Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Eğitimde Özgün, Düşüncede Özgür...

ANTİBİYOTİK MALİYETLERİNİ AZALTMADA BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ VAR MI?

Özlem KÖKSAL, MD, PhD, Assoc. Prof.

IX. Ulusal Acil Tıp Kongresi

23-26 Mayıs 2013

Giriş

- Enfeksiyon ve sepsis hastanede ölümlerin en sık nedeni
  - Hızlı tanı, erken ve uygun abx tedavi mortaliteyi ⇩
  - Abx tedavi başlamada WBC, CRP gibi parametreler yüksek sensitif ancak düşük spesifik
- Antibiyotikler
  - Tüm reçetelenen ilaçların 1/3 ü
  - En az kontrol edilen
  - Kullanım ilkeleri en az sorgulanan
  - En pahalı ilaçlar

Uygunsuz Antibiyotik Kullanımı

- **Hekime bağlı nedenler**
  - Gerekçesiz abx kullanımı
  - Gereksiz ve uzun süre abx kullanımı
  - Hasta ve yakınlarını tatmin amaçlı abx kullanımı
  - Güncel bilgi yetersizliği
- **Laboratuara bağlı nedenler**
  - Mikrobiyoloji laboratuarı olmaması/yetersizliği, standardizasyon eksikliği
  - Gereksiz bilgi raporlama
- **Diğer nedenler**
  - Hastanın kendi kendine abx kullanması
  - Reçetesiz satışlar
  - İlaç endüstrisinin rolü
  - Devlet düzenlemelerinde yetersizlik

Biyobelirteç

- Kan / diğer vücut sıvılarında bulunan,
- Enfeksiyöz nedenleri diğer inflamatuar durumlardan ayırt etmeye yardımcı,
- Biyolojik / patolojik süreçlerin tanısını ya da
- Tedaviye farmakolojik yanıtların değerlendirilmesini sağlayan moleküller

Genel Bakış

- 178 farklı biyobelirteç…
- En çok kullanılanlar **PCT** ve **CRP**

Table 1. Table of biomarkers

	Widely available biomarkers	Potential future biomarkers
Biomarkers of inflammation	Tumor necrosis factor alpha	IL-1β
	Lactate	IL-6
		IL-10
Biomarkers of coagulation	Activated partial thromboplastin time	Protein C
	Platelets	D-dimer
	Fibrinogen	Thrombin–antithrombin complexes
	Disseminated intravascular coagulation scores	Prothrombin fragment 1.2
		Activated partial thromboplastin time waveform analysis
Biomarkers of infection	C-reactive protein	Adrenomedullin
	Procalcitonin	Pro-adrenomedullin
	Blood urea nitrogen	B-type natriuretic peptide
	Leukocytes	Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)
	Endotoxin	High mobility group box-1
	PCR	
Biomarkers of stress	Cortisol	Copeptin

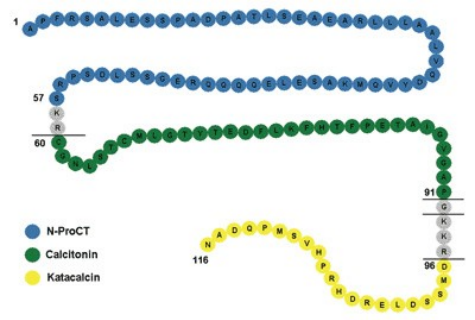
Biyobelirteçlerin Kullanımı

- Tarama
- Tanı
- Risk gruplaması
- İzlem
- Klinik sonuç yerine

Potansiyel Kullanımları

- Sepsisi dışlamak
- Erken müdahale etmek
- Antimikrobiyal tedavide kılavuz
- Tedaviye yanıtı değerlendirmek
- Gr (+) ve gr (-) enfeksiyonu ayırt etmek
- Bakteriyel enfeksiyonu viral yada fungal enfeksiyondan ayırmak
- Sonucu tahmin etmek
- Lokal enfeksiyonu sistemik enfeksiyondan ayırmak
- Çoklu- organ yetmezliğini tahmin etmek

Prokalsitonin (PCT)



