

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Δ.Τ. Μπούμπας

**«ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ
ΣΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΩΦΕΛΕΙΑ
ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ:
ΜΕΛΕΤΗ PROGRESS»**

ΚΥΡΙΑΖΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΔΟΞΙΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2020

- Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 06/03/2017
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 28/04/2017
- Ημερομηνία κατάθεσης θέματος και πρωτοκόλλου διατριβής: 10/11/2017
- Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 25/05/2018
- Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 19/04/2019
- Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 29/06/2020

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Καθηγητής Ευάγγελος Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Επιβλέπων
2. Καθηγητής Στυλιανός Ορφανός
3. Καθηγητής Γεώργιος Δημόπουλος

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Π. Σφηκάκης

Επταμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Καθηγητής Ευάγγελος Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
2. Καθηγητής Δημήτριος Μπούμπας
3. Καθηγητής Στυλιανός Ορφανός
4. Καθηγητής Γεώργιος Δημόπουλος
5. Αναπληρωτής Καθηγητής Μιχαήλ Σαμάρκος
6. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ελένη Σαμπατάκου
7. Επίκουρη Καθηγήτρια Γαρυφαλλιά Πουλάκου

Εἰς μὲν τὸν πατέρα μου οφείλω τὸ ζῆν, εἰς δὲ τὸν διδάσκαλό μου τὸ εὖ ζῆν.

Μέγας Ἀλέξανδρος, 356-323 π.Χ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-
ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΥΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ. ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ-
ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ
ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η
ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-
ΝΟΝ. ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	5
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
1. ΣΗΨΗ: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	13
2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ: ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΣ	14
3. C- ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	19
4. ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ – PCT	21
4.1. ΔΟΜΗ, ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ, ΚΙΝΗΤΙΚΗ	21
4.2. Ο ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PCT	23
4.3. Ο ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PCT ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	28
4.4. Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PCT	33
4.5. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΚΑΤΕΥΘΥΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ PCT	35
4.6. Η PCT ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΙ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	52
4.7. PCT ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ	56
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	58
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	59
ΜΕΘΟΔΟΙ	60
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	93
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	96
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	97
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	98

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Παρούσα θέση 01/2020 ως σήμερα	Ιατρός Υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου, Π.Ι. Γαλαξιδίου Φωκίδας, Κ.Υ. Ιτέας Φωκίδας
09/2016-12/2019	Παθολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης, Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ
11/2013-07/2016	Ειδικευόμενη Παθολογίας, Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ
04/2011-09/2013	Ειδικευόμενη Παθολογίας, Α΄ Παθολογική-Καρδιολογική και Γ΄ Παθολογική-Αιματολογική-Ογκολογική Κλινική, SLK Heilbronn, Ακαδημαϊκό Νοσοκομείο Πανεπιστημίου Χαϊδελβέργης, Γερμανία
Σπουδές 2004-2010	Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών ΑΡΙΣΤΑ 8,92
Μεταπτυχιακές Σπουδές 09/2016-04/2019	Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ 8,26
Υποψήφια Διδάκτωρ 04/2017 ως σήμερα	Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΙΣΗ

1. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, **Kyriazopoulou E**, Gkavogianni T, Adami ME, Damoraki G, Koufargyris P, Karageorgos A, Bolanou A, Koenen H, van Crevel R, Droggiti DI, Renieris G, Papadopoulos A, Netea MG. BCG vaccination protects against infections in the elderly: the ACTIVATE double-blind randomized trial. *Cell*; 2020: 10.1016/j.cell.2020.08.051.
2. **Kyriazopoulou E**, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, Marousis K, Chrysos G, Spyrou A, Alexiou N, Symbardi S, Alexiou Z, Lagou S, Kolonia V, Gkavogianni T, Kyprianou M, Anagnostopoulos I, Poulakou G, Lada M, Makina A, Roulia E, Koupetori M, Apostolopoulos V, Petrou D, Nitsotolis T, Antoniadou A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated adverse events in Sepsis: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*; 2020: 10.1164/rccm.202004-1201OC.

3. Tsilika M, Antonakos N, Gkavogianni T, Karageorgos A, **Kyriazopoulou E**, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ. Impact of comorbidities on the performance of interferon gamma release assay in a Greek elderly population without overt immunodeficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 106073.
4. **Kyriazopoulou E**, Karakike E, Ekmektzoglou K, Kyprianou M, Gkolfakis P, Chalkias A, Kouskouni E, Xanthos T. Sinus bradycardia during Targeted Temperature Management: a systematic review and meta-analysis. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2020; 10: 17-26.
5. **Kyriazopoulou E**, Sinapidis D, Halvatzis S, Velissaris D, Alexiou N, Kosmas V, Adami ME, Kyprianou M, Kyprianou A, Stefos A, Lada M, Koutoukas P, Pavlaki M, Kyriakoudi A, Makina A, Gogos C, Niederman MS, Giamarellos-Bourboulis EJ. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105836.
6. Karakike E, **Kyriazopoulou E**, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care* 2019; 23: 387.
7. **Kyriazopoulou E**, Giamarellos-Bourboulis EJ. Pharmacological management of sepsis in adults with a focus on the current gold standard treatments and promising adjunctive strategies: evidence from the last five years. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 991.
8. **Kyriazopoulou E**, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos S, Rovina N, Tsangaris I, Gkavogianni T, Botsa E, Chassiou E, Kotanidou A, Kontouli C, Chaloulis P, Velissaris D, Savva A, Cullberg J, Akinosoglou K, Gogos C, Armaganidis A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis *BMC Med* 2017; 15: 172.
9. Tsangaris I, Tsantes A, Vrigkou E, Kopterides P, Pelekanou A, Zerva K, Antonakos G, Konstantonis D, Mavrou I, Tsaknis G, **Kyriazopoulou E**, Mouktaroudi M, Kokori S, Orfanos S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Armaganidis A. Angiopoietin-2 levels as predictors of outcome in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers* 2017; 2017:6758721.
10. Christodoulou S, **Kyriazopoulou E**, Chrysanthakopoulou M, Karlis G, Karampela I, Gkizeli K, Veliki N, Safarika A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis G. Lipid peroxidation in Gram-negative bacteremia modulates the risk for septic shock and infections by resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 2171-7.
11. Tsiodras S, Pervanidou D, Papadopoulou E, Kavatha D, Baka A, Koliopoulos G, Badieritakis E, Michaelakis A, Gavara E, Patsoula E, Tsimpos I, Gioksari T, **Kyriazopoulou E**, Vakali A, Pavli A, Maltezou H, Georgakopoulou T, Hadjichristodoulou C, Kremastinou J, Papa A. Imported Chikungunya fever case in Greece in June 2014 and public health response. *Pathog Glob Health* 2016; 110: 68-73.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Φράγκου Π.Χ, Μάραντος Θ, **Κυριαζοπούλου Ε**, Μπενάς Δ, Μοσχόπουλος Χ, Πλιοαρχοπούλου Φ, Χούντα Α, Καββαθά Δ. Ηπατική προσβολή σε ενήλικες με ιλαρά: αναδρομική μελέτη παρατήρησης. 17ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Μάιος 2019, Καλαμάτα (αναρτημένη ανακοίνωση ePP35)
2. Καραγκούνης Γ, **Κυριαζοπούλου Ε**, Κωστάκη Κ, Λάκουρα Ι, Λουπασάκη Ι. Η ιστορία της λέπρας (νόσος του Hansen) και των λεπτοκομείων στην Ελλάδα. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Ιούνιος 2007, Αθήνα (αναρτημένη ανακοίνωση)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Kyriazopoulou E**, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Chrysos G, Sybardi L, Alexiou Z, Poulakou G, Lada M, Giamarellos-Bourboulis E.J. A randomized prospective clinical trial to assess the role of procalcitonin-guided antimicrobial therapy to reduce long-term infections' sequelae (PROGRESS). 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Απρίλιος 2019, Παρίσι (προφορική ανακοίνωση O0795)
2. **Kyriazopoulou E**, Karageorgos A, Liaskou-Antoniou L, Koufargyris P, Safarika A, Adamis G, Antoniadou A, Giamarellos-Bourboulis E.J. BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia Panel in the evaluation of severe lower respiratory tract infections. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Απρίλιος 2019, Παρίσι (αναρτημένη ανακοίνωση P4375)
3. Fragkou P, Marantos T, **Kyriazopoulou E**, Thomas K, Moschopoulos C, Leventogiannis K, Benas D, Kavatha D. Clinical features and outcomes of measles infection in adults: a retrospective observational study. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Απρίλιος 2019, Άμστερνταμ (αναρτημένη ανακοίνωση P0374)
4. **Kyriazopoulou E**, Panagaki A, Liaskou L, Drakou E, Marousis K, Apostolopoulos V, Makina A, Kolonia V, Lagou S, Giamarellos-Bourboulis E.J. A randomized prospective clinical trial to assess the role of procalcitonin (pct)-guided antimicrobial therapy to reduce long-term infections sequelae: the PROGRESS trial. 39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 2019, Brussels (poster P030)
5. **Kyriazopoulou E**, Psarrakis C, Moschopoulos C, Christou I, Fragkou P, Marantos T, Karofyllakis E, Roussakis K, Giamarellos-Bourboulis E.J. Integration of Heparin-binding protein (HBP) and one sign of quick sofa score (qSOFA) to predict 30-day outcome. 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 2018, Brussels (poster P033)
6. **Kyriazopoulou E**, Vittoros V, Lada M, Schulte J, Tsangaris I, Dreyer F, Koutelidakis I, Giamarellos-Bourboulis E.J. sFlt-1 and PlGF as novel biomarkers of diagnosis and

prognosis of Gram-negative sepsis. 17th congress of the European Shock Society, September 2017, Paris (poster P47)

7. **Kyriazopoulou E**, Pistiki A, Routsis C, Tsangaris I, Giamarellos-Bourboulis EJ. Pentaglobin administration provides features of trained immunity against multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacteria. 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 2017, Brussels (poster P424)
8. **Kyriazopoulou E**, Tsangaris I, Routsis C, Pneumatikos I, Vlachogiannis G, Antoniadou E, Mandragos K, Armaganidis A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Long-term survival benefit of Pentaglobin for severe infections by multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacteria. 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 2017, Brussels (poster P425)
9. **Kyriazopoulou E**, Pickert A, Kuntz R, Martens U, Lindauer M. Kryptokokkenmeningitis unter Therapie eines Marginalzonenlymphomes mit Rituximab und Bendamustin. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie October 2013, Vienna (προφορική ανακοίνωση)

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Διημερίδα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης «Ανάπτυξη και Κλινική Έρευνα», Ιούνιος 2019, Καλάβρυτα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: «*Βιοδείκτες στη διάγνωση και αντιμετώπιση*»
2. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Νοέμβριος 2018, Αθήνα
Στρογγυλό Τραπέζι «*Ανθολόγιο ελληνικών δημοσιεύσεων σχετικών με το βαρέως πάσχοντα ασθενή (2016-2018)*» με θέμα: «*Σύνδρομο διέγερσης μακροφάγων: Ωριμη οντότητα για κλινική χρήση;*»
3. Διημερίδα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης «Σήψη 2018», Ιούνιος 2018, Αθήνα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: «*Βιοδείκτες: από τη μελέτη INTELLIGENCE στη μελέτη PROGRESS*»
4. 44ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Συνάντηση της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης, Μάιος 2018, Αθήνα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: «*Βιοδείκτες στη διάγνωση και νέες ερευνητικές προοπτικές*»
5. 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Μάρτιος 2018, Αθήνα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: «*Σήψη 2017*»
6. 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Μάρτιος 2017, Αθήνα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: «*Σήψη. Ορισμοί-νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση*»

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. XVIIIth Congress of the European Shock Society and IXth International Congress of the International Federation of Shock Societies. Hellenic Sepsis Study Group Meeting, Οκτώβριος 2019, Χανιά, Κρήτη. Ομιλία με θέμα: «*A randomized prospective clinical trial to assess the role of procalcitonin-guided antimicrobial therapy to reduce long-term infections sequelae: Results of the PROGRESS trial*»

ΒΡΑΒΕΙΑ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1. *Poster Award και Travel Award* για την αναρτημένη ανακοίνωση: sFlt-1 and PlGF as novel biomarkers of diagnosis and prognosis of Gram-negative sepsis.
Kyriazopoulou E, Vittoros V, Lada M, Schulte J, Tsangaris I, Dreyer F, Koutelidakis I, Giamarellos-Bourboulis EJ.
17th congress of the European Shock Society, Παρίσι, Σεπτέμβριος 2017.
2. *1^ο Βραβείο «Σωτήριος Παπασταμάτης»* για την εργασία: Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων: μια ανοσολογική οντότητα καθοριστική για την ταχεία δυσμενή έκβαση του σηπτικού ασθενούς.
Κυριαζοπούλου Ε, Λεβεντογιάννης Κ, Δημόπουλος Γ, Πανταζή Α, Ορφανός Σ, Ροβίνα Ν, Τσαγκάρης Η, Γκαβογιάννη Θ, Χάσιου Ε, Κοτανίδου Α, Κοντούλη Χ, Χαλούλης Π, Βελισσάρης Δ, Σάββα Α, Ακινόσογλου Κ, Γώγος Χ, Αρμαγανίδης Α, Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ε.Ι.
43^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Μάιος 2017.
3. *Υποτροφία Κληρονομιάς Ιωάννου Κοντολέοντος* κατόπιν εξετάσεων, για την ειδίκευση στην Παθολογία στο εξωτερικό, 2011-2013.
4. *Υποτροφία Κληρονομιάς Αντωνίου Παπαδάκη* κατόπιν εξετάσεων, για τις σπουδές στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ, 2006-2010.
5. *Βραβείο και τιμητική υποτροφία του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ)* ως πρωτεύουσα στο 1^ο έτος σπουδών στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ, 2005.

ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Scientific Reports
2. International Journal of Antimicrobial Agents
3. Journal of Global Antimicrobial Resistance
4. Intensive Care Medicine Experimental
5. Reviews in Cardiovascular Medicine
6. ERJ Open Research

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Ερευνητικό Εργαστήριο Ανοσολογίας Λοιμώξεων της Δ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ». Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στην τριμελή επιτροπή και κυρίως στον Επιβλέποντα Καθηγητή κύριο Ευάγγελο Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη για την επιστημονική καθοδήγηση, εμπιστοσύνη και στήριξη. Στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία Αναστασία Αντωνιάδου, την Επίκουρη Καθηγήτρια κυρία Γαρυφαλλιά Πουλάκου, τις Διευθύντριες και Διευθυντές ΕΣΥ Γεώργιο Αδάμη, Γεώργιο Χρύσο, Στυλιανή Συμπάρδη, Ζωή Αλεξίου, Μαλβίνα Λαδά καθώς και σε όλους τους ιατρούς που συμμετείχαν σε αυτή την κλινική μελέτη. Στις συναδέλφους και συνοδοιπόρους στη μελέτη αυτή κυρίες Λυδία Λιάσκου-Αντωνίου, Αντωνία Παναγάκη και Έλενα Καρακικέ. Στους ασθενείς και τις οικογένειες τους για τη συνεργασία. Στις κυρίες Λήδα Ευστρατίου και Βαρβάρα Περράκη για την πολύτιμη βοήθειά τους σε διοικητικά και οργανωτικά ζητήματα της μελέτης. Στις κυρίες Δήμητρα Κατσαλά, Γεωργία Δαμοράκη, Θεολογία Γκαβογιάννη, Γεωργία Μαρίνη, Κωνσταντίνα Κατρίνη και τους κυρίους Αθανάσιο Καραγεώργο και Παναγιώτη Κουφαργύρη για την πολύτιμη βοήθεια τους στη διαχείριση του μεγάλου όγκου των βιολογικών δειγμάτων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΗΨΗ: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ως **σήψη** ορίζεται η απειλητική για τη ζωή οργανική ανεπάρκεια που είναι απότοκη της διαταραγμένης απόκρισης του ξενιστή σε μια λοίμωξη.¹ Ο ορισμός αυτός χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2016 από Επιτροπή 19 Ειδικών στον τομέα αυτό και έγινε δεκτός από τουλάχιστον 30 ακαδημαϊκές κοινότητες στη συνέχεια. Η τροποποίηση του ορισμού της σήψης σε σχέση με ό,τι πρωτύτερα ίσχυε (ο πρώτος ορισμός δόθηκε το 1992 και ελάχιστα μεταβλήθηκε το 2001) εκπλήρωσε μια ανάγκη ενσωμάτωσης της ιατρικής έρευνας και γνώσης στο τομέα αυτό κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών.^{2,3} Αρχικά η σήψη θεωρήθηκε ως μια αμιγώς φλεγμονώδης διεργασία ως απάντηση στη λοίμωξη, που εκφράστηκε με την παρουσία εκδήλωσης συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) και αντιμετωπίστηκε ως ένα συνεχές μετάβασης από τη λοίμωξη στη σοβαρή σήψη και αργότερα στη σηπτική καταπληξία. Η παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των τεσσάρων κάτωθι κριτηρίων SIRS θεωρήθηκε ως το 2016, ενδεικτική σήψης: α) θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$, β) καρδιακή συχνότητα >90 παλμών/ λεπτό, γ) αναπνευστική συχνότητα >20 αναπνοών/ λεπτό ή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2) <32 mmHg και δ) αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $>12\ 000/\text{mm}^3$ ή $<4000/\text{mm}^3$ ή παρουσία άωρων μορφών $>10\%$.

Η τρέχουσα ιατρική γνώση υποστηρίζει την ύπαρξη υπερφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών φαινομένων στο σηπτικό άρρωστο και είναι ουσιαστικά μια διαταραχή της ομοιοστασίας αυτών των μηχανισμών -χωρίς όλοι βέβαια να είναι πλήρως ξεκάθαροι- που φαίνεται να οδηγεί στη σήψη και τη συνεπαγόμενη αυξημένη θνητότητα. Εξέχουσας σημασίας στη σήψη δεν είναι μόνο οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά του λοιμώδους παράγοντα αλλά κυρίως οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά του ξενιστή (όπως για παράδειγμα η ηλικία και οι συννοσηρότητες), που καθορίζουν την αντίδραση στη λοίμωξη και την αντίστοιχη έκβαση. Εξάλλου δεν οδηγεί κάθε λοίμωξη στην απειλητική για τη ζωή ανεπάρκεια οργάνων της σήψης. Ως μέτρο κλινικής έκφρασης αυτής της διαταραγμένης ομοιοστασίας και οργανικής ανεπάρκειας που παρατηρείται στη σήψη προτάθηκε η βαθμολογία Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) που περιλαμβάνει 6 παραμέτρους, όπως φαίνεται παρακάτω (Πίνακας 1).⁴ Κάθε αύξηση τουλάχιστον κατά 2 βαθμούς της βαθμολογίας SOFA από την αρχική κατάσταση (για ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα γνώση του ιστορικού, η αρχική βαθμολογία SOFA ισούται με μηδέν), σε ασθενή με υποψία

λοίμωξης, θέτει αυτομάτως τη διάγνωση της σήψης και θέτει τον κίνδυνο του ενδονοσοκομειακού θανάτου περί το 10%.¹

Πίνακας 1. Μεταβλητές για τον υπολογισμό της βαθμολογίας SOFA.

Μεταβλητή	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Αιμοπετάλια (/mm ³)	<150	<100	<50	<20
Υπόταση	Μέση Αρτηριακή Πίεση <70mmHg	Δοβουταμίνη οποιαδήποτε δόση	Αδρεναλίνη ≤0,1 μg/kg/min ή Νοραδρεναλίνη ≤0,1 μg/kg/min	Αδρεναλίνη >0,1 μg/kg/min ή Νοραδρεναλίνη >0,1 μg/kg/min
Κλίμακα Γλασκώβης	13-14	10-12	6-9	<6
Χολερυθρίνη (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Κρεατινίνη (mg/dl) ή διούρηση	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ή ούρα <500ml/ημέρα	≥5,0 ή ούρα <200ml/ημέρα

Προσαρμοσμένο από Vincent JL, *και συν.*⁴

Η **σηπτική καταπληξία** αποτελεί απειλητικότερη για τη ζωή κατάσταση και κλινικά ορίζεται ως η ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 65 mmHg με αύξηση της τιμής των γαλακτικών υψηλότερα από 2 mmol/l που απαιτεί χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Σε αυτή την περίπτωση, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ανέρχεται στο 40%.¹

Συμπεραίνουμε από όλα τα ανωτέρω ότι η σήψη αποτελεί περισσότερο ένα σύνδρομο παρά μια ασθένεια, με ποικίλες εκδηλώσεις και εκφάνσεις, γεγονός που δυσχεραίνει την έγκαιρη διάγνωση αλλά και την ορθή αντιμετώπιση εξηγώντας και την αμετάβλητα υψηλή σχετιζόμενη θνητότητα.

Λεπτομερώς τεκμηριωμένα επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση, νοσηρότητα και θνητότητα της σήψης δεν υπάρχουν. Το 2016 -πριν δηλαδή από την καθιέρωση του νέου ορισμού της σήψης- υπολογίστηκε ότι η επίπτωση της σήψης για τη δεκαετία 2005-2015 ήταν 437 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη (95% διαστήματα εμπιστοσύνης [ΔΕ]: 334-571) ενώ για τη σοβαρή σήψη ο ίδιος αριθμός υπολογίστηκε σε 270 (95% ΔΕ: 176-412). Η αντίστοιχη ενδονοσοκομειακή θνητότητα ανήλθε σε 17% για τη σήψη και 26% για τη σοβαρή σήψη αντίστοιχα.⁵ Τα δεδομένα

αυτά προήλθαν από αναπτυγμένες, υψηλού εισοδήματος χώρες καθώς για χώρες χαμηλού-μεσαίου εισοδήματος αντίστοιχα δεδομένα δεν υπήρχαν, ενώ πιθανολογείται ότι εκεί η επίπτωση και αντίστοιχη θνητότητα είναι ακόμη μεγαλύτερες. Πράγματι, σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από την Αφρική - συγκεκριμένα από το Μαλάουι-, η επίπτωση της σήψης που χρειάστηκε αντιμετώπιση στο Τμήμα Επειγόντων περιστατικών μεταξύ της τριετίας 2013-2016 ανήλθε σε 1.772 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη (95% ΔΕ: 1754-1789) και η επίπτωση της σοβαρής σήψης σε 303 αντίστοιχα (95% ΔΕ: 295-310). Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα κυμάνθηκε μεταξύ 23,7% (95% ΔΕ: 22,7-24,7) στη σήψη και 28,1% (95% ΔΕ: 26,1 – 30,0) στη σοβαρή σήψη, αντίστοιχα.⁶

Επιδημιολογικά δεδομένα του 2017, μετά δηλαδή την τροποποίηση του ορισμού της σήψης, που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα, υπολογίζουν την επίπτωση της σήψης σε 48,9 εκατομμύρια περιπτώσεις (95% ΔΕ: 38,9-62,9) παγκοσμίως και τη σχετιζόμενη θνητότητα σε 11,0 εκατομμύρια (95% ΔΕ: 10,1-12,0), με ποικίλη κατανομή ανά γεωγραφική περιοχή και μεγαλύτερα ποσοστά επίπτωσης και θνητότητας στην υποσαχάρια Αφρική, Ωκεανία, νότια και ανατολική Ασία.⁷

Βασικό πρόβλημα για την καταγραφή ακέραιων επιδημιολογικών δεδομένων είναι πέραν της έλλειψης βάσεων καταγραφής σε επίπεδο πληθυσμού σε αρκετές χώρες, οι διαφορετικοί ορισμοί και διαγνωστικές προσεγγίσεις του συνδρόμου. Για τη δημιουργία επιδημιολογικών δεδομένων για παράδειγμα, είναι πολύ διαφορετικό να χρησιμοποιεί κανείς δεδομένα κλινικής διάγνωσης φακέλων ασθενών ή διαγνώσεις που δόθηκαν βάση συστημάτων κωδικοποίησης όπως για παράδειγμα το International Statistical Classification of Diseases (ICD)-10. Ποικίλες διαγνώσεις μπορεί να περιληφθούν λανθασμένα υπό τον όρο σήψη όπως για παράδειγμα η βακτηριαιμία, ενώ περιπτώσεις σήψης μπορεί να διαλάθουν υπό τη διάγνωση της λοίμωξης της αρχικής εστίας (π.χ. πνευμονία ή λοίμωξη αναπνευστικού), καθιστώντας την εκτίμηση σε παγκόσμιο επίπεδο των επιδημιολογικών δεδομένων ιδιαίτερα δύσκολη.⁸ Σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος με σοβαρά οικονομικά προβλήματα και αυξημένο ποσοστό φτώχειας τα δεδομένα είναι ακόμη περισσότερο επισφαλή. Μικρό μέρος του πληθυσμού αποκτά πρόσβαση στο Σύστημα Υγείας, ενώ ένα μέρος αυτού υποδιαγιγνώσκεται λόγω έλλειψης κλινικοεργαστηριακών υποδομών, ακόμη και εξοπλισμού σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).⁸ Για την ορθή επιδημιολογική καταγραφή παγκοσμίως απαιτείται επομένως συντονισμένη δράση σε πολλαπλά επίπεδα.

2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ: ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΣ

Η διάγνωση της σήψης δεν είναι πάντοτε εύκολη. Σε κάποιες περιπτώσεις η κλινική εικόνα είναι δραματική με συμπτώματα και σημεία που δεν μπορούν να αποδοθούν παρά μόνο στη σήψη, υπάρχουν πολλές φορές όμως που η κλινική εικόνα δεν είναι τόσο σαφής και εναπόκειται στην ευχέρεια του έμπειρου κλινικού ιατρού να θέσει την υποψία.⁹ Για παράδειγμα μόνο το 50% της μηνιγγιτιδοκοκκικής σηψαιμίας εμφανίζει το τυπικό για τη νόσο εξάνθημα.¹⁰ Άλλωστε οργανική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί απουσία λοίμωξης σε παθήσεις όπως τα οξέα καρδιακά συμβάματα ή η πνευμονική εμβολή που δύσκολα μερικές φορές μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν από τη σήψη. Για το λόγο αυτό πολλές βαθμολογίες έχουν αναπτυχθεί ώστε να ανιχνευθούν με αυξημένη ευαισθησία οι ασθενείς με υποψία λοίμωξης που εμφανίζουν σήψη, ώστε να λάβουν έγκαιρα την ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή. Μια τέτοια αποτελεί και το quick SOFA (qSOFA), που συνίσταται στην ύπαρξη σύγχυσης, ταχύπνοιας με αριθμό αναπνοών ≥ 22 ανά λεπτό και συστολικής αρτηριακής πίεσης ≤ 100 mmHg.¹

Η διάγνωση της σήψης υποβοηθάται από την ανίχνευση του παθογόνου μικροβιακού παράγοντα σε καλλιέργεια κάποιου βιολογικού υλικού του ασθενούς, κυρίως του αίματος. Η συχνότητα ανεύρεσης όμως του παθογόνου κυμαίνεται από 38% και συχνά δεν ξεπερνά το 60%.^{11,12} Ακόμη όμως και στην περίπτωση απομόνωσης του υπεύθυνου παθογόνου, η πληροφορία αυτή καθυστερεί καθώς τα αποτελέσματα των καλλιεργειών γνωστοποιούνται μετά από 48-72 ώρες, χρονικό διάστημα ιδιαίτερα κρίσιμο για την έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Στην περίπτωση αυτή είναι αναγκαία η ύπαρξη βιοδεικτών, οι οποίοι σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα θα θέσουν έγκυρα και έγκαιρα τη διάγνωση της σήψης.

Ως **βιοδείκτης** ορίζεται ένα χαρακτηριστικό που αντικειμενικά μετράται και αξιολογείται ως δείκτης μιας βιολογικής διαδικασίας ή φαρμακολογικής απάντησης σε ένα θεραπευτικό χειρισμό.¹³ Ένας ιδανικός βιοδείκτης σήψης θα ήταν αυτός που θα μπορούσε να μετρηθεί εύκολα, θα ήταν εύκολα διαθέσιμος και φθηνός και θα είχε μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της σήψης αλλά και την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση της βαρύτητας του σηπτικού ασθενούς ακόμη και απουσία κλινικών συμπτωμάτων, ώστε να μπορεί να ελεγχθεί η πορεία του ασθενούς συναρτήσει του χρόνου και η αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης θεραπείας.¹⁴

Συνοπτικά, η χρησιμότητα και η αναγκαιότητα της ύπαρξης βιοδεικτών στη σήψη είναι τριπλή:

- Ανίχνευση (ή αποκλεισμός) της ύπαρξης σήψης.
- Προσδιορισμός της βαρύτητας και άρα πρόγνωση της εξέλιξης του σηπτικού ασθενούς.
- Απόκριση του ασθενούς στη χορηγούμενη θεραπεία μέσω καθορισμού της κινητικής του βιοδείκτη με αλληπάλληλες-διαδοχικές μετρήσεις αυτού και άρα κλιμάκωση ή αποκλιμάκωση της θεραπείας.

Η οργανική ανεπάρκεια είναι δυσκολότερο να εκτιμηθεί και να ποσοτικοποιηθεί, ενώ η φλεγμονώδης απόκριση του ξενιστή δύναται ευκολότερα να ποσοτικοποιηθεί και να αποτελέσει το στόχο ανάπτυξης ενός βιοδείκτη. Περισσότεροι από 178 διαφορετικοί βιοδείκτες έχουν διερευνηθεί σε περισσότερες από 3370 μελέτες για τη σήψη, αριθμός πολύ μεγαλύτερος από οποιαδήποτε άλλη πάθηση, γεγονός που επιβεβαιώνει αφενός την πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας της σήψης και αφετέρου την απουσία ανακάλυψης ενός ιδανικού βιοδείκτη σήψης.¹⁵ Ο Πίνακας 2 συνοψίζει μερικούς από τους ήδη μελετημένους βιοδείκτες σήψης ανά παθοφυσιολογική κατηγορία.

Πίνακας 2. Κατηγορίες και παραδείγματα ανά κατηγορία βιοδεικτών που έχουν μελετηθεί στη σήψη.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ
Κυτταροκίνες	HMGB, IL1b, IL-6, -8, -10, -18, MIF, TNF
Κυτταρικοί δείκτες	CD48, CD64, sCD163, mHLA-DR
Υποδοχείς	CCR3, TLR-2, -4, GPI30, TREM-1, suPAR
Πήξη	PAI, Θρομβομοδουλίνη, PF-4, Αντιθρομβίνη
Ενδοθηλιακή βλάβη	Αγγειοποιητίνη, Ενδοκάνη, ADAMTS-13
Αγγειοδιαστολή	proADM, CNP, NO, Νευροπεπτίδιο Υ
Οργανική ανεπάρκεια	ANP, BNP, επιφανειοδραστικός παράγοντας, NSE, τροπονίνη
Πρωτεΐνες οξείας φάσης	Αμυλοειδές ορού Α, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Προκαλσιτονίνη, Φερριτίνη
Άλλοι	Κασπάση-1, Αλβουμίνη, Συμπλήρωμα

Προσαρμοσμένο από Pierrakos C, Vincent JL.¹⁵

Οι πιο καλά μελετημένοι βιοδείκτες σήψης ως τώρα με χρησιμότητα και εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη, είναι δύο: η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP) και η Προκαλσιτονίνη (procalcitonin, PCT).

