμωξης (ανεξαρτήτως μικροβιολογικής επιβεβαίωσης): **διακοπή αντιβιοτικών εάν τα επίπεδα PCT την ημέρα 3 είναι <0.5 ng/ml ή έχουν μειωθεί >80% συγκριτικά με τα μέγιστα που έχουν αναφερθεί.**

## ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ

- Στους ασθενείς με σήψη, η απάντηση του οργανισμού στον βακτηριακό εισβολέα, περιλαμβάνει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-18, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-10)
- Ιδιαίτερα, μείωση στην IL-6 σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση ενώ υπερπαραγωγή IL-10 βρέθηκε να είναι ο κύριος προγνωστικός δείκτης βαρύτητας και κακής έκβασης (Chaudhry et al 2013)

## ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ

- Μελέτη συνέκρινε την εξέλιξη των επιπέδων κυτοκινών σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική πνευμονία που έλαβαν είτε μονοθεραπεία με β-λακτάμη ή συνδυασμό (β-λακτάμη και φλουοροκινολόνη).
- Επίπεδα κυτοκινών μετρήθηκαν τις ημέρες 0, 1, 2, 3, 5, and 7. Τα επίπεδα των IL-6, IL-8, και IL-10 μειώθηκαν γρήγορα μετά την εισαγωγή, ενώ υψηλά επίπεδα IL-6 ανευρέθησαν στους ασθενείς με την χειρότερη έκβαση (εισαγωγή σε ΜΕΘ και θνητότητα).
- Τα επίπεδα IL-6 μειώθηκαν ταχύτερα στην συνδυαστική θεραπεία για τις πρώτες 48 ώρες.

## ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

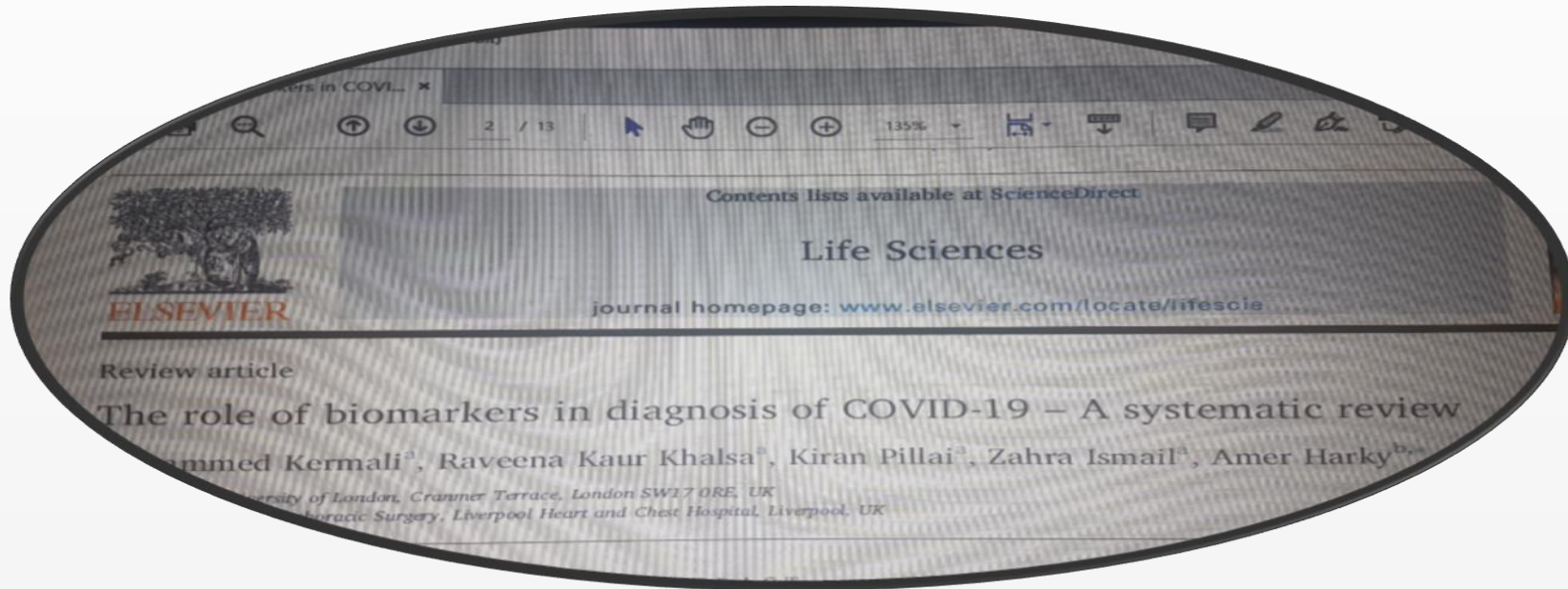
- Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1)
  - Soluble Urokinase-type Plasminogen receptor (suPAR)
  - Proadrenomedullin (ProADM)
  - Presepsin
- 
- Έχουν εύκολη πρόσβαση, αποδεκτή ευαισθησία και/ή ειδικότητα, και αρκετή υποστήριξη από κλινικές μελέτες.

