

Prokalsitonin veya diğer belirteçlere  
göre tedaviyi keselim mi?

Dr. Ertuđrul GÜÇLÜ  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji AD

# Sunum akışı

- Mevcut antibiyotik yönetimi
- Tanı ve prognozda kullanılan enflamasyon belirteçleri
- Antibiyoterapi süresini belirlemede CRP
- Antibiyoterapi süresini belirlemede PCT

# Antibiyotik yönetimi

- Antibiyotik yönetim programları
- Rehberler

# Mevcut antibiyotik yönetimi

- Patofizyolojik bakış açısı
  - Farklı şiddetteki enfeksiyonlarda farklı sürelerde antibiyotik kullanmalıyım
- Semptomların düzelme süresi
  - Klinik iyileşme
  - Genel durumda düzelme
  - Balgam ve öksürükte azalma

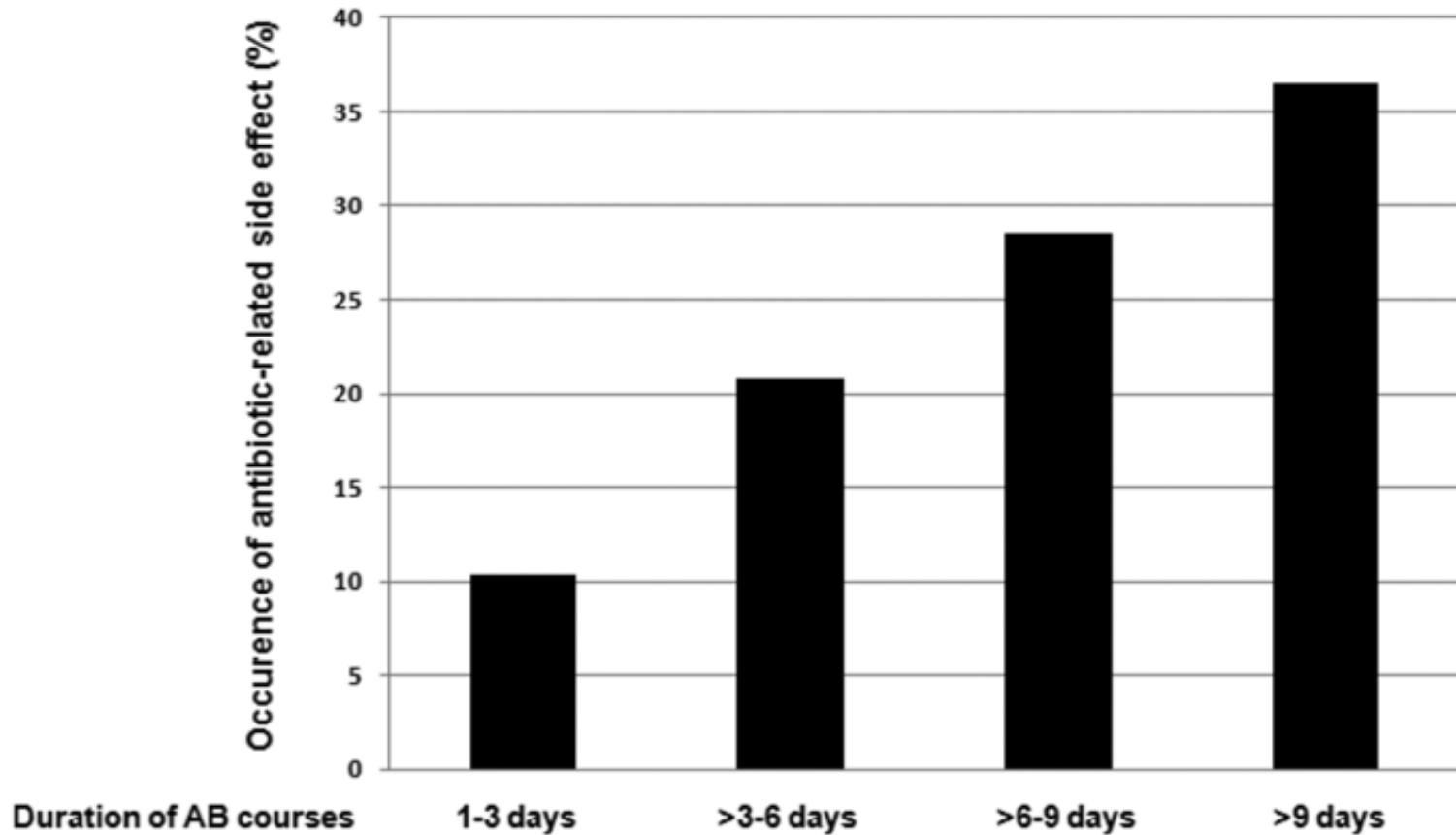
Klinik yanıt yorumu  
standardize değil

Doktordan doktora  
değişen yorum farkı

# Mevcut antibiyotik yönetimi -2

- Antibiyotikler uzun süre kullanılıyor
  - Yaşlılar
  - Ko-morbidite
  - Ağır pnömoni
- ProHOSP çalışmasında web-tabanlı antibiyotik yönetim programı uygulanmasına rağmen
  - Rehberlere uyum %24

# Antibiyotik kullanım süresi ve yan etki



Schuetz P, et al. *Virulence*, 2010; 1:2, 88-92

# Enfeksiyon biyo-belirteçleri

- En az 178 biyo-belirteç tanımlanmış
  - Tanı
  - Prognoz
  - Takip
  - Antibiyotik yönetimi
- Küçük çalışmalar
- Çoğunun duyarlılık ve özgüllükleri düşük

# Enfeksiyon biyo-belirteçleri - 2

Biyo-belirteç	Prognoz	Tanısal	Klinik durum
CRP	Evet	Hayır	Sepsis
Prokalsitonin	Evet	Evet	Sepsis/solunum yolu enf/pnömoni
S-TREM 1	Evet	Evet	Sepsis/pnömoni/menenjit
Pro-ADM	Evet	Hayır	Pnömoni
SuPAR	Evet	Hayır	Sepsis/tüberküloz
Presepsin	Evet	Evet	SIRS/sepsis
L-selektin	Evet		Sepsis
Neopterin	Evet		28-gün mortalite
Pentraxin 3	Evet		28-gün mortalite



# Antibiyoterapi takibinde enfeksiyon biyo-belirteçleri

- Lökosit
- C-reaktif protein (CRP)
- Sedimentasyon
- Prokalsitonin

# White blood count (WBC)

- Tanı ve takipte en sık kullanılan parametre
- Bazı enfeksiyonlarda yükselmiyor
  - Tifoid ateş, Tüberküloz, Su çiçeği, Kızamık, Kabakulak
- Enfeksiyon dışı bazı durumlarda yükseliyor
  - Akut miyokard enfarktüsü, katekolamin kullanımı, kortikosteroid kullanımı, akut kanama

# C-reaktif Protein (CRP)

- IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  uyarımı ile karaciğerden salınır
- Bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan polisakkarit ile bağlanır.
- Oponin gibi davranarak fagositozu teşvik eder
- Mikroorganizma temizlenmesine katılan tek akut faz proteini
- Sağlıklıların %99'unda < 10 mg/l
- Stimulustan 4-6 saat sonra salgılanmaya başlar, 8 saatte bir ikiye katlanır ve 36-50 saatte tepe düzeyine ulaşır
- Stimulus ortadan kalktığında hızla düşer (yarılanma zamanı: 19 saat)