3. C- ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1930 από τους Tillet και Francis ως μόριο που προσδένεται στο C-πολυσακχαριδικό αντιγόνο του πνευμονιοκόκκου, απομονώνοντας την στον ορό πασχόντων από πνευμονιοκοκκική πνευμονία και επαληθεύοντας τα ευρήματα σε ορό ασθενών με ρευματικό πυρετό.¹⁶ Σήμερα γνωρίζουμε ότι η CRP είναι μια πενταμερής πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ, η παραγωγή της κατευθύνεται κυρίως από την ιντερλευκίνη (IL)-6 και ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος καθώς επίσης διεγείρει και την φαγοκυττάρωση.¹⁷ Αποτελεί έναν οικονομικά πολύ προσιτό βιοδείκτη του οποίου η αύξηση στον ορό αποτελεί ένδειξη φλεγμονής, λοιμώδους ή και μη αρχής, καθώς είναι αυξημένη και σε περιπτώσεις συστηματικών νοσημάτων του συνδετικού ιστού και κακοθειών.¹⁷ Τα φυσιολογικά της επίπεδα είναι χαμηλότερα από 2 mg/L αλλά μπορούν να φτάσουν και ως 10 mg/l αναλόγως ηλικίας και φύλου.¹⁸ Ο χρόνος ημιζωής της υπολογίζεται περί τις 19 ώρες, τα επίπεδά της αρχίζουν να αυξάνονται στον ορό μετά από 12-24 ώρες και φτάνουν στη μέγιστη τιμή μεταξύ 2-3 ημερών.¹⁸

Προοπτική μελέτη παρατήρησης 76 ασθενών σε ΜΕΘ με λοίμωξη και 36 χωρίς λοίμωξη κατέληξε ότι η CRP είχε επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) 0,93 και ότι επίπεδα >8,7 mg/dL είναι διαγνωστικά για λοίμωξη με ευαισθησία 93,4% και ειδικότητα 86,1%.¹⁹ Σε άλλη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας, με μικρότερο βέβαια αριθμό συμμετεχόντων ασθενών σε ΜΕΘ, φάνηκε ότι η εξέλιξη των επιπέδων της CRP θα μπορούσε να είναι πιο υποβοηθητική στην ανίχνευση λοίμωξης στους ήδη νοσηλευόμενους ασθενείς. Συγκεκριμένα, μέγιστη ημερήσια διακύμανση της CRP >4,1 mg/dl είχε ευαισθησία να προβλέψει λοίμωξη 92,1% και ειδικότητα 71,4%, ενώ ο συνδυασμός αυτής της διακύμανσης με αρχικά επίπεδα >8,7 mg/dl αύξησε την ειδικότητα στο 82,1% με ίδια τιμή ευαισθησίας.²⁰

Η διαγνωστική αξία της CRP επικυρώνεται και σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως για παράδειγμα οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών με ενήλικες ασθενείς πάσχοντες από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), φυματίωση, κίρρωση, μεταμοσχευθέντες ή χρονίως υπό κορτικοστεροειδή, ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio, OR) διάγνωσης ήταν 3,04 (95% ΔΕ: 1,71-5,40).²¹

Υπάρχουν ωστόσο και αντιφατικά δεδομένα για τη διαγνωστική και προγνωστική αξία της CRP. Οι Nierhaus και συν. μέτρησαν τα επίπεδα του βιοδείκτη

εντός 48 ωρών από την είσοδο 70 ασθενών σε χειρουργική ΜΕΘ χωρίς διαφορά μεταξύ όσων ανέπτυξαν λοίμωξη ή μη. Η αντίστοιχη ευαισθησία της CRP ήταν χαμηλότερη από 68%.²² Αναφορικά με την προγνωστική αξία της CRP στη σήψη, από προοπτική μελέτη παρατήρησης 158 σηπτικών ασθενών, τα αρχικά επίπεδα δε φάνηκε να συσχετίζονται με την έκβαση μετά από 28 ημέρες.²³ Σε άλλη μελέτη από τη Σουηδία, μεταξύ 851 ασθενών ΜΕΘ, επίπεδα CRP κατά την εισαγωγή >100 mg/L συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα εντός ΜΕΘ αλλά και 30 ημερών και παρατεταμένη νοσηλεία.²⁴ Από πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι αλγόριθμοι βασισμένοι στη CRP δύνανται να μειώσουν την συνταγογράφηση αντιμικροβιακών, χωρίς όμως μείωση της διάρκειας νοσηλείας.²⁵ Παρόλα αυτά περισσότερες μελέτες υψηλής ποιότητας απαιτούνται για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων, και ως τώρα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες κατευθυνόμενης από τη CRP αντιμικροβιακής αγωγής δεν υπάρχουν. Λόγω του χαμηλού της κόστους, ωστόσο, εξακολουθεί να αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο βιοδείκτη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

4. ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ – PCT

4.1. ΔΟΜΗ, ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ, ΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η προκαλσιτονίνη (PCT) αποτελεί ένα πολυπεπτίδιο, πρόδρομο μόριο της ορμόνης καλσιτονίνης που υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται από κύτταρα νευροενδοκρινικής προέλευσης, όπως αυτά στον πνεύμονα, αλλά κυρίως από τα παραθυλακιώδη κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένος συμβάλλοντας στην ομοιοστασία του ασβεστίου. Το υπεύθυνο γονίδιο παραγωγής CALC-I εδράζεται στο χρωμόσωμα 11 και μεταγράφεται σε προκαλσιτονίνη, η οποία αποδομείται ενζυμικά σε αμινοπροκαλσιτονίνη και υφίσταται περαιτέρω ενζυμική επεξεργασία σε ελεύθερο καρβοξυτετρίδιο-1 καλσιτονίνης και ώριμη καλσιτονίνη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες μικρές ποσότητες από όλα τα στάδια αυτής της διαδικασίας ανιχνεύονται στον ορό ενώ τα επίπεδα προκαλσιτονίνης που φυσιολογικά ανιχνεύονται στον ορό δεν ξεπερνούν τα 0,05 ng/mL.^{26,27}

Σε σοβαρή λοίμωξη, το υπεύθυνο γονίδιο CALC-I υπερεκφράζεται και μεταγράφεται σε πληθώρα ιστών μεσεγχυματικής προέλευσης.²⁸ Φαίνεται μάλιστα ότι τα λευκά αιμοσφαίρια δεν είναι η κύρια πηγή προέλευσης της PCT, όπως μαρτυράται και από την αύξηση των επιπέδων της ακόμη και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.^{29,30,31} Η προέλευσή της από μεσεγχυματικά κύτταρα και όχι από το θυρεοειδή σε περιπτώσεις λοίμωξης επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι η ευαισθησία της για τη διάγνωση της σήψης παραμένει αμετάβλητη είτε πρόκειται για ευθυρεοειδικούς είτε για υποθυρεοειδικούς ασθενείς.³² Τα αντίστοιχα επίπεδα καλσιτονίνης ορού παραμένουν αμετάβλητα ή αυξάνονται ελάχιστα, καθώς η μεταγραφική διαδικασία διακόπτεται λόγω έλλειψης των απαραίτητων ενζύμων στους μεσεγχυματικούς ιστούς, κάτι που δε συμβαίνει σε νευροενδοκρινείς κακοήθειες του πνεύμονα. Σε αυτή την περίπτωση τα επίπεδα τόσο της προκαλσιτονίνης όσο και της καλσιτονίνης είναι πολύ αυξημένα στον ορό των ασθενών.²⁶

Κύριο ερέθισμα για την παραγωγή της προκαλσιτονίνης σε περιπτώσεις σήψης είναι η κατευθυνόμενη από τη λιπτοπολυσακχαρίδη (LPS) αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1β, IL-6, IL-2 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) ενώ αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-10 δεν επηρεάζουν την παραγωγή της PCT.³³ Το υπεύθυνο μοριακό μονοπάτι περιγράφηκε πρόσφατα να είναι η ενεργοποίηση του

μεταγραφικού παράγοντα nuclear factor kappa B (NF-κB), είτε με άμεση σύνδεσή του την περιοχή nt -53 to -44 του εκκινητή του γονιδίου είτε έμμεσα μειώνοντας την έκφραση αναστολέα του γονιδίου, miR-513b.³⁴

Τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στον ορό αυξάνονται ταχέως εντός των πρώτων 2-4 ωρών, φτάνοντας στο μέγιστο μεταξύ 6-12 ωρών και διατηρούνται σε αυτά τα επίπεδα μεταξύ 8-24 ωρών. Η κινητική της είναι καθυστερημένη σε σχέση με την IL-6 που φτάνει στο μέγιστο εντός 3 ωρών και επιστρέφει στις βασικές τιμές εντός 6 ωρών, υπερτερεί όμως πολύ της CRP.³⁵

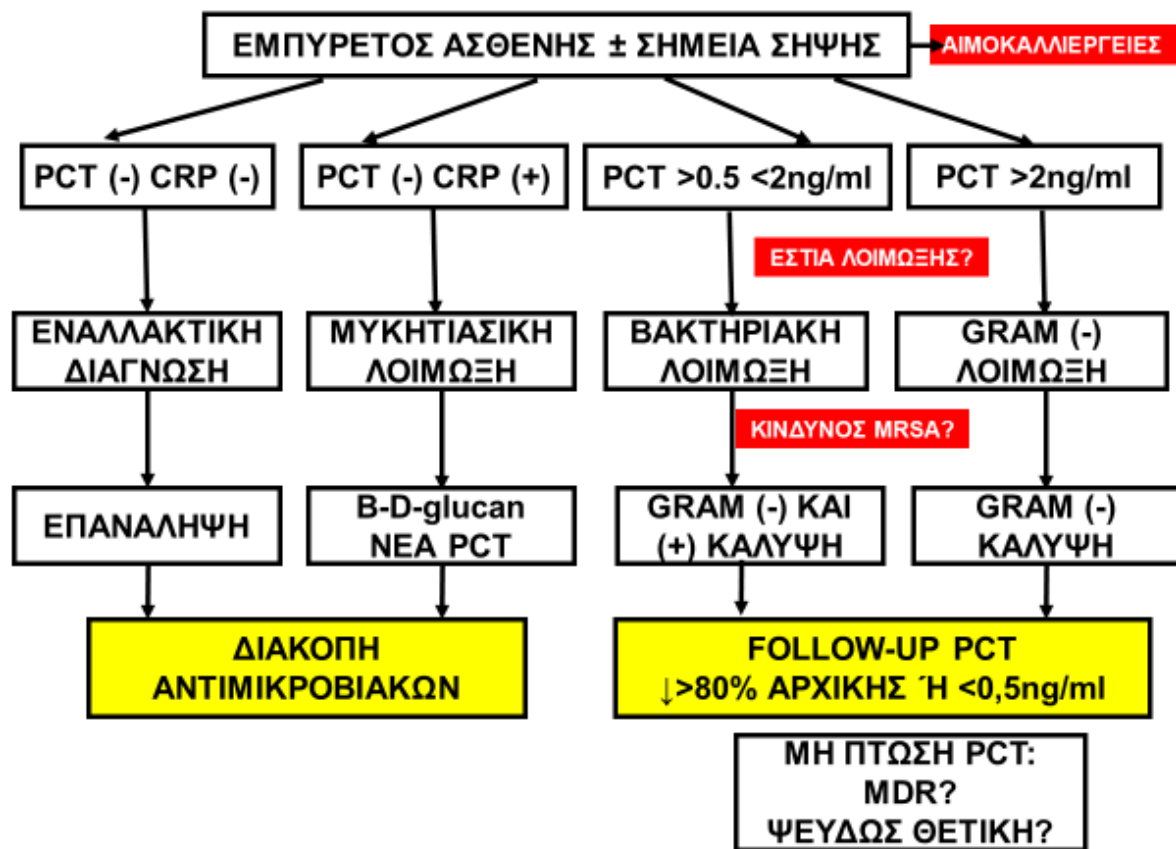
4.2. Ο ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PCT

Η χρησιμότητα και η αξία της PCT στη διάγνωση της σήψης και της βακτηριακής λοίμωξης γενικότερα, έχει διερευνηθεί σε πληθώρα μελετών με άλλοτε άλλο αριθμό ασθενών που καταλήγουν σε ποικίλα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας, που όμως δεν ξεπερνούν συνήθως το 85%.^{36, 37} Σε μετα-ανάλυση 13 μελετών που περιλάμβαναν 2915 ασθενείς η AUC της PCT για τη διάγνωση της σήψης υπολογίστηκε σε 0,86 (95% ΔΕ: 0,82-0,88) με ευαισθησία 78% και ειδικότητα 79%.³⁸ Πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση της ίδιας ερευνητικής ομάδας κατέληξε σε ίδια ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας.³⁹ Μετά την υιοθέτηση των νέων ορισμών κατά Σήψη-3, μελέτη 866 ασθενών κατέληξε σε ευαισθησία 74,8% και ειδικότητα 63,8% για τη διάγνωση της σήψης με τιμές PCT τουλάχιστον 0,41 ng/mL και ευαισθησία 66,1% και ειδικότητα 79% αντίστοιχα για τη διάγνωση της σηπτικής καταπληξίας με τιμή PCT τα 4,7 ng/mL.⁴⁰ Τιμή PCT ορού $\geq 0,5$ ng/mL έχει καθιερωθεί ως ενδεικτική ύπαρξης σήψης.⁴¹

Η PCT είναι ικανή να διακρίνει τον ασθενή με θετική καλλιέργεια αίματος από αυτόν με στείρα καλλιέργεια, και φαίνεται να υπερτερεί της CRP και της IL-6 ως προς αυτό.^{42, 43, 44} Τιμές PCT ορού μεγαλύτερες από 2,435 ng/mL είναι ανεξάρτητος παράγοντας που συσχετίζεται με βακτηριαιμία.⁴² Περαιτέρω, η PCT είναι ικανή να διακρίνει το υπεύθυνο παθογόνο. Σε gram αρνητική βακτηριαιμία η PCT αυξάνεται πολύ περισσότερο από περιπτώσεις gram θετικής βακτηριαιμίας.^{45, 46} Αναδρομική μελέτη 258 ασθενών με θετική καλλιέργεια και 213 μαρτύρων υπολόγισε την AUC της PCT για τη διάγνωση της gram αρνητικής βακτηριαιμίας σε 0,7 (95% ΔΕ: 0,62-0,77) και σε 0,46 (95% ΔΕ: 0,39-0,53) της gram θετικής αντίστοιχα.⁴⁷ Η μεγαλύτερη ως τώρα μελέτη περιέλαβε 4858 ασθενείς, στους οποίους ελήφθησαν PCT ορού και καλλιέργειες αίματος. Η AUC της προκαλσιτονίνης να διακρίνει την gram αρνητική βακτηριαιμία σε σχέση με τη gram θετική βακτηριαιμία και την καντιναιμία, ήταν 0,72 (95% ΔΕ: 0,71-0,74) με ιδανική τιμή- cutoff τα 10 ng/mL (ευαισθησία 69% και ειδικότητα 35%).⁴⁸ Οι υψηλότερες τιμές PCT παρατηρήθηκαν σε λοιμώξεις από *Escherichia coli* και όσον αφορά την εστία λοίμωξης, οι υψηλότερες τιμές PCT (σχεδόν διπλάσιες) παρατηρήθηκαν στις λοιμώξεις ουροποιητικού και τις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.⁴⁸ Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από μελέτη χρονικής στιγμής (cross-sectional study) 35.343 ασθενών στους οποίους ελήφθη PCT και καλλιέργεια αίματος και βάση της καλλιέργειας οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε

5 ομάδες: gram αρνητική βακτηριαιμία, gram θετική βακτηριαιμία, μυκηταιμία, στείρα καλλιέργεια και καλλιέργεια με τυπικούς μικροοργανισμούς που αποτελούν αποικισμό του δέρματος.⁴⁹ Η προκαλσιτονίνη ήταν στο μέγιστο αυξημένη στις περιπτώσεις gram αρνητικής βακτηριαιμίας (διάμεση τιμή 2,2 ng/mL, διατεταρτημοριακό εύρος [interquartile range, IQR] 0,6-12,2) και κατ' ελάχιστο αυξημένη σε περιπτώσεις στείρας αιμοκαλλιέργειας (διάμεση τιμή 0,3 ng/mL, IQR 0,1-1,1). Τιμή PCT ≥ 10 ng/mL συσχετίστηκε με OR για την ύπαρξη gram αρνητικού παθογόνου 5,98 (95% ΔΕ: 5,20-6,88) και gram θετικού 3,64 (95% ΔΕ: 3,11-4,26) αντίστοιχα, αλλά μείωσε δραστικά τον αντίστοιχο λόγο ανάπτυξης μυκήτων ή επιμόλυνσης από αποικιστές του δέρματος.⁴⁹ Ίδιας σημασίας πληροφορίες για την παρουσία βακτηριαιμίας φέρουν τα επίπεδα της PCT στον ορό ασθενών με εμπύρετο και στην περίπτωση ουδετεροπενικών ασθενών.^{50,51} Η διάγνωση της μυκηταιμίας ωστόσο δεν πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά στα επίπεδα προκαλσιτονίνης αλλά να συνδυάζεται και με πληροφορίες και από άλλους βιοδείκτες, οι οποίοι έχουν μελετηθεί εκτενέστερα και η ποιότητα των δεδομένων είναι υψηλότερη.⁵² Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διαγνωστική χρήση της PCT σε υποψία μικροβιαμίας φαίνεται στην Εικόνα 1.⁵³

Εικόνα 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη χρήση της προκαλσιτονίνης (PCT) σε ασθενή με εμπύρετο και σημεία σήψης. CRP C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, MDR πολυανθεκτικό, MRSA χρυσίζων σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στη μεθικιλίνη.



Προσαρμοσμένο από Bassetti και συν.⁵³

Η τιμή της προκαλσιτονίνης φαίνεται να δύναται να πληροφορήσει για το υποκείμενο παθογόνο όχι μόνο σε περιπτώσεις βακτηριαιμίας αλλά και λοίμωξης του αναπνευστικού. Σε πολυκεντρική μελέτη επιτήρησης ασθενών που νοσηλεύτηκαν για λοίμωξη αναπνευστικού, η PCT ορού ήταν χαμηλή σε περιπτώσεις ιογενούς πνευμονίας, πιο αυξημένη σε περιπτώσεις άτυπης πνευμονίας και ακόμη πιο αυξημένη σε περιπτώσεις βακτηριακής πνευμονίας. Το όριο των 0,1 ng/mL διέκρινε την ύπαρξη βακτηριακής ή άτυπης πνευμονίας με ευαισθησία 80,9% (95% ΔΕ: 75,3-85,7) και ειδικότητα 51,6% (95% ΔΕ: 46,6-56,5).⁵⁴ Φαίνεται μάλιστα ότι τα επίπεδα της PCT είναι διαγνωστικά της πνευμονίας ακόμη και σε ειδικές υποομάδες ασθενών όπως αυτοί με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζουν ούτως ή άλλως κλινικά σημεία που δυσχεραίνουν τη διαφοροδιάγνωση (π.χ. δύσπνοια).⁵⁵ Πρόσφατη μετα-ανάλυση

12 μελετών που περιλάμβανε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας παρουσίασε αντικρουόμενα δεδομένα, αμφισβητώντας την αξία της προκαλσιτονίνης να διακρίνει τη βακτηριακή από την ιογενή πνευμονία της κοινότητας.⁵⁶

Η αξία της προκαλσιτονίνης στη διάγνωση βακτηριακής λοίμωξης είναι εξέχουσας σημασίας σε ιδιαίτερες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα. Τιμές PCT ορού $\geq 0,5$ ng/mL φαίνεται να διακρίνουν την ύπαρξη βακτηριακής λοίμωξης σε ασθενείς με συστηματικό ερυθρεματοειδή λύκο ή ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου από την πιθανή έξαρση του υποκείμενου νοσήματος.^{57,58} Επίπεδα προκαλσιτονίνης $\geq 0,5$ ng/mL διακρίνουν επίσης τη σηπτική από άλλες μορφές αρθρίτιδας με ευαισθησία 65% και ειδικότητα 91%.⁵⁹ Ο βιοδείκτης εμφανίζει επιπλέον διαγνωστική αξία σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας διακρίνοντας το βακτηριακό αίτιο σε σχέση με την ιογενή ή φυματιώδη μηνιγγίτιδα.^{60,61} Ακόμη καλύτερη διαγνωστική αξία εμφανίζει η προκαλσιτονίνη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε σχέση με αυτή του ορού με τιμή cut-off τα 0,15ng/mL και ευαισθησία 69,39% και ειδικότητα 91,49% αντίστοιχα. Σημαντικό πλεονέκτημα είναι η περαιτέρω διαγνωστική ακρίβεια για την ύπαρξη gram αρνητικού στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ακόμη και σε περιπτώσεις πρότερης χορήγησης αντιμικροβιακών που η χρώση κατά gram μπορεί και να αποβεί αρνητική.⁶²

Σε άλλες περιπτώσεις χαμηλά επίπεδα προκαλσιτονίνης είναι υποβοηθητικά της διάγνωσης αποκλείοντας τη βακτηριακή λοίμωξη. Σε αναδρομική μελέτη 293 ασθενών που εκτιμήθηκαν σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) με συμπτώματα λοίμωξης του ουροποιητικού, τιμή προκαλσιτονίνης $<0,25$ ng/mL απέκλεισε τη λοίμωξη με αρνητική προγνωστική αξία της τάξεως του 91%.⁶³ Ένα ακόμη παράδειγμα είναι ο αποκλεισμός διαρροής από την αναστόμωση ή άλλης ενδοκοιλιακής λοιμώδους επιπλοκής πρώιμα μετά από χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου, όπου η αρνητική προγνωστική αξία του βιοδείκτη αγγίζει το 100%.^{64,65,66} Σε μια μελέτη από χειρουργική κλινική στη Γερμανία, μελετήθηκαν προοπτικά 250 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική κολεκτομή, με μέτρηση τιμών προκαλσιτονίνης τόσο προεγχειρητικά όσο και τη δεύτερη και τρίτη μετεγχειρητική ημέρα.⁶⁷ Όσοι εμφάνιζαν προεγχειρητικά τιμή $<0,1$ ng/mL ή οποία αυξήθηκε μετεγχειρητικά σε τιμές $>1,5$ ng/mL τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν «προληπτική» (pre-emptive) θεραπεία ή να παρακολουθηθούν στενά για την ανάπτυξη SIRS και να λάβουν τότε θεραπεία. Από τους 230 ασθενείς με μετεγχειρητική τιμή PCT $<1,5$ ng/mL το 7,0% εμφάνισε τοπική λοίμωξη της

χειρουργικής τομής και μόνο το 1,7% συστηματική λοίμωξη. Η αρνητική προγνωστική αξία του βιοδείκτη ήταν 93,0% για τοπικές λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου 98,3% για συστηματικές μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Από τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης, 3 από τους 10 που έλαβαν pre-emptive θεραπεία εμφάνισαν λοίμωξη σε σχέση με την ομάδα παρακολούθησης που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 7/10 ($p=0,003$).⁶⁷

Όσον αφορά στο φάσμα των χειρουργικών λοιμώξεων, υπάρχουν περαιτέρω αναφορές ότι τα αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης ορού μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας, απαιτούνται ωστόσο περισσότερα δεδομένα στην κατεύθυνση αυτή.^{68,69}

4.3. Ο ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PCT ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

- *Νεφρική ανεπάρκεια*

Όσον αφορά στο διαγνωστικό ρόλο της προκαλσιτονίνης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας και κατά συνέπεια στην κλινική της χρησιμότητα στις περιπτώσεις αυτές, εγείρονται ποικίλα ερωτήματα που αφορούν το κατά πόσον μεταβάλλονται τα επίπεδά της στον ορό, όπως για παράδειγμα: α) ποια είναι η οδός αποβολής του βιοδείκτη και αν υπάρχει τυχόν μειωμένη νεφρική κάθαρση σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, β) αν υπάρχει τυχόν διέγερση της παραγωγής της από χρόνιες μεταβολικές διεργασίες όπως η ουραιμία που επικρατεί σε προχωρημένα στάδια ανεπάρκειας και γ) αν υπάρχει τυχόν κάθαρση της προκαλσιτονίνης μέσω των χρησιμοποιούμενων φίλτρων σε περιπτώσεις ασθενών υπό αιμοκάθαρση.

Παρά κάποιες αναφορές για πιθανή απέκκριση της προκαλσιτονίνης από τους νεφρούς, φαρμακοκινητική προοπτική μελέτη 69 ασθενών ΜΕΘ κατέδειξε ότι η κάθαρση του βιοδείκτη δεν εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία, αλλά μάλλον υπερισχύει η ηπατική κάθαρση ή/και η τοπική αποδόμηση στους ιστούς, και επιπλέον, οι μέγιστες (peak) συγκεντρώσεις μετά από ένα βακτηριακό ερέθισμα είναι ανεξάρτητες της νεφρικής λειτουργίας, της ηλικίας και του φύλου.^{35,70} Φαίνεται, αντίθετα, η προκαλσιτονίνη να υπερπαράγεται σε μικρό βέβαια βαθμό από τα λευκά αιμοσφαίρια ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στα πλαίσια μιας χρόνιας ήπιας φλεγμονής που συμβάλλει και στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών αυτών⁷¹. Παρά την ύπαρξη αντικρουόμενων δημοσιεύσεων, φαίνεται ότι τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης ορού είναι αμετάβλητα στα πρώτα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας και σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) σε πιο προχωρημένα στάδια, και άρα προϋπόθεση της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα PCT στον ορό ακόμη και απουσία λοίμωξης.^{72,73} Η περιτοναϊκή κάθαρση έχει σχετιστεί επίσης με αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης ορού, γεγονός που ίσως αντανάκλα μια συνεχή χρόνια ενδοτοξιναιμία, αποτέλεσμα της παρουσίας του καθετήρα διάλυσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα.⁷² Τέλος, όσον αφορά στην αιμοκάθαρση, πολύ πρώιμα υπήρξε αναφορά ασθενούς που στήριζε την εξάλειψη του βιοδείκτη στο ορό συνεπεία της συνεδρίας

συνεχούς αιμοδιαδιήθησης.⁷⁴ Πράγματι, η προκαλσιτονίνη είναι ένα μικρό μόριο με μοριακό βάρος μόλις 13 kDa που διαπερνά τα φίλτρα υψηλής διαπερατότητας και άρα η συγκέντρωσή της μειώνεται στον ορό μετά την αιμοκάθαρση.^{75,76,77,78}

Ενώ λοιπόν σε περιπτώσεις απουσίας λοίμωξης τα επίπεδα της PCT είναι αυξημένα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με τους υγιείς, τα επίπεδα του βιοδείκτη αυξάνονται περαιτέρω σε περίπτωση λοίμωξης, αφήνοντας τη διαγνωστική της αξία σχεδόν ακέραιη. Πληθώρα μελετών νεφροπαθών ασθενών με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, έδειξε στατιστικά υψηλότερα επίπεδα του βιοδείκτη σε παρουσία λοίμωξης συγκριτικά με απουσία αυτής.^{73,79} Μετα-ανάλυση 7 μελετών υπολόγισε τη συνολική ευαισθησία της PCT για τη διάγνωση της σήψης στο 73% και την ειδικότητα στο 88%, επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά της CRP.⁸⁰ Η ίδια μετα-ανάλυση υποστήριξε ότι μια μετακίνηση του κατωφλίου των 0,5 ng/mL σε υψηλότερα επίπεδα (0,8 ng/mL ως 2,0 ng/mL) βελτιώνει κατά πολύ την AUC της αντίστοιχης ROC του βιοδείκτη. Πράγματι, οι περισσότερες μελέτες που επικεντρώνονται στη διαγνωστική αξία της PCT για τη σήψη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αναφέρουν μεγαλύτερα cut-off από το συνήθως χρησιμοποιούμενο των 0,5 ng/mL, ενώ η περαιτέρω αυξημένες τιμές του βιοδείκτη δε φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα της λοίμωξης.^{73,81,82,83,84} Συνδυασμός μάλιστα τιμών PCT ≥ 5 ng/mL με τιμές CRP ≥ 100 mg/dL αγγίζει θετική προγνωστική αξία στο 100% με σύγχρονη αρνητική προγνωστική αξία στο 94%, ενώ και η κινητική του βιοδείκτη στην πορεία του χρόνου φαίνεται να είναι εξίσου υποβοηθητική για τη διάγνωση της σήψης.⁸⁴ Υψηλότερα cut-offs απαιτούνται για διάγνωση της σήψης και σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης.⁸⁵ Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διαγνωστική χρήση της PCT σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας και ανάλογα με το στάδιο νεφρικής δυσλειτουργίας, φαίνεται στον Πίνακα 3.⁸⁶

Πίνακας 3. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διαγνωστική χρήση της προκαλσιτονίνης (PCT) κατά την αρχική αξιολόγηση των επιπέδων της σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) και ανάλογα με το στάδιο νεφρικής δυσλειτουργίας.

PCT	≤0,25 ng/mL	>0,25 ng/mL	≤0,5 ng/mL	>0,5 ng/mL
ΧΝΑ στάδια 1-4	Βακτηριακή λοίμωξη μη πιθανή	Υποψία βακτηριακής λοίμωξης		
ΧΝΑ στάδιο 5			Βακτηριακή λοίμωξη μη πιθανή	Υποψία βακτηριακής λοίμωξης
Αιμοκάθαρση (τιμές πριν)			Βακτηριακή λοίμωξη μη πιθανή	Υποψία βακτηριακής λοίμωξης
Περιτοναϊκή κάθαρση			Βακτηριακή λοίμωξη μη πιθανή	Απαιτείται κλινική συνεκτίμηση

Προσαρμοσμένο από Grace και Turner.⁸⁶

- *Κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια*

Ο διαγνωστικός ρόλος της προκαλσιτονίνης σε ασθενείς με κίρρωση ή/και ηπατική ανεπάρκεια δεν είναι τόσο καλά μελετημένος όσο στην περίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας. Τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης με μικρό αριθμό συμμετεχόντων και καταλήγουν ότι σε ασθενείς με κίρρωση και χρόνια ηπατική ανεπάρκεια τα επίπεδα PCT ορού είναι αυξημένα σε περιπτώσεις λοίμωξης.^{87,88,89} Τα προτεινόμενα cut-offs είναι ποικίλα (άλλοτε 0,39 ng/mL ή 0,51 ng/mL με ευαισθησία που δεν ξεπερνά το 75% ενώ η ειδικότητα κυμαίνεται από 70%-93%.^{90,91,92,93} Φαίνεται ακόμη ότι η προκαλσιτονίνη μπορεί να ανιχνεύσει λοίμωξη και σε περιπτώσεις αλκοολικής ηπατίτιδας ενώ σταθερά αυξημένες τιμές (>5 ng/mL) μετά από μεταμόσχευση ήπατος σχετίζονται κυρίως με λοίμωξη παρά απόρριψη του μοσχεύματος καθώς και αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών (OR 11,2, 95% ΔΕ: 10,81-11,59).^{94,95} Σε κάθε περίπτωση η διαγνωστική αξία της CRP φαίνεται να υπερέχει κατά πολύ της PCT.^{93,96} Σε περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας η προκαλσιτονίνη δε λειτουργεί το ίδιο καλά στη διάγνωση της λοίμωξης καθώς είναι αυξημένη πιθανά λόγω της συστηματικής φλεγμονής και καταστροφής ηπατοκυττάρων ακόμη και απουσία βακτηριακού αιτίου.⁹⁷ Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένο σε

περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας από ακεταμινοφαίνη.⁹⁸ Μια άνοδος του διαγνωστικού κατωφλίου στο 1 ng/mL βελτιώνει τη λειτουργία του βιοδείκτη αλλά και σε αυτή την περίπτωση υπολείπεται σημαντικά του επιθυμητού.⁹⁹

- *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Στους ηλικιωμένους ασθενείς η διάγνωση ύπαρξης βακτηριακής λοίμωξης ή/και σήψης καθίσταται συχνά ιδιαίτερα δυσχερής, καθώς τα σημεία και τα συμπτώματα που παραπέμπουν σε τέτοιες λοιμώξεις μπορεί να απουσιάζουν, είναι ήπια ή υπερτερούν άλλα άτυπα συμπτώματα.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Η συμβολή των βιοδεικτών σε τέτοιες περιπτώσεις είναι καθοριστικής σημασίας. Ωστόσο η γήρανση και κατά συνέπεια η ευαλωτότητα-ευπάθεια-ευθραυστότητα (frailty) που τη συνοδεύει, σχετίζονται με ένα βαθμό ήπιας χρόνιας φλεγμονής αλλά και δυσλειτουργίας οργάνων (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια), που δύναται να οδηγεί σε αύξηση των βιοδεικτών στον ορό ακόμη και απουσία λοίμωξης. Μελέτη 140 ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια frailty κατά Fried κατέδειξε ότι η προκαλσιτονίνη δύναται να διαγνώσει την ύπαρξη σήψης ακόμη και σε αυτούς τους ασθενείς.¹⁰² Μερικές ακόμη μελέτες παρατήρησης σε μικρό αριθμό γηριατρικών ασθενών, υποστήριξαν το ίδιο αποτέλεσμα με κυμαινόμενη ευαισθησία (24%-94%) και ειδικότητα (70%-94%).¹⁰²⁻¹⁰⁸ Μετα-ανάλυση τεσσάρων εξ αυτών, υπολόγισε τη συνολική ευαισθησία στο 0,83 (95% ΔΕ: 0,38-0,98) και την ειδικότητα στο 0,83 (95% ΔΕ: 0,60-0,94).¹⁰⁹ Στις περισσότερες μελέτες το κατώφλι που χρησιμοποιήθηκε ήταν τα 0,5 ng/mL, σε άλλες τα 0,2 ng/mL ενώ άλλες υποστήριξαν την ανάγκη αύξησης του κατωφλίου έως και το 1,4 ng/mL.^{102,110} Σε κάθε περίπτωση φαίνεται ότι τα επίπεδα προκαλσιτονίνης είναι υποβοηθητικά στη διάγνωση της σήψης και σε γηριατρικούς ασθενείς σε συνδυασμό και συνεκτίμηση πάντα με την κλινική εικόνα.