- **sTREM-1**. Ανοσοσφαιρίνη, επιφανειακός υποδοχέας των πολυμορφοπύρηνων και μονοκυττάρων. Η έκφρασή του αυξάνει όταν τα φαγοκύτταρα εκτείθονται κυρίως σε μικρόβια και μύκητες. Ενισχύει την φλεγμονώδη απάντηση μέσω παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Ανιχνεύεται σε πολλά βιολογικά υγρά (ΕΝΥ, πλάσμα, lavage) μέσω ELISA
- **ProADM**. Η έκκρισή της αυξάνει σαν απάντηση σε ιογενή και βακτηριακά προϊόντα. Προγνωστική αξία κυρίως σε λοιμώξεις αναπνευστικού με σοβαρή κλινική εικόνα που χρήζουν ΜΕΘ
- **Presepsin**. Υποδοχέας γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνεια μονοκυττάρων και μακροφάγων. Οδηγεί σε παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών μετά το αντιγονικό ερέθισμα και την σύνδεση με LPS complexes. Μετράται στο πλάσμα με χημειοφωταύγεια

# Ο ρόλος των βιοδεικτών στην νόσο COVID-19

S. No.	Role	Potential Biomarkers
1	Cytokine Strom Markers	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-17, IL-18 TNF- $\alpha$ , M-CSF, G-CSF, CXCL-10/IP-10, CCL-3, CCL-5, IFN- $\gamma$ , MCP-1
2	Macrophage Marker	CD14, CD163, TLR2, TLR4, CD86, CD80, CD68, SOCS3, CD200R, CD206, Ferritin
3	Endothelial Markers	Endoglin, Syndecan-1, Endothelin-1, Cluadin-5, Angiopoietin -1 (Ang-1), Ang-2, PECAM, SIP, VCAM, vWF, Tie2
4	Bradykinin Strom Markers	Bradykinin (BK), des-Arg9-bradykinin (DAKB), Bradykinin-1 Receptor (B1R), B2R, Neprilysin (NEP), Kallikrein, Kininogen (LW & HW)
5	Clinical Biochemical Biomarker	D-mer, C-Reactive Protein (CRP), Ferritin

Go to



**34 studies included in the analysis**

**Biomarker Change in severe COVID-19 infection**

<b>CRP Increase</b>	<b>IL-6 Increase</b>	<b>WCC NLR increases</b>	<b>LC decrease</b>
<b>SAA Increase</b>	<b>LDH Increase</b>	<b>D-dimer Increase</b>	<b>Platelet count Decrease</b>
<b>Cardiac troponin Increase</b>	<b>Renal biomarkers Urea &amp; creatinine increase</b>		



- Λευκοπενία, Λεμφοπενία, υψηλό NLR ratio, αυξημένα LDH and AST επίπεδα βοηθούν στην ΔΔ COVID-19 από παρόμοιες παθήσεις
- Το trend των βιοδεικτών παρά απλές μετρήσεις σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα είναι η καλύτερη μέθοδος στην απόφαση ειδικών θεραπευτικών προσεγγίσεων στην COVID 19
- Σημαντικό επίσης ο χρόνος της εξέτασης των βιοδεικτών και το trend για πληρέστερη εικόνα

- Στις **σοβαρές περιπτώσεις**, επιπρόσθετα μέτρηση PT, APTT, INR, serum ferritin, d-dimer and cardiac biomarkers (NT-pro-BNP and troponin I) συνιστώνται
- Στους **κριτικά πάσχοντες**, επιπρόσθετα, μετρήσεις επιπέδων IL-6 ορού και γαλακτικού οξέως
- Σε **νοσηλευόμενους ασθενείς**, monitor με CBC και CRP κάθε 48 με 72 h μετά εισαγωγή
- Δεν συστήνεται η μέτρηση ferritin στην αξιολόγηση ανταπόκρισης στην θεραπεία