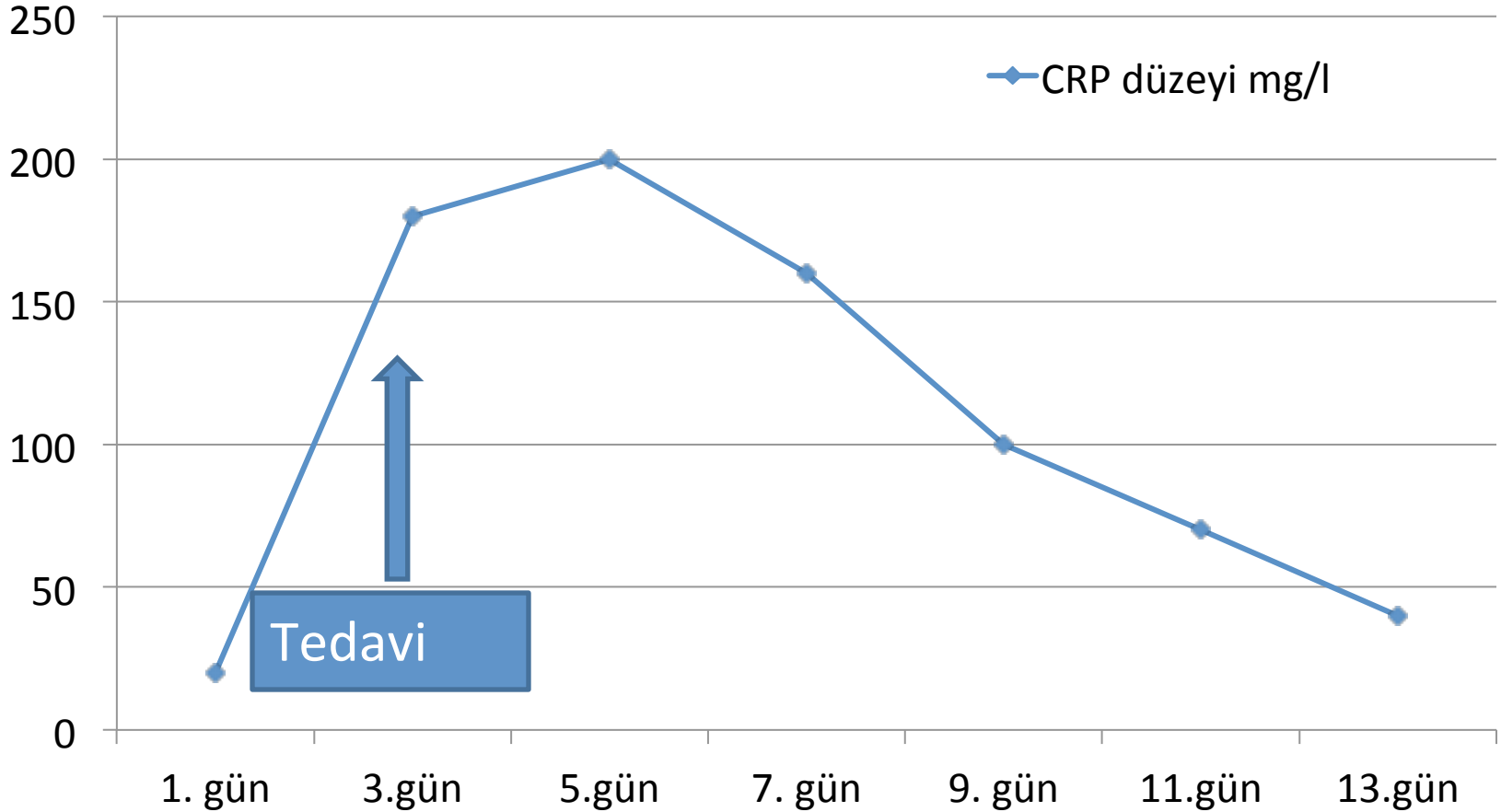
# C-reaktif Protein (CRP)

Hastalık	CRP düzeyi
Bakteriyel enfeksiyonlar (Gram pozitif ve negatif)	Belirgin artış
Kronik Enfeksiyonlar (Tbc, Lepra)	İlımlı artış
Akut viral enfeksiyonlar	Genellikle hafif artış
Adenovirus, kızamık, Kabakulak ve İnfluenza, sistemik CMV ve herpes enf.	Genellikle belirgin yükselme
Travma, cerrahi, yanık, immun aracılı enflamatuar hastalıklar, son dönem kanser	Belirgin artış
Ağır egzersiz, güneş çarpması, bazı psikiyatrik hastalıklar	Hafif yükselme

# CRP (tanıda)

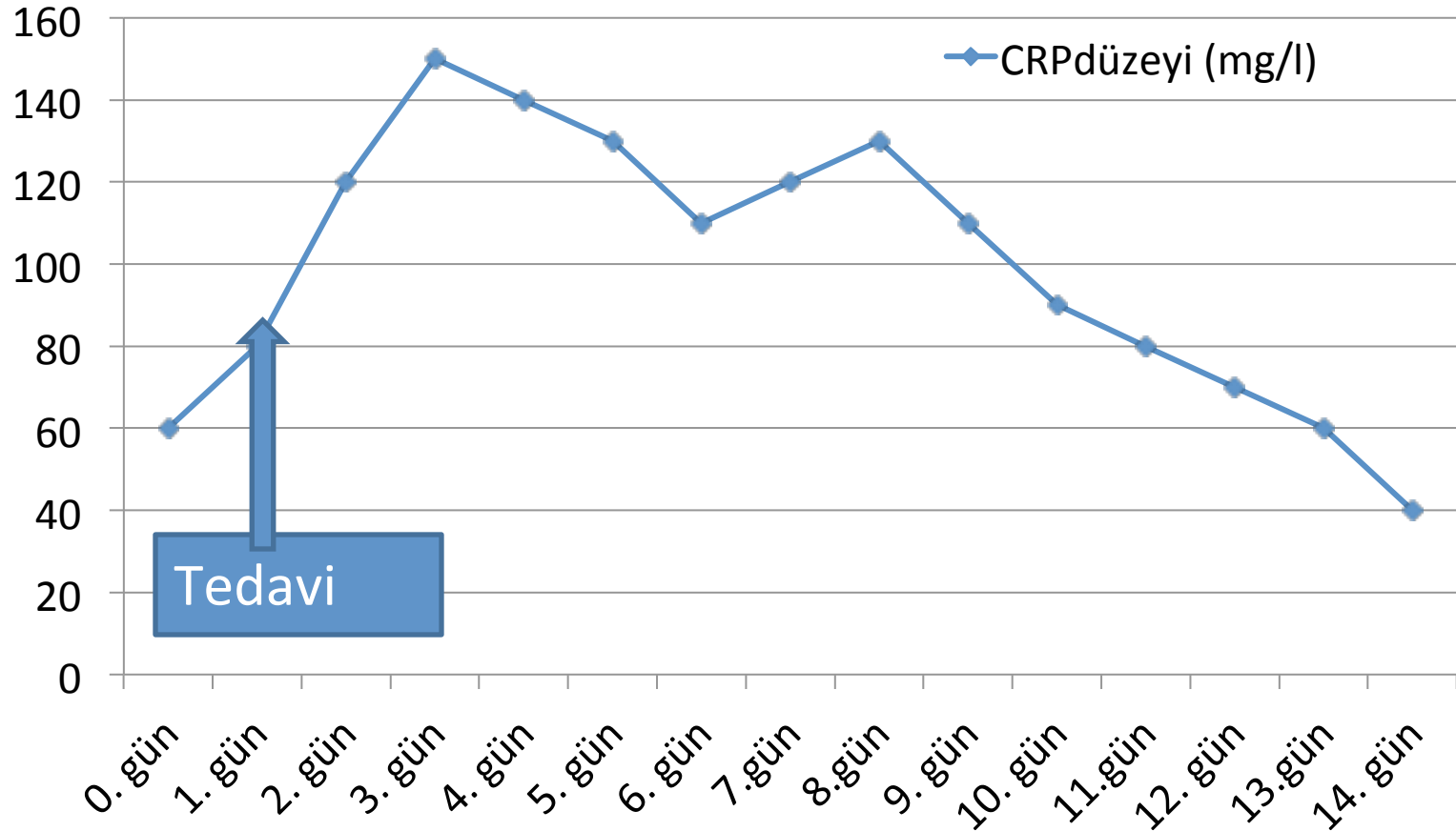
- Duyarlılık: % 67.6 - 93.4
- Özgüllük:% 61.3 - 86.3
- Ateş > 38.2 C olanlarda özgüllük daha yüksek
- Tek bir ölçümden ziyade, tekrarlayan ölçümler daha anlamlı