- *Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς*

Η χρήση και αξία της PCT σε αυτή την ομάδα των ασθενών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, άλλωστε στις περισσότερες μελέτες που αφορούν στην κατευθυνόμενη από την PCT χορήγηση αντιμικροβιακών, η οποιαδήποτε ανοσοκαταστολή ήταν μείζον κριτήριο αποκλεισμού. Μια μικρή μελέτη 119 μόλις ασθενών με ανοσοκαταστολή υπολογίζει την ευαισθησία της PCT στο 100% και την ειδικότητα στο 63% με AUC 0,851 (95% ΔΕ: 0,78-0,92) θεωρώντας κατά συνέπεια ότι τιμές <0,5 ng/mL είναι καλός δείκτης αποκλεισμού βακτηριακής λοίμωξης σε αυτούς τους

ασθενείς.¹¹¹ Η μελέτη ωστόσο είχε ετερογένεια πληθυσμού καθώς περιλάμβανε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα, κακοήθεια συμπαγών οργάνων και ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Τα λιγότερα δεδομένα φαίνεται να υπάρχουν για ασθενείς με HIV λοίμωξη. Από άλλη μικρή μελέτη ασθενών σε ΜΕΘ οι οροθετικοί ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλότερες τιμές PCT πιθανά ανακλώντας και τα άλλα είδη παθογόνων πέραν των βακτηρίων (στο 44,4% μύκητες και 16,7% μυκοβακτηρίδια).¹¹² Πράγματι μελέτη 248 οροθετικών ασθενών έδειξε επίπεδα PCT που διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των πασχόντων από πνευμονία της κοινότητας, φυματίωση και πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, η μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των κατανομών των τιμών PCT όμως δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και συγκεκριμένων τιμών cut-off.¹¹³

Όσον αφορά σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, η PCT φαίνεται να έχει την ίδια διαγνωστική αξία για την ύπαρξη βακτηριαιμίας με αυτή που έχει για ασθενείς που δε λαμβάνουν τέτοια φάρμακα και υπερτερεί κατά πολύ της αξίας εμφάνισης σημείων SIRS.¹¹⁴

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της PCT και στη διάγνωση βακτηριακής λοίμωξης σε ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια ή κακοήθεια συμπαγών οργάνων, ιδιαίτερα όταν αυτοί εμφανίζονται με εμπύρετη ουδετεροπενία. Αν και από μετα-ανάλυση προκύπτει ότι η AUC του βιοδείκτη στην εμπύρετη ουδετεροπενία είναι η χαμηλότερη όλων των άλλων περιπτώσεων, εξακολουθεί να παραμένει υψηλή.¹¹⁵ Η προκαλσιτονίνη σε αυτή την περίπτωση δύναται να διακρίνει το λοιμώδη από το μη-λοιμώδη χαρακτήρα του εμπύρετου ενώ εκσεσημασμένες αυξήσεις σχετίζονται κυρίως με βακτηριαιμία και όχι τόσο με τοπικές βακτηριακές λοιμώξεις.¹¹⁶⁻¹²⁰ Η ευαισθησία της σε περιπτώσεις εμπύρετης ουδετεροπενίας κυμαίνεται στις μελέτες από 57% ως 64% και η ειδικότητα από 77% ως 81%.^{121,122} Ύπαρξη και δεύτερης μέτρησης εντός των πρώτων 24 ωρών από την έναρξη του εμπύρετου με τιμές αυξανόμενες της πρώτης μέτρησης αυξάνουν κατά πολύ την ευαισθησία του βιοδείκτη για σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη/σήψη/σηπτική καταπληξία.¹²³

4.4. Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PCT

Ο προγνωστικός ρόλος της προκαλσιτονίνης να διακρίνει τους ασθενείς που είναι σε κίνδυνο να πεθάνουν κατά τη νοσηλεία τους ή στο πέρας των 30 ημερών ή να μην ανταποκριθούν επαρκώς στη χορηγούμενη θεραπεία, έχει μελετηθεί σε αρκετές μικρές ή μεγαλύτερες κοορτές ασθενών τόσο με σήψη/ σηπτική καταπληξία όσο και με άλλες απλές λοιμώξεις. Οι μελέτες αυτές διερεύνησαν την προγνωστική ικανότητα της τιμής του βιοδείκτη κατά την εμφάνιση της εκάστοτε λοίμωξης. Αν και τα περισσότερα δεδομένα αφορούν στις λοιμώξεις του αναπνευστικού και είναι σαφώς λιγότερα για κοορτές λοιμώξεων ουροποιητικού, μηνιγγίτιδας και ενδοκαρδίτιδας, ωστόσο όλα υπολογίζουν την AUC του βιοδείκτη για τη θνητότητα των 30 ημερών περί το 70%.¹²⁴⁻¹³⁰ Ειδικά για την περίπτωση λοιμώξεων του αναπνευστικού η τιμή της προκαλσιτονίνης μπορεί επιπλέον να έχει και πιο βραχυπρόθεσμη προγνωστική αξία που αφορά στην ανάγκη μηχανικού αερισμού ή/ και χορήγησης ινотρόπων εντός των πρώτων 72 ωρών. Κάθε αύξηση της προκαλσιτονίνης κατά 1 ng/mL υπολογίστηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο κατά 1-2% ενώ για μεγαλύτερες τιμές μεγαλύτερες των 10 ng/mL, ο κίνδυνος είναι σταθερός και αγγίζει το 22,4%.¹³¹

Ενώ η αρχική τιμή PCT έχει ικανή προγνωστική αξία, η μεταβολή της στην πάροδο του χρόνου δίνει πολύ περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά την τελική έκβαση αλλά και την καταλληλότητα της αντιμικροβιακής αγωγής.¹³²⁻¹³⁶ Απουσία μείωσης της PCT σε διαδοχικές ημερήσιες μετρήσεις σε ασθενείς με σήψη συσχετίστηκε σε αρκετές μελέτες με θνητότητα εντός 30 ημερών με AUC περί το 70%. Η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη παρατήρησης 858 ασθενών με σήψη που διερεύνησε την % μεταβολή της PCT τέσσερις ημέρες μετά την αρχική μέτρηση (μελέτη MOSES), κατέδειξε ότι μείωση του βιοδείκτη μεγαλύτερη από 80% της αρχικής τιμής συσχετίστηκε με πολύ χαμηλότερη θνητότητα (10,4%) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν την ίδια μείωση και είχαν θνητότητα 20%. Η κινητική αυτή μάλιστα ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ύστερα από πολυπαραγοντική ανάλυση (αναλογικός κίνδυνος [hazard ratio, HR] 1,97, 95% ΔΕ: 1,18-3,30).¹³⁷

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες σε ασθενείς που επισκέφτηκαν για οποιονδήποτε λόγο το ΤΕΠ. Και σε αυτή την περίπτωση, ανεξαρτήτως της ύπαρξης λοίμωξης ή μη, η προκαλσιτονίνη μπορούσε να διακρίνει

τους ασθενείς με πιθανότητα δυσμενούς έκβασης, καθιστώντας την έτσι σημαντικό εργαλείο στη διαδικασία διαλογής των ασθενών (triage).^{138,139} Συνδυάζοντας μάλιστα τις τιμές του βιοδείκτη με προγνωστικές βαθμολογίες βαρύτητας όπως το National Early Warning Score (NEWS) που περιλαμβάνει μέτρηση ζωτικών παραμέτρων, αναπτύχθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο και χρησιμοποιείται πλέον σε πολλές χώρες, η προγνωστική αξία αυξάνεται σημαντικά.¹³⁹ Ομοίως, προσθήκη της προκαλσιτονίνης στο qSOFA βελτιώνει κατά πολύ τη λειτουργικότητα της βαθμολογίας αυξάνοντας κυρίως την ευαισθησία, στην οποία υπολείπεται το qSOFA σημαντικά.^{138,140} Πρόσφατα μια νέα προγνωστική βαθμολογία προτάθηκε για την πνευμονία της κοινότητας, καλούμενη PProFeSS, η οποία συνδυάζει το δείκτη συννοσηροτήτων κατά Charlson, τα επίπεδα PCT της πρώτης και τρίτης ημέρας, τα επίπεδα B νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) της πρώτης ημέρας και τα επίπεδα γαλακτικών και d-Dimers της τρίτης ημέρας, με AUC 0,81 (95% ΔΕ: 0,72-0,89).¹⁴¹

4.5. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΚΑΤΕΥΘΥΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ PCT

Η προκαλσιτονίνη είναι ίσως ο πιο καλά μελετημένος βιοδείκτης όσον αφορά τη στοχευμένη και κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή. Μεγάλος αριθμός μελετών τόσο παρατήρησης αλλά κυρίως προοπτικών τυχαιοποιημένων, έχει λάβει χώρα εδώ και τουλάχιστον μια δεκαετία. Οι μελέτες αυτές παρείχαν επαρκείς κλινικές ενδείξεις ώστε ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) να εγκρίνει το Φεβρουάριο του 2017 τη χρήση της PCT για τη διάγνωση λοιμώξεων αναπνευστικού αλλά και οι Διεθνείς Κατευθυντήριες Γραμμές για τη Σήψη να την περιλαμβάνουν ως στρατηγική έγκαιρης διακοπής της αντιμικροβιακής αγωγής.^{142,143} Η πλειοψηφία των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που διενεργήθηκαν ως σήμερα, σύγκριναν την αντιμικροβιακή αγωγή που κατευθύνεται από την PCT, με την τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία. Με τον όρο αντιμικροβιακή αγωγή που κατευθύνεται από την PCT νοείται ο καθορισμός άλλοτε της έναρξης και άλλοτε της διακοπής της αντιμικροβιακής αγωγής βάση των επιπέδων ή της μεταβολής των επιπέδων της προκαλσιτονίνης στον ορό των ασθενών. Πέραν της έναρξης ή διακοπής, η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT περιλαμβάνει και την κλιμάκωση και διεύρυνση ή αποκλιμάκωση αντίστοιχα των χορηγούμενων αντιμικροβιακών. Με τον όρο καθιερωμένη αγωγή (standard of care, SOC) νοείται η χορήγηση αντιμικροβιακών σχημάτων βάση τοπικών πρακτικών του εκάστοτε νοσοκομείου ή κλινικής που συνήθως βασίζεται σε εθνικές ή διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές βάση των υπάρχουσών κλινικών ενδείξεων. Οι κυριότερες από τις μελέτες αυτές που αφορούν την αντιμικροβιακή αγωγή που κατευθύνεται από την PCT συνοψίζονται στον Πίνακα 4.¹⁴⁴⁻¹⁸⁵

Πίνακας 4. Σύνοψη των κυριότερων μελετών που αφορούν την αντιμικροβιακή αγωγή που κατευθύνεται από την προκαλσιτονίνη (PCT).

Βιβλιογραφική παραπομπή	Είδος μελέτης	Σχεδιασμός και πλαίσιο μελέτης	Αλγόριθμος PCT	Αριθμός ασθενών	Κύρια αποτελέσματα
[144]	RCT	Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού -ΤΕΠ, Μονοκεντρική - Ελβετία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 124 SOC: 119	Συνταγογράφηση: 44% vs 83%, $p<0,0001$ Διάρκεια αγωγής: 10,3 vs 12,8 ημέρες, $p<0,0001$ Μείωση κόστους
[145]	RCT	Πνευμονία κοινότητας (απαιτείται νοσηλεία), Μονοκεντρική - Ελβετία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 151 SOC: 151	Συνταγογράφηση: 85% vs 99%, $p<0,0001$ Διάρκεια αγωγής: 5,8 vs 12,9 ημέρες, $p<0,001$ Μείωση κόστους
[146]	RCT	Έξαρση ΧΑΠ – ΤΕΠ, Μονοκεντρική - Ελβετία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 113 SOC: 113	Συνταγογράφηση: 40% vs 72%, $p<0,0001$
[147]	RCT	Σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία ΜΕΘ, (κύρια εστία [65%] το αναπνευστικό) Μονοκεντρική - Ελβετία	Διακοπή αν: $\downarrow \geq 90\%$ αρχικής PCT ή $<0,25$	PCT: 31 SOC: 37	Διάρκεια αγωγής: 3,5 vs 6 ημέρες, $p=0,15$ (ITT) 6 vs 10 ημέρες, $p=0,003$ (PP) Διάρκεια νοσηλείας ΜΕΘ: 4 vs 7 ημέρες, $p=0,02$
[148]	RCT	Συμπτώματα λοίμωξης ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού – Α΄βάθμια περίθαλψη Πολυκεντρική - Ελβετία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 230 SOC: 223	Περιορισμός δραστηριοτήτων στις 14 ημέρες 0,14 (95% ΔΕ: -0,53 ως 0,81) Συνταγογράφηση: $\downarrow 72\%$ (95% ΔΕ: 66-78)
[149]	RCT	Σοβαρή σήψη – ΜΕΘ – μετά ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση Μονοκεντρική – Γερμανία	Διακοπή αν PCT $<1\text{ng/ml}$ για 3 συνεχείς μέρες	PCT: 14 SOC: 13	Διάρκεια αγωγής: 6,6 vs 8,3 ημέρες, $p<0,001$
[150]	RCT	Πνευμονία κοινότητας (απαιτείται νοσηλεία), Πολυκεντρική – Δανία	Έναρξη, μόνο αρχική μέτρηση $> 0,25\text{ng/ml}$	PCT: 103 SOC: 107	Διάρκεια αγωγής: 5,1 vs 6,8 ημέρες, $p=0,007$

[151]	RCT	Σήψη – ΜΕΘ Μονοκεντρική – Γερμανία	Διακοπή αν PCT<1ng/ml ή ↓≥65% αρχικής για 3 συνεχείς μέρες	PCT: 57 SOC: 53	Διάρκεια αγωγής: 5,9 vs 7,9 ημέρες, p<0,001 Διάρκεια ΜΕΘ νοσηλείας: 15,5 vs 17,7 ημέρες, p=0,046
[152]	RCT	Πνευμονία κοινότητας (απαιτείται νοσηλεία), Πολυκεντρική – Ελβετία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 687 SOC: 694	Σύνολο δυσμενών συμβαμάτων: 15,4% vs 18,9%, ΣΚ –3,5 (95% ΔΕ: –7,6 ως 0,4) Διάρκεια αγωγής: 5,7 vs 8,7 ημέρες, p<0,05 ΑΕ αντιμικροβιακών: 19,8% vs 28,1%, p<0,05
[153]	RCT	Πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό – ΜΕΘ Πολυκεντρική – Ελβετία και Αμερική	Έναρξη-διακοπή	PCT: 50 SOC: 51	Διάρκεια αγωγής: 7 vs 11 ημέρες, p=0,044
[154]	RCT	Σήψη – ΜΕΘ (κύρια εστία [70%] το αναπνευστικό) Πολυκεντρική – Γαλλία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 307 SOC: 314	Διάρκεια αγωγής: 6,1 vs 9,9 ημέρες, p<0,0001 Υποτροπή: απόλυτη διαφορά 1,4% (95% ΔΕ: –2,3 ως 5,1) Επιλοίμωξη: απόλυτη διαφορά 3,6% (95% ΔΕ: –3,8 ως 11,0)
[155]	RCT	Συμπτώματα λοίμωξης ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού – Α΄βάθμια περίθαλψη	Έναρξη-διακοπή	PCT: 275 SOC: 275	Περιορισμός δραστηριοτήτων (14 ημέρες): 0,04 (95% ΔΕ: -0,73 ως 0,81) Συνταγογράφηση: 21,5% vs 36,7%, p<0,0005
[156]	RCT	Πνευμονία κοινότητας (απαιτείται νοσηλεία), Μονοκεντρική – Σαγκάη	Έναρξη-διακοπή	PCT: 81 SOC: 81	Συνταγογράφηση: 84,4% vs 97,5%; p=0.004 Διάρκεια αγωγής: 5 vs 7 ημέρες, p<0,001
[157]	RCT	Υποψία λοίμωξης – ΜΕΘ Πολυκεντρική – Δανία	Έναρξη-διακοπή Όριο PCT:1,0 ng/ml	PCT: 604 SOC: 596	Θνητότητα (28 ημέρες): ΣΚ 0,98 (95% ΔΕ: 0,83-1,16, p=0,83) Ανάγκη μηχανικού αερισμού: 65,5% vs 60,7%, p<0,0001 Στατιστικά σημαντική αυξημένη κατανάλωση αντιμικροβιακών στην ομάδα PCT

[158]	RCT	Υποψία λοίμωξης – ΜΕΘ (κύρια εστία [60%] το αναπνευστικό) Μονοκεντρική – Βέλγιο	Έναρξη	PCT: 258 SOC: 251	Κατανάλωση αντιμικροβιακών (% ημέρες στη ΜΕΘ): 62,6 vs 57,7, p=0,11
[159]	RCT	Οξεία παγκρεατίτιδα – ΜΕΘ Μονοκεντρική – Κίνα	Έναρξη-διακοπή Όριο PCT:0,5 ng/ml	PCT: 35 SOC: 36	Διάρκεια αγωγής: 10,89 vs 16,06 ημέρες, p<0,001 Διάρκεια νοσηλείας: 16,66 vs 23,81 ημέρες, p<0,001
[160]	RCT	Σήψη με μικροβιολογική τεκμηρίωση – ΜΕΘ Μονοκεντρική – Βραζιλία	Διακοπή αν PCT<0,5ng/ml ή ↓≥90% αρχικής	PCT: 42 SOC: 39	Διάρκεια αγωγής: 10 vs 11 ημέρες, p=0,44 (ITT) 9 vs 13 ημέρες, p=0,008 (PP)
[161]	RCT	Σήψη – ΜΕΘ (κύρια εστία [60%] το αναπνευστικό) Δικεντρική – Βραζιλία	Διακοπή αν PCT<0,1ng/ml ή ↓≥90% αρχικής vs CRP <25mg/l ή ↓≥50% αρχικής	PCT: 50 CRP: 47	Διάρκεια αγωγής: 7 vs 6 ημέρες, p=0,06 Θνητότητα: 32,7% vs 33,3%, p=1,000
[162]	RCT	Οξεία κρίση άσθματος Μονοκεντρική – Σαγκάη	Έναρξη	PCT: 132 SOC: 133	Συνταγογράφηση: 46,1% vs 74,8%, p<0,01
[163]	RCT πρώιμη διακοπή	Φαινότυπος σήψης χωρίς υποψία λοίμωξης χωρίς μικροβιολογική τεκμηρίωση – ΜΕΘ Πολυκεντρική – Γαλλία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 27 SOC: 26	Ασθενείς (%) υπό αγωγή την 5 ^η ημέρα: 67 vs 81, p=0,24
[164]	Ασθενών- μαρτύρων	Δευτεροπαθής περιτονίτιδα, μετά χειρουργική αντιμετώπιση αρχικής εστίας Μονοκεντρική – Ταϊβάν	Διακοπή αν PCT<1,0 ng/mL ή ↓≥80% αρχικής	PCT: 30 SOC: 60	Διάρκεια αγωγής: 3,4 vs 6,1 ημέρες, p< 0,001
[165]	RCT	Πνευμονία από εισρόφηση Μονοκεντρική – Ιαπωνία	Αρχική PCT<0,5 ng/mL, 0,5– 1,0 ng/mL, ή >1,0 ng/mL, διάρκεια αγωγής 3, 5, ή 7 ημέρες αντίστοιχα. Επί PCT>5,0 ng/mL διακοπή όταν ↓≥90%	PCT: 53 SOC: 52	Υποτροπή (30 ημέρες): 25% vs 37,5%, p=0,19 Διάρκεια αγωγής: 5 vs 8 ημέρες, p< 0,0001

[166]	RCT	Σοβαρού βαθμού οξεία κρίση άσθματος Μονοκεντρική – Σαγκάη	Έναρξης	PCT: 90 SOC: 90	Συνταγογράφηση: 48,9% vs 87,8%, p< 0,001 Διάρκεια αγωγής: 6 vs 6 ημέρες, p=0,198 Εξάρσεις (1 έτος): 78,8% vs 82,1%, p=0,586
[167]	RCT	Υποψία σήψης – ΜΕΘ Πολυκεντρική – Αυστραλία	Έναρξη- διακοπή διακοπή αν PCT<0,10 ng/ml ή ↓≥90%	PCT: 196 SOC: 198	Διάρκεια αγωγής: 9 vs 11 ημέρες, p=0,58 Σύνολο δόσεων χορηγηθέντων αντιβιοτικών: 1200 vs 1500, p=0,001
[168]	RCT πρώιμη διακοπή	Έξαρση ΧΑΠ Πολυκεντρική - Ιταλία	Μετά τριήμερη αγωγή, αν PCT<0,25ng/ml διακοπή, διαφορετικά συνέχεια 10 ημέρες	PCT: 88 SOC: 90	Διαφορά στο ρυθμό εξάρσεων (6 μήνες): 4,04% (90% ΔΕ: -7,23 ως 15,31)
[169]	RCT	Λοίμωξη ουροποιητικού – ΤΕΠ Μονοκεντρική - Ελβετία	Έναρξη και κυρίως διακοπή βάση PCT και πυουρίας	PCT: 61 SOC: 64	Διάρκεια αγωγής: 6 vs 10 ημέρες, p< 0,001 Έκθεση σε αντιμικροβιακά (90 ημέρες): 7 vs 10 ημέρες, p=0,011 Υποτροπή: 25% vs 22%, p=0,68
[170]	RCT	Λοίμωξη αναπνευστικού, εξαιρείται η πνευμονία (απαιτείται νοσηλεία) – ΤΕΠ Μονοκεντρική – Αμερική	Έναρξη και multiplex PCR αναπνευστικού	PCT:151 SOC: 149	Διάρκεια αγωγής: 3 vs 4 ημέρες, p=0,42 Διάρκεια συμπτωμάτων: 16 vs 20 ημέρες, p=0,03
[171]	RCT	Έξαρση ΧΑΠ Μονοκεντρική – Δανία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 62 SOC: 58	Διάρκεια αγωγής: 3,5 vs 8,5, p=0,0169 Ασθενείς (%) υπό αγωγή ≥5 ημέρες: 41,9 vs 67,2, p=0,006
[172]	RCT	Εμπύρετη ουδετεροπενία Μονοκεντρική – Βραζιλία	Διακοπή αν PCT<0,5ng/ml ή ↓≥90% για 2 συνεχείς ημέρες	PCT: 30 SOC: 31	Διάρκεια αγωγής: 9 vs 8 ημέρες, p=0,67 Υποτροπή: 6,7% vs 6,5%, p=0,39
[173]	RCT	Σήψη – ΜΕΘ Πολυκεντρική – Ολλανδία	Διακοπή αν PCT<0,5ng/ml ή ↓≥80% για 2 συνεχείς ημέρες	PCT: 761 SOC: 785	Διάρκεια αγωγής: 5 vs 7 ημέρες, p< 0,0001 Θνητότητα (28 ημέρες):19,6% vs 25%, p=0,0122 Θνητότητα (1 έτος): 34,8% vs 40,9%, p=0,0158

[174]	RCT	Σήψη – ΜΕΘ Πολυκεντρική – Γερμανία	2x2 sodium selenite ή εικονικό και διακοπή αν PCT<1,0ng/ml ή ↓≥50%	PCT: 552 SOC: 537	Θνητότητα: 25,6% vs 28,2%, p=0,34 Έκθεση σε αντιμικροβιακά/1000 ημέρες στη ΜΕΘ: 823 vs 862, μείωση 4,5%, p=0,02
[175]	RCT	Μετά ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας Πολυκεντρική – Πολυεθνική	Έναρξη αν PCT>0,5ng/ml	PCT: 112 SOC: 115	Λειτουργικότητα στους 3 μήνες (modified Rankin Scale): 4 vs 4, p=0,452 Συνταγογράφηση: 63% vs 45%, p=0,01
[176]	Αναδρομική μελέτη πριν – μετά	Έξαρση ΧΑΠ Μονοκεντρική – Αμερική	Έναρξη	Μετά: 139 Πριν: 166	Διάρκεια αγωγής: 3 vs 5,3 ημέρες, p=0,01 Διάρκεια νοσηλείας: 2,9 vs 4,1 ημέρες, p=0,01 Επανεξέταση (30 ημέρες): 16,6 vs 14,5, p=0,25
[177]	RCT	Έξαρση ΧΑΠ Πολυκεντρική – Γαλλία	Έναρξη και διακοπή αν PCT<0,1 ng/ml ή ↓≥90% αρχικής	PCT: 151 SOC: 151	Θνητότητα (3 μήνες): 20% vs 14%, απόλυτη διαφορά 6,6% (90% ΔΕ: -0,3 ως 13,5) Χωρίς διαφορά στη διάρκεια αγωγής
[178]	RCT	Λοίμωξη αναπνευστικού – ΤΕΠ Πολυκεντρική – Αμερική	Έναρξη-διακοπής	PCT: 826 SOC: 830	Διάρκεια αγωγής: 4,2 vs 4,3 ημέρες, διαφορά -0,05 (95% ΟΑ -0,6 ως 0,5) Συνταγογράφηση (30 ημέρες): 57% vs 61,8%, διαφορά -4,8 (95% ΔΕ: -12,7 ως 3,0) Διάρκεια νοσηλείας: 4,7 vs 5,0 ημέρες, διαφορά 0,3 (95% ΔΕ: -0,2 ως 0,9)
[179]	RCT	Εμπύρετο ≥38,2°C – ΤΕΠ (κύρια εστία [περί το 40%] το αναπνευστικό) Δικεντρική – Ολλανδία	Έναρξη με όριο PCT το 0,5ng/ml	PCT: 275 SOC: 276	Συνταγογράφηση: 73% vs 77%, p=0,28 Επανεξέταση στο ΤΕΠ (14 ημέρες): 7% vs 10%, p=0,20 Νοσηλεία: 74% vs 81%, p=0,10 Θνητότητα (30 ημέρες): 2% vs 4%, p=0,11
[180]	Προοπτική μελέτη πριν- μετά	Λοίμωξη αναπνευστικού (απαιτείται νοσηλεία) – ΤΕΠ Μονοκεντρική – Αμερική	Έναρξη-διακοπή	Μετά: 174 Πριν: 200	Διάρκεια αγωγής: 5 vs 6 ημέρες, p=0,052 Διάρκεια αγωγής πνευμονίας: 6 vs 7 ημέρες, p=0,045 Διάρκεια αγωγής έξαρσης ΧΑΠ: 3 vs 4 ημέρες, p=0,01

[181]	RCT	Σοβαρή σήψη ή/και καταπληξία – ΜΕΘ Πολυκεντρική – Κορέα	Διακοπή (μετρήσεις παρ’ ημέρα) ως PCT<0,5 ng/ml ή ↓≥90% αρχικής	PCT: 23 SOC: 29	Διάρκεια αγωγής: 10 vs 13 ημέρες, p=0,078 (ITT) 8 vs 14 ημέρες, p<0,001 (PP) Θνητότητα (28 ημέρες): 17% vs 21%, p=0,709
[182]	RCT	Πνευμονία της κοινότητας – ΤΕΠ Πολυκεντρική – Γαλλία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 142 SOC: 143	Διάρκεια αγωγής: 10 vs 9 ημέρες, p=0,21 ΑΕ: 15% vs 20%, διαφορά 5% (95% ΔΕ: -4 ως 14%) Θνητότητα (30 ημέρες): 1% vs 2% , p>0,05
[183]	Ασθενών- ιστορικών μαρτύρων	Πνευμονία της κοινότητας ή/και συνδεόμενη με υπηρεσίες υγείας Μονοκεντρική – Ιαπωνία	Διακοπή με όριο PCT τα 0,2ng/ml	PCT: 116 SOC: 116	Διάρκεια αγωγής: 8 vs 11 ημέρες, p<0,001 Υποτροπή (30 ημέρες): 4,3% vs 6,0%, p= 0,5541
[184]	Προοπτική, παρατήρη- σης	Πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό Μονοκεντρική – Γαλλία	Έναρξη-διακοπή	PCT: 76 Παραβίαση PCT: 81	Διάρκεια αγωγής: 8 vs 9,5 ημέρες, p=0,02 Θάνατος ή/και υποτροπή: 51,3% vs 46,9%, p=0,47
[185]	RCT	Συμπτώματα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας – ΤΕΠ Πολυκεντρική – Πολυεθνική	Έναρξη με όριο PCT τα 0,2ng/ml	PCT: 370 SOC: 372	Θνητότητα (90 ημέρες): 10,3% vs 8,2%, p=0,316 Θνητότητα (30 ημέρες): 6,8% vs 4,3%, p=0,152 Συνταγογράφηση: 18% vs 14%, p=0,145 Επανεκπαίδευση (30 ημέρες): 17,3 vs 9,7%, p=0,004

Συντομογραφίες: ΑΕ: ανεπιθύμητες ενέργειες, ΔΕ διαστήματα εμπιστοσύνης, ΜΕΘ μονάδα εντατικής θεραπείας, PCT προκαλσιτονίνη, RCT τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, ΣΚ σχετικός κίνδυνος, SOC καθιερωμένη αγωγή, ΤΕΠ τμήμα επειγόντων περιστατικών, VS έναντι, ΧΑΠ χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

- *Λοιμώξεις αναπνευστικού*

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό από τον Πίνακα 4, οι περισσότερες ως τώρα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT) που ερεύνησαν την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια της PCT στο να κατευθύνει την έναρξη αλλά και τη συνολική διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής, αφορούσαν σε λοιμώξεις αναπνευστικού. Ακόμη και στις μελέτες που αφορούσαν στη σήψη, η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων έπασχαν από λοιμώξεις του αναπνευστικού (ποσοστό άνω του 50-60%). Η αντιμικροβιακή αγωγή που κατευθύνεται από την PCT έχει μελετηθεί σε όλο το φάσμα των λοιμώξεων αναπνευστικού, από την οξεία κρίση άσθματος και την έξαρση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ως την πνευμονία της κοινότητας για την οποία απαιτείται νοσηλεία στο νοσοκομείο αλλά και την πνευμονία που σχετίζεται με δομές υγείας ή αυτή που σχετίζεται με μηχανικό αερισμό. Τα περιβάλλοντα πλαίσια των μελετών αυτών είναι ποικίλα, είτε εξωνοσοκομειακή πρωτοβάθμια περίθαλψη, είτε ΤΕΠ και ΜΕΘ. Κοινός παρονομαστής των μελετών αυτών, παρά την ετερογένεια στον αλγόριθμο που χρησιμοποιήθηκε, τη βαρύτητα των ασθενών αλλά και το πλαίσιο στο οποίο διενεργήθηκαν, είναι το συμπέρασμα ότι η PCT δύναται να μειώσει αποτελεσματικά τη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών κατά την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς σε δομή υγείας αλλά και να μειώσει τη διάρκεια της χορηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής αποτελεσματικά και με ασφάλεια, χωρίς αύξηση της πιθανότητας υποτροπής, θανάτου ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών.^{144-146,150,153,156,162}

Η μεγαλύτερη ως τώρα ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη για την αξία του βιοδείκτη στις λοιμώξεις αναπνευστικού είναι η μελέτη ProHOSP.¹⁵² Στη μελέτη αυτή, 671 ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT και 688 στην ομάδα καθιερωμένης θεραπείας (SOC). Για τους ασθενείς στην ομάδα της PCT υπήρχε σύσταση έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής εφόσον τα επίπεδα PCT κατά την πρώτη εκτίμηση ήταν υψηλότερα από 0,25 ng/mL. Για τους νοσηλευόμενους ασθενείς στην ομάδα PCT, οι μετρήσεις επαναλαμβανόταν την 3^η, 5^η και 7^η ημέρα και ενθαρρυνόταν η διακοπή της χορηγούμενης αγωγής εφόσον τα επίπεδα του βιοδείκτη είχαν ελαττωθεί περισσότερο από 80% σε σχέση με την αρχική τιμή. Η στρατηγική αυτή οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης διάρκειας αγωγής από τις 8,7 ημέρες στην ομάδα SOC στις 5,7 ημέρες για την ομάδα PCT.¹⁵² Ο συνολικός αριθμός συμβαμάτων δε διέφερε, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τα

αντιμικροβιακά ήταν σημαντικά μειωμένες για την ομάδα της PCT.¹⁵² Όμοια ήταν τα αποτελέσματα και για την υπο-ομάδα των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που εμφάνιζαν συμπτώματα από το αναπνευστικό.¹⁸⁶ Μετα-ανάλυση 26 κλινικών μελετών που δημοσιεύτηκε το 2018 και που αφορούσε την αξία της PCT στην κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή στις λοιμώξεις αναπνευστικού επιβεβαίωσε τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης ProHOSP.¹⁸⁷ Η συνταγογράφηση αντιμικροβιακών μειώθηκε από το 86,3% στην ομάδα SOC σε 71,5% στην ομάδα PCT ($p: 0,001$) και η μέση διάρκεια αγωγής από 8 σε 6 ημέρες ($p: 0,001$), αντίστοιχα. Η μείωση της διάρκειας αγωγής επιβεβαιώθηκε και από μετα-αναλύσεις μικρότερου αριθμού μελετών σε ειδικότερους πληθυσμούς ασθενών όπως αυτοί με έξαρση ΧΑΠ.¹⁸⁸ Ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα της μετα-ανάλυσης αποτελεί η μείωση της θνητότητας των 30 ημερών από 10,0% στην ομάδα SOC σε 8,6% στην ομάδα PCT ($p: 0,037$).¹⁸⁷

Την ίδια χρονιά δημοσιεύτηκε και η πρώτη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη για τη χρήση της PCT στις λοιμώξεις αναπνευστικού από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Η μελέτη ProACT, αντίθετα με τις προηγούμενες ευρωπαϊκές, δεν κατόρθωσε να αναδείξει διαφορά στην κατανάλωση αντιμικροβιακών και στη διάρκεια αγωγής χρησιμοποιώντας τον ίδιο αλγόριθμο με τη μελέτη ProHOSP.¹⁷⁸ Συγκεκριμένα, η μέση διάρκεια αγωγής για τους 826 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην PCT ήταν 4,2 ημέρες σε σχέση τις 4,3 ημέρες για τους 830 ασθενείς στην ομάδα SOC ($p: 0,87$).¹⁷⁸ Η μελέτη αυτή ήρθε να αμφισβητήσει τις μέχρι τότε θετικές κλινικές ενδείξεις για τη χρήση του βιοδείκτη, θέτοντας το ερώτημα αν τελικά ο βιοδείκτης είναι χρήσιμος μόνο στην Ευρώπη που φαίνεται να υιοθετείται μακρότερη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής ως καθιερωμένη πρακτική. Βέβαια, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής πρέπει να αξιολογηθούν κριτικά για πολλούς λόγους, καθώς α) η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών ήταν χαμηλής βαρύτητας όπως φαίνεται και από το πολύ μικρό ποσοστό θνητότητας, β) η συμμόρφωση των ερευνητών με τον αλγόριθμο ήταν χαμηλή, γ) τα συμμετέχοντα κέντρα δεν είχαν προηγούμενη εμπειρία με την χρήση της προκαλσιτονίνης στην καθ' ημέρα πράξη. Ένας επιπλέον λόγος που η μελέτη δεν πέτυχε το πρωτογενές της καταληκτικό σημείο, τη βράχυνση δηλαδή της διάρκειας αντιμικροβιακής αγωγής, ήταν η πολύ βραχεία διάρκεια αγωγής ως καθιερωμένη στρατηγική. Οι πρώτες θετικές μελέτες για την PCT διενεργήθηκαν ήδη από το 2004, χρονική στιγμή κατά την οποία η διάρκεια αγωγής για την πνευμονία της κοινότητας υπερέβαινε τις 10 ή και 15 ημέρες. Έκτοτε, πολλές

μελέτες περιλαμβανομένων και αυτών της προκαλσιτονίνης, αύξησαν το βαθμό βεβαιότητας ότι βραχύτερη αγωγή 7 ή ακόμη και 5 ημερών είναι επαρκής και ασφαλής και άρα συντέλεσαν στην αλλαγή των κατευθυντήριων γραμμών προς αυτή την κατεύθυνση.¹⁸⁹ Άλλωστε μελέτες τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική που συνέκριναν την κατανάλωση αντιμικροβιακών πριν και μετά την υιοθέτηση του αλγορίθμου της προκαλσιτονίνης κατέδειξαν ότι οι θεράποντες ιατροί εξοικειώθηκαν με τον αλγόριθμο, αυξήθηκε η συμμόρφωση στον αλγόριθμο και βραχύνθηκε σημαντικά η χορηγούμενη αντιμικροβιακή αγωγή.^{180,190}

- *Σήψη*

Οι βαρέως πάσχοντες από σήψη ή/και σηπτική καταπληξία είναι η δεύτερη πιο μελετημένη ομάδα ασθενών μετά τις λοιμώξεις αναπνευστικού όσον αφορά στην αξία της αντιμικροβιακής αγωγής που κατευθύνεται από την PCT. Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά τα ευρέα κριτήρια εισόδου στις μελέτες, οι ασθενείς που τελικά εντάχθηκαν, έπασχαν κυρίως από λοιμώξεις του αναπνευστικού, ενώ λιγοστές είναι οι μελέτες που αφορούν σε λοιμώξεις ουροποιητικού ή ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Παρά την ύπαρξη μικρού αριθμού μελετών για τις λοιμώξεις αυτές, οι υπάρχουσες ενδείξεις είναι θετικές για την ασφαλή βράχυνση της αντιμικροβιακής αγωγής με τη χρήση της PCT, όπως και στην περίπτωση των λοιμώξεων του αναπνευστικού.^{149,159,164,169} Δεύτερο σημείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι το γεγονός ότι όλες οι ως σήμερα δημοσιευμένες μελέτες διεξήχθησαν πριν την υιοθέτηση των νέων ορισμών της σήψης κατά Σήψη-3.¹ Υπάρχει λοιπόν σημαντικός αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν στις μελέτες με απλή σήψη βάση παλαιότερων ορισμών και οι οποίοι με τα σημερινά ισχύοντα δεδομένα πάσχουν από απλή λοίμωξη.³ Από τη μέση βαθμολογία SOFA –που συχνά υπερβαίνει τους 6 βαθμούς– και την αυξημένη συχνότητα σηπτικής καταπληξίας και λοιπών οργανικών δυσπραγιών, όπως περιγράφεται στις μελέτες αυτές, συμπεραίνεται έμμεσα ότι μικρός μόνο αριθμός των συμμετεχόντων πιθανά δεν πληρούν τα κριτήρια του νέου ορισμού της σήψης κατά Σήψη-3.