# Temporal course of biomarkers in COVID-19.

## <7 days

- ολικά λευκοκύτταρα και λεμφοκύτταρα κφ ή ελαφρά μείωση
- αύξηση LDH, AST, ALT, CK, CK-MB – πιθανά πρώιμοι δείκτες βαρύτητας

## 7–14 days

- ολικά λευκοκύτταρα και λεμφοκύτταρα προοδευτική μείωση με nadir στις 8–9 ημέρες
- θρομβοπενία πιθανή
- αύξηση IL-6, IL-10, IL-1RA, MCP-1

## >14 days

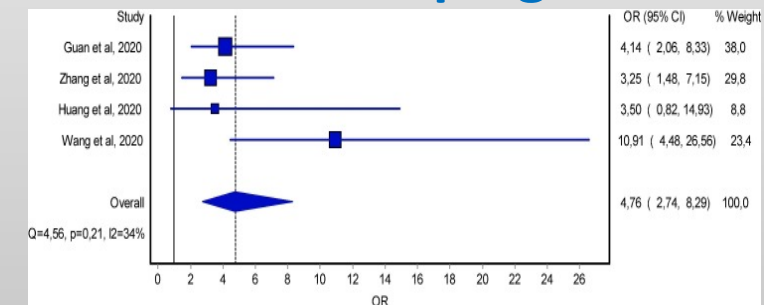
- αύξηση σε ολικά λευκοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια υποδηλώνοντας ανάρρωση, ενώ συνεχιζόμενη πτώση σχετίζεται με θνητότητα

# Procalcitonin and COVID 19

## Meta-Analysis

- Investigation whether PCT, whose values are not substantially modified in patients with viral infections, may play a role in distinguishing patients with or without severe COVID-19
- 4 studies were finally included
- Increased PCT values are associated with a nearly 5-fold higher risk of severe SARS-CoV-2 infection (OR, 4.76; 95% CI, 2.74–8.29)
- **Serial PCT measurement may play a role for predicting evolution towards more severe forms of COVID 19**
- **Its substantial increase would reflect bacterial co-infection in those developing severe form of disease**

Clin Chim Acta. 2020 Jun; 505: 190–191

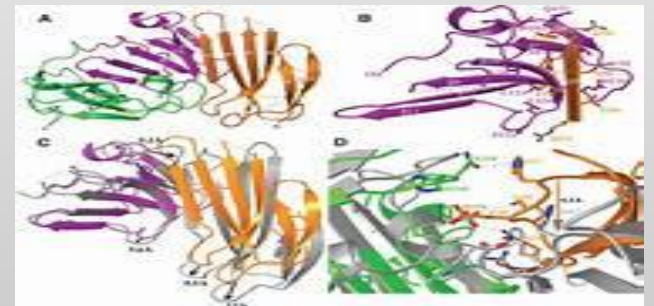


## Procalcitonin and COVID-19

- Studies reported that PCT levels correlated significantly with the severity of disease, complications, and clinical outcome of COVID-19
- While initial analyses assumed that high PCT was a sign for bacterial super-infection [Pharmacol Res. 2020;159:104946] and high antibiotic administration [Clin Infect Dis. 2020;71(9):2459–2468], the rate of bacterial co-infection in COVID-19 patients has been shown to be as low as 7%, with higher rates among patients admitted to the ICU
- It is not yet clear whether PCT can be used as a marker of bacterial co-infection for COVID-19 patients in the same way it has been used in other respiratory diseases

## Βιοδείκτης suPAR

- Διαλυτός υποδοχέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου ουροκινάσης (suPAR) θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως γρήγορο test και ανεξάρτητος δείκτης κλινικής βαρύτητας και έκβασης σε COVID-19



suPAR εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές και παθολογικές οδούς, όπως της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, πορείας και προσκόλλησης των φλεγμονωδών κυττάρων, μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού τους μέσω αλληλεπιδράσεων με εξωκυτταρικές πρωτεΐνες