# Basit enfeksiyon (Fokal enf ve etkin tedavi edilen sepsis)



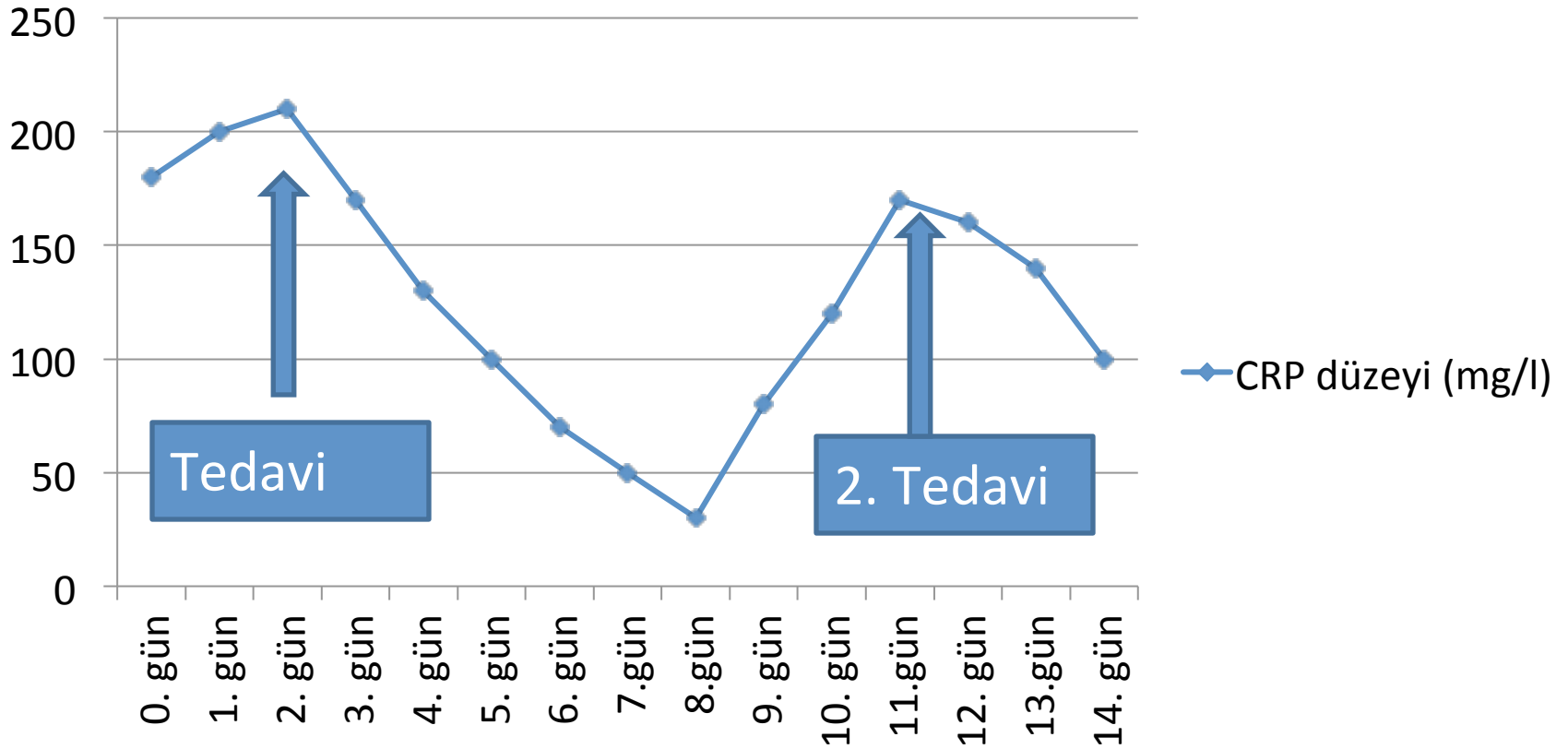
# Süpüratif enfeksiyon

(uygunsuz antibiyotik tedavisi, pürülan koleksiyon, ciddi enfeksiyon dışı hastalıklar)



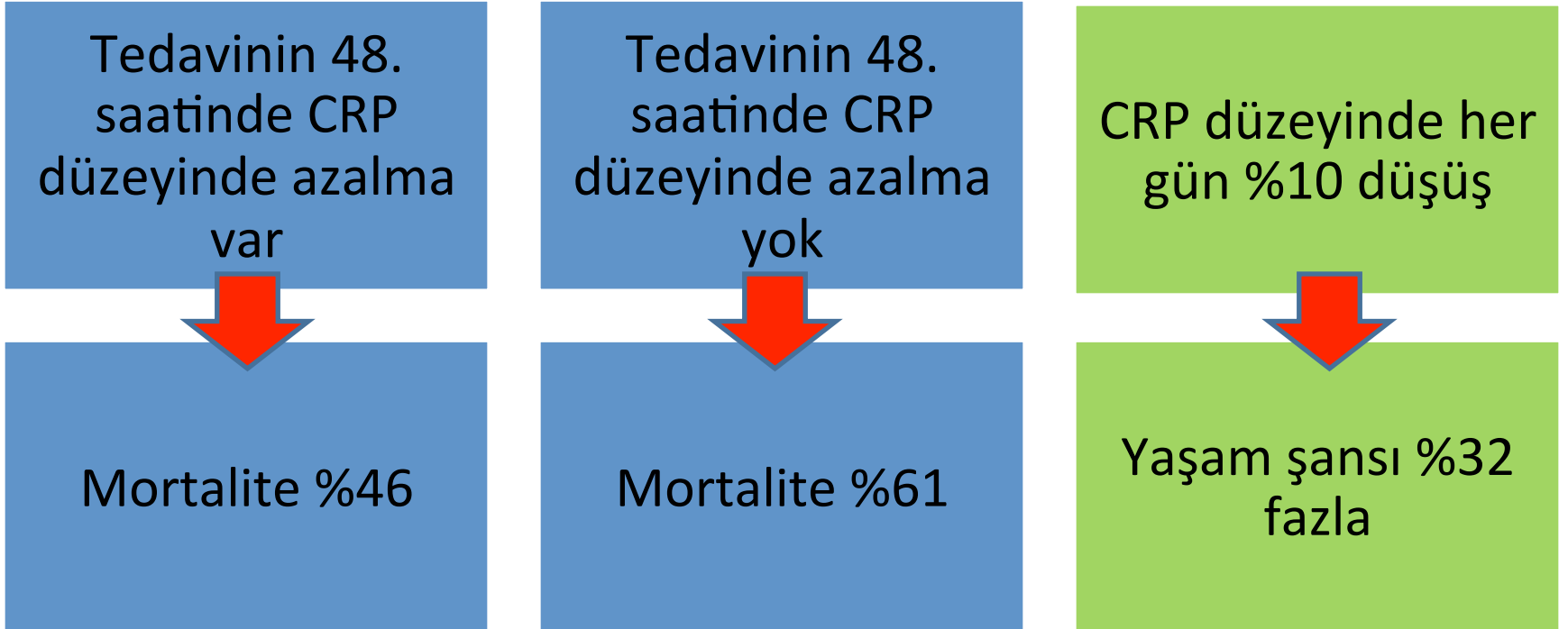
# İkinci enfeksiyon (aynı veya farklı odak)