Δύο είναι οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αποτελούν σταθμό στη διερεύνηση της αξίας της προκαλσιτονίνης στη σήψη, η γαλλική πολυκεντρική μελέτη PRORATA και η ολλανδική πολυκεντρική μελέτη SAPS.^{154,173} Στη μελέτη PRORATA, 307 ασθενείς με υποψία βακτηριακής λοίμωξης και σήψης τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα PCT και 314 στην ομάδα SOC. Για τους ασθενείς που εντάχθηκαν στην

ομάδα της PCT εφαρμόστηκε αλγόριθμος έναρξης και αλγόριθμος της αντιμικροβιακής αγωγής βάση των επιπέδων της PCT ορού. Συγκεκριμένα, με τιμές $PCT \geq 0,5 \text{ ng/mL}$ ενθαρρυνόταν η έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής, τα επίπεδα PCT προσδιορίζονταν με διαδοχικές μετρήσεις καθημερινά έως ότου να παρατηρηθεί πτώση τους τουλάχιστον κατά 80% από την αρχική τιμή ή πτώση σε επίπεδα $< 0,5 \text{ ng/mL}$, οπότε και ενθαρρυνόταν η διακοπή των χορηγούμενων αντιμικροβιακών. Ο αλγόριθμος εφαρμόζοταν σε αυτούς τους ασθενείς σε κάθε μετέπειτα επεισόδιο πέραν της αρχικής λοίμωξης για μια περίοδο 28 ημερών ή μέχρι το εξιτήριο από τη ΜΕΘ εφόσον κάτι τέτοιο προηγείτο. Η μελέτη σχεδιάστηκε αφενός ως μελέτη μη-κατωτερότητας σκοπεύοντας να αναδείξει ότι η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT είναι μη κατώτερη ως προς την καθιερωμένη αγωγή, ως προς τη θνητότητα μετά από 28 και 60 ημέρες και αφετέρου ως ανωτερότητας σκοπεύοντας να δείξει ότι η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT υπερέχει της καθιερωμένης, στη βράχυνση της διάρκειας αγωγής. Πράγματι, στην ομάδα PCT οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι αντιμικροβιακής αγωγής για μια μέση διάρκεια 14,3 ημερών σε αντίθεση με 11,6 ημέρες στην ομάδα SOC ($p < 0,0001$). Η θνητότητα μετά από 28 ημέρες ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες, 21,2% για την PCT και 20,4% για την ομάδα SOC αντίστοιχα. Συγκρίσιμη ήταν και η συχνότητα υποτροπής της αρχικής λοίμωξης ή επιλοίμωξης. Όσον αφορά τη θνητότητα μετά από 60 ημέρες φάνηκε μια μικρή αύξηση για την ομάδα της PCT που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.¹⁵⁴

Σημαντικό συμπέρασμα της μελέτης αυτής όπως φάνηκε από την καμπύλη του ποσοστού των ασθενών υπό αντιμικροβιακή αγωγή με την πάροδο του χρόνου, το πλεονέκτημα με τη χρήση της PCT υπερεπέρχεται όχι τόσο στην έναρξη όσο στη διακοπή της αγωγής. Με εφελκέρσιο τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης σχεδιάστηκε η μελέτη SAPS σε ασθενείς με υποψία σήψης στη ΜΕΘ, η οποία πλέον εφάρμοσε μόνο αλγόριθμο διακοπής με την ίδια τιμή cut-off ($0,5 \text{ ng/mL}$). Σκοπός της μελέτης ήταν η ανάδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της στρατηγικής της PCT σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία. Πρόκειται για την μελέτη με το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μέχρι σήμερα, καθώς 761 ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα της PCT και 785 ασθενείς στην ομάδα SOC. Η μέση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής στην ομάδα της PCT ήταν 5 ημέρες, στην ομάδα SOC 7 ημέρες ($p < 0,0001$). Επιπλέον, οι ερευνητές ήρθαν αντιμέτωποι με ένα σημαντικό αλλά μη αναμενόμενο εύρημα, τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του οποίου δεν κατόρθωσαν να ερμηνεύσουν. Η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT μείωσε τη θνητότητα μετά

από 28 ημέρες από 25% σε 19,6% ($p: 0,0122$) και μετά από ένα έτος από 40,9% σε 34,8% ($p: 0,0158$).¹⁷³

Υπήρξαν βέβαια και άλλες μελέτες σε ΜΕΘ που δεν κατόρθωσαν να αναδείξουν διαφορά στη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής μεταξύ της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT και της καθιερωμένης θεραπείας. Η υιοθέτηση πολύ χαμηλού cut-off προκαλσιτονίνης για διακοπή αγωγής (0,1 ng/mL), η χαμηλή συμμόρφωση των ερευνητών στον αλγόριθμο PCT και η έλλειψη προηγούμενης εξοικείωσης με τη χρήση του βιοδείκτη πιθανά εξηγούν τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα.¹⁶⁷

Η μελέτη SAPS ήταν η πρώτη μελέτη η οποία, πέραν της βράχυνσης της αγωγής βάση των τιμών PCT ορού, έκανε λόγο και για ένα αδιαμφισβήτητο πλεονέκτημα επιβίωσης. Μετέπειτα μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα αυτά. Η πρώτη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε την επίδραση της αντιμικροβιακής αγωγής που κατευθύνεται από την PCT στην τελική έκβαση των ασθενών με σήψη, δημοσιεύτηκε το 2018 και περιλάμβανε 11 μελέτες 4482 ασθενών σε ΜΕΘ.¹⁹¹ Στη μετα-ανάλυση αυτή παρουσιάστηκαν ευρήματα και προκαθορισμένων αναλύσεων σε ειδικές υποομάδες, όπως για παράδειγμα στην υποομάδα των ασθενών που πληρούσε τον ορισμό της σήψης κατά Σήψη-3. Συνολικά, η χρήση της PCT φάνηκε να ασκεί προστατευτική δράση ως προς το θάνατο μετά από 28 ημέρες (OR 0,89 [95% ΔΕ: 0,80-0,99], $p: 0,03$), αποτέλεσμα που παρέμεινε αμετάβλητο και στην υποομάδα ασθενών με σήψη κατά Σήψη-3 (OR 0,86 [95% ΔΕ: 0,76-0,98]). Η μέση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής μειώθηκε κατά 1,19 ημέρες (95% ΔΕ: -1,73 ως -0,66, $p < 0,001$) ενώ η διάρκεια νοσηλείας δε διέφερε μεταξύ των ομάδων αγωγής που κατευθύνεται από την PCT και καθιερωμένης πρακτικής.¹⁹¹ Η δεύτερη μετα-ανάλυση με το ίδιο θέμα δημοσιεύτηκε ένα χρόνο αργότερα από την πρώτη και περιλάμβανε 16 μελέτες με ασθενείς ΜΕΘ, εκ των οποίων οι 10 ήταν κοινές με αυτή των Wirz και συν.¹⁹² Σε αυτή περιλήφθηκαν 5.158 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε σκέλος θεραπείας εκ των οποίων τελικά αναλύθηκαν 5.000 ασθενείς καταλήγοντας σε παρόμοια συμπεράσματα, δηλαδή ευνοϊκή επίδραση της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT στη θνητότητα μετά από 28 ημέρες (σχετικός κίνδυνος [risk ratio, RR] 0,89, 95% ΔΕ: 0,83-0,97, $I^2 = 0\%$) και μείωση της μέσης διάρκειας αντιμικροβιακής αγωγής κατά 1,31 ημέρες (95% ΔΕ: -2,27 ως -0,35, $I^2 = 93\%$). Δεν εξετάστηκε παρόλα αυτά ξεχωριστά η υποομάδα των ασθενών με σήψη κατά Σήψη-3. Οι συγγραφείς της μετα-ανάλυσης σχολίασαν κριτικά αφενός το γεγονός ότι η μεγάλη

ολλανδική μελέτη SAPS έλκυσε τα θετικά αυτά αποτελέσματα όσον αφορά τη θνητότητα και αφετέρου ότι σε όλες τις πραγματοποιηθείσες μελέτες η καθιερωμένη πρακτική δεν αναφέρεται ρητά ότι βασίστηκε σε προγράμματα επιτήρησης της κατανάλωσης και ορθολογικής χρήσης αντιμικροβιακών (antimicrobial stewardship, AMS) αυξάνοντας την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος. Κριτικά σχολιάστηκε επίσης το γεγονός ότι ενώ οι περισσότερες μελέτες συμπέραναν τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αντιμικροβιακά, δε συγκεκριμενοποιούν ωστόσο περί τι είδους ανεπιθύμητες ενέργειες πρόκειται.¹⁹²

Εξέχουσας σημασίας υποομάδα ασθενών είναι όσοι εμφανίζουν τεκμηριωμένη βακτηριαιμία. Οι Meier και συν. εξέτασαν 523 ασθενείς με συνοδό βακτηριαιμία προερχόμενους από 13 διαφορετικές μελέτες και κατέληξαν ότι η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT μείωσε τη μέση διάρκεια αντιμικροβιακών κατά 2,86 ημέρες (95% ΔΕ: -4,88 ως -0,84, p: 0,006).¹⁹³ Συγκεκριμένα, η μέση διάρκεια αγωγής ήταν 12 ημέρες για την ομάδα PCT σε αντίθεση με 14,2 ημέρες για την ομάδα SOC. Το μεγαλύτερο όφελος προέκυψε για τους βακτηριαιμικούς πάσχοντες από πνευμονιοκοκκική πνευμονία και λοίμωξη ουροποιητικού από *Escherichia coli*. Η διάρκεια νοσηλείας δε διέφερε ενώ η θνητότητα μετά από 28 ημέρες είχε μειωτική τάση (16,6% στην ομάδα PCT έναντι 20% στην ομάδα SOC), χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική.¹⁹³

- *Αλγόριθμος*

Ο αλγόριθμος της PCT που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες ως τώρα ποικίλει ευρέως. Σε άλλες μελέτες ο αλγόριθμος αφορούσε την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής βάση τιμών cut-off του βιοδείκτη, σε άλλες αφορούσε τη διακοπή της αγωγής βάση αντίστοιχων cut-off και τέλος σε άλλες ο αλγόριθμος αφορούσε συνδυασμό έναρξης και διακοπής της αντιμικροβιακής αγωγής. Ακόμη και οι τιμές cut-off που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διαφορετικές στις μελέτες είτε λόγω διαφορετικού είδους λοίμωξης (για παράδειγμα στις λοιμώξεις αναπνευστικού ήταν 0,25 ng/mL και στη σήψη 0,5 ng/mL) είτε διέφεραν ακόμη και για την ίδια κατηγορία λοίμωξης (για παράδειγμα στη σήψη χρησιμοποιήθηκε το cut-off 0,5 ng/mL αλλά και το cut-off 0,1 ng/mL).^{154,157,167,173} Σε αρκετές μελέτες πέρα από την απόλυτη τιμή του βιοδείκτη, ως κριτήριο διακοπής χρησιμοποιήθηκε και η εκατοστιαία πτώση της τιμής του σε σχέση με την αρχική με άλλοτε άλλο απαιτούμενο ποσοστό (μεταξύ 65% και 90%) ενώ σε μερικές περιπτώσεις δεν αρκούσε ο προσδιορισμός μιας τιμής στόχου για τη διακοπή

της αγωγής αλλά η διατήρηση της τιμής-στόχου για 2 ή ακόμη και 3 συνεχόμενες ημέρες.^{149,151} Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι φυσικά τα διαφορετικά συμπεράσματα των μελετών όσον αφορά στην επιτυχία του βιοδείκτη για τη βράχυνση της αντιμικροβιακής αγωγής και την αποτροπή έναρξης τυχόν αχρείαστης αγωγής, αλλά και η αυξημένη υπολογιζόμενη ετερογένεια στις μετα-αναλύσεις που προσδοκούν να απαντήσουν στο ερώτημα της αποτελεσματικότητας της PCT.^{192,194} Οι Huang και συν. σε μετα-ανάλυση 13 μελετών ασθενών σε ΜΕΘ κατέληξαν στη μείωση της διάρκειας αγωγής βάση εφαρμογής PCT-αλγορίθμου διακοπής κατά 1,66 ημέρες (95% ΔΕ: -2,36 ως 0,96, $p < 0,00001$ και $I^2 = 71\%$) ενώ αφαιρώντας μία μόνο μελέτη τα αποτελέσματα έμειναν ίδια αλλά η ετερογένεια εξαλείφθηκε ($I^2 = 0\%$).¹⁹⁴ Το όφελος στη βράχυνση της αγωγής δεν τεκμηριώθηκε με την εφαρμογή αλγορίθμων έναρξης ή μικτής στρατηγικής (έναρξης και διακοπής). Σε αντίστοιχα συμπεράσματα κατέληξε και δεύτερη μετα-ανάλυση 15 μελετών με βαρέως πάσχοντες ασθενείς.¹⁹⁵ Μόνο η στρατηγική διακοπής αποδείχθηκε επωφελής τόσο για τη βράχυνση της αντιμικροβιακής αγωγής όσο και για τη μείωση της βραχυπρόθεσμης θνητότητας (RR 0,87 [95% ΔΕ: 0,77-0,98], $p: 0,02$).

Πρόσφατη ομοφωνία ειδικών κατέληξε σε δύο διαφορετικούς PCT αλγορίθμους για τη διαχείριση αφενός ασθενών με λοιμώξεις αναπνευστικού εκτός ΜΕΘ (Πίνακας 5) και αφετέρου ασθενών με λοίμωξη στη ΜΕΘ (Πίνακας 6).¹⁹⁶

Πίνακας 5. Προτεινόμενος αλγόριθμος αγωγής κατευθυνόμενης από την προκαλσιτονίνη (PCT) σε ασθενείς με λοίμωξη του αναπνευστικού εκτός Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.

PCT cut-off	<0,1 ng/mL	≤0,25 ng/mL	>0,25 ng/mL	>0,5 ng/mL
Αρχική εκτίμηση	Βακτηριακή λοίμωξη μη πιθανή. Έναρξη αντιμικροβιακών σε πολύ ισχυρή υποψία βακτηριακής λοίμωξης ή επί κλινικής αστάθειας.		Έναρξη αντιμικροβιακών ενθαρρύνεται.	Έναρξη αντιμικροβιακών ενθαρρύνεται ισχυρά.
Παρακολούθηση	Επανεκτίμηση κλινική και επιπέδων PCT μετά 6–24 ώρες.		Επανεκτίμηση επιπέδων PCT ανά 2–3 ημέρες για πιθανή διακοπή.	
Παρακολούθηση κινητικής PCT ανά 2–3 ημέρες	>90% μείωση Διακοπή ενθαρρύνεται ισχυρά.	>80% μείωση Διακοπή ενθαρρύνεται.	Διακοπή αποθαρρύνεται.	Διακοπή αποθαρρύνεται ισχυρά.
Καταστρατήγηση αλγορίθμου	Συνέχιση αντιμικροβιακών επί κλινικής αστάθειας.			
Παρακολούθηση	Κλινική επανεκτίμηση εφόσον κρίνεται απαραίτητο.		Διατήρηση επιπέδων PCT κρίνεται πιθανά ως αποτυχία της χορηγούμενης αγωγής.	

Προσαρμοσμένο από Schuetz και συν.¹⁹⁶

Πίνακας 6. Προτεινόμενος αλγόριθμος αγωγής κατευθυνόμενης από την προκαλσιτονίνη (PCT) σε ασθενείς με σήψη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

PCT cut-off	<0,25 ng/mL	≤0,5 ng/mL	>0,5 ng/mL	≥1,0 ng/mL
Αρχική εκτίμηση	Βακτηριακή λοίμωξη μη πιθανή. Έναρξη αντιμικροβιακών σε πολύ ισχυρή υποψία βακτηριακής λοίμωξης ή επί κλινικής αστάθειας.		Έναρξη αντιμικροβιακών ενθαρρύνεται.	Έναρξη αντιμικροβιακών ενθαρρύνεται ισχυρά.
Παρακολούθηση	Εναλλακτική διάγνωση και επανεκτίμηση επιπέδων PCT μετά 2 ημέρες.		Επανεκτίμηση επιπέδων PCT ανά 1–2 ημέρες για πιθανή διακοπή.	
Παρακολούθηση κινητικής PCT ανά 2–3 ημέρες	>90% μείωση Διακοπή ενθαρρύνεται ισχυρά.	>80% μείωση Διακοπή ενθαρρύνεται.	Διακοπή αποθαρρύνεται.	Διακοπή αποθαρρύνεται ισχυρά.
Καταστρατήγηση αλγορίθμου	Συνέχιση αντιμικροβιακών επί κλινικής αστάθειας.			
Παρακολούθηση	Κλινική επανεκτίμηση εφόσον κρίνεται απαραίτητο.		Διατήρηση επιπέδων PCT κρίνεται πιθανά ως αποτυχία της χορηγούμενης αγωγής.	

Προσαρμοσμένο από Schuetz και συν.¹⁹⁶

- **Συμμόρφωση**

Κύριο πρόβλημα των περισσότερων αν όχι όλων των μελετών της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT ήταν η μη συμμόρφωση των ερευνητών με τον προτεινόμενο αλγόριθμο. Τα ποσοστά συμμόρφωσης ποικίλουν και κυμαίνονται από 44% ως 97% και εξαρτώνται τόσο από το είδος της λοίμωξης όσο και από την εμπειρία των ερευνητών και την εξοικείωσή τους με το βιοδείκτη.^{167,178,191} Η απουσία συμμόρφωσης δύναται να αφορά τόσο στην έναρξη όσο και στη διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής.¹⁹⁷ Αν και η συζήτηση για το κατά πόσο αυτή η απουσία συμμόρφωσης επηρεάζει ευνοϊκά ή δυσμενώς τα αποτελέσματα των μελετών συνεχίζεται, φαίνεται όντως ότι η μη συμμόρφωση δεν ευνοεί τη βράχυνση της

αντιμικροβιακής αγωγής ενώ από πρόσφατη μετα- ανάλυση μάλλον δεν επιδρά στην τελική επιβίωση των ασθενών.^{192,198}

- *Αδυναμίες της στρατηγικής και βέλτιστη προτεινόμενη κλινική χρήση*

Από την παρουσίαση των ως σήμερα υπαρχόντων δεδομένων προκύπτουν συνοπτικά οι κάτωθι προβληματισμοί και αδυναμίες της στρατηγικής της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT, που θέτουν περιορισμούς στην καθολική υιοθέτησή της:

- i. χρήση διαφορετικών τιμών cut-off και αλγορίθμων,
- ii. χαμηλή συμμόρφωση στον εκάστοτε προτεινόμενο αλγόριθμο,
- iii. απουσία από τις υπάρχουσες μελέτες ειδικών πληθυσμών ασθενών όπως ανοσοκατασταλμένοι, ασθενείς με HIV, έγκυες και θηλάζουσες,
- iv. απουσία δεδομένων ή αρνητικά δεδομένα για λοιμώξεις όπως οστεομυελίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, προστατίτιδα, αποστήματα κλπ.,
- v. απουσία δεδομένων από αναπτυσσόμενες χώρες,
- vi. αλλαγή ορισμού σήψης και απουσία μελετών κατόπιν υιοθέτησης του ορισμού κατά Σήψη-3.¹⁹⁹

Ομοφωνία ειδικών και εμπειρογνομόνων με μακρά εμπειρία στη χρήση του βιοδείκτη, πολλοί εκ των οποίων πρωτοστάτησαν στις πραγματοποιηθείσες RCT, συστήνουν τη χρήση του βιοδείκτη σε περιπτώσεις χαμηλής υποψίας λοίμωξης (low pre-test probability) με σκοπό τον αποκλεισμό της ύπαρξης βακτηριακής λοίμωξης.^{200,201} Κύριο παράδειγμα αυτής της κατηγορίας αποτελεί η πνευμονία της κοινότητας με αμφίβολη κλινική εικόνα, στην οποία τιμές του βιοδείκτη χαμηλότερες των 0,25 ng/mL δύνανται να αποκλείσουν υποκείμενο βακτηριακό αίτιο.²⁰² Σε περιπτώσεις υψηλής υποψίας βακτηριακής λοίμωξης συστήνεται η έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής βάση κλινικών κριτηρίων και η χρήση του βιοδείκτη για έγκαιρη και ασφαλή διακοπή των χορηγούμενων αντιμικροβιακών. Ιδιαίτερη προσοχή εφιστάται στη χρήση της PCT σε περιπτώσεις λοιμώξεων για τις οποίες τα υπάρχοντα δεδομένα είναι λιγοστά (π.χ. ανοσοκατασταλμένοι, μεταμοσχευμένοι, ασθενείς με HIV, έγκυες και θηλάζουσες, μετεγχειρητικές λοιμώξεις, παγκρεατίτιδα) ενώ η χρήση της πρέπει να αποφεύγεται σε χρονίζουσες λοιμώξεις όπως η ενδοκαρδίτιδα, η οστεομυελίτιδα και τα αποστήματα.^{200,201}

4.6. Η PCT ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΙ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Οι περισσότερες έως τώρα ενδείξεις από τις διενεργηθείσες RCT συνηγορούν ότι η χρήση ενός αλγορίθμου βασιζόμενου στις τιμές PCT ορού βραχύνει τη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής σε περιπτώσεις βακτηριακών λοιμώξεων. Συχνά όμως τα αποτελέσματα παρεμβατικών μελετών δε συνάδουν με τα γεγονότα της πραγματικής ζωής και καθημερινής πρακτικής. Οι θεράποντες ιατροί που συμμετέχουν σε μια κλινική μελέτη δύνανται ακούσια να επηρεάζονται στις ιατρικές τους αποφάσεις καθώς αισθάνονται να «παρακολουθούνται», ένα φαινόμενο γνωστό ως «Hawthorne effect».²⁰³ Στο πλαίσιο λοιπόν μιας μελέτης πιθανά να συμπεριφέρονται διαφορετικά, άλλοτε με αυξημένη και άλλοτε με μειωμένη συμμόρφωση. Κρίνεται κατά συνέπεια απαραίτητο να μελετηθεί η χρήση της προκαλσιτονίνης σε πραγματικές συνθήκες για να διαπιστωθεί κατά πόσο διατηρεί την ικανότητα της να περιορίζει τυχόν εκ του περισσού έκθεση σε αντιμικροβιακά φάρμακα. Ήδη σύντομα μετά τη μελέτη ProHOSP δημοσιεύτηκαν αποτελέσματα που αφορούσαν στη χρήση της PCT στο ίδιο νοσοκομείο μετά το πέρας της μελέτης. Η μέση διάρκεια θεραπείας με τη χρήση του αλγορίθμου σε πραγματικές συνθήκες μετά τη μελέτη εξακολουθούσε να είναι σημαντικά βραχύτερη συγκρινόμενη με τη μέση διάρκεια θεραπείας που καταγράφηκε στο σκέλος SOC της μελέτης. Το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν υψηλό, αφού το 72,5% των ασθενών έλαβαν αντιμικροβιακή αγωγή όπως όριζε ο αλγόριθμος της PCT.¹⁹⁰

Έκτοτε πολλές μελέτες παρατήρησης με άλλοτε άλλο αριθμό ασθενών, προσπάθησαν να διερευνήσουν το ρόλο και την αξία της προκαλσιτονίνης σε προγράμματα επιτήρησης κατανάλωσης και ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών (antimicrobial stewardship, AMS). Πρόκειται κυρίως για μελέτες πριν-μετά, που συγκρίνουν την κατανάλωση αντιμικροβιακών από τη στιγμή που υιοθετήθηκε στο εκάστοτε νοσοκομείο ο αλγόριθμος της PCT σε σχέση με την περίοδο πριν τη χρήση του ή μελέτες που συγκρίνουν την κατανάλωση αντιμικροβιακών για τους ασθενείς των οποίων οι θεράποντες συμμορφώνονται έναντι αυτών που υπερσκελίζουν τον ισχύοντα αλγόριθμο.²⁰⁴⁻²¹¹ Σχεδόν στη συντριπτική τους πλειοψηφία οι μελέτες αυτές καταλήγουν ότι η υιοθέτηση της PCT σε πραγματικές συνθήκες μειώνει δραστικά την έκθεση σε αντιμικροβιακά και τη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής, ενώ κάποιες καταδεικνύουν, περαιτέρω, μείωση της διάρκειας νοσηλείας αλλά και του συνολικού

κόστους νοσηλείας.²⁰⁴⁻²¹¹ Ο κίνδυνος νέας νοσηλείας για λοίμωξη ή οποιοδήποτε άλλο λόγο δε φαίνεται να αυξάνεται με την υιοθέτηση της στρατηγικής της PCT.^{205,211} Σε μια εκ των μεγαλύτερων από αυτές τις μελέτες, με αριθμό ασθενών που ξεπερνά τους 2.000, η χρήση της PCT φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από αντιμικροβιακά (π.χ. τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, γαστρεντερικές διαταραχές και παράταση του QT διαστήματος), τη συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από *Clostridium difficile* από 2,5% σε 0,9% (p : 0,002) καθώς και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα από 7,6% σε 2,9% ($p < 0,001$).²¹¹

Παρά τις εξαιρετικές ενδείξεις για την αξία της PCT σε προγράμματα AMS, τέτοιες μελέτες χρειάζονται προσοχή στην αξιολόγησή τους καθώς η αναδρομική τους φύση και η μη ύπαρξη τυχαιοποίησης καθιστά την ερμηνεία τους επιρρεπή σε συστηματικά σφάλματα. Πολλές από αυτές μάλιστα στηρίζονται σε διοικητικές βάσεις δεδομένων που αφορούν ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο ή απεβίωσαν και σε διαγνώσεις βάση κωδικών κλειστών ενοποιημένων νοσηλίων ενώ εκλείπουν οι ιατρικές πληροφορίες για την μικροβιολογική τεκμηρίωση των λοιμώξεων, την ύπαρξη οργανικών ανεπαρειών και τις βαθμολογίες βαρύτητας.^{206,212} Κατ' αυτό τον τρόπο οι μελέτες αυτές καταλήγουν σε δυσνόητα συμπεράσματα ή και αντιφατικά πολλές φορές, όπως για παράδειγμα ότι οι ασθενείς στους οποίους παραγγέλλεται με μεγαλύτερη συχνότητα η PCT παραμένουν περισσότερο σε ΜΕΘ, έχουν μεγαλύτερη ανάγκη μηχανικού αερισμού αλλά τελικά έχουν καλύτερη έκβαση. Προφανώς σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να συνυπολογιστεί η αρχικά βαρύτερη κατάσταση των ασθενών αυτών που θέτει την ένδειξη για περισσότερες μετρήσεις του βιοδείκτη αυξάνοντας τελικά και το κόστος, καθώς είναι πιο πιθανό οι θεράποντες ιατροί να παραγγείλουν τιμές του βιοδείκτη σε βαρύτερα πάσχοντες (confounding by indication).²¹²

Η ένταξη και εφαρμογή αλγορίθμων προκαλσιτονίνης σε προγράμματα AMS φαίνεται ιδιαίτερα υποβοηθητική καθώς υπάρχουν καλώς καθορισμένα cut-offs χρήσης της βάση προηγούμενων κλινικών μελετών και αποδεδειγμένα δύναται να διαχωρίσει τη βακτηριακή από την ιογενή προέλευση μιας λοίμωξης.²¹³ Τέτοιες συστάσεις βέβαια για ένταξη της PCT σε προγράμματα AMS αφορούν κυρίως χώρες του δυτικού κόσμου στις οποίες ο βιοδείκτης έχει χρησιμοποιηθεί και μελετηθεί εκτενώς, καθώς σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι λιγοστά, με υψηλή πιθανότητα συστηματικού σφάλματος, ώστε να υπάρξουν σαφείς συστάσεις.²¹⁴ Το βέλτιστο όφελος από τη χρήση της

προκαλσιτονίνης θα προκύψει εφόσον υπάρξει σωστή εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού για το πότε και πώς πρέπει να χρησιμοποιείται. Για παράδειγμα, η χρήση της πρέπει να αποφεύγεται σε τοπικές λοιμώξεις, μετεγχειρητικούς ασθενείς και πολυτραυματίες, δε χρειάζεται λόγω του χρόνου ημισείας ζωής της να μετράται περισσότερες από μία φορά ημερησίως, ενώ κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς, εφόσον τα επίπεδά της είναι χαμηλά, κρίνεται σκόπιμη η επανάληψη της μέτρησής της μετά από 6–12 ώρες.²¹⁵ Για την καλύτερη εκπαίδευση και εξοικείωση του ιατρικού προσωπικού με τη χρήση του βιοδείκτη, είναι σκόπιμη η κοινοποίηση κάθε φορά πέραν των τιμών ορού και η επανάληψη του αλγορίθμου–πλάνου δράσης με το οποίο πρέπει να κινηθούν οι θεράποντες.²¹⁵

Σημαντικός είναι επιπλέον και ο συνδυασμός της προκαλσιτονίνης με άλλους βιοδείκτες ή διαγνωστικές μεθόδους που από κοινού μπορούν να μεγιστοποιήσουν τα αποτελέσματα προγραμμάτων AMS.²¹³ Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η συνδυασμένη χρήση της PCT-κατευθυνόμενης αντιμικροβιακής αγωγής με μοριακές διαγνωστικές τεχνικές όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης για πολλαπλούς στόχους (multiplex PCR) σε περιπτώσεις λοιμώξεων του αναπνευστικού.^{216,217} Σε πρόσφατη μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες, ερευνητές 5 νοσοκομείων συνέκριναν προοπτικά 226 περιπτώσεις ασθενών στους οποίους χρησιμοποιήθηκε ως μέσο AMS ο συνδυασμός των επιπέδων της PCT με τα αποτελέσματα μοριακού ελέγχου με FilmArray αναπνευστικών εκκρίσεων, με 161 περιπτώσεις μαρτύρων που μελετήθηκαν ανδρομικά χωρίς την εφαρμογή του αντίστοιχου προγράμματος AMS. Συγκεκριμένα, όταν ο θεράπων εισερχόταν στον ηλεκτρονικό ατομικό ιατρικό φάκελο του ασθενούς λάμβανε μια ειδοποίηση εφόσον τα επίπεδα της PCT ήταν χαμηλότερα των 0,25 ng/mL, είχε ανιχνευτεί ιός στο FilmArray αναπνευστικών εκκρίσεων και ο ασθενής λάμβανε αντιμικροβιακή αγωγή, η οποία εξακολουθούσε να εμφανίζεται όσο διάστημα ο θεράπων δε λάμβανε συγκεκριμένη δράση. Η πρακτική αυτή σε σχέση με την ιστορική κοόρτη, μείωσε τη διάρκεια αγωγής από τις 8 στις 5,8 ημέρες ($p<0,001$) και τη συχνότητα όσων έλαβαν εξιτήριο υπό αντιμικροβιακά από 47,8% σε 20,0% ($p<0,001$), ενώ η επίπτωση της κλωστηριδικής κολίτιδας είχε τάση μείωσης από 1,9% σε 0,4% όμως μη στατιστικά σημαντική. Στη μελέτη αυτή φάνηκε όχι μόνο η ευεργετική επίδραση της εφαρμοζόμενης στρατηγικής στον περιορισμό της κατανάλωσης αντιμικροβιακών αλλά και η εκπαίδευση και αλλαγή νοοτροπίας που συντελείται στο ιατρικό προσωπικό μέσω τέτοιων προγραμμάτων. Πράγματι, οι ιατροί ακόμη και αν δε διακόψουν αμέσως την περιττή αντιμικροβιακή αγωγή,

εξακολουθούν να σκέπτονται και να επεξεργάζονται το μήνυμα-προειδοποίηση που έλαβαν, οπότε τελικά διακόπτουν την αγωγή νωρίτερα από ότι θα σκόπευαν αρχικά. Η χρήση αλγορίθμων PCT στοχεύει σε αυτό ακριβώς, στη μεταβολή της συμπεριφοράς του ιατρικού κόσμου και τη στροφή προς βραχύτερα αντιμικροβιακά σχήματα όχι μόνο κατά το διάστημα που εφαρμόζεται μια μελέτη αλλά και στη μελλοντική καθημερινή πρακτική.

4.7. PCT ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ

Ενώ οι υπάρχουσες κλινικές ενδείξεις συνηγορούν υπέρ της υιοθέτησης της χρήσης της προκαλσιτονίνης σε ευρεία κλίμακα, μια σημαντική αρνητική παράμετρος εξακολουθεί να παραμένει το κόστος. Μια μέτρηση προκαλσιτονίνης κοστίζει ως και 25€ ή 25\$, τιμή που υπερβαίνει κατά πολύ αυτή της CRP, γεγονός που αποτελεί βασικό επιχείρημα της μη ένταξής της στην καθημερινή πρακτική πολλών νοσηλευτικών ιδρυμάτων. Το γεγονός μάλιστα ότι μια μέτρηση δεν είναι αρκετή, αλλά χρειάζονται διαδοχικές μετρήσεις του βιοδείκτη για τον καθορισμό της καταλληλότητας της αντιμικροβιακής αγωγής αυξάνοντας εκθετικά το κόστος, γεννά το ερώτημα κατά πόσο μια τέτοια στρατηγική είναι αποδοτική για το εκάστοτε σύστημα υγείας. Σε αυτό το ερώτημα έρχονται να απαντήσουν μερικές μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που έχουν αρχίσει δειλά να δημοσιεύονται λίαν προσφάτως.

Μια πρώτη προσέγγιση κόστους-αποτελεσματικότητας η οποία δημοσιεύτηκε το 2015 και αφορούσε σε δεδομένα μιας μετα-ανάλυσης από την Ευρώπη που όμως προσαρμόστηκε σε ένα οικονομικό μοντέλο για τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, έκανε λόγο για εξοικονόμηση 1,6 δις δολαρίων ετησίως στο συνολικό πληθυσμό με την ευρεία εφαρμογή της προκαλσιτονίνης.^{218,219} Μεταγενέστερες μελέτες που βασίστηκαν είτε σε βιβλιογραφικά είτε σε πραγματικά δεδομένα για την Αμερική ανέδειξαν τη χρήση της PCT ως οικονομικά αποδοτική, καθώς προέκυψε πέραν της βράχυνσης της αντιμικροβιακής αγωγής, μείωση της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής και των κλωστηριδιακών λοιμώξεων που συνεπαγόταν οικονομικό όφελος που ανερχόταν ακόμη και σε 11.311\$ ανά ασθενή με την εφαρμογή μιας PCT-κατευθυνόμενης θεραπείας στη σήψη.^{220,221} Η μεγαλύτερη επίδραση στο θεωρητικό οικονομικό μοντέλο φάνηκε να ασκείται από τη διάρκεια νοσηλείας και περαιτέρω από τη διάρκεια παραμονής σε ΜΕΘ και εφαρμογής μηχανικού αερισμού. Το οικονομικό όφελος με άλλα λόγια με τη χρήση της PCT προέκυψε καθώς ο βιοδείκτης συντέλεσε σε βραχύτερη νοσοκομειακή νοσηλεία των ασθενών με σήψη.

Όμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από οικονομικές αναλύσεις βιβλιογραφικών δεδομένων από την Ευρώπη και συγκεκριμένα από την Ολλανδία, τη Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σήψη ή έξαρση ΧΑΠ. Και σε αυτή την περίπτωση η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT έδειξε ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας με εξοικονόμηση έως και 2.473 € ανά

ασθενή.^{222,223} Η μεγαλύτερη επίδραση στο κόστος ασκήθηκε και πάλι από τη μειωμένη παραμονή στο νοσοκομείο είτε σε κοινή πτέρυγα είτε σε ΜΕΘ. Η μοναδική οικονομική μελέτη ωστόσο στην Ευρώπη που στηρίχθηκε σε πραγματικά δεδομένα προερχόμενα από την ολλανδική μελέτη SAPS κατέληξε σε αντικρουόμενα συμπεράσματα.²²⁴ Ενώ η οικονομική επίδραση της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας είναι αμελητέα, η μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας πιθανά να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση του κόστους μακροπρόθεσμα καθώς αυξάνεται το κόστος για το μεγαλύτερο αριθμό των ασθενών που επιβίωσαν από τη σήψη (αυξημένο quality-adjusted life year [QALY]). Στην τρέχουσα μελέτη υπολογίστηκε μάλιστα ένα πρόσθετο κόστος με τη χρήση της PCT της τάξης €57,402/QALY που κατακτήθηκε.²²⁴ Επειδή τα μακροπρόθεσμα δεδομένα που σχετίζονται με το κόστος ή το όφελος της στρατηγικής της PCT είναι λιγοστά και τα δεδομένα στο σύνολό τους αφορούν περισσότερο σε βιβλιογραφικές εκτιμήσεις παρά σε πραγματικά δεδομένα, είναι αναγκαία η περαιτέρω έρευνα για το κατά πόσον η χρήση της PCT είναι αποτελεσματική στον τομέα των οικονομικών της υγείας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Αμερικανικό καθώς και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων έχουν αναγνωρίσει την αντιμικροβιακή αντοχή ως μια πολύ επικίνδυνη απειλή της δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο.²²⁵ Η αντιμικροβιακή αντοχή έχει ως επακόλουθο σημαντικό βαθμού νοσηρότητα και θνητότητα, παράταση της νοσηλείας στο νοσοκομείο και αυξημένο κόστος για το σύστημα υγείας κυρίως λόγω λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (multidrug-resistant organisms, MDRO) και *Clostridioides difficile*.^{226,227} Η ενσωμάτωση της συνετής χρήσης αντιμικροβιακών σε προγράμματα λοιμωξιολογικής επιτήρησης της κατανάλωσης και ορθής χρήσης αντιμικροβιακών είναι ζωτικής σημασίας για τον περιορισμό του προβλήματος της αντοχής. Ένας βιοδείκτης ικανός να αναδείξει τον κίνδυνο του ασθενούς να πάσχει από βακτηριακή λοίμωξη, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμος στην καθοδήγηση των κλινικών αποφάσεων και στην προαγωγή της λελογισμένης χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων. Υπό αυτό το πρίσμα, η προκαλσιτονίνη (PCT), ένας δείκτης της απόκρισης του ξενιστή σε μια λοίμωξη, έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας ως ένα πιθανό πρόσθετο εργαλείο στη φαρέτρα της κρίσης του κλινικού ιατρού.²⁰⁰

Η κατευθυνόμενη από την PCT διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής έχει φανεί, σε πληθώρα κλινικών μελετών, ικανή να μειώσει την έκθεση σε αντιμικροβιακά και το συνεπακόλουθο κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού.^{41,144,145,147,152,173,178,200} Πρόσθετα δεδομένα από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών επιβεβαιώνουν ένα καθαρό πλεονέκτημα επιβίωσης με τη στρατηγική της PCT-κατευθυνόμενης διακοπής των αντιμικροβιακών.^{187,191,228} Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αυτού του πλεονεκτήματος, ωστόσο, δεν έχουν ως σήμερα διευκρινιστεί.

Η μακροχρόνια λήψη αντιμικροβιακών προκαλεί εκτεταμένη καταστροφή της εντερικής χλωρίδας αυξάνοντας τον κίνδυνο λοιμώξεων από *C. difficile* και MDRO, ειδικά σε βαρέως πάσχοντες, προδιαθέτοντας κατ' αυτό τον τρόπο για δυσμενή έκβαση.^{229,230} Η κλινική δοκιμή PROGRESS (procalcitonin-guided antimicrobial therapy to reduce long-term sequelae of infections) διενεργήθηκε για να διερευνηθεί εάν η έγκαιρη διακοπή της αντιμικροβιακής θεραπείας που κατευθύνεται από την PCT δύναται να μειώσει την επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με χρονίζουσες λοιμώξεις επιπλοκές στους ασθενείς με σήψη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η κλινική δοκιμή

Η κλινική δοκιμή PROGRESS ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη μελέτη που διενεργήθηκε σε 7 Κλινικές Εσωτερικής Παθολογίας στην Ελλάδα. Οι κλινικές αυτές ήταν οι εξής: α) η Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ», β) η Β΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», γ) η Α΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο», δ) η Β΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο», ε) η Β΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Σισμανόγλειο», στ) η Β΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιώς «Τζάνειο» και ζ) η Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία». Το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής καθώς και οι μεταγενέστερες τροποποιήσεις αυτού, εγκρίθηκαν από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (52084/28-8-2017) και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (52083/2-8-2017) καθώς και από τα Επιστημονικά Συμβούλια των συμμετεχόντων νοσοκομείων (αριθμός EudraCT: 2017-002011-33, αριθμός καταγραφής στη βάση ClinicalTrials.gov: NCT03333304). Κεντρικό Εργαστήριο για την κλινική δοκιμή ήταν το Εργαστήριο Ανοσολογίας Λοιμώξεων της Δ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ». Οι ερευνητές δε γνώριζαν τα αποτελέσματα κάθε ομάδας της μελέτης ως τον Αύγουστο 2019 οπότε και «κλειδώθηκε» η καταγραφή των δεδομένων.

Οι ασθενείς

Στην κλινική δοκιμή εντάχθηκαν ασθενείς με σήψη που έπασχαν από λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (πνευμονία της κοινότητας, πνευμονία σχετιζόμενη με δομές υγείας, νοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό), οξεία πυελονεφρίτιδα ή πρωτοπαθή βακτηριαιμία και ήταν ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών. Η σήψη ορίστηκε βάση των ορισμών κατά Σήψη-3, δηλαδή επρόκειτο για τιμή της βαθμολογίας sequential organ failure assessment (SOFA) κατά ≥ 2 βαθμούς εφόσον επρόκειτο για ασθενείς στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ή για αύξηση ≥ 2 βαθμούς της βαθμολογίας SOFA από την αρχική (κατά την εισαγωγή) βαθμολογία εφόσον επρόκειτο για νοσηλεύομενους ασθενείς.¹ Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τη μελέτη ήταν όσοι αρνήθηκαν να

παρέχουν έγγραφη συγκατάθεση, όσοι έχρηζαν παρατεταμένης αντιμικροβιακής αγωγής (π.χ. ενδοκαρδίτιδα, λοίμωξη εμφυτευμένων συσκευών και μηχανημάτων, εγκεφαλικό/ηπατικό απόστημα, οστεομυελίτιδα, μηνιγγίτιδα), οι πάσχοντες από σοβαρές λοιμώξεις που οφείλονταν σε ιούς ή παράσιτα (π.χ. Δάγγειος πυρετός, τοξοπλάσμωση, ελονοσία) ή στο *Mycobacterium tuberculosis*, οι πάσχοντες από κυστική ίνωση, οι έγκυες και θηλάζουσες καθώς και οι σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς όπως ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και αριθμό CD4 κυττάρων χαμηλότερο από 200 κύτταρα/mm³, ουδετεροπενικοί ασθενείς με λιγότερα από 500 ουδετερόφιλα/mm³ και ασθενείς κατόπιν μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου ή μυελού των οστών. Όλοι οι ασθενείς ή οι νόμιμοι εκπρόσωποί τους παρείχαν έγγραφη συγκατάθεση πριν την ένταξή τους στην κλινική δοκιμή.

Ορισμός των λοιμώξεων για την ένταξη στην κλινική δοκιμή

Βακτηραιμία

Παρουσία μίας τουλάχιστον θετικής καλλιέργειας αίματος, ο απομονωθείς μικροοργανισμός της οποίας να μην αποτελεί δερματικό αποικισμό (π.χ. κοαγκουλάση-αρνητικά είδη *Staphylococcus*).

Οξεία πυελονεφρίτιδα

Παρουσία ≥ 10 πυοσφαιρίων κατ' οπτικό πεδίο σε ίζημα ούρων με ανιχνεύσιμη λευκοκυτταρική εστεράση και παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των κατωτέρω:

- εμπύρετο (θερμοκρασία τυμπάνου ή στόματος $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ή ορθού $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$)
- δυσουρικά συμπτώματα, συχνουρία ή επιτακτική ούρηση
- άλγος πλάγιας οσφυϊκής χώρας ή/και θετικό σημείο Giordano
- συνηγορητικά υπερηχογραφικά ευρήματα.^{231,232}

Πνευμονία της κοινότητας

Νέο ή εξελισσόμενο διήθημα σε ακτινογραφία θώρακος με παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των κατωτέρω:

- έναρξη ή επιδείνωση βήχα
- δύσπνοια
- ακροαστικά ευρήματα συμβατά με πνευμονική πύκνωση

ΚΑΙ παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των κατωτέρω:

- PCT $\geq 0,25$ $\mu\text{g/l}$
- υποξαιμία $\text{pO}_2 \leq 60\text{mm Hg}$ ή κορεσμός οξυγόνου $\leq 90\%$ σε ατμοσφαιρικό αέρα
- συχνότητα αναπνοών ≥ 20 ανά λεπτό.²³³

Πνευμονία σχετιζόμενη με δομές υγείας

Νέο ή εξελισσόμενο διήθημα σε ακτινογραφία θώρακος σε ασθενή που υποβάλλεται σε χρόνια αιμοκάθαρση ή διαμένει σε οίκο ευγηρίας-ίδρυμα μακροχρόνιας φροντίδας ή νοσηλεύτηκε σε νοσοκομείο τους τελευταίους 3 μήνες, με παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των κατωτέρω:

- έναρξη ή επιδείνωση βήχα
- δύσπνοια
- ακροαστικά ευρήματα συμβατά με πνευμονική πύκνωση

ΚΑΙ παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των κατωτέρω:

- PCT $\geq 0,25$ $\mu\text{g/l}$
- υποξαιμία $\text{pO}_2 \leq 60\text{mm Hg}$ ή κορεσμός οξυγόνου $\leq 90\%$ σε ατμοσφαιρικό αέρα
- συχνότητα αναπνοών ≥ 20 ανά λεπτό.²³³

Νοσοκομειακή πνευμονία

Νέο ή εξελισσόμενο διήθημα σε ακτινογραφία θώρακος με έναρξη >48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των κατωτέρω:

- έναρξη ή επιδείνωση βήχα ή δύσπνοιας
- πυώδεις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις
- ακροαστικά ευρήματα συμβατά με πνευμονική πύκνωση
- ΚΑΙ παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των κατωτέρω:
- PCT ≥ 0.25 $\mu\text{g/l}$
- υποξαιμία $\text{pO}_2 \leq 60\text{mm Hg}$ ή κορεσμός οξυγόνου $\leq 90\%$ σε ατμοσφαιρικό αέρα
- συχνότητα αναπνοών ≥ 20 ανά λεπτό.²³³

Πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό

Νέο ή εξελισσόμενο διήθημα σε ακτινογραφία θώρακος με έναρξη >48 ώρες από την έναρξη μηχανικού αερισμού, παρουσία πυωδών τραχειοβρογχικών εκκρίσεων και ακροαστικά ευρήματα συνηγορητικά πνευμονικής πύκνωσης

ΚΑΙ παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των κατωτέρω:

- PCT ≥ 0.25 $\mu\text{g/l}$;
- clinical pulmonary infection score (CPIS) ≥ 6 . Το CPIS είναι μια κλινική βαθμολογία που βασίζεται στη θερμοκρασία σώματος, τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, την ποσότητα και ποιότητα των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων, την αρτηριακή οξυγόνωση, τα ακτινολογικά ευρήματα σε ακτινογραφία θώρακος, τα αποτελέσματα της χρώσης κατά gram και τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών δειγμάτων τραχειοβρογχικών εκκρίσεων για να προβλέψει την πιθανότητα ύπαρξης πνευμονίας σχετιζόμενης με μηχανικό αερισμό. Κάθε παράμετρος λαμβάνει βαθμολογία από 0 ως 2.^{234,235}

Τυχαιοποίηση

Εντός των πρώτων 24 ωρών από την έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, την καθιερωμένη αγωγή και την αγωγή που κατευθύνεται από την PCT. Η τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε με αναλογία 1:1 με ξεχωριστή λίστα ανά κέντρο μελέτης. Η λίστα τυχαιοποίησης δημιουργήθηκε από ειδικό βιοστατιστικό και διατηρήθηκε σε σφραγισμένο φάκελο, ο οποίος και διανεμήθηκε στους ερευνητές για την κατανομή των ασθενών σε κάθε ομάδα κατά τη φάση της τυχαιοποίησης. Ερευνητές και ασθενείς γνώριζαν την ομάδα αγωγής στην οποία είχαν κατανεμηθεί.

Παρεμβάσεις της κλινικής δοκιμής

Οι θεράποντες ιατροί επέλεξαν τα αντιμικροβιακά που χορήγησαν βάση Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών. Η προκαλσιτονίνη μετρήθηκε με τη μέθοδο VIDAS® με κατώτερο όριο ανίχνευσης 0,05 $\mu\text{g/l}$ (bioMérieux, Marcy l' Etoile, France) και τα αποτελέσματα των μετρήσεων κοινοποιήθηκαν απευθείας στους ερευνητές όσον αφορούσε στους ασθενείς της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT. Το κριτήριο διακοπής που εφαρμόστηκε την πέμπτη ημέρα θεραπείας ήταν η μείωση της PCT ορού σε επίπεδα χαμηλότερα από το 80% της αρχικής τιμής ή οποιαδήποτε τιμή PCT ορού χαμηλότερη των 0,5 $\mu\text{g/l}$. Εφόσον τα επίπεδα PCT την πέμπτη ημέρα δεν πληρούσαν το κριτήριο διακοπής, η αιμοληψία επαναλαμβανόταν καθημερινά έως την επίτευξή του. Για τους ασθενείς που κατανεμήθηκαν στην καθιερωμένη αγωγή, οι ερευνητές δεν ενημερώνονταν για την κινητική της PCT και η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής καθορίστηκε βάση των ισχυουσών κατευθυντήριων

γραμμών για τη διαχείριση της σήψης. Στους ερευνητές επιτράπηκαν οι εξαιρέσεις εφαρμογής του αλγορίθμου διακοπής για κλινικά ασταθείς ασθενείς (π.χ. εμπύρετους ή/και σε θεραπεία με ινότερρα).

Δείγματα κοπράνων βάρους 0,5 g συλλέχθηκαν στην αρχή καθώς και κατά την παρακολούθηση τις ημέρες 7, 28 και 180 και ελέγχθηκαν για την ύπαρξη αποικισμού από *C. difficile* και MDRO. Συγκεκριμένα, τα δείγματα κοπράνων μεταφέρθηκαν εντός ώρας στο Κεντρικό Εργαστήριο όπου μέρος του δείγματος ελέγχθηκε για το αντιγόνο γλουταμινικής αφυδρογονάσης (GDH) και τις τοξίνες A και B του *C. difficile* με γρήγορη μέθοδο ανίχνευσης (VIDAS B.R.A.H.M.S *C. difficile*, bioMérieux, Marcy l' Etoile, France). Άλλο μέρος του δείγματος καλλιεργήθηκε σε τρία διαφορετικά τρυβλία με άγαρ McConkey εμποτισμένα το καθένα με 16mg/l κεφοταξίμης, 8 mg/l ιμιπενέμης και 250 mg/l αμικασίνης αντίστοιχα. Η ανάπτυξη αποικιών του ίδιου στελέχους σε τουλάχιστον δύο από αυτά τα τρυβλία ορίστηκε ως δείκτης αποικισμού από MDRO.

Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η φύση των MDRO απομονωθέντων παθογόνων από τα ανωτέρω τρυβλία, κάθε μικροβιακό στέλεχος ταυτοποιήθηκε με Analytical Profile Index (API, bioMérieux, Marcy l' Etoile, France) και ελέγχθηκαν οι ευαισθησίες του με Etest (bioMérieux, Marcy l' Etoile, France). Οι gram-αρνητικοί απομονωθέντες μικροοργανισμοί ελέγχθηκαν για την ευαισθησία στα εξής αντιμικροβιακά: αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, κεφοξιτίνη, κεφτριαξόνη, κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, ιμιπενέμη, μεροπενέμη, αζτρεονάμη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, αμικασίνη, γενταμικίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, τιγκεκυκλίνη, φωσφομυκίνη, κολιστίνη. Η ευαισθησία στην κολιστίνη ελέγχθηκε βάση των προδιαγραφών CLSI με μέθοδο μικροαραιώσεων σε ζωμό με x2 αραιώσεις από 0,06–64mg/l σε ζωμό Mueller-Hinton (BDBBLTM Mueller Hinton II Broth Cation-Adjusted; Becton Dickinson).²³⁶ Οι gram-θετικοί απομονωθέντες μικροοργανισμοί ελέγχθηκαν για την ευαισθησία στα εξής αντιμικροβιακά: αμπικιλίνη, βανκομυκίνη, τείκοπλανίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, κινουπριιστίνη/δαλφοπριιστίνη, τιγκεκυκλίνη, σιπροφλοξασίνη, αμικασίνη, γενταμικίνη, στρεπτομυκίνη. Τα αποτελέσματα ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά ερμηνεύτηκαν βάση των συστάσεων της European Committee on Antimicrobial Susceptibility (EUCAST 2019, έκδοση 9.0).²³⁷

Καταληκτικά Σημεία

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της κλινικής δοκιμής ήταν η μεταβολή της επίπτωσης των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με χρονίζουσες λοιμώδεις επιπλοκές στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με την αγωγή που κατευθύνεται από την PCT, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν την καθιερωμένη αγωγή, έως την ημέρα 180. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο της επίπτωσης οποιουδήποτε από τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα: νέα λοίμωξη από *C. difficile*, νέα λοίμωξη από MDRO και θάνατος σχετιζόμενος είτε με αρχική λοίμωξη από MDRO είτε από *C. difficile*.

Ως λοίμωξη από *Clostridioides* (πριν *Clostridium*) *difficile* ορίστηκε η παρουσία οποιουδήποτε εκ των: α) τρεις ή περισσότερες μη σχηματισμένες κενώσεις ανά ημέρα, β) τοξικό megacolon, γ) ενδοσκοπικά ευρήματα ψευδομεμβρανών παρουσία συνοδού θετικής ανοσοενζυμικής μεθόδου για το αντιγόνο γλουταμικής δεϋδρογενάσης (GDH) και τις τοξίνες A και B του *C. difficile* στα κόπρανα.²³⁸⁻²⁴⁰ Ως λοίμωξη από MDRO ορίστηκε κάθε λοίμωξη που απαίτησε ιατρική φροντίδα με αίτιο μικροβιολογικά τεκμηριωμένο πολυανθεκτικό μικροοργανισμό. MDRO παθογόνα θεωρήθηκαν ο *Staphylococcus aureus* ανθεκτικός στη μεθικιλίνη, είδη *Enterococcus* με αντοχή στη βανκομυκίνη και gram-αρνητικά βακτήρια ανθεκτικά σε τουλάχιστον τρεις εκ των κάτωθι αντιμικροβιακών κατηγοριών: αναστολείς β-λακταμασών, αντιψευδομοναδικές κεφαλοσπορίνες/πενικιλίνες, καρβαπενέμες, φλουροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες και πολυμυξίνες.^{241,242} Για ασθενείς με περισσότερες της μιας ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με λοιμώδη επιπλοκή, η πρώτη που εμφανίστηκε καταμετρήθηκε για την ανάλυση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου.

Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το χρόνο ως την εμφάνιση ανεπιθύμητου συμβάντος σχετιζόμενου με λοιμώδεις επιπλοκές, την κατανάλωση αντιμικροβιακών, τη θνητότητα των 28 και 180 ημερών και το κόστος νοσηλείας. Περιλάμβαναν επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου συναρτήσει του ρυθμού αποικισμού των κοπράνων από *C. difficile* ή MDRO. Το κόστος νοσηλείας υπολογίστηκε από την πρόσθεση του επιμέρους κόστους διαμονής στο νοσοκομείο, των φαρμάκων, εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων και παρεμβάσεων.

Οι κλινικές πληροφορίες συλλέχθηκαν κατόπιν ανασκόπησης όλων των ιατρικών και νοσηλευτικών δεδομένων από ομάδα ιατρών τυφλοποιημένων ως προς

την αγωγή που κατανεμήθηκαν να λάβουν οι ασθενείς στο πλαίσιο της κλινικής δοκιμής. Οι ασθενείς που εξήλθαν του νοσοκομείου παρακολουθήθηκαν με μηνιαίες τηλεφωνικές επισκέψεις ως την ημέρα 180 και εάν προέκυπτε οποιαδήποτε αλλαγή στην υγεία τους, εξετάζονταν κλινικά σε εξωτερική βάση.

Όλοι οι ασθενείς ελέγχονταν καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβάντων (ΑΕ) και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβάντων (ΣΑΕ). Ως ΑΕ ορίστηκε οποιοδήποτε μη επιθυμητό και μη αποσκοπούμενο ιατρικό συμβάν σε έναν ασθενή που έλαβε μια παρέμβαση και το οποίο δεν είχε απαραίτητα αιτιώδη συνάφεια με αυτή την παρέμβαση. ΑΕ μπορεί να ήταν ένα σημείο, ένα σύμπτωμα ή ένα μη φυσιολογικό εργαστηριακό εύρημα.

ΑΕ που πληρούσαν οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια ορίστηκε ως ΣΑΕ:

- Απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Ο ασθενής κινδύνεψε να καταλήξει κατά τη στιγμή του ανεπιθύμητου συμβάματος. Δεν αναφέρεται στον υποθετικό κίνδυνο θανάτου εάν επρόκειτο για πιο σοβαρό ΑΕ ή εάν εξελισσόταν.
- Νοσηλεία στο νοσοκομείο ή παράταση της υφιστάμενης νοσηλείας.
- Επίμονη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα. Δεν περιλαμβάνεται η παροδική διακοπή των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- Συγγενής ανωμαλία/γενετικές ανωμαλίες Οποιοσδήποτε δομικές ανωμαλίες στους απογόνους του ατόμου που συμβαίνουν ενδομήτρια μετά την παρέμβαση.
- Σοβαρά ιατρικά συμβάντα που δεν μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο, να απειλήσουν τη ζωή ή να απαιτήσουν νοσηλεία σε νοσοκομείο, όταν, με βάση την κατάλληλη ιατρική κρίση, μπορεί να έθεσαν σε κίνδυνο τον ασθενή και να απαιτήσαν ιατρική ή χειρουργική αντιμετώπιση προκειμένου να αποτραπεί ένα από τα παραπάνω αποτελέσματα, δηλαδή θάνατος, απειλή της ζωής, νοσηλεία σε νοσοκομείο ή παράταση της υφιστάμενης νοσηλείας, μόνιμη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα ή συγγενής ανωμαλία.
- Αυτόματες και εκλεκτικές αποβολές.

Η σοβαρότητα των ΑΕ ταξινομήθηκε ως εξής:

- Ήπια: παροδικά ΑΕ και καλά ανεκτά από τον ασθενή.
- Μέτρια: ΑΕ που προκαλούν δυσφορία και επηρεάζουν τις συνήθειες δραστηριότητες του ασθενούς.
- Σοβαρά: ΑΕ που επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τις συνήθειες δραστηριότητες του ασθενούς και μπορεί να προκαλέσουν αναπηρία ή να απειλήσουν τη ζωή του.

Η συσχέτιση των ΑΕ με την παρέμβαση αξιολογήθηκε ως εξής:

- Ενδεχομένως σχετιζόμενο: Το ΑΕ είχε ισχυρή χρονική σχέση με την παρέμβαση ή υποτροπίασε και οποιαδήποτε άλλη αιτιολογία ήταν απίθανη ή σαφώς λιγότερο πιθανή.
- Πιθανώς σχετιζόμενο: Το ΑΕ είχε ισχυρή χρονική σχέση με την παρέμβαση αλλά άλλη αιτιολογία ήταν πιθανή ή λιγότερο πιθανή.
- Πιθανώς μη σχετιζόμενο: Το ΑΕ είχε μικρή ή καθόλου χρονική σχέση με την παρέμβαση και/ή υπήρχε πιο πιθανή εναλλακτική αιτιολογία.
- Μη Σχετιζόμενο: Το ΑΕ οφειλόταν σε υποκείμενη ή συνακόλουθη ασθένεια ή σε άλλο φαρμακευτικό προϊόν και δεν σχετιζόταν με την παρέμβαση (καμία χρονική σχέση και πολύ πιο πιθανή εναλλακτική αιτιολογία).

Στατιστική Ανάλυση

Ο υπολογισμός του δείγματος υπολογίστηκε με την παραδοχή ότι η μεταβολή της επίπτωσης των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές θα μειωνόταν από 30% στους ασθενείς που έλαβαν την καθιερωμένη αγωγή, σε 15% σε αυτούς που έλαβαν PCT-κατευθυνόμενη αγωγή. Για να επιτευχθεί αυτή η διαφορά με ισχύ 80% σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% θα έπρεπε να ενταχθούν 133 ασθενείς ανά σκέλος θεραπείας. Τα δεδομένα αναλύθηκαν για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. Οι συγκρίσεις έγιναν με την ακριβή δοκιμασία του Fisher και την πολυμετάβλητη ανάλυση κατά Cox με βαθμιδωτή ένταξη των μεταβλητών. Διενεργήθηκαν επίσης τρεις αναλύσεις ευαισθησίας ώστε να εξεταστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων υπό την επίδραση του πρώιμου θανάτου (πριν την πέμπτη ημέρα έναρξης της παρέμβασης), της συμμόρφωσης στον αλγόριθμο διακοπής και της ακραίας διάρκειας αντιμικροβιακής αγωγής. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό IBM SPSS Statistics έκδοση 25.0. Όλες οι τιμές p ήταν δύο κατευθύνσεων και οποιαδήποτε τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

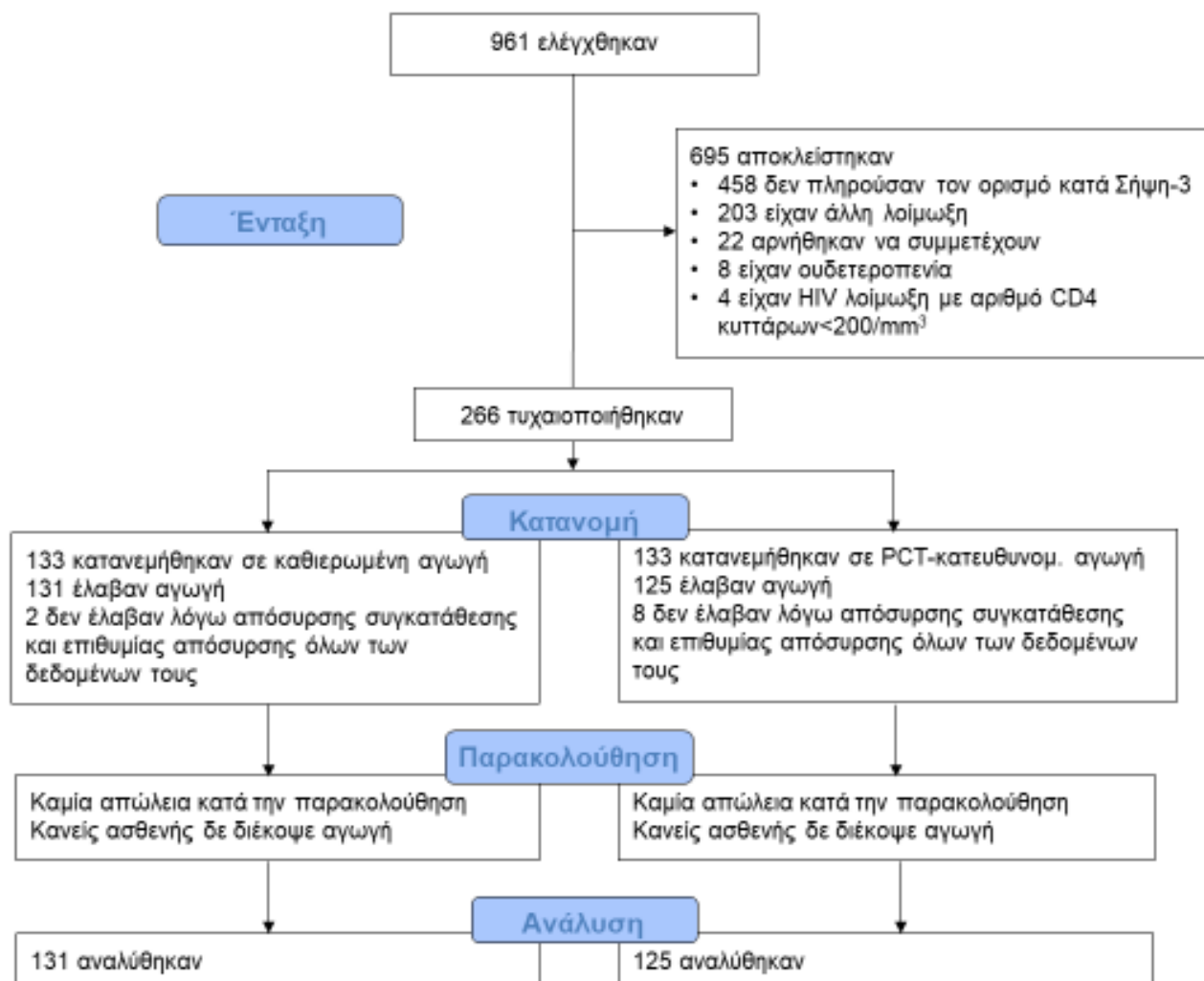
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενείς

Από το Νοέμβριο 2017 ως τον Ιανουάριο 2019, 266 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν. Δέκα ασθενείς απέσυραν συγκατάθεση πριν την πέμπτη ημέρα και το δικαίωμα επεξεργασίας των στοιχείων τους, οπότε ο πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας απαρτίστηκε από 256 ασθενείς. Κανείς δε χάθηκε κατά την παρακολούθηση (Εικόνα 1). Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών δε διέφεραν μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας (Πίνακας 1) όπως και τα επίπεδα ορού C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και PCT κατά την πέμπτη ημέρα έναρξης της παρέμβασης (Πίνακας 2). Συνολικά 109 ασθενείς που ανήκαν στο σκέλος της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT εκπλήρωσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια διακοπής της αντιμικροβιακής αγωγής, συγκεκριμένα 89 ασθενείς την ημέρα 5 και ακόμη 20 ασθενείς τις επόμενες ημέρες. Ωστόσο, η αγωγή διακόπηκε σε 96 ασθενείς (76,8%) καθώς οι 13 (10,4%) θεωρήθηκαν κλινικά ασταθείς. Παθογόνα βακτήρια απομονώθηκαν κατά την έναρξη μεταξύ 105 ασθενών, 56 εκ των οποίων στο σκέλος της καθιερωμένης αγωγής και 49 στο σκέλος της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT. Το 98,2% και 98,0% αντίστοιχα αντιμετωπίστηκαν με τουλάχιστον ένα αντιμικροβιακό δραστικό έναντι του απομονωθέντος παθογόνου.

Εικόνα 1. Επιλογή, Τυχαιοποίηση και Παρακολούθηση.

Συντομογραφίες: HIV ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, PCT προκαλιτονίνη.



Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της κλινικής δοκιμής.