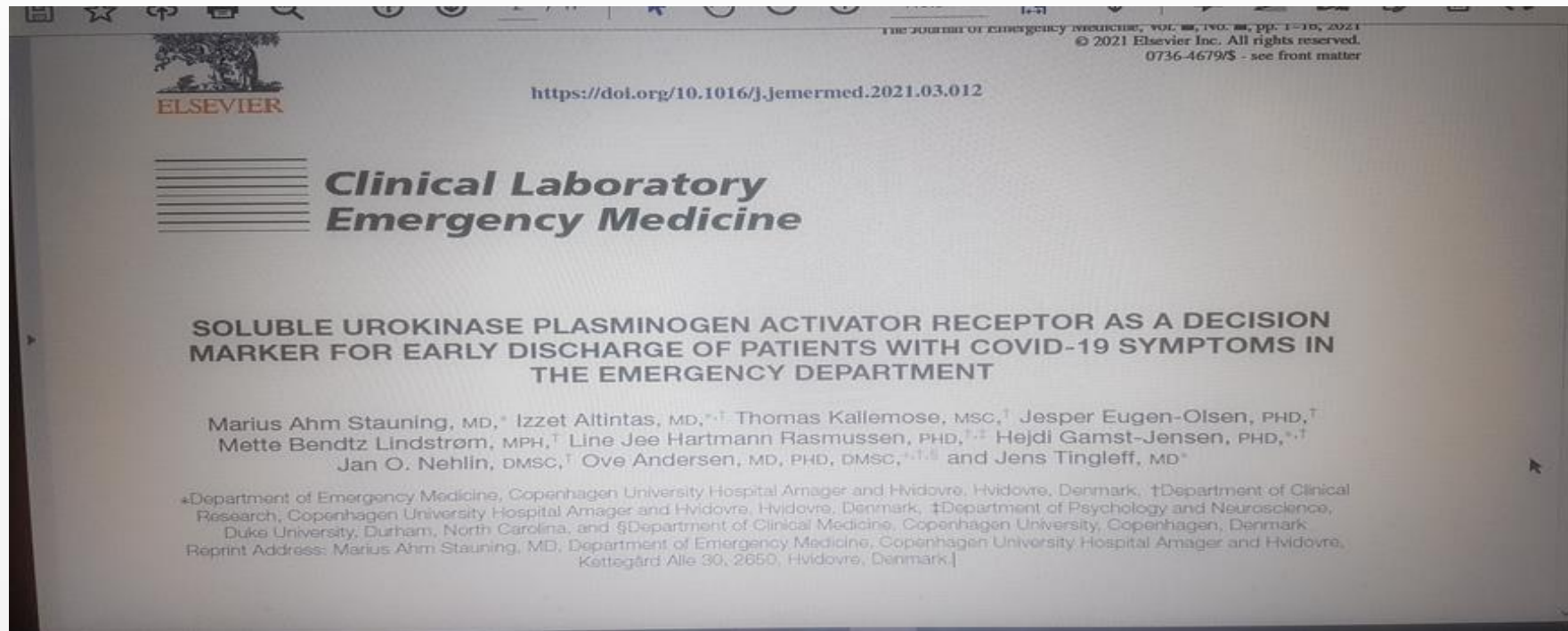
Η προγνωστική ικανότητα του suPAR έχει αναφερθεί ότι είναι ίση ή μεγαλύτερη από άλλα συστήματα βαθμολόγησης, και έτσι, η προσθήκη στους συμβατικούς αλγόριθμους σταδιοποίησης μπορεί να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου ([Schultz M, Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2019;27:43](#))

suPAR αυξάνεται με τη σοβαρότητα της λοίμωξης ή της δυσλειτουργίας των οργάνων, **αντικατοπτρίζοντας την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού** και μπορεί να έχει ισχυρή προγνωστική αξία σε ασθενείς με COVID-19, ειδικά σε εκείνους με σήψη/σηπτικό σοκ. ([Eugen-Olsen J, Crit Care. 2012;16:R149](#))

Αυτό μπορεί να είναι εξαιρετικά σημαντικό λαμβάνοντας υπόψη ότι η αναφερόμενη ευαισθησία για τη θνησιμότητα και η αρνητική προγνωστική αξία του suPAR είναι > 80% και 94,5%, αντίστοιχα ([Giamarellos-Bourboulis EJ, Crit Care. 2012;16:R149](#))



- suPAR μπορεί εύκολα να μετρηθεί στο πλάσμα ή στον ορό. Τα αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν γρήγορα στο ΤΕΠ ή άλλα νοσοκομειακά περιβάλλοντα (χρόνος για αποτέλεσμα 20 λεπτά)
- Έτσι το suPAR θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως γρήγορη δοκιμή και ανεξάρτητος δείκτης κλινικής σοβαρότητας, επιπλοκών και θνησιμότητας