CRP düzeyi (mg/l)





# CRP - Prognoz

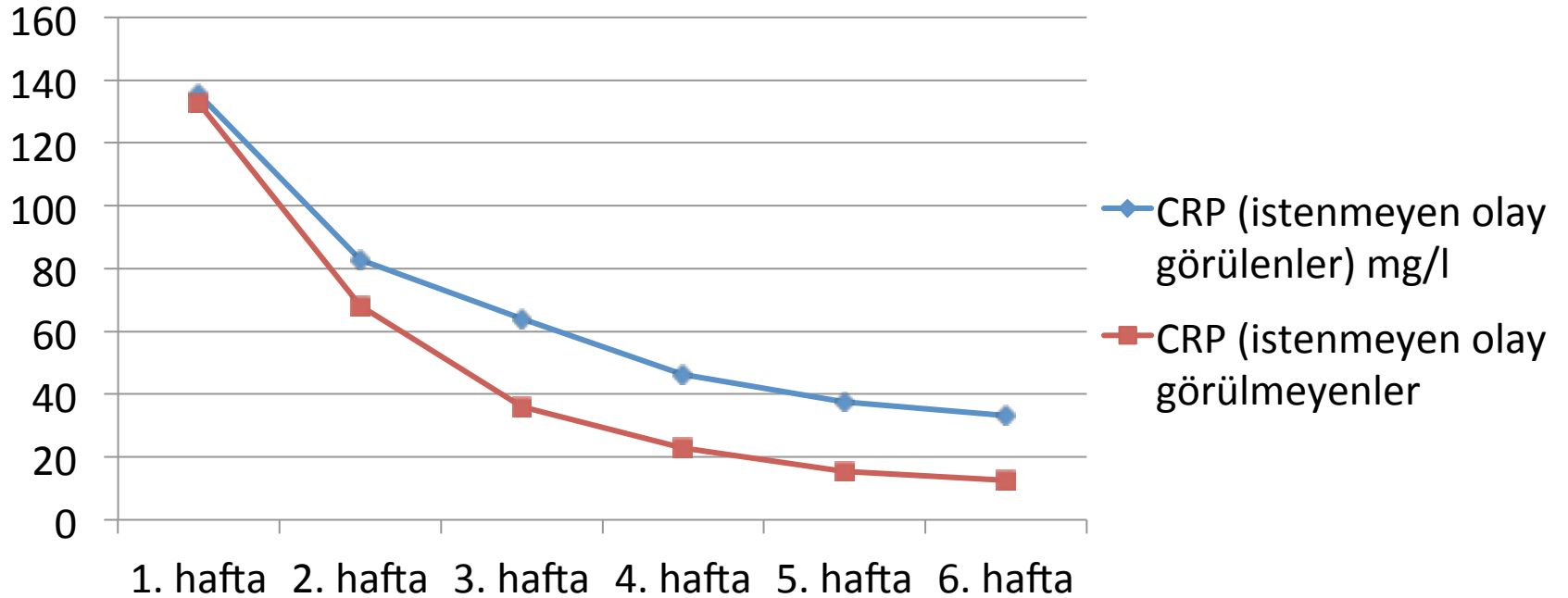


# Role of C-reactive protein in response-guided therapy of pyogenic liver abscess

Siu-Tong Law and Kin Kong Li

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2014, 26:179–186

Piyojenik karaciğer apsesi olan 109 hasta



CRP 3. haftadan itibaren tedavi yanıtı gecikenlerde anlamlı oranda yüksek Lökosit değerinde ki fark bu dönemde gruplar arasında benzer

- 3. haftadan itibaren CRP düzeyi mortalitenin kuvvetli belirteci
    - Hayatta kalanlar:  $40.92 \pm 3.95$  mg/l
    - Ölenler:  $100.38 \pm 20.88$  mg/l
- } P=0.016
- CRP oranı (değerlendirilen hafta/antibiyotiğin başladığı günlük değer)
    - 3. hafta CRP oranı  $> 0.75$  ise mortalite riski yaklaşık 7.8 kat fazla
  - Lökosit oranı mortalite göstergesi değil (p=0.5)

≤ 5 hafta tedavi  
gereksinimi

> 5 hafta tedavi  
gereksinimi

29.56±4.34

CRP ort.  
P=0.00

63.58±7.53

0.22±0.023

CRP ratio  
P=0.00

0.50±0.03

8.81±0.90×10<sup>9</sup>/l

WBC ort.  
P=0.176

10.58±0.92×10<sup>9</sup>/l

0.60±0.04

WBC ratio  
P=0.176

0.69±0.03

### • 3. hafta CRP oranı

- < 0.42 erken iyileşme belirteci (Duyarlılık %84, Özgüllük %66)
- < 0.278 ise ≤ 5 hafta tedavi yeterli (Duyarlılık %78, Özgüllük %71)

## Procalcitonin Versus C-Reactive Protein for Guiding Antibiotic Therapy in Sepsis: A Randomized Trial\*

Oliveira, Carolina F. MD, PhD; Botoni, Fernando A. MD, PhD; Oliveira, Clara R. A. MD, PhD; Silva, Camila B. MD; Pereira, Helena A. MD; Serufo, José C. MD, PhD; Nobre, Vandack MD, PhD

CRP ile takip (n=45)

İlk gün CRP < 100mg/L ise 4. gün < 25 mg/L olması veya ilk gün CRP > 100 mg/L ise 5. gün > %50 azalma

Tedavi kesme kriteri

PCT ile takip (n=49)

İlk gün PCT < 1ng/ml ise 4. gün < 0.1 ng/ml olması veya ilk gün PCT > 1 ng/ml ise 5. gün > %90 azalma olması

	CRP grubu	PCT grubu	P değeri
Antibiyotik süresi	7.2 gün	8.1 gün	0.25
28. Gün mortalite	% 33.3	% 32.7	1
Hastanede kalış süresi	25 gün	36 gün	0.17

# Antibiyoterapi takibinde enfeksiyon biyo-belirteçleri

- Lökosit

Serum tepe zamanı?  
Duyarlılık?  
Özgüllük?