	Καθιερωμένη αγωγή (N=131)	PCT-κατευθυνόμενη αγωγή (N=125)	p
Μέση ηλικία (SD) — έτη	78,0 (13,1)	79,6 (9,8)	0,28
Άρρεν φύλο — ν (%)	62 (45,8)	52 (40,8)	0,38
Δείκτης συννοσηροτήτων του Charlson — μέση (SD)	6,0 (2,4)	5,6 (1,9)	0,13
Σηπτική καταπληξία — ν (%)	9 (6,9)	9 (7,2)	>0,99
Μέση βαθμολογία APACHE II (SD)	13,3 (4,7)	13,0 (4,6)	0,68
Μέση βαθμολογία SOFA (SD)	4,1 (2,2)	4,1 (2,1)	0,97
Διάμεση προκαλσιτονίνη (IQR) — μg/l	0,53 (4,88)	0,86 (5,77)	0,50
Επίτευξη κριτηρίων διακοπής την 5 ^η ημέρα — ν (%)			
≥ 80% μείωση της αρχικής τιμής PCT	32 (28,3)	35 (29,9)	0,89
PCT ορού < 0,5 μg/l	74 (56,5)	71 (56,8)	>0,99
Συνδυασμός των κριτηρίων	92 (80,7)	89 (76,1)	0,43
Επίτευξη κριτηρίων διακοπής μετά την 5 ^η ημέρα — ν (%)	Δ/Ε	20 (16,0)	Δ/Ε
Μη συμμόρφωση στον αλγόριθμο διακοπής λόγω κλινικής αστάθειας— ν (%)	Δ/Ε	13 (10,4)	Δ/Ε
Συμμόρφωση στον αλγόριθμο διακοπής PCT — ν (%)	Δ/Ε	96 (76,8)	Δ/Ε
Ανάγκη μηχανικού αερισμού, ν (%)	5 (3,8)	4 (3,2)	>0,99
Θετική καλλιέργεια αίματος, ν (%)	23 (17,6)	19 (15,2)	0,62
Είδος λοίμωξης — ν (%)			
Πνευμονία της κοινότητας	57 (43,5)	55 (44,0)	>0,99
Πνευμονία σχετιζόμενη με δομές υγείας	27 (20,6)	16 (12,8)	0,13
Οξεία πυελονεφρίτιδα	44 (33,6)	51 (40,8)	0,25
Πρωτοπαθής βακτηριαιμία	1 (0,8)	2 (1,6)	0,62
Νοσοκομειακή πνευμονία	2 (1,5)	1 (0,8)	>0,99
Μικροβιολογική τεκμηρίωση — ν (%)			
<i>Escherichia coli</i>	22 (16,7)	24 (19,2)	0,63
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (5,3)	5 (4,0)	0,77
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (1,5)	1 (0,8)	>0,99
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (6,1)	4 (3,2)	0,38
<i>Haemophilus influenzae</i>	8 (6,7)	6 (5,0)	0,79
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (2,3)	3 (2,4)	>0,99

Άλλο	6 (4,6)	9 (7,2)	0,43
Πολυανθεκτικό παθογόνο	6 (4,6)	4 (3,2)	0,75
Εκτεταμένα ανθεκτικό παθογόνο	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,99
Πανανθεκτικό παθογόνο	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,99
Εργαστηριακά ευρήματα			
Λευκά αιμοσφαίρια, μέση (SD), κύτταρα/mm ³	13.348 (8.039)	13.003 (8.495)	0,50
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, διάμεση (IQR), mg/l	110,7 (191,5)	99,6 (138,7)	0,59
Γαλακτικά, διάμεση (IQR), mmol/l	1,5 (1,0)	1,5 (1,3)	0,92
Συννοσηρότητες και προδιαθεσικοί παράγοντες— ν (%)			
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	47 (35,9)	35 (28,0)	0,18
Καρδιακή ανεπάρκεια	37 (28,2)	22 (17,6)	0,06
Χρόνια νεφρική νόσος	26 (19,8)	19 (15,2)	0,41
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	18 (13,7)	19 (15,2)	0,86
Κακοήθεια συμπαγών οργάνων	23 (17,6)	19 (15,2)	0,68
Αγγειακή εγκεφαλική νόσος	19 (14,5)	21 (16,8)	0,73
Νευροεκφυλιστικό νόσημα	14 (10,7)	10 (8,0)	0,52
Άνοια	34 (26,0)	36 (28,8)	0,67
Στεφανιαία νόσος	24 (18,3)	22 (17,6)	>0,99
Χρόνια αιμοκάθαρση	3 (2,3)	2 (1,6)	>0,99
Διαμονή σε χώρους μακροχρόνιας φροντίδας	9 (6,9)	11 (8,8)	0,65
Νοσηλεία τους τελευταίους 3 μήνες	30 (22,9)	19 (15,2)	0,15
Λήψη αντιμικροβιακών τους τελευταίους 3 μήνες	40 (30,5)	46 (36,8)	0,29
Εμπειρικά χορηγούμενη αντιμικροβιακή αγωγή βάση κατευθυντήριων γραμμών της ESCMID — ν (%)	112 (85,5)	103 (82,4)	0,61
Ευαισθησία απομονωθέντος παθογόνου στην εμπειρική αγωγή/ν απομονωθέντων παθογόνων — ν (%)	55/56 (98,2)	48/49 (98,0)	>0,99
Εμπειρικά χορηγούμενη αντιμικροβιακή αγωγή, ν (%)			
Αναστολείς β-λακταμασών	22 (16,8)	29 (23,2)	0,21
Κεφουροξίμη	4 (3,1)	7 (5,6)	0,37
Κεφτριαξόνη	44 (33,6)	38 (30,4)	0,60
Κεφεπίμη	4 (3,1)	2 (1,6)	0,68
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	79 (60,3)	67 (53,6)	0,31
Καραβαπενέμη	23 (17,6)	14 (11,2)	0,16

Σιπροφλοξασίνη	14 (10,7)	8 (6,4)	0,27
Λεβοφλοξασίνη/μοξιφλοξασίνη	21 (16,0)	13 (10,4)	0,20
Αμικασίνη	41 (31,3)	39 (31,2)	>0,99
Κολιστίνη	4 (3,1)	2 (1,6)	0,68
Τιγκεκυκλίνη	2 (1,5)	2 (1,6)	>0,99
Βανκομυκίνη/τεϊκοπλανίνη	21 (16,0)	24 (19,2)	0,52
Λινεζολίδη	12 (9,2)	5 (4,0)	0,13
Μακρολίδη	54 (41,2)	48 (38,4)	0,70

Συντομογραφίες: APACHE Acute physiology and chronic health evaluation, Δ/Ε δεν εφαρμόζεται, ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, IQR διατεταρτημοριακό εύρος, PCT προκαλσιτονίνη, SD σταθερή απόκλιση, SOFA sequential organ failure assessment.

Πίνακας 2. Εργαστηριακές Τιμές Πληθυσμού με Πρόθεση Θεραπείας την 5^η ημέρα.

	Καθιερωμένη αγωγή (N=120)	PCT-κατευθυνόμενη αγωγή (N=120)	P
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, διάμεση (IQR), mg/l	59,1 (20,4-88,1)	50,9 (24,1-98,0)	0,83
PCT, διάμεση (IQR), µg/l	0,24 (0,07-1,54)	0,27 (0,09-1,73)	0,69

Συντομογραφίες: IQR διατεταρτημοριακό εύρος, PCT προκαλσιτονίνη.

Πρωτογενές και Δευτερογενή Καταληκτικά Σημεία

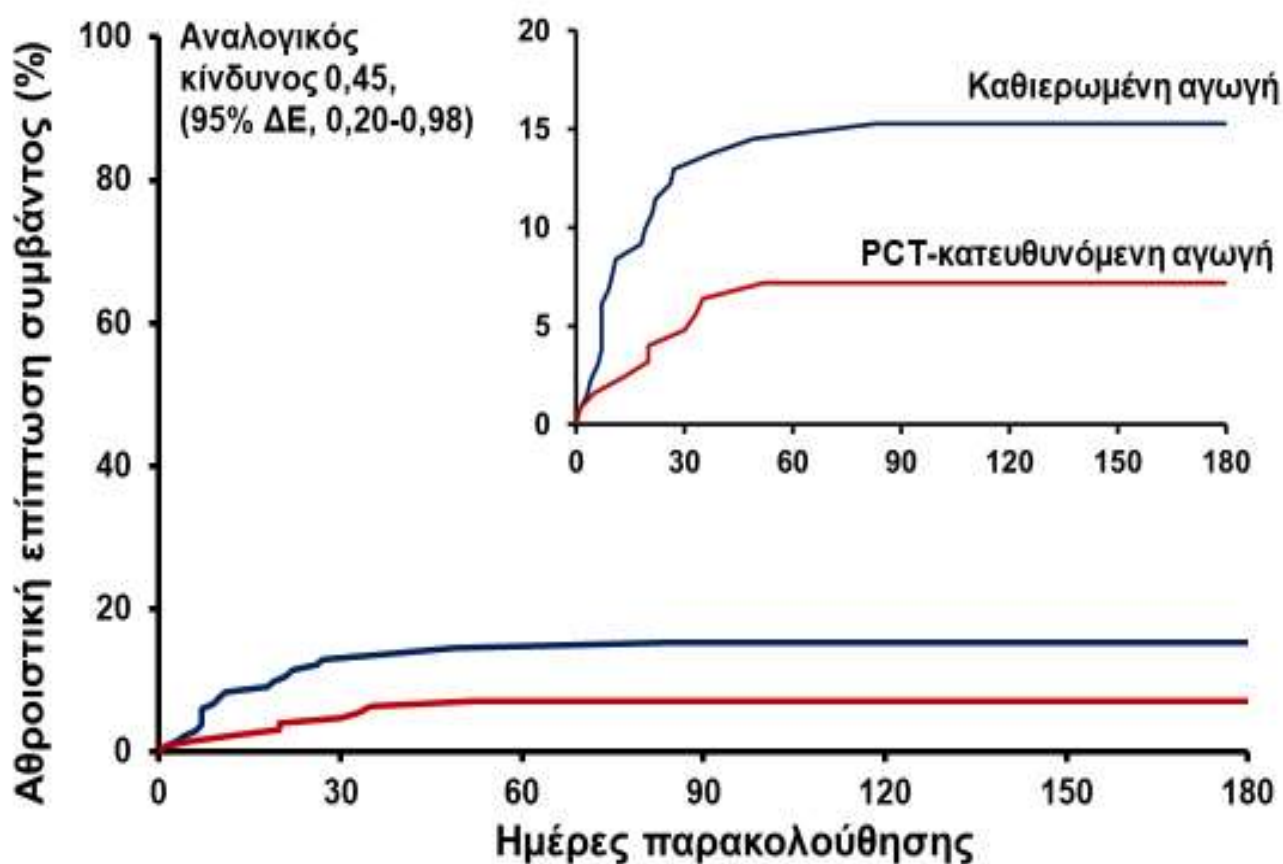
Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (Intention-to-treat, ITT), το πρωτογενές καταληκτικό σημείο των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές ως την ημέρα 180, παρατηρήθηκε σε 9 από τους 125 (7,2%) ασθενείς στην ομάδα αγωγής που κατευθύνεται από την PCT έναντι 20 από τους 131 ασθενείς (15,3%) στην ομάδα καθιερωμένης αγωγής (αναλογικός κίνδυνος 0,45, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης [ΔΕ] 0,20 ως 0,98, $p=0,045$) (Εικόνα 2 και Πίνακας 3). Η πολυμετάβλητη ανάλυση Cox με σταδιακή ένταξη μεταβλητών κατέληξε ότι η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT ήταν ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας για την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με λοιμώδεις επιπλοκές ως την ημέρα 180 (αναλογικός κίνδυνος 0,38, 95% ΔΕ 0,17 ως 0,85, $p=0,02$) (Πίνακας

4). Οι αναλύσεις ευαισθησίας στους ασθενείς που επιβίωσαν τουλάχιστον 5 ημέρες ώστε να λάβουν την παρέμβαση, σε αυτούς που έλαβαν αγωγή με πλήρη συμμόρφωση στον αλγόριθμο διακοπής της προκαλσιτονίνης και σε αυτούς που δεν έλαβαν ακραία διάρκεια αγωγής επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα (Πίνακας 5).

Εικόνα 2 Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο. Καμπύλη Kaplan–Meier για το Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο, δηλαδή τη διαφορά στην επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας ως την ημέρα 180.

Ένθετο με τα ίδια δεδομένα σε μεγεθυμένο άξονα Ψ.

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλσιτονίνη.



Ν. σε κίνδυνο

Καθιερωμένη αγωγή	131	87	81	78	77	76	76
PCT-κατευθυν. ανωνή	125	102	87	85	84	84	83

Πίνακας 3. Πρωτογενές και Δευτερογενή Καταληκτικά Σημεία.

	Καθιερωμένη αγωγή (N=131)	PCT-κατευθυνόμενη αγωγή (N=125)	OR (95% ΔΕ)	p
Ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με λοιμώξεις ως την ημέρα 180 — ν (%)	20 (15,3)	9 (7,2)	0,43 (0,19–0,99)	0,045
Νέες λοιμώξεις από MDRO ως την ημέρα 180 — ν (%)	8 (6,1)	5 (4,0)	0,64 (0,20–2,01)	0,57
Νέες λοιμώξεις από <i>Clostridioides difficile</i> ως την ημέρα 180 — ν (%)	12 (9,2)	6 (4,8)	0,50 (0,18–1,38)	0,22
Θνητότητα σχετιζόμενη με αρχική λοίμωξη από MDRO — ν (%)	5 (3,8)	1 (0,8)	0,20 (0,02-1,76)	0,21
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα — ν (%)	33 (25,2)	17 (13,6)	0,47 (0,25–0,89)	0,03
Θνητότητα 28 ημερών — ν (%)	37 (28,2)	19 (15,2)	0,46 (0,26–0,85)	0,02
Θνητότητα 180 ημερών — ν (%)	50 (38,2)	38 (30,4)	0,71 (0,42–1,19)	0,27
Διάμεση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής (IQR) — ημέρες	10 (8)	5 (2)	Δ/Ε	<0,001
Διάμεσο κόστος νοσηλείας (IQR) — €	1,183,49 (1,292,60)	956,99 (630,88)	Δ/Ε	0,05
Αποικισμός κοπράνων ως την ημέρα 180 — ν (%)				
<i>C. difficile</i>	13 (9,9)	14 (11,2)	1,15 (0,52–2,54)	0,84
MDRO	13 (11,1)	15 (13,3)	1,22 (0,55–2,70)	0,69

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης Δ/Ε δεν εφαρμόζεται, IQR διατεταρτημοριακό εύρος, MDRO πολυανθεκτικός μικροοργανισμός, OR λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, PCT προκαλσιτονίνη.

Πίνακας 4. Η αγωγή που κατευθύνεται από την προκαλσιτονίνη (PCT) ως ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας για την εξέλιξη ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές (ΑΣΛ) ως την ημέρα 180. Παρουσιάζονται τα μονομετάβλητα και πολυμετάβλητα (Cox Forward Conditional) μοντέλα για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (N= 256). Παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές.

Παράμετροι, ν (%)	ΑΣΛ (-) (N=227)	ΑΣΛ (+) (N=29)	Μονομετάβλητη ανάλυση		Πολυμετάβλητη ανάλυση	
			ΑΚ (95% ΔΕ)	ρ	ΑΚ (95% ΔΕ)	ρ
PCT-κατευθυνόμενη αγωγή	116 (51,1)	9 (31,0)	0,45 (0,20-0,98)	0,04	0,38 (0,17-0,85)	0,02
Άνοια	54 (23,8)	16 (55,2)	3,53 (1,70-7,34)	0,001	4,30 (2,02-9,14)	<0,001
Διαμονή σε χώρους μακροχρόνιας φροντίδας	14 (6,2)	6 (20,7)	3,56 (1,45-8,74)	0,006		
Νοσηλεία τους τελευταίους 3 μήνες	39 (17,2)	10 (34,5)	2,47 (1,15-5,31)	0,02		
Βαθμολογία SOFA>4*	74 (32,6)	15 (51,7)	2,09 (1,01-4,34)	0,05		
Θετική καλλιέργεια αίματος	31 (13,7)	11 (37,9)	3,52 (1,66-7,45)	0,001	2,93 (1,34-6,43)	0,007
Σηπτική καταπληξία	13 (5,7)	5 (17,2)	3,17 (1,21-8,32)	0,02		
Καταλληλόλητα εμπειρικά χορηγούμενων αντιμικροβιακών**	86 (37,9)	17 (58,6)	2,25 (1,07-4,70)	0,03		
Χορήγηση κεφεπίμης	3 (1,3)	3 (10,3)	5,58 (1,68-18,51)	0,005		
Χορήγηση πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης	122 (53,7)	24 (82,8)	3,81 (1,45-9,98)	0,007		
Χορήγηση οποιασδήποτε καρβαπενέμης	27 (11,9)	10 (34,5)	3,37 (1,57-7,26)	0,002	2,91 (1,29-6,52)	0,01
Χορήγηση οποιουδήποτε γλυκοπεπτιδίου	35 (15,4)	10 (34,5)	2,66 (1,24-5,72)	0,012		
Χορήγηση φλουκοναζόλης	8 (3,5)	5 (17,2)	4,46 (1,70-11,70)	0,002		

*Η τιμή cut-off υπολογίστηκε από το Δείκτη Youden της αντίστοιχης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (ROC) της εκάστοτε βαθμολογίας σε συνάρτηση με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

****οριζόμενη ως ευαισθησία του απομονωθέντος παθογόνου στα χορηγούμενα αντιμικροβιακά**

Συντομογραφίες: ΑΚ αναλογικός κίνδυνος, ΑΣΛ ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές, ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλσιτονίνη, SOFA sequential organ failure assessment.

Πίνακας 5. Ανάλυση ευαισθησίας. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο συγκρίνεται μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης ξεχωριστά για τους ασθενείς που επιβίωσαν τουλάχιστον 5 ημέρες ώστε να λάβουν την παρέμβαση και για τους ασθενείς που έλαβαν την παρέμβαση με πλήρη συμμόρφωση προς τον αλγόριθμο διακοπής των αντιμικροβιακών. Οι συγκρίσεις έγιναν με την ακριβή δοκιμασία του Fisher.

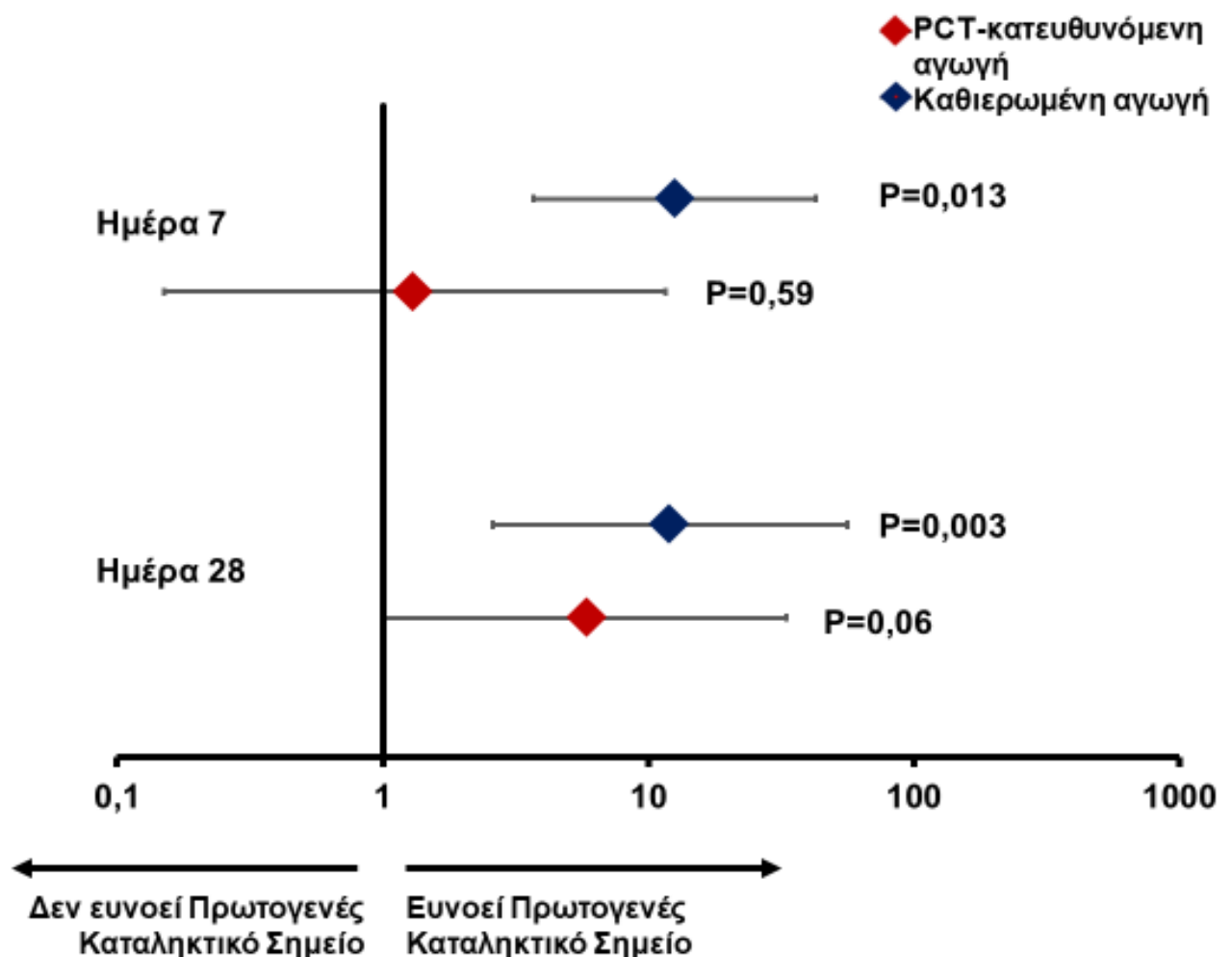
	Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (N=256)	Πληθυσμός επιζώντων ≥5 ημέρες (N=240)	Πληθυσμός που έλαβε παρέμβαση με πλήρη συμμόρφωση στον αλγόριθμο (N=163)	Πληθυσμός μετά την εξαίρεση ακραίων τιμών διάρκειας αγωγής (N=247)
Καθιερωμένη αγωγή ν / σύνολο ν (%)	20/131 (15,3)	19/120 (15,8)	20/131 (15,3)	18/125 (14,4)
PCT-κατευθυνόμενη αγωγή ν / σύνολο ν (%)	9/125 (7,2)	8/120 (6,7)	5/81 (6,2)	7/122 (5,7)
OR (95% ΔΕ)	0,43 (0,19-0,99)	0,38 (0,16-0,91)	0,37 (0,13-1,00)	0,36 (0,14-0,90)
p	0,04	0,04	0,05	0,04
Διαφορά αναλογιών, % (95% ΔΕ)	8,1 (0,2-16)	9,2 (1,1-17,4)	9,1 (0,01-17,1)	8,7 (1,1-16,5)

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, OR odds ratio-λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, PCT προκαλσιτονίνη.

Στο σκέλος της καθιερωμένης αγωγής, ο κίνδυνος των ασθενών να εμφανίσουν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν αυξημένος σε αυτούς που ήταν αποικισμένοι με *C. difficile* ή MDRO σε σύγκριση με τους μη-αποικισμένους, τόσο την ημέρα 7 όσο και την 28 (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων [OR] 12,6, 95% ΔΕ 3,7 ως 42,8, $p<0,001$ και 12, 95% ΔΕ 2,6 ως 55,9, $p=0,003$, αντίστοιχα). Αντίθετα στο σκέλος της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT ο κίνδυνος αυτός δε διέφερε είτε παρουσία είτε απουσία αποικισμού τις ημέρες 7 και 28 (OR 1,3, 95% ΔΕ 0,1 ως 11,6, $p=0,59$ και 5,9, 95% ΔΕ 0,9 ως 33,1, $p=0,06$, αντίστοιχα) (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο και επίδραση του αποικισμού κοπράνων. Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων της εμφάνισης ή μη του ΠΚΣ συναρτήσει της παρουσίας ή απουσίας αποικισμού των κοπράνων από *C. difficile* ή πολυανθεκτικό μικροοργανισμό τις ημέρες 7 και 28, ξεχωριστά για κάθε σκέλος θεραπείας.

Συντομογραφία: PCT προκαλσιτονίνη.

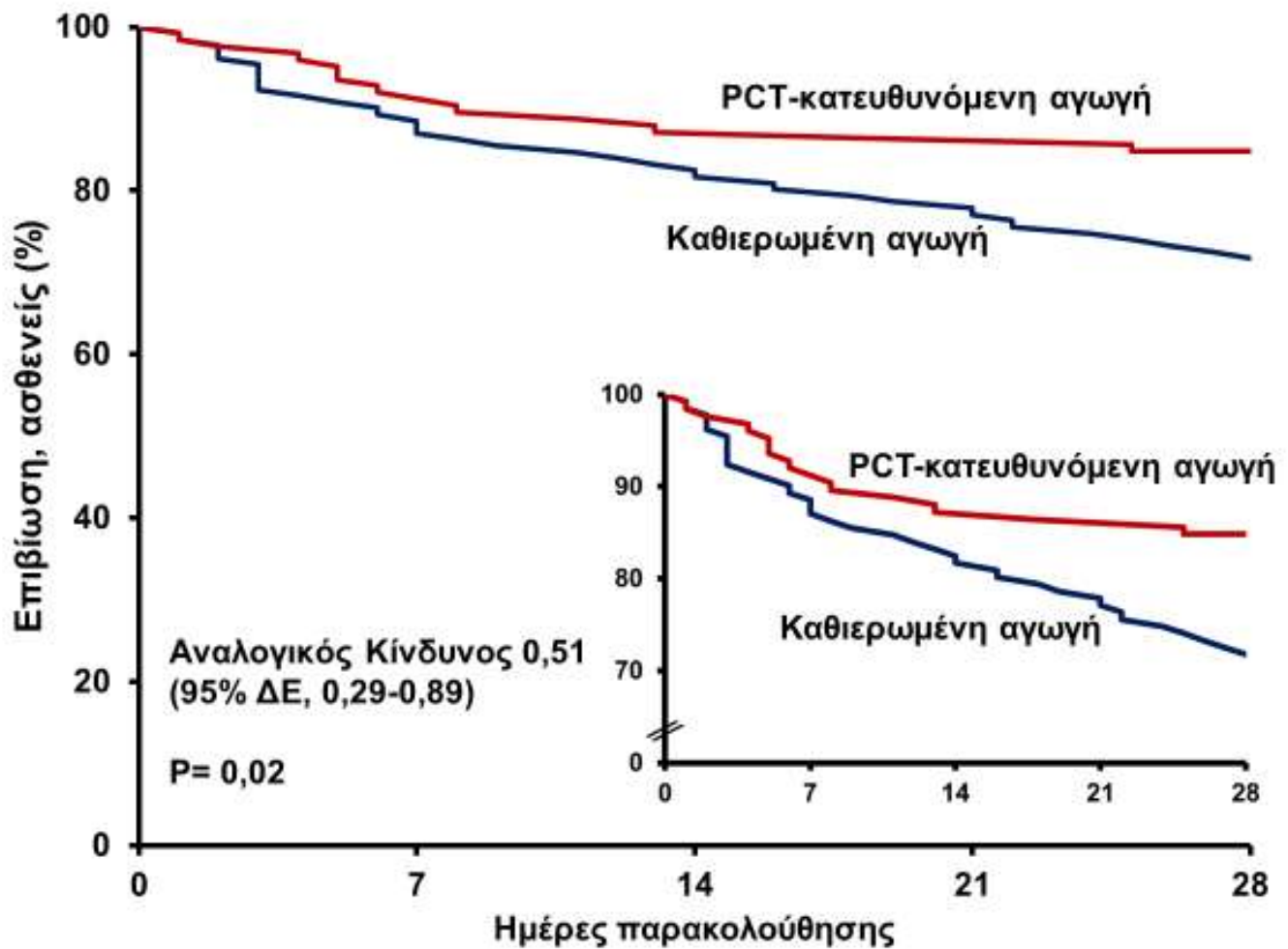


Μέγιστο πλεονέκτημα της στρατηγικής της προκαλσιτονίνης παρατηρήθηκε σε τρία βασικά δευτερογενή καταληκτικά σημεία: στη θνητότητα των 28 ημερών, στη διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής και στο κόστος νοσηλείας (Πίνακας 3). Πιο συγκεκριμένα, η θνητότητα 28 ημερών ήταν μικρότερη στην ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT σε σχέση με την ομάδα καθιερωμένης αγωγής (15,2% [19/125 ασθενείς] έναντι 28,2% [37/131 ασθενείς], αναλογικός κίνδυνος 0,51, 95% ΔΕ 0,29 ως 0,89, $p=0,02$). Όπως και για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT ήταν και σε αυτή την περίπτωση ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας για τη θνητότητα μετά από 28 ημέρες (αναλογικός κίνδυνος 0,51, 95% ΔΕ 0,29 ως 0,89, $p=0,02$) (Εικόνα 4 και Πίνακας 6). Η διάμεση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής ήταν 10 ημέρες στην ομάδα της καθιερωμένης αγωγής έναντι 5 ημερών στην ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT ($p<0,001$). Η μείωση αυτή στη διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής παρατηρήθηκε ανεξαρτήτως του είδους της λοίμωξης (Εικόνες 5 και 6). Επιπλέον, η διάρκεια νοσηλείας ήταν μειωμένη στην ομάδα αγωγής που κατευθύνεται από την PCT (Εικόνα 7).

Εικόνα 4. Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση στις 28 ημέρες.

Το ένθετο απεικονίζει τα ίδια δεδομένα σε μεγεθυμένο άξονα Ψ.

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλσιτονίνη.



Πίνακας 6. Η αγωγή που κατευθύνεται από την προκαλσιτονίνη (PCT) ως ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας για το θάνατο μετά από 28 ημέρες. Παρουσιάζονται μονομετάβλητα και πολυμετάβλητα (Cox Forward Conditional) μοντέλα.

Παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές.

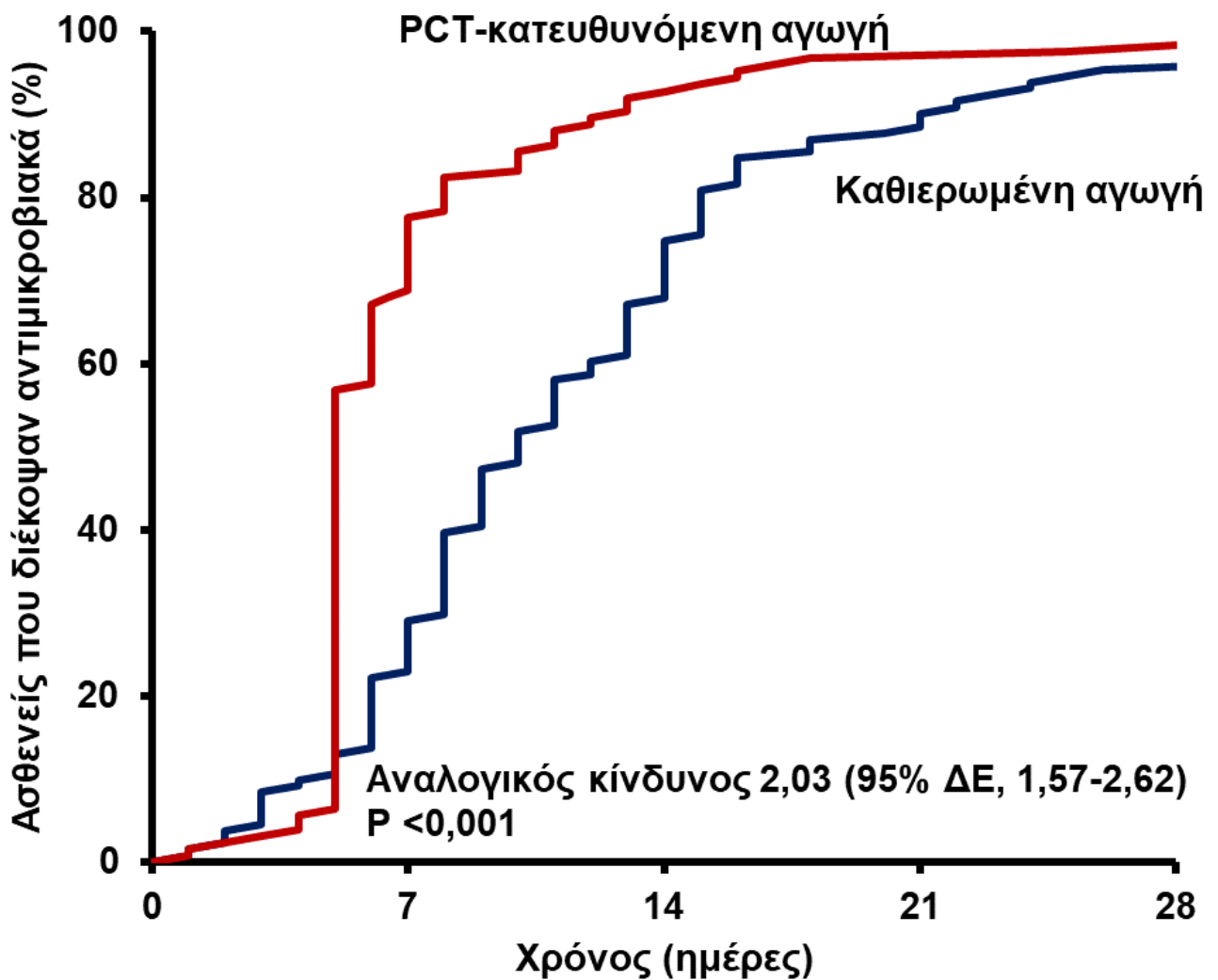
Παράμετροι, n (%)	Επιβίωση (N=200)	Θάνατος (N=56)	Μονομετάβλητη ανάλυση		Πολυμετάβλητη ανάλυση	
			ΑΚ (95% ΔΕ)	p	ΑΚ (95% ΔΕ)	P
PCT-κατευθυνόμενη αγωγή	106 (53,0)	19 (33,9)	0,51 (0,29-0,89)	0,02	0,51 (0,29-0,89)	0,02
CCI >5*	93 (46,5)	44 (78,6)	3,56 (1,88-6,75)	<0,001	2,84 (1,45-5,55)	0,002
Βαθμολογία APACHE >13*	68 (34,0)	38 (67,9)	3,53 (2,01-6,19)	<0,001		
Βαθμολογία SOFA >4*	52 (26,0)	37 (66,1)	4,45 (2,56-7,75)	<0,001	3,89 (2,20-6,87)	<0,001
Ιστορικό κακοήθειας συμπαγούς οργάνου	27 (13,5)	15 (26,8)	2,09 (1,16-3,78)	0,02		
Λήψη χημειοθεραπείας	4 (2,0)	6 (10,7)	3,29 (1,41-7,67)	0,006		
Άνοια	48 (24,0)	22 (39,3)	1,80 (1,05-3,08)	0,03		
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	71 (35,5)	11 (19,6)	0,48 (0,25-0,92)	0,03	0,30 (0,15-0,59)	0,001
Διαμονή σε χώρους μακροχρόνιας φροντίδας	10 (5,0)	10 (17,9)	3,07 (1,55-6,09)	0,001		
Πνευμονία σχετιζόμενη με δομές υγείας	26 (13,0)	17 (30,4)	2,31 (1,31-4,09)	0,004	1,93 (1,06-3,49)	0,03
Νοσοκομειακή πνευμονία	0 (0,0)	3 (5,4)	10,88 (3,30-35,84)	<0,001	4,22 (1,23-14,49)	0,02
Σηπτική καταπληξία	10 (5,0)	8 (14,3)	2,55 (1,21-5,40)	0,01		
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη	1 (0,5)	3 (5,4)	4,52 (1,41-14,53)	0,01		

* Η τιμή cut-off υπολογίστηκε από το Δείκτη Youden της αντίστοιχης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (ROC) της εκάστοτε βαθμολογίας σε συνάρτηση με τη θνητότητα των 28 ημερών.