- cut-off για εξιτήριο με suPAR < 2.0 ng/mL εάν suPAR χρησιμοποιείται ως μοναδική παράμετρος, και < 3.0 ng/mL όταν συνδυάζεται με NEWS ≤ 4 και CRP < 10 mg/L
- suPAR αποτελεί δυνητικό βιοδείκτη triage και πρώιμου ασφαλούς εξιτηρίου ασθενών με συμπτώματα COVID-19 στο ΤΕΠ. suPAR μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν το SARS-CoV-2 status γίνει γνωστό

- Πρώιμη suPAR-guided θεραπεία με anakinra μείωσε την εμφάνιση σοβαρής Αναπνευστικής Ανεπάρκειας και αποκατέστησε την ισορροπία προ/αντι φλεγμονωδών μεσολαβητών
- Anakinra συσχετίσθηκε με μείωση των κυκλοφορούντων interleukin (IL)-6, sCD163 and sIL2-R, IL-10/IL-6 ratio την ημέρα 7 σχετίσθηκε αντίστροφα με το SOFA score

**An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. [eLife](#). 2021; 10: e66125. Published online 2021 Mar 8. Kyriazopoulou et al.**

- Πρώιμη αύξηση επιπέδων ορού suPAR είναι ενδεικτικό αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με COVID-19
  - Η μελέτη SAVE-MORE μελέτησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του anakinra (IL-1α/β inhibitor), σε 594 ασθενείς με COVID-19 και κίνδυνο να αναπτύξουν ΑΑ έχοντας επίπεδα suPAR  $\geq 6$  ng/ml. Το μέσο WHO-CPS (11-point World Health Organization Clinical Progression Scale) μειώθηκε την ημέρα 28 σε στο anakinra group επίσης και το SOFA score την ημέρα 7. Η θνητότητα 28 ημερών και η διάρκεια νοσηλείας μειώθηκαν
  - Η μελέτη SAVE-MORE έδειξε ότι πρώιμη χορήγηση anakinra guided by suPAR levels σε νοσηλευόμενους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή COVID-19 μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο κακής έκβασης την ημέρα 28

Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med 2021 Sep 3. Kyriazopoulou E et al.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Πολλοί βιοδείκτες χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια στην μελέτη του σηπτικού συνδρόμου
  - Λίγοι από αυτούς όμως ευρέως σε κλινικό επίπεδο
- Η τυποποίηση των μεθόδων μέτρησης και οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ερμηνεία των επιπέδων των βιοδεικτών στις οξείες λοιμώξεις είναι υποχρεωτικές πριν την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη
- Το ιατρικο-οικονομικό μέγεθος πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται υπόψιν

- Αναμφίβολα τα αντιβιοτικά αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους στη θεραπεία της λοίμωξης, ΑΛΛΑ η υποχρησιμοποίησή τους όπως και η κατάχρησή τους ειδικά σε ΜΕΘ ασθενείς σχετίζεται με

αυξημένη διάρκεια μηχανικού αερισμού,

χρόνου νοσηλείας,

θνητότητας,

υποτροπής λοιμώξεων,

απευθείας τοξικότητας,

οργανικής ανεπάρκειας,

αύξηση βακτηριακής αντίστασης, και

οικονομικού κόστους.

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Surviving Sepsis Campaign του 2016 δίνουν έμφαση στην σημασία των βιοδεικτών (ιδιαίτερα της PCT), υποστηρίζοντας την μείωση της διάρκειας της αντιμικροβιακής αγωγής στους σηπτικούς ασθενείς και στην διακοπή της εμπειρικής θεραπείας ασθενών που θεωρούνται σηπτικοί κατά την εισαγωγή αλλά έχουν μικρή κλινική ένδειξη για λοίμωξη
- **But in the Sepsis-3 definition consensus, the role of biomarkers in sepsis diagnosis remains undefined**

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ

- Εντατικοποίηση της έρευνας και των μελετών για τους υπάρχοντες βιοδείκτες
  - Νέοι βιοδείκτες?
  - Micro-RNA molecules (miR), μικρά νουκλεοτίδια παρόντα σε ευκαρυωτικά κύτταρα, δρώντα στην μεταβολική ομοιόσταση και ρυθμίζοντας την γενετική έκφραση. Αυξημένα επίπεδα miR στο πλάσμα και τα λευκοκύτταρα ασθενών με σηπτικό shock, πιθανά προγνωστικοί και διαγνωστικοί δείκτες



## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ

- Αναζήτηση βιοδεικτών χρήσιμων και αποδεκτών σε όλα τα ιατρικά settings
  - Δυνατότητα αξιοποίησης σε low income χώρες
    - Ιατρο-οικονομική θεώρηση