- C-reaktif protein (CRP)

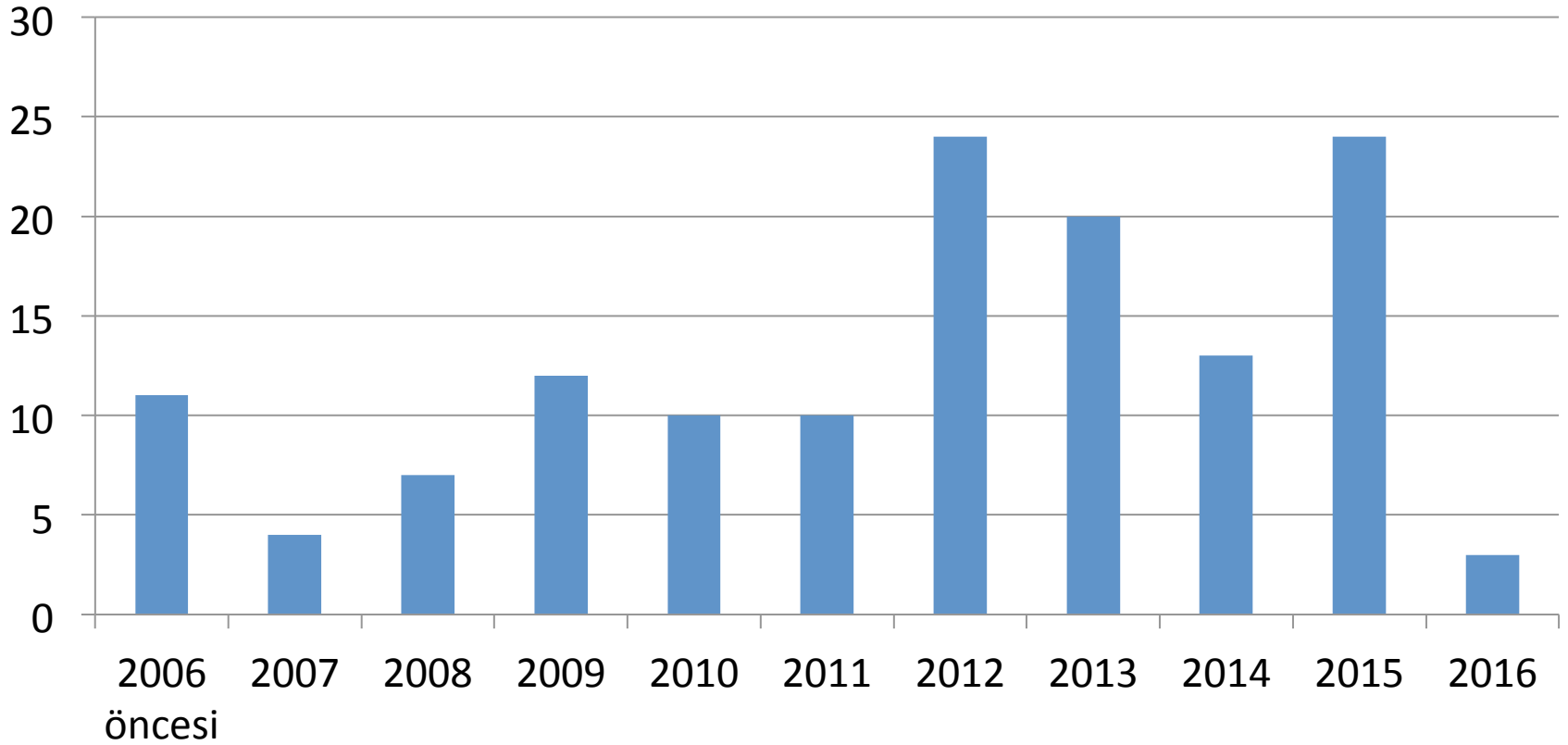
Antibiyoterapi takibinde kullanılabilir  
Özgüllük?  
Tedavi kesme sınır değeri?

# Sedimentasyon

- Sedimentasyon tedavi takibinde tipik bir profil çizmiyor
- Başarılı bir tedaviyle dahi geç düzelir
- Düzeyini etkileyen faktörler
  - Enflamasyon
  - Malignite
  - Otoimmün hastalıklar
  - Travma
  - Cerrahi
  - Plazma fibrinojen düzeyi
  - Plazma globulin düzeyi
- Hastalık takibi ve antibiyotik süresi belirlemede ikincil öneme sahip

# “PCT rehberliğinde tedavi” (Toplam 137 makale)

## Yıllara göre makale sayısı



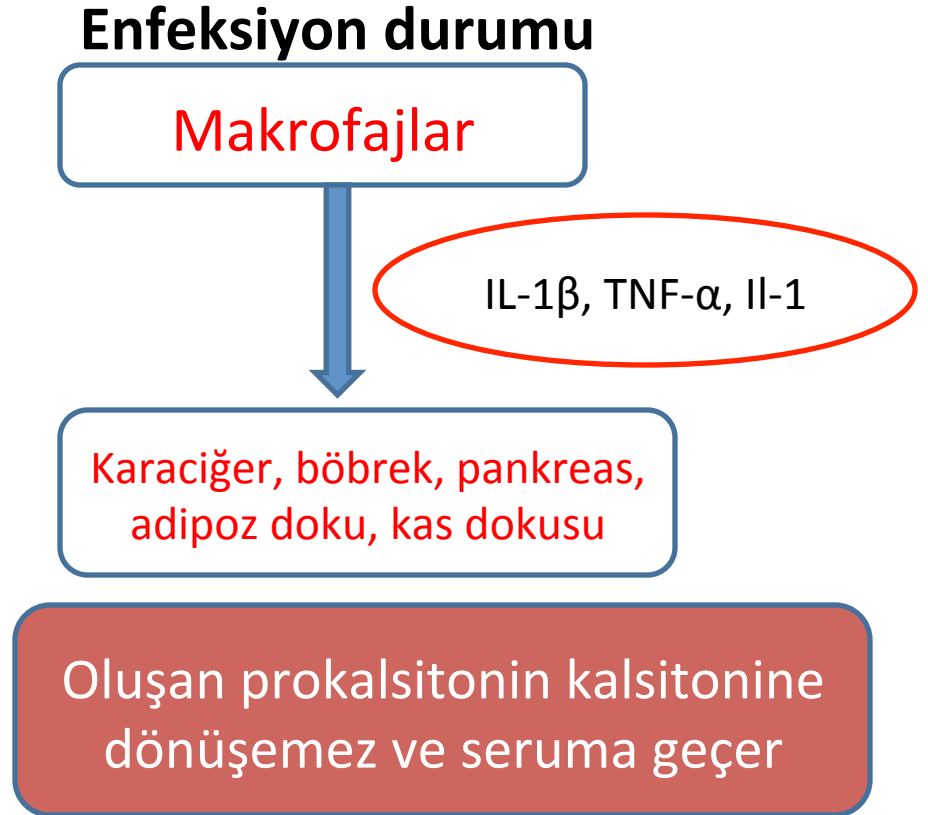
PubMed Anahtar kelime: “Procalcitonin guided”



# Prokalsitonin (PCT)

## Sağlıklılar

- Tiroid parafoliküler hücrelerinden (C hücreler) kalsitoninin prekürsörü olarak üretilir
- hemen tamamı kalsitonine dönüşür
- Normal düzeyi: 0.02 ng/mL



# Prokalsitonin (PCT) - 2

- Enfeksiyon başladıktan 2-3 saat sonra yükselmeye başlar
- Tepe zamanı:24 saat
- Yarılanma zamanı: 22-26 saat
- Enfeksiyon kontrol altına alındıktan 48 saat sonra önemli oranda azalır.
- Enfeksiyon düzeline tamamen normal düzeyine iner

# Prokalsitonin (PCT) - 3

- Sepsis tanısında
  - Duyarlılık: %89
  - Özgüllük: %94
  - Pozitif prediktif değer: %94
  - Negatif prediktif değer: %90