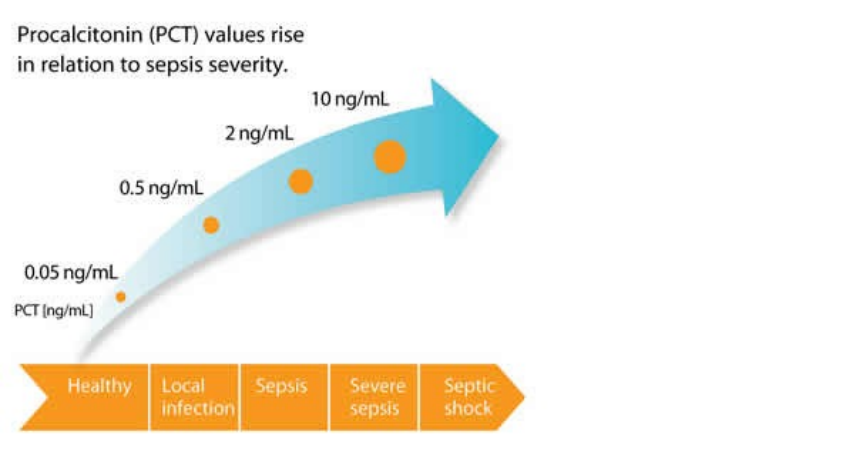
- Kalsitonin propeptidi
- Troid bezinin C-hücreleri tarafından üretilir
- Sepsisde troid dışında enfekte / inflamasyonlu dokudan salınır
- Sağlıklı insanlarda düşük konsantrasyonlarda

(<0.1 ng/ml)

- Ciddi enfeksiyon / inflamasyon sırasında (özellikle bakteriyelse) önemli ölçüde artar

Kinetik

- 6-12 sa içinde yükselir
- 22-35 sa de pik yapar
- Bakteriyel enfeksiyonun şiddeti ve yaygınlığı ile korele
- Enfeksiyon -bağışıklık sistemi ya da abx tedavi ile- kontrol altına alındığında dolaşımdaki PCT seviyeleri düşer



Klinik Kullanım- Avantajları

- Bakteriyel enfeksiyonun şiddeti ve yaygınlığı ile güçlü bir korelasyon
- TKP ve kritik septik hastalarda ölümcül sonucu tahmin
- SYE' ları, piyelonefrit, bakteriyemi ve postoperatif enfeksiyonlarda karar verme yardımcı olmak için iyi bir kanıt
- Sepsisi SIRS' tan ayırt etmede diğer biyobelirteçlerden daha iyi (IL-2, 6, 8, CRP ve TNF-alfa)
- Enfeksiyonu dışlamak için iyi
- Tanısal anlamda CRP den daha iyi

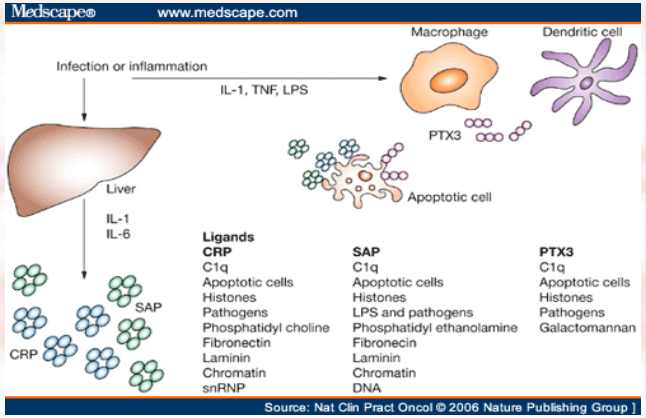
Klinik Kullanım-Avantajları

- Çok pahalı değil
- Hızlı bir sonuç (~ 30 dk) verir, oysa kan kültürleri 24 sa sürebilir
- Hastalığın şiddetini göstermede CRP' den daha iyi bir gösterge
- **Abx tedavisinin süresini belirlemede yardımcı**
- Yoğun bakım hastası olmayanlarda **abx tedavisine başlama kararı vermede yardımcı**
- Viral enfeksiyon / otoimmün hastalıklarda yükselmez
- PCT üretimi steroidlerle azalmaz (max 30 mg prednizolon)

Klinik Kullanım- Dezavantajları

- Masif hücre ölümüyle karakterize non-septik SIRS durumlarında (travma/cerrahi sonrası) artabilir
- Lokal enfeksiyon/kolleksiyon ya da fungal enfeksiyonlarda kullanışlı değil
- CRP' den daha az ulaşılabilir
- Enfeksiyon kaynağı hakkında bilgi vermez
- Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda yükselmez
- Pankreatit ve intra-abdominal enfeksiyonlarda rolü belirsiz
- Farklı çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılır

C Reaktif Protein (CRP)