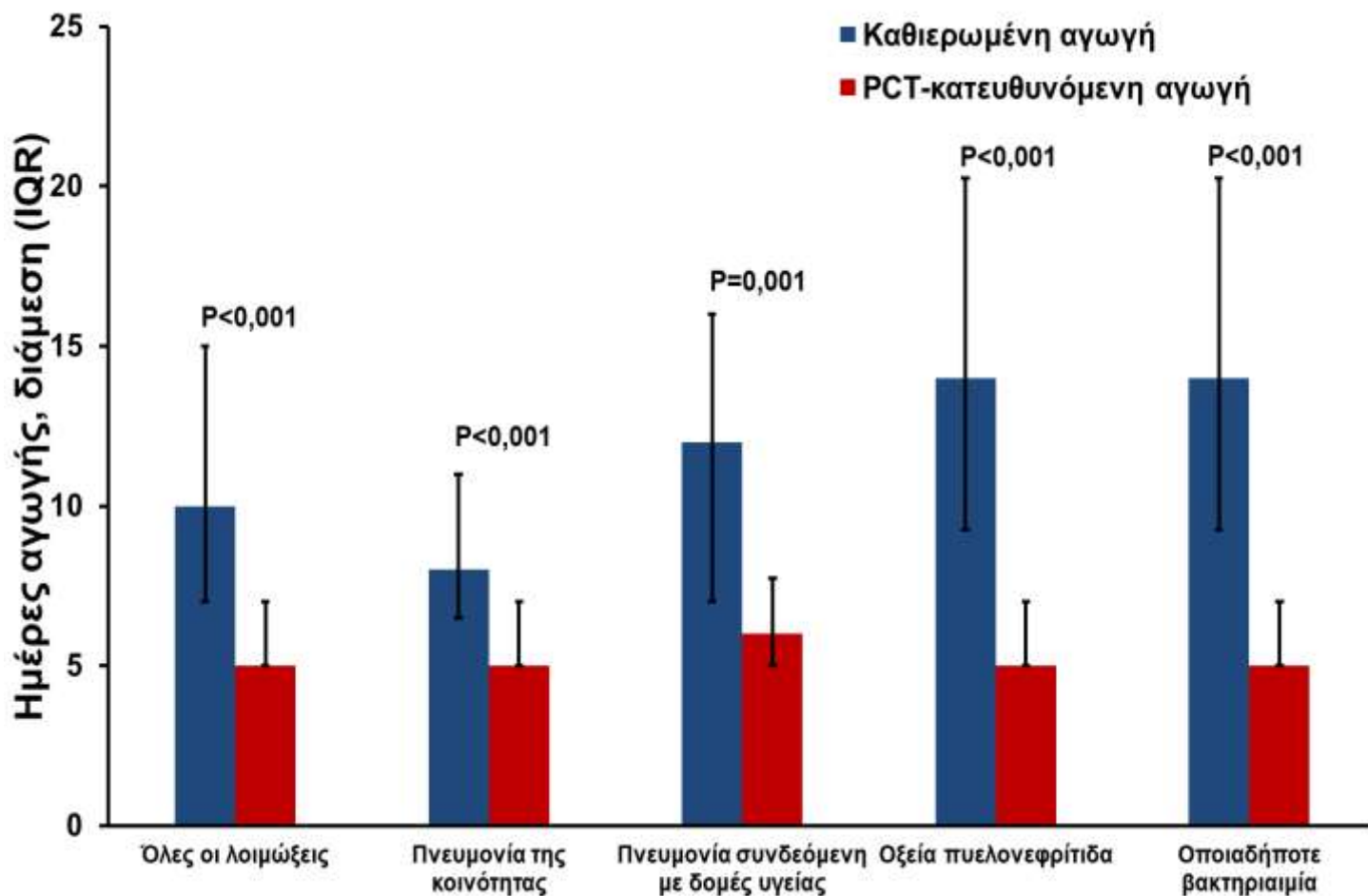
Συντομογραφίες: AK αναλογικός κίνδυνος, APACHE Acute physiology and chronic health evaluation, CCI δείκτης συννοσηροτήτων Charlson, ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλσιτονίνη, SOFA sequential organ failure assessment.

Εικόνα 5. Χρόνος ως τη διακοπή των αντιμικροβιακών.

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλσιτονίνη.

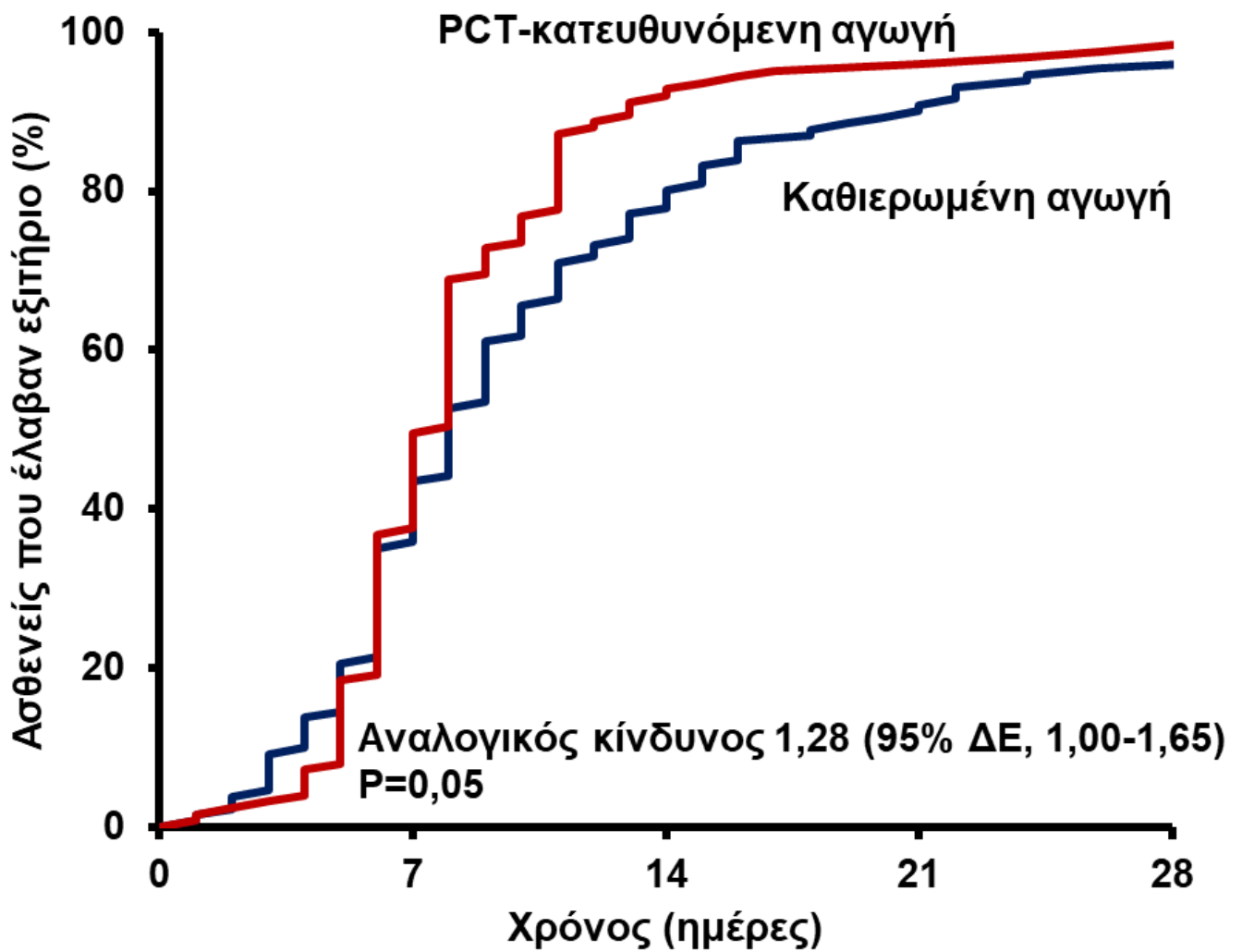


Εικόνα 6 Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής για τις ομάδες της καθιερωμένης αγωγής και της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT αναλόγως του είδους της λοίμωξης. Οι συγκρίσεις έγιναν με τη δοκιμασία Mann-Whitney U.
Συντομογραφίες: IQR διατεταρτημοριακό εύρος, PCT προκαλσιτονίνη.



Εικόνα 7. Χρόνος ως την έξοδο από το νοσοκομείο.

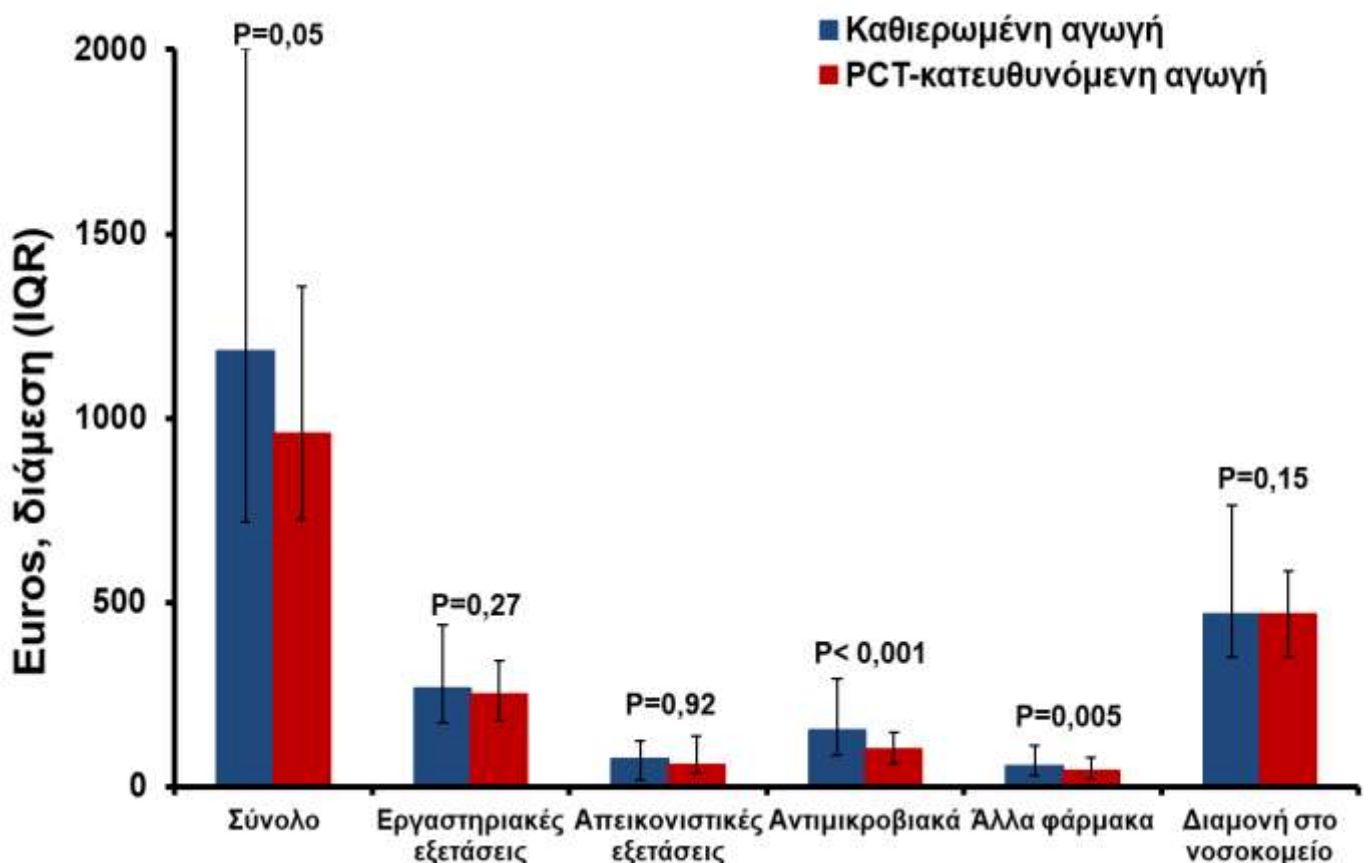
Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλσιτονίνη.



Το διάμεσο κόστος νοσηλείας υπολογίστηκε σε €1,183,49 ανά ασθενή στην ομάδα της καθιερωμένης αγωγής και σε €956,99 στην ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT ($p=0,05$) (Πίνακας 3). Η διαφορά αυτή προέκυψε κυρίως από τη μείωση της κατανάλωσης φαρμάκων (Εικόνα 8).

Εικόνα 8. Σύγκριση του κόστους ανά ασθενή μεταξύ της καθιερωμένης αγωγής και της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT. Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσες με το αντίστοιχο IQR και αποτελούν το συνολικό κόστος, το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων, απεικονιστικών εξετάσεων, αντιμικροβιακών φαρμάκων, άλλων φαρμάκων και διαμονής στο νοσοκομείο. Οι συγκρίσεις έγιναν με τη δοκιμασία Mann-Whitney U.

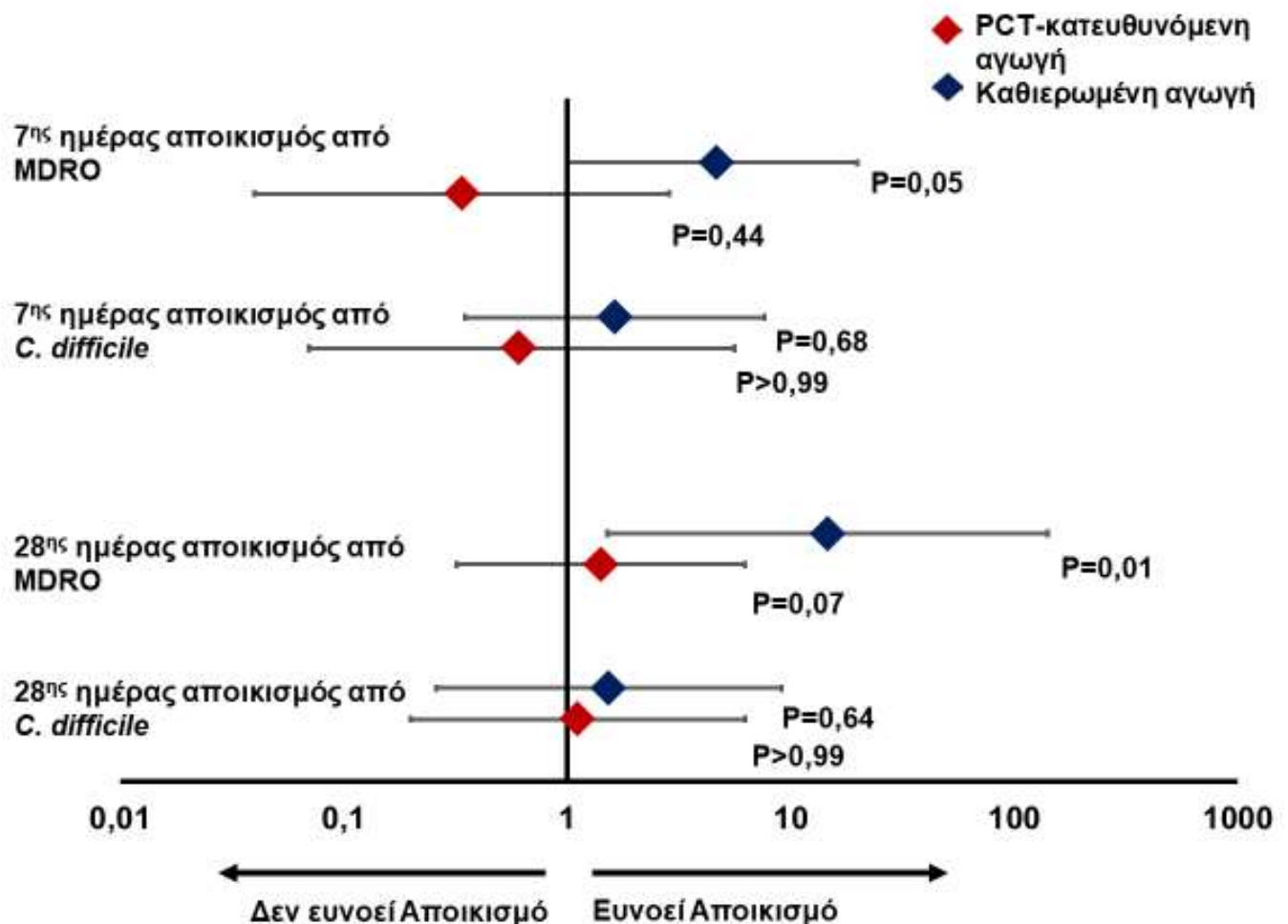
Συντομογραφίες: IQR διατεταρτημοριακό εύρος, PCT προκαλιτονίνη.



Από διερευνητική ανάλυση προέκυψε ότι η θεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, οποιαδήποτε καρβαπενέμη, τιγκεκυκλίνη και αμικασίνη συνδέεται με τη μέγιστη επίπτωση αποικισμού κοπράνων. Κατά συνέπεια τα ανωτέρω αντιμικροβιακά συμπεριφέρονται ως επαγωγείς αντιμικροβιακής αντοχής. Η θεραπεία με τουλάχιστον δύο οποιαδήποτε από τα ανωτέρω αντιμικροβιακά συσχετίστηκε με αυξημένο αποικισμό από MDRO τις ημέρες 7 και 28 στην ομάδα καθιερωμένης αγωγής αλλά όχι στην ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT (Εικόνα 9).

Εικόνα 9. Λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων του αποικισμού από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (MDRO) ή *C. difficile* την ημέρα 7 και 28 σε συνάρτηση με τη θεραπεία ή όχι με τουλάχιστον δύο “Επαγωγείς” αντιμικροβιακής αντοχής, ξεχωριστά για κάθε ομάδα μελέτης. Ως επαγωγείς θεωρούνται η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, οποιαδήποτε καρβαπενέμη, η αμικασίνη και η τιγκεκυκλίνη.

Συντομογραφίες: MDRO πολυανθεκτικός μικροοργανισμός, PCT προκαλιτονίνη.

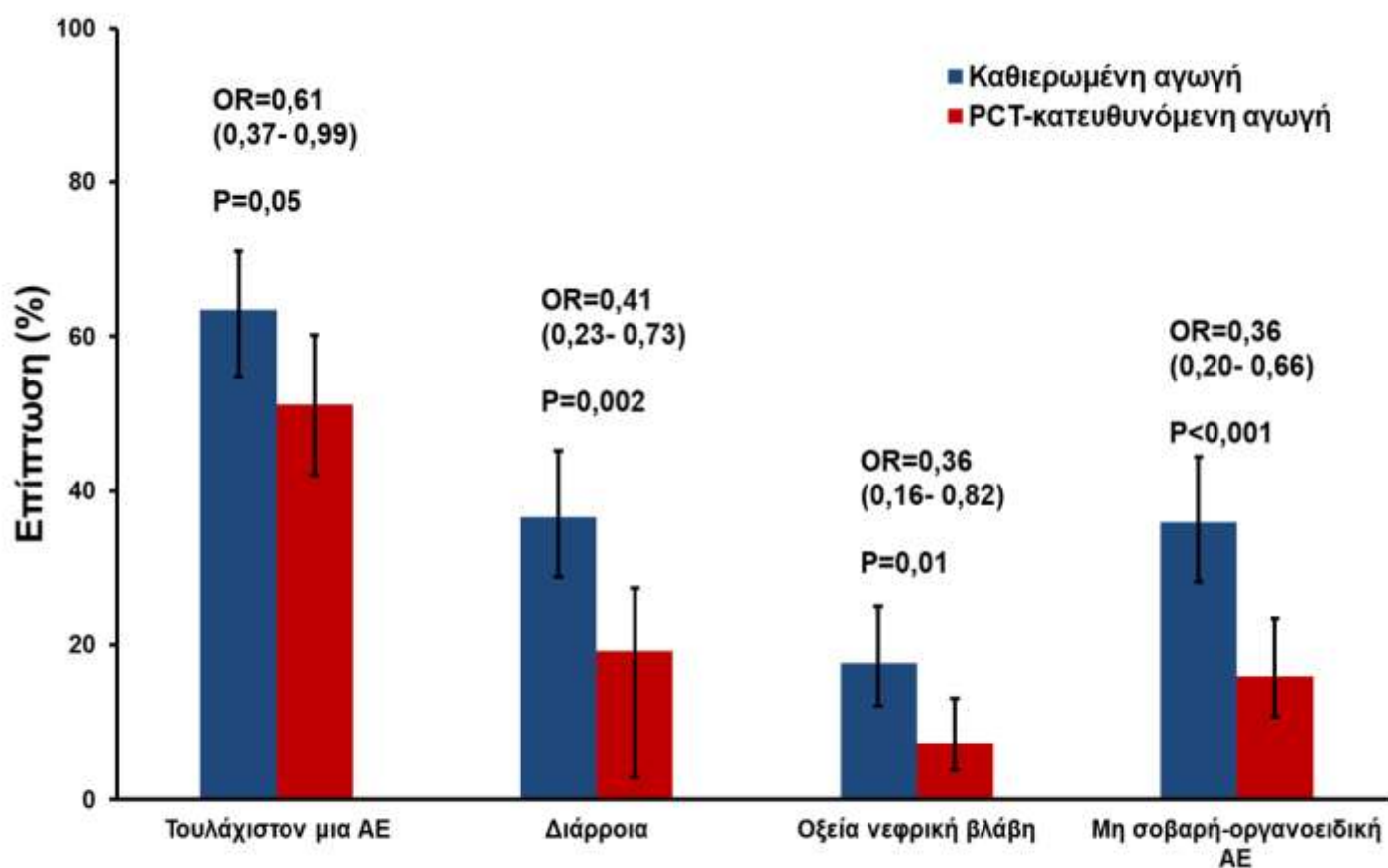


Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από αντιμικροβιακά ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT (Πίνακας 7, Εικόνα 10) ιδίως της διάρροιας και της οξείας νεφρικής βλάβης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μάλιστα εμφανίστηκαν νωρίτερα στην ομάδα της καθιερωμένης αγωγής (Εικόνες 11 και 12). Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων και καμία δε σχετίστηκε με την κλινική δοκιμή.

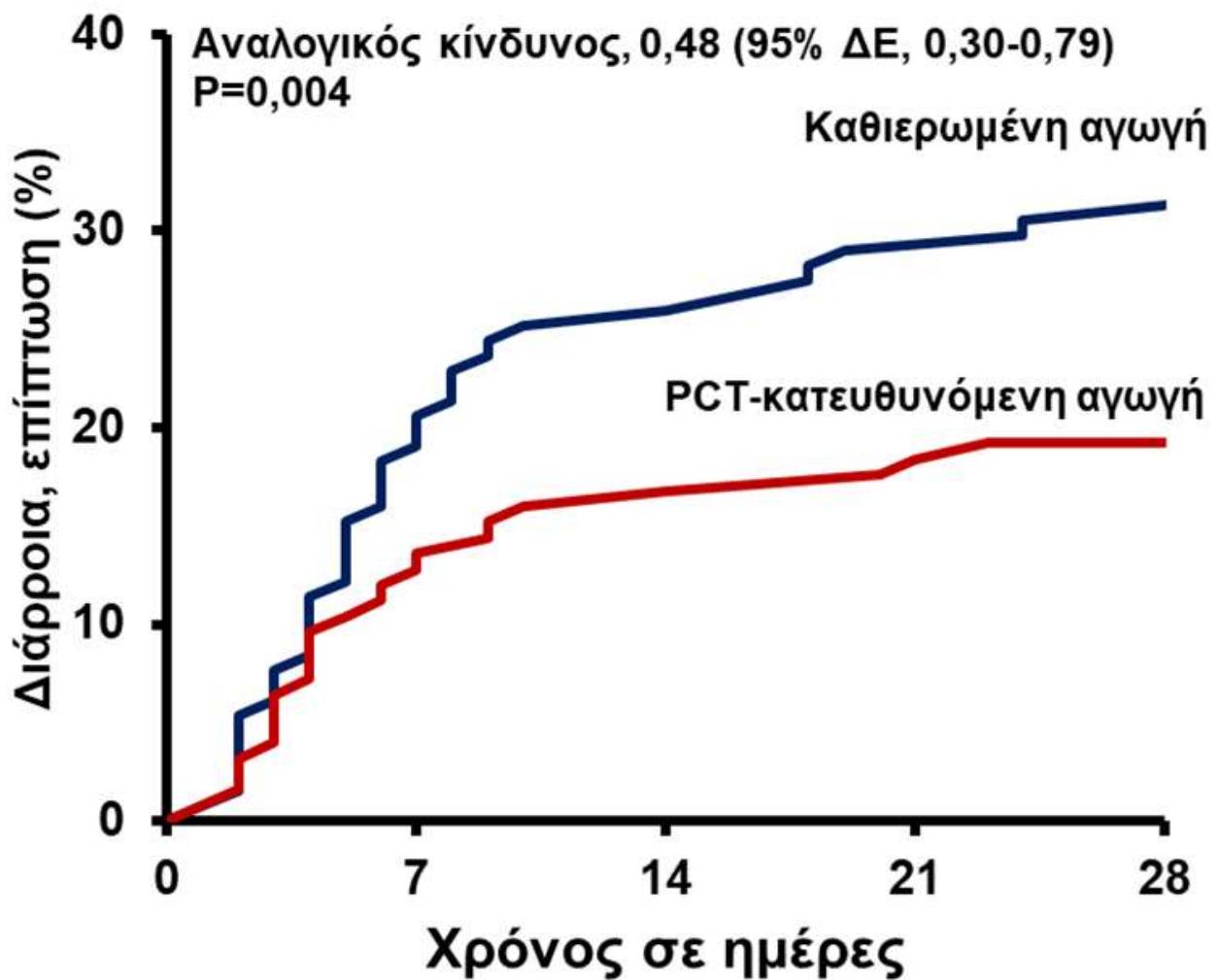
Εικόνα 10. Επίπτωση τουλάχιστον μίας Ανεπιθύμητης Ενέργειας (ΑΕ) από αντιμικροβιακά. Μη σοβαρές-οργανοειδικές ΑΕ: ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία, αρρυθμίες. Οι συγκρίσεις έγιναν με την ακριβή δοκιμασία του Fisher.

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, OR λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, PCT προκαλσιτονίνη.



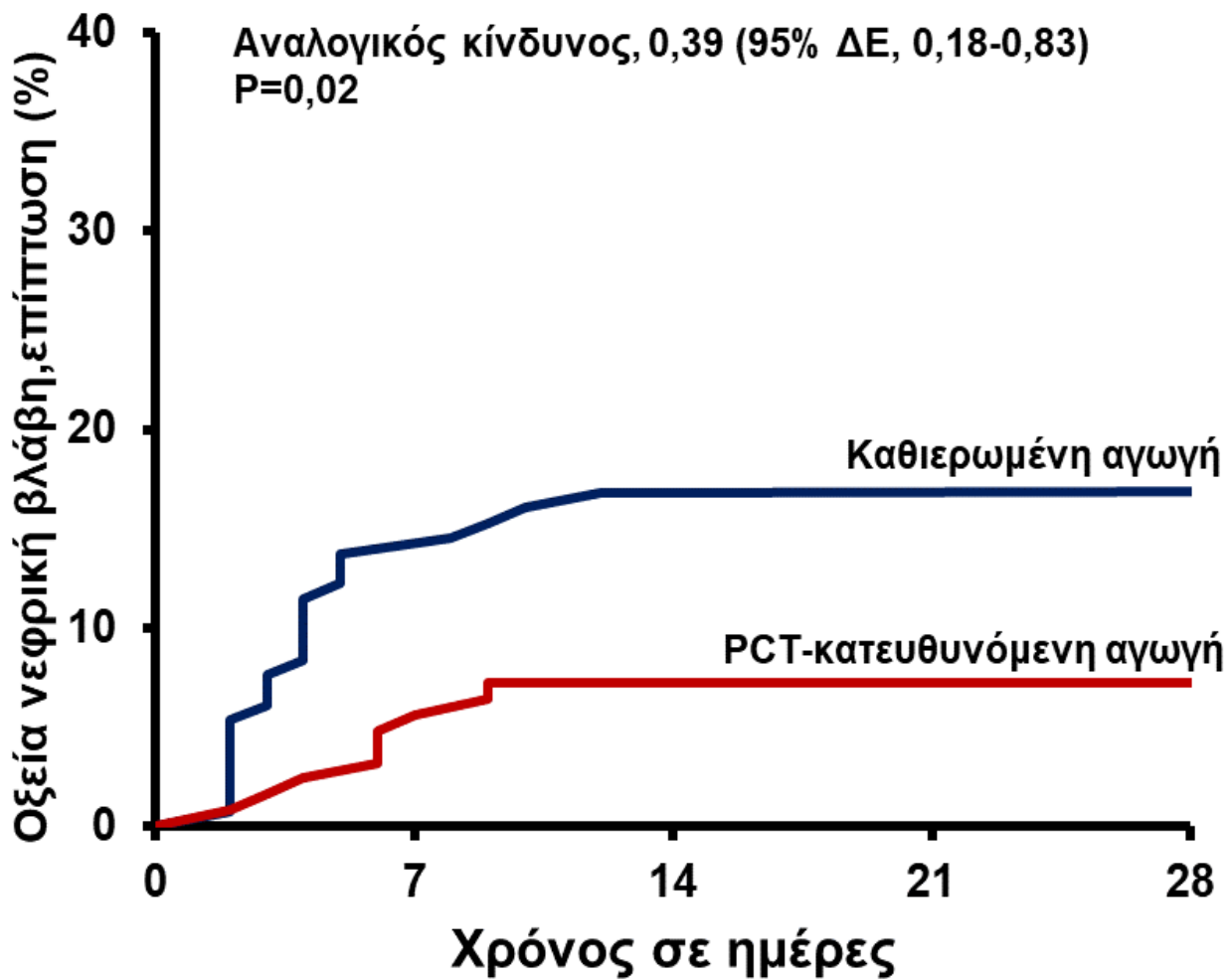
Εικόνα 11. Χρόνος ως την εμφάνιση διάρροιας.

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλιτονίνη.



Εικόνα 12. Χρόνος ως την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης.

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, PCT προκαλσιτονίνη.



Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

	Καθιερωμένη αγωγή (N=131)	PCT-κατευθυνόμενη αγωγή (N=125)	OR (95% ΔΕ)	p
Τουλάχιστον μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ως την ημέρα 180 — ν (%)	71 (54,2)	68 (54,4)	1,01 (0,62–1,65)	>0,99
Περισσότερες από δύο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες — ν (%)	8 (6,1)	1 (0,8)	0,12 (0,02–0,99)	0,04
Είδος ΣΑΕ* — ν (%)				
Θάνατος ως την ημέρα 28	37 (28,2)	19 (15,2)	0,46 (0,26–0,85)	0,02
Θάνατος ως την ημέρα 180	50 (38,2)	38 (30,4)	0,71 (0,42–1,19)	0,27
Επανενοσηλεία ως την ημέρα 28 — ν/σύνολο ν ασθενών που έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο (%)	9/98 (9,2)	9/108 (8,3)	1,02 (0,38–2,76)	>0,99
Επανενοσηλεία ως την ημέρα 180 — ν/σύνολο ν ασθενών που έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο (%)	23/98 (23,5)	34/108 (31,5)	1,50 (0,81–2,78)	0,22
Επανενοσηλεία λόγω λοίμωξης ως την ημέρα 180 — ν/σύνολο ν ασθενών που έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο (%)	16/98 (16,3)	20/108 (18,5)	1,17 (0,57–2,40)	0,72
Παράταση υφιστάμενης νοσηλείας	17 (13,0)	11 (8,8)	0,65 (0,29–1,44)	0,32
Απειλητικό για τη ζωή συμβάν	8 (6,1)	4 (3,2)	0,51 (0,15–1,73)	0,38
Τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια — ν (%)	83 (63,4)	64 (51,2)	0,61 (0,37–0,99)	0,05
Περισσότερες από δύο ανεπιθύμητες ενέργειες — ν (%)	20 (15,3)	6 (4,8)	0,28 (0,11–0,72)	0,007
Είδος ΑΕ — ν (%)				
Διάρροια	48 (36,6)	24 (19,2)	0,41 (0,23–0,73)	0,002
Οξεία νεφρική βλάβη	23 (17,6)	9 (7,2)	0,36 (0,16–0,82)	0,01

Μη σοβαρές-οργανοειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία, αρρυθμίες)	47 (35,9)	20 (16,0)	0,36 (0,20–0,66)	<0,001
--	-----------	-----------	------------------	------------------

* Καμία σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν κρίθηκε από τον κύριο ερευνητή κάθε κέντρου μελέτης ως σχετιζόμενη με την κλινική δοκιμή.

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, OR λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, PCT προκαλσιτονίνη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, βρήκαμε ότι μια πρώιμη διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής κατευθυνόμενη από επίπεδα PCT < 0,5 μg/l ή από μείωση τουλάχιστον κατά 80% των αρχικών επιπέδων την πέμπτη ημέρα, μείωσε σημαντικά τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές. Ακολουθώντας αυτόν τον αλγόριθμο της PCT, μειώθηκε η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής και προέκυψε πλεονέκτημα επιβίωσης των ασθενών τόσο με τη μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας όσο και με τη μείωση της θνητότητας μετά από 28 ημέρες.

Στην κλινική δοκιμή PROGRESS, καταδείξαμε για πρώτη φορά ότι η PCT-κατευθυνόμενη πρώιμη διακοπή αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σήψη προλαμβάνει λοιμώξεις από MDRO ή/και *C. difficile*. Δύο σημαντικά ευρήματα της μελέτης θα μπορούσαν να συγκαταλεχθούν στα παρατηρούμενα κλινικά πλεονεκτήματα. Ο ρυθμός του αποικισμού του εντέρου από MDRO και *C. difficile* δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων τόσο την ημέρα 7 όσο και 28. Επιπλέον, ο κίνδυνος ανάπτυξης ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές ήταν σημαντικά υψηλότερος σε αποικισμένους ασθενείς στην ομάδα της καθιερωμένης αγωγής αλλά όχι σε αυτούς της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT. Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ένδειξη ότι παρά την αρχικό αποικισμό του εντέρου μετά την έκθεση σε αντιμικροβιακά, η πρώιμη διακοπή των αντιμικροβιακών με την PCT-καθοδήγηση δεν επέτρεψε την εξέλιξη σε εμφανή λοίμωξη. Στην ομάδα της καθιερωμένης θεραπείας όμως, η συνεχής έκθεση σε αντιμικροβιακά παρείχε τη δυνατότητα στους μικροοργανισμούς που αποίκισαν τον εντερικό βλεννογόνο να αναπτύξουν παθογονικότητα.