# Prokalsitonin (PCT) - 4

## **Yükseltenler**

- Travma
- Cerrahi
- Yanık
- Malignite
- Kardiyojenik şok
- SIRS

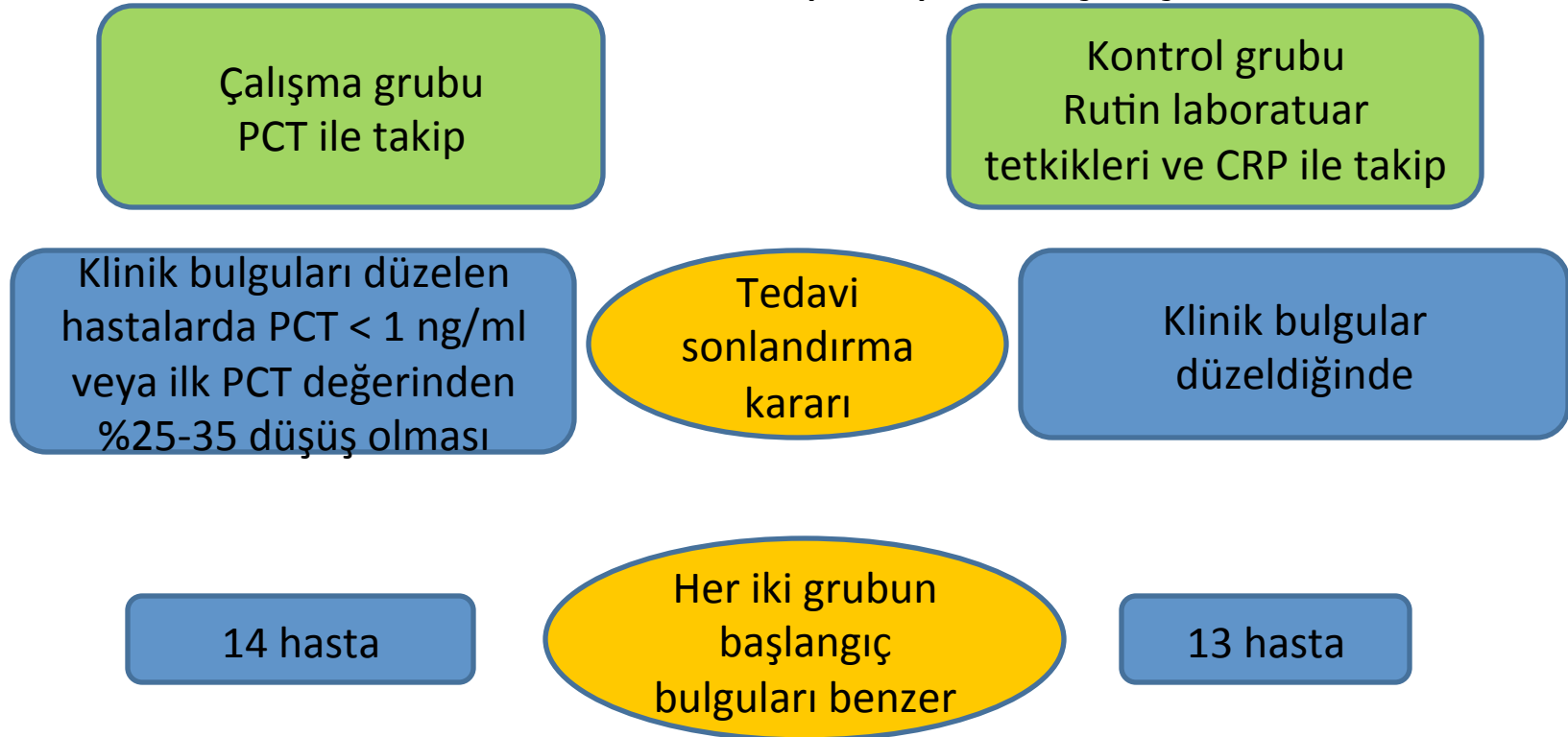
## **Etkilemeyenler**

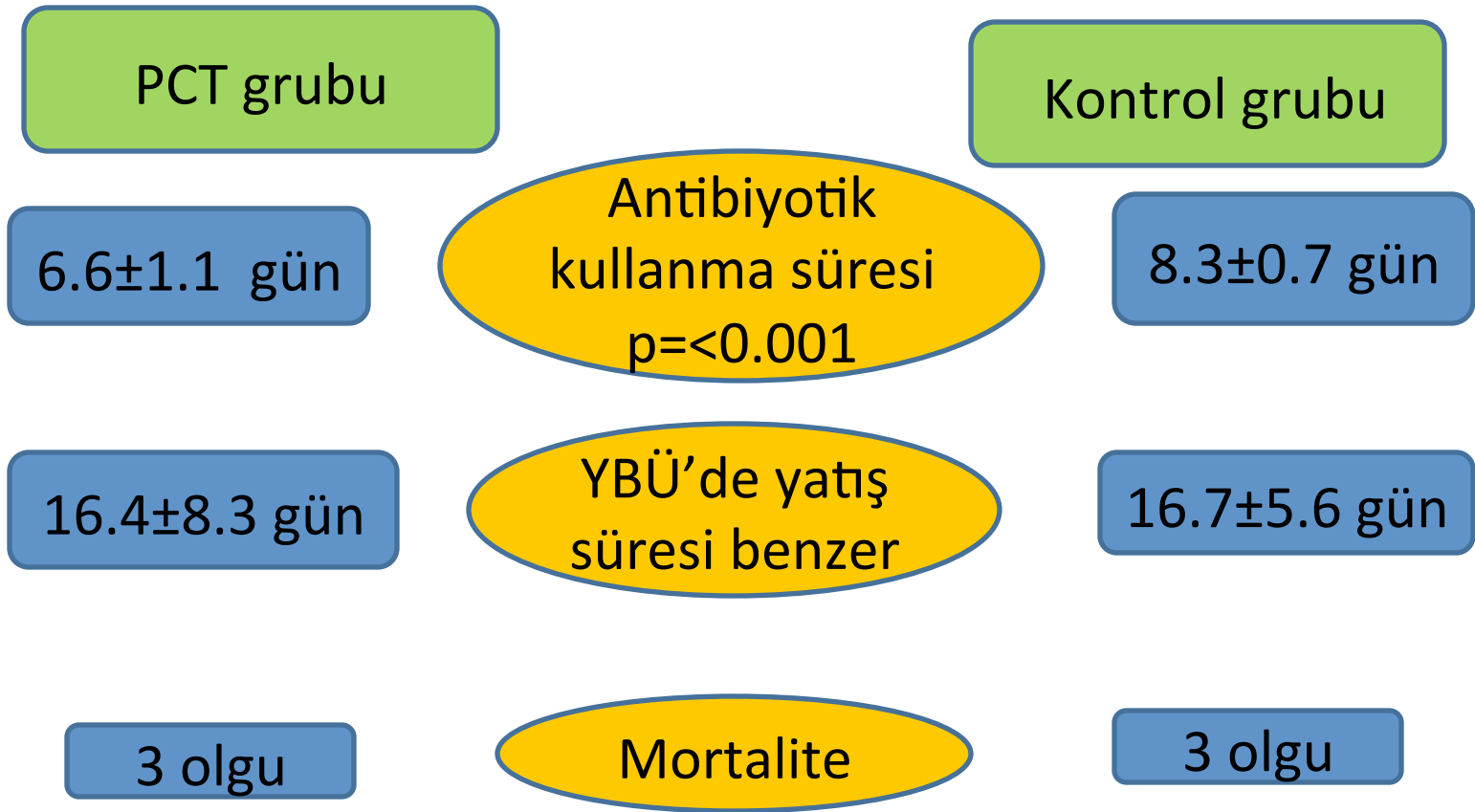
- Viral enfeksiyonlar
- Kortikosteroid
- NSAİD
- WBC düzeyi

## Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study

S. Schroeder · M. Hochreiter · T. Koehler ·  
A.-M. Schweiger · B. Bein · F. S. Keck · T. von Spiegel

### CYBÜ’de takip edilen ağır sepsis olguları Randomize kontrollü prospektif çalışma





Antibiyotik masrafında %17.8 azalma  
P < 0.01

# Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

- Çok merkezli, prospektif, randomize, açık etiketli
- YBÜ, enfeksiyon tanısı veya şüphesi olanlar
- Hariç tutulanlar:
  - Uzun süre antibiyotik kullanması gerekenler (Enfektif endokardit, Tbc gibi),
  - Yaşama şansı düşük olanlar (SAPS skoru >65)

PCT rehberliğinde tedavi  
(PCT < 0.5 ng/ml veya tepe  
düzeyinden %80 azalma)  
n=307

Kontrol grubu  
(rehberlerin önerdiği süre)  
n=314

10.3 gün

Antibiyotik süresi  
p<0.0001

13.3 gün

%21.2

28-günlük mortalite  
p>0.05

%20.4

15.9 gün

YBÜ yatış süresi  
P=0.23

14.4gün

%6.5

Enfeksiyon relaps  
P=0.45

% 5.1



	İlk enfeksiyon atağında kullanılan antibiyotik durumu Olgu sayısı; antibiyotik gün sayısı (SD)			
	PCT grubu	Kontrol grubu	Aradaki fark	P değeri
Tüm hastalar	307; 6·1 (6·0)	314; 9·9 (7·1)	-3·8 (-4·8 to -2·7)	<0·0001
Toplum kökenli pnömoni	79; 5·5 (4·0)	101; 10·5 (6·4)	-5·0 (-6·6 to -3·4)	<0·0001
Ventilatör ilişkili pnömoni	75; 7·3 (5·3)	66; 9·4 (5·7)	-2·1 (-4·0 to -0·3)	0·0210
İntraabdominal enfeksiyon	14; 8·1 (7·7)	20; 10·8 (6·7)	-2·7 (-7·7 to 2·4)	0·29
İdrar yolu enfeksiyonu	24, 7·4 (6·3)	18, 14·5 (9·3)	-7·1 (-11·9 to -2·2)	0·0053
Kan kültürü pozitif olanlar	55, 9·8 (7·7)	53, 12·8 (8·1)	-3·0 (-6·0 to 0·1)	0·06

# Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

R. Phillip Dellinger, MD<sup>1</sup>; Mitchell M. Levy, MD<sup>2</sup>; Andrew Rhodes, MB BS<sup>3</sup>; Djillali Annane, MD<sup>4</sup>;

- Prokalsitonin veya benzer biyobelirteçlerin kullanımını septik görünümlü olup enfeksiyon kanıtı bulunamayan hastalarda başlanılan ampirik antibiyoterapinin kesilmesi için öneriyoruz (**Grade 2C**).
  - Gereksiz antibiyotik kullanımı azalabilir
  - Klinik tecrübe yetersiz
  - Olası potansiyel sakıncaları bilinmiyor
  - Antimikrobiyal direnç prevalansını azaltması ile ilgili kanıt yok

Prokalsitonin grubu  
Tepe deęerden > %80  
azalma veya < 0.5 ng/ml  
tespit edilmesi  
n=761

Kontrol grubu  
Rehberlerin önerisi  
n= 785

- Hollanda 15 merkez
- Prospektif, randomize, kontrollü çalışma
- YBÜ'ye sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısıyla yatan olgular

# Sonuçlar

Kriter	PCT grubu	Kontrol grubu	P değeri
Antibiyotik tüketimi <i>Ortanca</i>	7,5 DDD	9,3 DDD	< 0.0001
Antibiyotik günü <i>Ortanca</i>	5 gün (3-9)	7 gün (4-11)	< 0.0001
28. gün mortalite	149 (20%)	196 (25%)	0.0122
1. Yıl mortalite	191 (36%)	196 (43%)	0.0188

De Jong E, et al. Lancet Infect Dis. 2016 Feb 29. pii: S1473-3099(16)00053-0.



## Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review)

Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J,

14 Çalışma, 4221 ASYE olgusu

PCT grubu  
N=2085

Mortalite  
118 (%5,7)

Tedavi başarısızlığı  
398 (%19,1)

Antibiyotik günü  
4

Kontrol grubu  
N=2126

Mortalite  
134 (%6,3)

Tedavi başarısızlığı  
466 (%21,9)

Antibiyotik günü  
8

OR:0.94,%95CI:  
0.71-1.23

P> 0.05

-3.47,%95CI -3.78 to  
-3.17

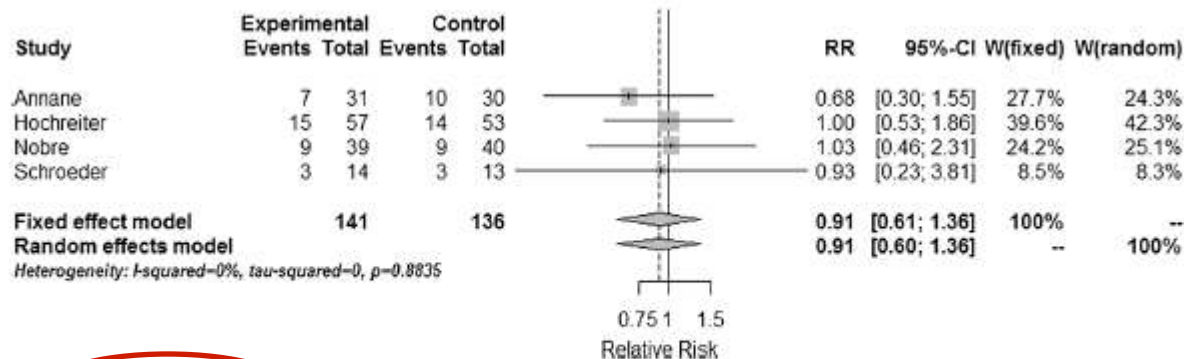
RESEARCH

Open Access

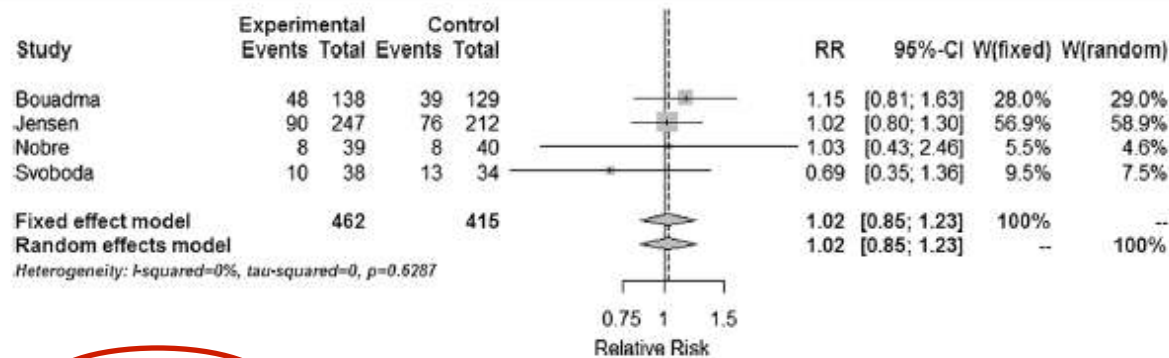
# Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis

Anna Prkno<sup>1,2</sup>, Christina Wacker<sup>1,2</sup>, Frank M Brunkhorst<sup>2,3†</sup> and Peter Schlattmann<sup>1,2\*†</sup>

7 çalışma, 1075 ağır sepsis ve septik şok olgusu



**Figure 3 Forest plot hospital mortality.** The forest plot represents the relative risk (RR) together with the 95% CI comparing patients treated in the procalcitonin (PCT) and the control groups (Control). Events, number of deceased patients in group; Experimental, PCT group; Total, number of all patients in group; W, weight of individual studies (in fixed- and random-effects model).



**Figure 4 Forest plot 28-day mortality.** The forest plot represents the relative risk (RR) together with the 95% CI comparing patients treated in the procalcitonin (PCT) and the control groups (Control). Events, number of deceased patients in group; Experimental, PCT group; Total, number of all patients in group; W, weight of individual studies (in fixed- and random-effects model).

# Sekonder peritonit

## PCT ile takip

	PCT takibi n= 52	Standart takip n= 69	P değeri
Septik şok	30 [57.7%]	40 [58.0%]	P> 0.05
YBÜ yatış süresi	5 gün	5 gün	
Hastane yatış süresi	20 gün	17,5 gün	
YBÜ'de mortalite	9.6%	13%	
28-gün mortalite	15.4%	20.3%	
Hastanede mortalite	19.2%	29.0%	
Tedavi süresi	5.1 ±2.1	10.2 ± 3.7 days	P< 0.001



# Mikrobiyolojik olarak dökümanente edilmiş enfeksiyonlar

- PRORATA çalışması 108 olguda kan kültür pozitifliği
    - PCT grubu: 55 olgu      Kontrol grubu:53 olgu
    - Antibiyotik kullanımı PCT grubunda 3 gün daha az (IC95%, -6 to 0.1 day,  $p = 0.06$ )
- Charles-Edovard L, et al. Lancet 2010; 375: 463–74
- ProHosp çalışması 72 olgu kan kültürü pozitif
    - PCT grubunda 5 gün daha az antibiyotik kullanımı (PCT grubu: 10,3 gün, kontrol grubu: 15,1 gün)

# Mikrobiyolojik olarak dökümanente edilmiş enfeksiyonlar

- Bakteriyemik seyreden ASYE: 237 olgu
  - PCT grubunda 3,5 gün daha az antibiyotik kullanımı (95% CI 1.55-5.54,  $p < 0.001$ )

Schuetz P, et al. Clin Infect Dis 2012, 55:651–662
  - PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi hem YBÜ hem de YBÜ dışındaki mikrobiyolojik olarak ispatlanmış enfeksiyonlarda kullanılabilir
- Quenot et al. Annals of Intensive Care 2013, 3:21

# İmmün baskın hastalarda PCT rehberliğinde tedavi

- PRORATA çalışması
  - 47 PCT grubu; 51 kontrol grubu
  - PCT grubunda morbidite ve mortalitede fark olmadan 3,6 gün daha az antibiyotik kullanımı

Charles-Edovard L, et al. Lancet 2010; 375: 463–74

İmmünespresif hastalar  
Steroid alanlar  
Kemoterapi ve Radyoterapi alanlar  
Hematolojik malignite

~~Kemik iliği transplantlılar  
Nötropenikler (< 500  
nötrofil)~~

Quenot et al. Annals of Intensive Care 2013,

# Procalcitonin Algorithm in Critically Ill Adults with Undifferentiated Infection or Suspected Sepsis

## A Randomized Controlled Trial

Yahya Shehabi<sup>1,2,3</sup>, Martin Sterba<sup>4</sup>, Peter Maxwell Garrett<sup>5,6</sup>, Kanaka Sundaram Rachakonda<sup>7,8</sup>, Dianne Stephens<sup>9,10</sup>, Peter Harrigan<sup>11</sup>, Alison Walker<sup>3</sup>, Michael J. Bailey<sup>12</sup>, Bronwyn Johnson<sup>4</sup>, David Millis<sup>13,14</sup>, Geoff Ding<sup>15</sup>, Sandra Peake<sup>2,16,17</sup>, Helen Wong<sup>14</sup>, Jane Thomas<sup>10</sup>, Kate Smith<sup>15</sup>, Loretta Forbes<sup>12</sup>, Miranda Hardie<sup>11</sup>, Sharon Micallef<sup>8</sup>, John F. Fraser<sup>5,18</sup>, the ProGUARD Study Investigators\*, and the ANZICS Clinical Trials Group

Avustralya, prospektif, randomize, çok merkezli, YBÜ

	PCT grubu (<0.1ng/ml) N=196	Standart takip N=198	P değeri
Septik şok	93	93	
Antibiyotik süresi median	9 (6–21)	11 (6–22)	P= 0.58
Akciğer örneği pozitifler	11 (7–27)	15 (8–27)	P=0.33
Septik şok olanlarda	9 (6–22)	11 (6–24)	P=0.64
90 gün mortalite	35 (18%)	31 (16%)	P=0.54

Philipp Schuetz, Robert Balk, Matthias Briel, Alexander Kutz, Mirjam Christ-Crain, Daiana Stolz, Lila Bouadma, Michel Wolff, Kristina B. Kristoffersen, Long Wei, Olaf Burkhardt, Tobias Welte, Stefan Schroeder, Vandack Nobre, Michael Tamm, Neera Bhatnagar, Heiner C. Bucher, Charles-Edouard Luyt, Jean Chastre, Florence Tubach, Beat Mueller, Michael J. Lacey, Robert L. Ohsfeldt, Cara M. Scheibling and John E. Schneider\*

## **Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective**

- Randomize çalışmaların metaanaliz sonuçlarının A.B.D. Hastanelerine uygulanması
- 2014 yılındaki hasta sayısı ve maliyet hesabına göre 1 milyon hasta için
  - YBÜ: 73,326 \$ kar
  - Servisler ve acil servis: 5,329,824 \$ kar
- Tüm sigortalı hastalara uygulandığında **1.6 milyar \$** net kar

# Diğer enfeksiyon odakları (PCT)

- Febril nütropenik hastalar
- Fungal enfeksiyonlar
- Postoperatif ateş
- Menenjit
- Enfektif endokardit?
- Kemik ve eklem hastalıkları?
- Akut mediastinit?
- İntraabdominal enfeksiyonlar?

Retrospektif çalışmalar var  
Kesin kanaat yok

# Prokalsitonin rehberliğinde tedavi sonlandırma kriterleri (0, 3, 5, 7. günlerde ölçüm)

Prokalsitonin düzeyi	Antibiyoterapinin sonlandırılması	Ek öneriler
< 0.25 ng/ml	Kuvvetle önerilir	Klinik stabil değilse devam et
0.25-0.49 ng/ml veya > %80 azalma	Önerilir	Klinik stabil değilse devam et
≥ 0.5 ng/ml ve < %80 azalma	Önerilmez	Mevcut tedaviye devam et
≥ 0.5 ng/ml	Kuvvetle önerilmez	Eğer prokalsitonin düzeyi yükseliyor veya % 10'dan az düşmüşse spektrumu genişlet

Sullivan SM, et al. DIMENS CRIT CARE NURS. 2016;35(2):66/73

Brechot N, et al. International Journal of Antimicrobial Agents 46 (2015) S19–S24

# Karar verme sürecinde PCT

- New York'ta Jamaika hastanesi (78 doktor)
- PCT sonuçlarını yorumlamada
  - Kendime güveniyorum %16
  - Biraz güveniyorum %67
  - Güvenmiyorum %17
- PCT rehberliğinde tedavi kararında
  - Pozitif prokalsitonin sonuçları etkili
  - Negatif PCT sonuçları etkisiz
- Tedavi düzenleyen doktorlara PCT takibi hakkında eğitim verilmeli



# Sonuç

- Antibiyoterapi süresini belirlemede PCT kullanılabilir
  - Sepsis, Ağır sepsis, septik şok
  - Pnömoni
  - İdrar yolu enfeksiyonu
  - Peritonit
- Cut-off sınırı: 0.5 ng/ml veya  $> \%80$  azalma



Teşekkürler,...