Η μελέτη αποκαλύπτει ότι η πρώιμη διακοπή αντιμικροβιακών που κατευθύνεται από την PCT οδηγεί σε μείωση της θνητότητας των 28 ημερών, έγκαιρη έξοδο από το νοσοκομείο και μειωμένο κόστος νοσηλείας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνάδουν με όσα αναφέρθηκαν και από τη De Jong και συν.¹⁷³ Πρόκειται για την μελέτη SAPS με το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μέχρι σήμερα, καθώς 761 ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα της PCT και 785 ασθενείς στην ομάδα SOC. Η μέση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής στην ομάδα της PCT ήταν 5 ημέρες, στην ομάδα SOC 7 ημέρες ($p < 0,0001$). Παρά το γεγονός ότι η PCT μετρήθηκε καθημερινά στη μελέτη SAPS, ο αλγόριθμος διακοπής των αντιμικροβιακών ήταν όμοιος με της δικής μας μελέτης. Οι ερευνητές ήρθαν αντιμέτωποι με ένα σημαντικό αλλά μη

αναμενόμενο εύρημα, τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του οποίου δεν κατόρθωσαν να ερμηνεύσουν. Η αγωγή που κατευθύνεται από την PCT μείωσε τη θνητότητα μετά από 28 ημέρες από 25% σε 19,6% (p : 0,0122) και μετά από ένα έτος από 40,9% σε 34,8% (p : 0,0158). Η κλινική δοκιμή PROGRESS παρέχει μια ξεκάθαρη ερμηνεία του πλεονεκτήματος επιβίωσης μετά από 28 ημέρες που προκύπτει από τη χρήση του αλγορίθμου της PCT. Η ακατάλληλη και αλόγιστη χρήση αντιμικροβιακών προδιαθέτει τους σηπτικούς ασθενείς στην εμφάνιση οργανικής ανεπάρκειας.^{243,244} Πιο συγκεκριμένα, η διάρροια από τα αντιμικροβιακά συχνά οδηγεί σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, καρδιαγγειακή αστάθεια και οξεία νεφρική βλάβη. Όλες αυτές οι οδυνηρές συνέπειες είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένες και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή σε περιπτώσεις λοίμωξης από *C. difficile*.^{245,246} Τα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS συνάδουν με πρότερες τέτοιες παρατηρήσεις καταδεικνύοντας σαφώς μεγαλύτερη επίπτωση διάρροιας, οξείας νεφρικής βλάβης, ηλεκτρολυτικών διαταραχών, διαταραγμένης ηπατικής βιοχημείας και αρρυθμιών στην ομάδα της καθιερωμένης αγωγής σε σύγκριση με την ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT. Από αυτά τα αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι το πλεονέκτημα επιβίωσης που προκύπτει από τη χρήση του αλγορίθμου της PCT θα μπορούσε να συνδέεται με αυτή τη μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιμικροβιακά.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών που διεξήχθησαν σε ασθενείς με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού με ή χωρίς σήψη, οι οποίες κατέδειξαν ότι η χρήση της PCT μπορεί να βραχύνει αποτελεσματικά τη διάρκεια της χορηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής.^{41,144,145,147,151-}

^{153,167,173,178,180,187,191,200,201,247-249} Βασιζόμενος σε αυτές τις προϋπάρχουσες ενδείξεις ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) ενέκρινε τη χρήση της PCT για την έγκαιρη διακοπή των αντιμικροβιακών στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού.¹⁴² Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η κλινική δοκιμή PROGRESS δεν περιορίστηκε μόνο σε ασθενείς με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, αλλά περιέλαβε και ασθενείς με οξεία πυελονεφρίτιδα και πρωτοπαθή βακτηριαιμία. Κάτι τέτοιο αναδεικνύει ότι η χρήση της PCT ως βοηθητικό εργαλείο για την έγκαιρη διακοπή των αντιμικροβιακών, θα μπορούσε να επεκταθεί στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ιδιαίτερα μάλιστα σε όσους τους χορηγούνται αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος και βρίσκονται έτσι υπό ισχυρή πίεση ανάπτυξης αντιμικροβιακής αντοχής. Η μείωση, περαιτέρω, του

κόστους νοσηλείας είναι ένα ακόμη αδιάβλητο επιχείρημα υπέρ της υιοθέτησης της στρατηγικής της PCT σε τέτοιου είδους ασθενείς.

Πολλά σημεία του υποκείμενου παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ευεργεσίας της στρατηγικής της PCT σε κλινικό επίπεδο δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Η μακροχρόνια έκθεση της εντερικής χλωρίδας σε αντιμικροβιακά πιθανόν να επηρεάζει την ακεραιότητα του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου. Η περιορισμένη λήψη δειγμάτων κοπράνων μόνο τέσσερις φορές κατά τη διάρκεια της μελέτης ωστόσο, αφήνει ένα μεγάλο παράθυρο μεταξύ της 28^{ης} και 180^{ης} ημέρας που δε δύναται να εκτιμηθεί σαφώς η εντερική χλωρίδα. Το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί και ως ένας από τους περιορισμούς της μελέτης PROGRESS.

Συμπερασματικά, η χρήση της στρατηγικής της PCT για την έγκαιρη διακοπή των αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σήψη κατέληξε σε σημαντικά κλινικά πλεονεκτήματα. Η PCT-κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή αγωγή συνδέθηκε με μειωμένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές, μειωμένη θνητότητα 28 ημερών, πρωιμότερη έξοδο από το νοσοκομείο και μειωμένο κόστος νοσηλείας. Τα αποτελέσματα πιθανά συνδέονται με ευεργετική επίδραση της στρατηγικής στον αποικισμό του εντέρου από MDRO και *C. difficile*.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Rationale Although early antimicrobial discontinuation guided by procalcitonin (PCT) has showed decreased antibiotic consumption in lower respiratory tract infections (LRTIs), the outcomes in long-term sepsis sequelae remain unclear.

Objective To investigate if PCT-guidance may reduce the incidence of long-term infection-associated adverse events in sepsis.

Methods In this multicenter trial, 266 sepsis (by Sepsis-3 definitions) patients with LRTIs, acute pyelonephritis, or primary bloodstream infection were randomized (1:1) to receive either PCT-guided discontinuation of antimicrobials or standard-of-care (SOC). The discontinuation criterion was $\geq 80\%$ reduction in PCT levels or any PCT ≤ 0.5 $\mu\text{g/l}$ at day 5 or later. The primary outcome was the rate of infection-associated adverse events at day 180, a composite of the incidence of any new infection by *Clostridioides difficile* or multidrug-resistant organisms (MDRO), or any death attributed to baseline *C. difficile* or MDRO infection. Secondary outcomes included 28-day mortality, length of antibiotic therapy (LOT), and cost of hospitalization.

Measurements and Main Results The rate of infection-associated adverse events was 7.2% (95% CI, 3.8-13.1%; 9/125) versus 15.3% (95% CI, 10.1-22.4%; 20/131) (hazard ratio [HR], 0.45; 95% CI, 0.20-0.98; $P=0.045$); 28-day mortality 15.2% (95% CI, 10-22.5%; 19/125) versus 28.2% (95% CI, 21.2-36.5%; 37/131) (HR, 0.51; 95% CI, 0.29-0.89; $P=0.02$); and median LOT 5 (range 5 to 7) versus 10 (range 7 to 15) days ($P<0.001$) in the PCT and SOC arms, respectively. The cost of hospitalization was also reduced in the PCT arm.

Conclusions In sepsis, PCT-guidance was effective in reducing infection-associated adverse events, 28-day mortality, and cost of hospitalization.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή Παρά το γεγονός ότι η έγκαιρη διακοπή αντιμικροβιακών κατευθυνόμενη από την προκαλσιτονίνη (PCT) έχει συντελέσει στη μείωση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών, τα αποτελέσματα της χρήσης της στις μακροχρόνιες επιπλοκές της σήψης δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η κλινική δοκιμή αυτή είχε ως σκοπό να διερευνήσει κατά πόσον μια πρώιμη διακοπή αντιμικροβιακών που κατευθύνεται από την PCT στη σήψη θα μπορούσε να μειώσει την επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με χρονίζουσες λοιμώδεις επιπλοκές.

Μέθοδοι Σε αυτή την ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη, 266 ασθενείς με σήψη (οριζόμενη κατά Σήψη-3) και λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού, οξεία πυελονεφρίτιδα ή πρωτοπαθή βακτηριαιμία τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε αντιμικροβιακή αγωγή με διακοπή κατευθυνόμενη από την PCT είτε καθιερωμένη αγωγή. Το κριτήριο διακοπής ήταν η μείωση $\geq 80\%$ των επιπέδων PCT ορού ή οποιαδήποτε τιμή PCT ορού χαμηλότερη από 0,5 $\mu\text{g/l}$ την πέμπτη ημέρα αγωγής. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά στην επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές ως την ημέρα 180, πρόκειται για ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο της επίπτωσης νέων λοιμώξεων από *Clostridioides difficile* ή πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (MDRO) η οποιουδήποτε θανάτου που οφείλεται σε αρχική λοίμωξη από *C. difficile* ή MDRO. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν η θνητότητα 28 ημερών, η διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής και το κόστος νοσηλείας.

Αποτελέσματα Η επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με λοιμώδεις επιπλοκές ήταν 7,2% (9/125) στην ομάδα της αγωγής που κατευθύνεται από την PCT έναντι 15,3% (20/131) στην ομάδα καθιερωμένης αγωγής (αναλογικός κίνδυνος 0,45, 95% ΔΕ 0,20 ως 0,98, $p=0,045$). Η θνητότητα 28 ημερών ήταν 15,2% (19/125) έναντι 28,2% (20/131) (αναλογικός κίνδυνος 0,51, 95% ΔΕ 0,29 ως 0,89, $P=0,02$) και η διάμεση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής 5 (εύρος, 5-7) έναντι 10 (εύρος 7-15) ημερών ($p<0,0001$). Το κόστος νοσηλείας στην ομάδα PCT μειώθηκε επίσης.

Συμπεράσματα Η αντιμικροβιακή αγωγή που κατευθύνεται από την PCT στη σήψη μείωσε αποτελεσματικά την επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με χρονίζουσες λοιμώδεις επιπλοκές, τη θνητότητα 28 ημερών και το κόστος νοσηλείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–74.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–8.
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–10.
5. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis, Current Estimates and Limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 259–72.
6. Lewis JM, Abouyannis M, Katha G, et al. Population incidence and mortality of sepsis in an urban African setting 2013-2016. *Clin Infect Dis* 2019; ciz1119.
7. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200–11.
8. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurtsakul D, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care* 2018; 22: 232.
9. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895–906.
10. van Dillen J, Zwart J, Scutte J, et al. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 249–54.
11. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415–27.
12. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–53.

13. The Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
14. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth* 2013; 27: 269–83.
15. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14: R15.
16. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561–71.
17. Nehring SM, Patel BC. C Reactive Protein (CRP), StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
18. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv098.
19. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101–8.
20. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10: R63.
21. de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, Wendland EM. Accuracy of C - Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2017; 42: 129–37.
22. Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis-a prospective, observational study. *BMC Immunol* 2013; 14: 8.
23. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 2009; 35: 909–13.
24. Koozi H, Lengquist M, Frigyesi A. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *J Crit Care* 2019; 56: 73–9.
25. Petel D, Winters N, Gore GC, et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e022133.
26. Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Invest Med* 1997; 45: 552–60.

27. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev* 2017; 38: 59–68.
28. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396–404.
29. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 914–5.
30. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 283–5.
31. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34–5.
32. Shirali AS, Wu JX, Zhu CY, et al. The Role of Serum Procalcitonin in Predicting Bacterial Sepsis in Patients With Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 5915–22.
33. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49–55.
34. Bai Y, Lu J, Cheng Y, et al. NF- κ B increases LPS-mediated procalcitonin production in human hepatocytes. *Sci Rep* 2018; 8: 8913.
35. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888–9.
36. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017; 12: e0181704.
37. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5852–9.
38. Wu CC, Lan HM, Han ST, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 91.
39. Yeh CF, Wu CC, Liu SH, Chen KF. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 5.

40. Kim SJ, Hwang SO, Kim YW, Lee JH, Cha KC. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 272–6.
41. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74.
42. Wu Q, Yang H, Kang Y. Comparison of diagnostic accuracy among procalcitonin, C-reactive protein, and interleukin 6 for blood culture positivity in general ICU patients. *Crit Care* 2018; 22: 339.
43. Ramasawmy D, Pillay M, Hardcastle TC. Correlation of procalcitonin to positive blood culture results in a sample of South African trauma ICU patients between 2016 and 2017. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020. 10.1007/s00068-019-01295-y.
44. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010; 138: 121–9.
45. Lin JC, Chen ZH, Chen XD. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. *Burns* 2019; 46(1):182–9.
46. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 579–83.
47. Bassetti M, Russo A, Righi E, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein to predict blood culture results in ICU patients. *Crit Care* 2018; 22: 252.
48. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F; MEDUSA study group. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care* 2018; 22: 128.
49. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection: An Observational Study of 35,343 Consecutive Patients (A STROBE-Compliant Article). *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1774.
50. Yang M, Choi SJ, Lee J, et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic marker of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One* 2019; 14: e0225765.

51. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2863–72.
52. Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M, et al. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review. *Crit Care* 2019; 23: 190.
53. Bassetti M, Russo A, Righi E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 17: 99–105.
54. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 183–90.
55. Berge K, Lyngbakken MN, Einvik G, et al. Diagnostic and prognostic properties of procalcitonin in patients with acute dyspnea: Data from the ACE 2 Study. *Clin Biochem* 2018; 59: 62–8.
56. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 538–42.
57. Serio I, Arnaud L, Mathian A, Hausfater P, Amoura Z. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1209–15.
58. Chung SH, Lee HW, Kim SW, et al. Usefulness of measuring serum procalcitonin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2016; 10: 574–80.
59. Chouk M, Verhoeven F, Sondag M, Guillot X, Prati C, Wendling D. Value of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial septic arthritis in daily practice in rheumatology. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 2265–73.
60. Li W, Sun X, Yuan F, et al. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Bacterial Meningitis Patients with Empiric Antibiotic Pretreatment. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 1193–1204.
61. Wang J, Wu X, Tian Y, Li X, Zhao X, Zhang M. Dynamic changes and diagnostic and prognostic significance of serum PCT, hs-CRP and s-100 protein in central nervous system infection. *Exp Ther Med* 2018; 16: 5156–60.

62. Li W, Yuan F, Sun X, Zhao Z, Zhang Y, Jiang W. Cerebrospinal fluid procalcitonin predicts Gram-negative bacterial meningitis in patients with empiric antibiotic pretreatment. *Crit Care* 2019; 23: 21.
63. Levine AR, Tran M, Shepherd J, Naut E. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 1993–7.
64. Su'a B, Tutone S, MacFater W, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2019; 90: 675-680.
65. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 171–80.
66. Domínguez-Comesaña E, Estevez-Fernández SM, López-Gómez V, Ballinas-Miranda J, Domínguez-Fernández R. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of postoperative intra-abdominal infection in patients operated on colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1771–4.
67. Chromik AM, Endter F, Uhl W, Thiede A, Reith HB, Mittelkötter U. Pre-emptive antibiotic treatment vs 'standard' treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 187–94.
68. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD012645.
69. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, et al. PROCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019; 20: 463.
70. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000; 26: S212–6.
71. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol* 2005; 61: 180–6.
72. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 849–53.

73. Park JH, Kim DH, Jang HR, et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Crit Care* 2014; 18: 640.
74. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHD). *Intensive Care Med* 1999; 25: 1198–9.
75. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, Bell NH, Habener JF. Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem* 1981; 256: 2803–7.
76. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 975–9.
77. Montagnana M, Lippi G, Tessitore N, et al. Procalcitonin values after dialysis is closely related to type of dialysis membrane. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69: 703–7.
78. Kubo S, Iwasaki M, Horie M, et al. Biological variation of procalcitonin levels in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23: 402–8.
79. Schneider R, Cohen MJ, Benenson S, et al. Procalcitonin in hemodialysis patients presenting with fever or chills to the emergency department. *Intern Emerg Med* 2019 ;15: 257–62.
80. Lu XL, Xiao ZH, Yang MY, Zhu YM. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis, *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 122–9.
81. El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, Sugar AM. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1: ofu068.
82. Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 198–204.
83. Jiang L, Shao X, Xing W, Sun Y. Biomarkers and risk factors for sepsis in stage 5 chronic kidney disease: a retrospective case-control study. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 691–8.
84. Demir NA, Sumer S, Celik G, Afsar RE, Demir LS, Ural O. How should procalcitonin and C-reactive protein levels be interpreted in haemodialysis patients? *Intern Med J* 2018; 48: 1222–8.

85. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y, Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 86: 205–10.
86. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1761–7.
87. Rahimkhani M, Einollahi N, Khavari Daneshvar H, Dashti N. Survey of serum procalcitonin in cirrhotic patients. *Acta Med Iran* 2013; 51: 153–6.
88. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4270.
89. Cai ZH, Fan CL, Zheng JF, et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 55.
90. Lin S, Huang Z, Wang M, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. *J Crit Care* 2015; 30: 732–8.
91. Fischer P, Grigoras C, Bugariu A, et al. Are presepsin and resistin better markers for bacterial infection in patients with decompensated liver cirrhosis? *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1685–91.
92. Guo F, Feng YC, Zhao G, et al. The Leukocyte VCS Parameters Compared with Procalcitonin, Interleukin-6, and Soluble Hemoglobin Scavenger Receptor sCD163 for Prediction of Sepsis in Patients with Cirrhosis. *Dis Markers* 2019; 2019: 1369798.
93. Papp M, Tornai T, Vitalis Z, et al. Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9172–85.
94. Kumar K, Mohindra S, Raj M, Choudhuri G. Procalcitonin as a marker of sepsis in alcoholic hepatitis. *Hepatol Int* 2014; 8: 436–42.
95. Perrakis A, Yedibela S, Schellerer V, Hohenberger W, Müller V. Procalcitonin in the setting of complicated postoperative course after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4187–90.
96. Khedher S, Fouthaili N, Maoui A, Lahiani S, Salem M, Bouzid K. The Diagnostic and Prognostic Values of C-Reactive Protein and Procalcitonin during Bacterial

- Infections in Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 5915947.
97. Rule JA, Hynan LS, Attar N, et al. Procalcitonin Identifies Cell Injury, Not Bacterial Infection, in Acute Liver Failure. *PLoS One* 2015; 10: e0138566.
 98. Mallet M, Haq M, Tripon S, et al. Elevated procalcitonin is associated with bacterial infection during acute liver failure only when unrelated to acetaminophen intoxication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 811–16.
 99. Lin S, Yan Y, Wu Y, et al. Procalcitonin as a biomarker for diagnose of bacterial infection in patients with acute-on-chronic liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 44: e32–e34.
 100. Gbinigie OA, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Plüddemann A, Heneghan C. Diagnostic value of symptoms and signs for identifying urinary tract infection in older adult outpatients: Systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2018; 77: 379–90.
 101. Hortmann M, Singler K, Geier F, Christ M. Recognition of infections in elderly emergency patients. *Z Gerontol Geriatr* 2015; 48: 601–7.
 102. Romano AD, Lo Buglio A, Bellanti F, Villani R, Serviddio G, Vendemiale G. Diagnostic reliability of the procalcitonin serum marker in septic frail patient. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31: 727–32.
 103. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1392–5.
 104. Zhang H, Wang X, Zhang Q, Xia Y, Liu D. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC Geriatr* 2017; 17: 173.
 105. Gómez-Cerquera JM, Daroca-Pérez R, Baeza-Trinidad R, Casañas-Martínez M, Mosquera-Lozano JD, Ramalle-Gómara E. Validity of procalcitonin for the diagnosis of bacterial infection in elderly patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 521–4.
 106. Steichen O, Bouvard E, Grateau G, Bailleul S, Capeau J, Lefèvre G. Diagnostic value of procalcitonin in acutely hospitalized elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1471–6.
 107. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 393–6.

108. Lai CC, Chen SY, Wang CY, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 518–22.
109. Lee SH, Chan RC, Wu JY, Chen HW, Chang SS, Lee CC. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 1350–7.
110. Gbinigie OA, Onakpoya IJ, Richards GC, et al. Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: a systematic review. *BMC Geriatr* 2019; 19: 190.
111. Bele N, Darmon M, Coquet I, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 224.
112. Silva JM Jr, dos Santos Sde S. Sepsis in AIDS patients: clinical, etiological and inflammatory characteristics. *J Int AIDS Soc* 2013; 16: 17344.
113. Mendelson F, Griesel R, Tiffin N, et al. C-reactive protein and procalcitonin to discriminate between tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and bacterial pneumonia in HIV-infected inpatients meeting WHO criteria for seriously ill: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 399.
114. Arora R, Sahni N. Can serum Procalcitonin aid in the diagnosis of blood stream infection in patients on immunosuppressive medications? *Clin Chim Acta* 2018; 483: 204–8.
115. Lai L, Lai Y, Wang H, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin Compared to C-Reactive Protein and Interleukin 6 in Recognizing Gram-Negative Bloodstream Infection: A Meta-Analytic Study. *Dis Markers* 2020; 2020: 4873074.
116. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1718–25.
117. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 539–44.
118. Sandri MT, Passerini R, Leon ME, et al. Procalcitonin as a useful marker of infection in hemato-oncological patients with fever. *Anticancer Res* 2008; 28: 3061–5.

119. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer* 2012; 118: 5823–9.
120. Vänskä M, Koivula I, Jantunen E, et al. IL-10 combined with procalcitonin improves early prediction of complications of febrile neutropenia in hematological patients. *Cytokine* 2012; 60: 787–92.
121. Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 471–8.
122. Keçe E, Yaka E, Yılmaz S, Doğan NÖ, Alyeşil C, Pekdemir M. Comparison of diagnostic and prognostic utility of lactate and procalcitonin for sepsis in adult cancer patients presenting to emergency department with systemic inflammatory response syndrome. *Turk J Emerg Med* 2016; 16: 1–7.
123. Wang XJ, Tan TT, Lim ST, et al. Role of Procalcitonin in Differentiating between Infectious and Noninfectious Fevers among Patients with Lymphoma. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 908–15.
124. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 72: 273–82.
125. Hong DY, Park SO, Kim JW, et al. Serum Procalcitonin: An Independent Predictor of Clinical Outcome in Health Care-Associated Pneumonia. *Respiration* 2016; 92: 241–51.
126. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Crit Care* 2015; 19: 74.
127. Park JH, Wee JH, Choi SP, Park KN. Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1092–7.
128. Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Wilson DC, et al. Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection. *J Infect* 2018; 77: 18–24.
129. Ko BS, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, Kim WY. Usefulness of procalcitonin level as an outcome predictor of adult bacterial meningitis. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 1003–9.

130. Tascini C, Aimo A, Arzilli C, et al. Procalcitonin, white blood cell count and C-reactive protein as predictors of S. aureus infection and mortality in infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2020; 301: 190–4.
131. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2016; 150: 819–28.
132. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care* 2013; 17: R115.
133. Ryu JA, Yang JH, Lee D, et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *PLoS One* 2015; 10: e0138150.
134. Ito A, Ishida T, Tachibana H, Ito Y, Takaiwa T. Serial procalcitonin levels for predicting prognosis in community-acquired pneumonia. *Respirology* 2016; 21: 1459–64.
135. Ito A, Ito I, Inoue D, et al. The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia: A multicentre, prospective study. *Int J Infect Dis* 2020; 92: 228–33.
136. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011; 26: 331.
137. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med* 2017; 45: 781–9.
138. Sager R, Wirz Y, Amin D, et al. Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1873–80.
139. Eckart A, Hauser SI, Haubitz S, et al. Validation of the hospital frailty risk score in a tertiary care hospital in Switzerland: results of a prospective, observational study. *BMJ Open* 2019; 9: e026923.
140. Yu H, Nie L, Liu A, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15981.

141. Pereira JM, Laszczyńska O, Azevedo A, et al. Early prediction of treatment failure in severe community-acquired pneumonia: The PROFeSS score. *J Crit Care* 2019; 53: 38–45.
142. U.S. Food & Drug Administration, FDA news release: FDA clears test to help manage antibiotic treatment for lower respiratory tract infections and sepsis, 2017. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-test-help-manage-antibiotic-treatment-lower-respiratory-tract-infections-and-sepsis>) Τελευταία πρόσβαση 10 Ιουνίου, 2020.
143. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–77.
144. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600–7.
145. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84–93.
146. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9–19.
147. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498–505.
148. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000–8.
149. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 221–26.
150. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin

- measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 481–7.
151. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13: R83.
 152. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059–66.
 153. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364–75.
 154. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74.
 155. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010; 36: 601–7.
 156. Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011; 16: 819–24.
 157. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39: 2048–58.
 158. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 2304–9.
 159. Qu R, Ji Y, Ling Y, et al. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J* 2012; 33: 382–7.
 160. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76: 266–71.

161. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013; 41: 2336–43.
162. Tang J, Long W, Yan L, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 596.
163. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013; 3: e002186.
164. Huang TS, Huang SS, Shyu YC, et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90539.
165. Ogasawara T, Umezawa H, Naito Y, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in aspiration pneumonia and an assessment of the continuation of oral intake. *Respir Investig* 2014; 52: 107–13.
166. Long W, Li LJ, Huang GZ, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care* 2014; 18: 471.
167. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1102–10.
168. Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLoS One* 2015; 10: e0118241.
169. Drozdov D, Schwarz S, Kutz A, et al. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2015; 13: 104.
170. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, et al. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis* 2015; 212: 1692–1700.
171. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1381–1389.

172. Lima SS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol* 2016; 95: 1169–76.
173. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819–27.
174. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1266–76.
175. Ulm L, Hoffmann S, Nabavi D, et al. The Randomized Controlled STRAWINSKI Trial: Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy after Stroke. *Front Neurol* 2017; 8: 153.
176. Bremmer DN, DiSilvio BE, Hammer C, et al. Impact of Procalcitonin Guidance on Management of Adults Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 692–7.
177. Daubin C, Valette X, Thiollière F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; 44: 428–37.
178. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2018; 379: 236–49.
179. van der Does Y, Limper M, Jie KE, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1282–9.
180. Townsend J, Adams V, Galiatsatos P, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy Reduces Antibiotic Use for Lower Respiratory Tract Infections in a United States Medical Center: Results of a Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy327.
181. Jeon K, Suh JK, Jang EJ, et al. Procalcitonin-Guided Treatment on Duration of Antibiotic Therapy and Cost in Septic Patients (PRODA): a Multi-Center Randomized Controlled Trial. *J Korean Med Sci* 2019; 34: e110.

182. Montassier E, Javaudin F, Moustafa F, et al. Guideline-Based Clinical Assessment Versus Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Pneumonia: A Pragmatic Randomized Trial. *Ann Emerg Med* 2019; 74: 580–91.
183. Akagi T, Nagata N, Wakamatsu K, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation Might Shorten the Duration of Antibiotic Treatment Without Increasing Pneumonia Recurrence. *Am J Med Sci* 2019; 358: 33–44.
184. Beye F, Vigneron C, Dargent A, et al. Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2019; 53: 125–31.
185. Möckel M, de Boer RA, Slagman AC, et al. Improve Management of acute heart failure with ProcAlCiTonin in EUrope: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC)18. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 267–75.
186. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 2014; 175: 464–72.
187. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 95–107.
188. Li Z, Yuan X, Yu L, Wang B, Gao F, Ma J. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16775.
189. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia, An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45–e67.
190. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, et al. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 269–77.
191. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and

- sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2018; 22: 191.
192. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2019; 155: 1109–18.
193. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided Antibiotic Treatment in Patients With Positive Blood Cultures: A Patient-level Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 388–96.
194. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 114.
195. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. *Crit Care Med* 2018; 46: 684–90.
196. Schuetz P, Bolliger R, Merker M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16: 555–64.
197. Ammar AA, Lam SW, Duggal A, et al. Compliance with Procalcitonin Algorithm Antibiotic Recommendations for Patients in Medical Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 177–86.
198. Hohn A, Balfer N, Heising B, et al. Adherence to a procalcitonin-guided antibiotic treatment protocol in patients with severe sepsis and septic shock. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 68.
199. Farooq A, Colón-Franco JM. Procalcitonin and Its Limitations: Why a Biomarker's Best Isn't Good Enough. *J Appl Lab Med* 2019; 3: 716–9.
200. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 1308–18.
201. Neeser O, Branche A, Mueller B, Schuetz P. How to: implement procalcitonin testing in my practice. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1226–30.
202. Schuetz P. Procalcitonin Is Useful for Evaluating Patients with Ambiguous Presentation and for Early Discontinuation of Antibiotics in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 744–5.

203. Schuetz P, Wahl PM. Additional Real-World Evidence Supporting Procalcitonin as an Effective Tool to Improve Antibiotic Management and Cost of the Critically Ill Patient. *Chest* 2017; 151: 6–8.
204. Hohn A, Heising B, Hertel S, et al. Antibiotic consumption after implementation of a procalcitonin-guided antimicrobial stewardship programme in surgical patients admitted to an intensive care unit: a retrospective before-and-after analysis. *Infection* 2015; 43: 405–12.
205. Walsh TL, DiSilvio BE, Hammer C, et al. Impact of Procalcitonin Guidance with an Educational Program on Management of Adults Hospitalized with Pneumonia. *Am J Med* 2018; 131: 201.e1–201.e8.
206. Balk RA, Kadri SS, Cao Z, Robinson SB, Lipkin C, Bozzette SA. Effect of Procalcitonin Testing on Health-care Utilization and Costs in Critically Ill Patients in the United States. *Chest* 2017; 151: 23–33.
207. Newton JA, Robinson S, Ling CLL, Zimmer L, Kuper K, Trivedi KK. Impact of Procalcitonin Levels Combined with Active Intervention on Antimicrobial Stewardship in a Community Hospital. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofz355.
208. Collins CD, Brockhaus K, Sim T, Suneja A, Malani AN. Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76: 1219–25.
209. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015; 19: v–236.
210. Langford BJ, Beriault D, Schwartz KL, et al. A real-world assessment of procalcitonin combined with antimicrobial stewardship in a community ICU. *J Crit Care* 2020; 57: 130–3.
211. Broyles MR. Impact of Procalcitonin-Guided Antibiotic Management on Antibiotic Exposure and Outcomes: Real-world Evidence. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx213.
212. Gluck E, Nguyen HB, Yalamanchili K, et al. Real-world use of procalcitonin and other biomarkers among sepsis hospitalizations in the United States: A retrospective, observational study. *PLoS One* 2018; 13: e0205924.

213. Stover KR, Kenney RM, King ST, Gross AE. Evaluation of the Use of Novel Biomarkers to Augment Antimicrobial Stewardship Program Activities. *Pharmacotherapy* 2018; 38: 271–83.
214. Van Dijck C, Vlieghe E, Cox JA. Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low-and middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2018; 96: 266–80.
215. Chambliss AB, Embracing Procalcitonin for Antimicrobial Stewardship. *J Appl Lab Med* 2019; 3: 712–5.
216. Lee CC, Chang JC, Mao XW, et al. Combining Procalcitonin and Rapid Multiplex Respiratory Virus Testing for Antibiotic Stewardship in Older Adult Patients With Severe Acute Respiratory Infection. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 62–7.
217. Moradi T, Bennett N, Shemanski S, Kennedy K, Schlachter A, Boyd S. Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use via an EMR alert. *Clin Infect Dis* 2019; ciz1042.
218. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 651–62.
219. Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 583–92.
220. Mewes JC, Pulia MS, Mansour MK, Broyles MR, Nguyen HB, Steuten LM. The cost impact of PCT-guided antibiotic stewardship versus usual care for hospitalised patients with suspected sepsis or lower respiratory tract infections in the US: A health economic model analysis, *PLoS One* 2019; 14: e0214222.
221. Voermans AM, Mewes JC, Broyles MR, Steuten LMG. Cost-Effectiveness Analysis of a Procalcitonin-Guided Decision Algorithm for Antibiotic Stewardship Using Real-World U.S. Hospital Data. *OMICS* 2019; 23: 508–15.
222. Steuten L, Mewes J, Lepage-Nefkens I, Vrijhoef H. Is Procalcitonin Biomarker-Guided Antibiotic Therapy a Cost-Effective Approach to Reduce Antibiotic Resistant and Clostridium difficile Infections in Hospitalized Patients? *OMICS* 2018; 22: 616–25.
223. van der Maas ME, Mantjes G, Steuten LM. Procalcitonin Biomarker Algorithm Reduces Antibiotic Prescriptions, Duration of Therapy, and Costs in Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease: A Comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom. *OMICS* 2017; 21: 232–43.
224. Kip MMA, van Oers JA, Shajiei A, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Crit Care* 2018; 22: 293.
225. European Centre for Disease Prevention and Control, US CDC report on antibiotic resistance threats in the United States. 2013. ECDC comment. (<https://ecdc.europa.eu/en/news-events/us-cdc-report-antibiotic-resistance-threats-united-states-2013>). Τελευταία πρόσβαση 10 Ιουνίου, 2020.
226. Peters L, Olson L, Khu DT, et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: a cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. *PloS One* 2019; 14: e0215666.
227. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42: S82–9.
228. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1322–31.
229. Zilahi G, Artigas A, Martin-Loeches I. What's new in multidrug-resistant pathogens in the ICU? *Ann Intensive Care* 2016; 6: 96.
230. Karanika S, Paudel S, Zervou FN, Grigoras C, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Prevalence and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2015; 3: ofv186.
231. Mitterberger M, Pinggera GM, Colleselli D, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography. *BJU Int* 2008; 101: 341–4.
232. Pinson AG, Philbrick JT, Lindbeck GH, Schorling JB. Fever in the clinical diagnosis of acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 148–51.

233. Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 10.
234. Kalil A, Metersky M, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61–e111.
235. Zilberberg M, Shorr A. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010;51: S131–S135.
236. Clinical and Laboratory Standards Institute, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved-standard tenth edition. Wayne PA: CLSAI; 2015 CLSI document M07-A10.
237. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoints for bacteria. Version 9.0., 2019-01-01.
(http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) Τελευταία πρόσβαση 10 Ιουνίου, 2020.
238. DuPont H. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1216–e73.
239. Crobach MJR, Planche T, Eckert C, et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S63–S81.
240. Cohen S, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431–55.
241. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Sartori J, Pacheco EF. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol* 2013;39: 339–48.
242. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for

- interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–81.
243. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1308–15.
244. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PLoS One* 2018; 13: e0199456.
245. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 61–76.
246. Jabbar A, Wright RA. Gastroenteritis and antibiotic-associated diarrhea. *Prim Care* 2003; 30: 63–80.
247. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010959.
248. Wirz Y, Branche A, Wolff M, et al. Management of respiratory infections with use of procalcitonin: moving toward more personalized antibiotic treatment decisions. *ACS Infect Dis* 2017; 3: 875–9.
249. Odermatt J, Friedli N, Kutz A, et al. Effects of procalcitonin testing on antibiotic use and clinical outcomes in patients with upper respiratory tract infections. An individual patient data meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2017; 56: 170–7.