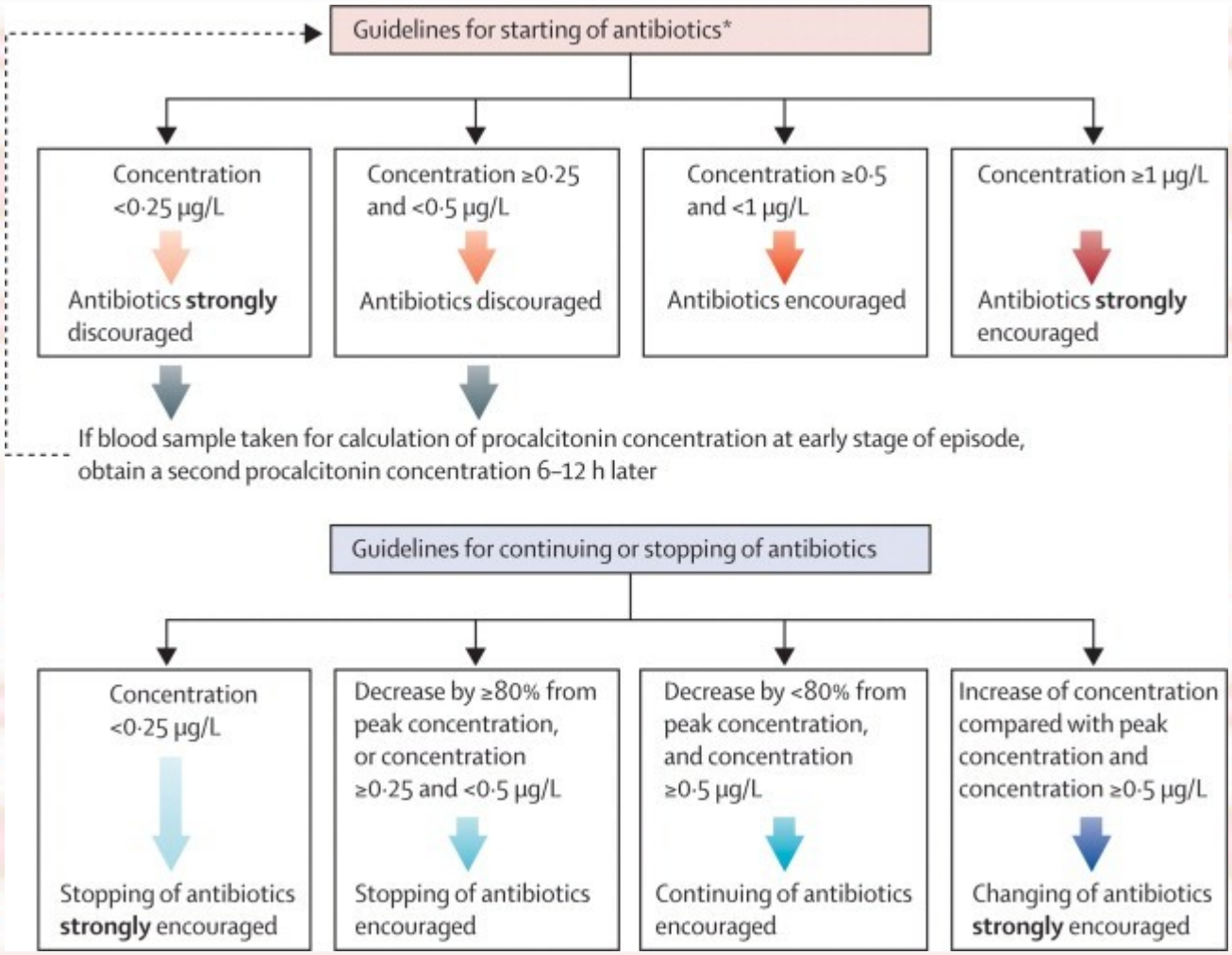
- İnflamasyonda IL-6, İL-1β ve TNF-α tarafından karaciğerde salınan non-spesifik biyobelirteç
- Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı inflamasyonda hızla sentezlenir, stimulus kalktığında hızla azalır
- Yüksek CRP düzeyi (>100 mg/L) varsa enfeksiyon bakteriyel kaynaklı

Kanıt

- Meta-analiz verileri çelişkili; bazılarına göre CRP iyi, bazılarına göre zayıf bir biyobelirteç
- Birkaç RCT da **abx reçetelemede ve maliyeti azaltmada değişiklik yapmadığı** gösterilmiş

- PRORATA Study, 2010:
  - 8 YBÜ' de yapılan MC-RCT, n = 621
  - Abx tedavisinin kesilmesini belirlemede PCT kullanılmış
  - Sonuçlar:
    - Sonuçlanma açından belirgin fark yok (28 günlük mortalitede)
    - **FAKAT abx kullanım süresini belirgin azaltmış** ($p<0.0001$)

PCT konsantrasyonuna göre abx başlama, devam etme / kesme kılavuzu



*Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial, The Lancet February 2010

Alt SYE tanılı hastalarda abx tedavi kılavuzu

Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia Christ-Crain and Opal *Critical Care* 2010, 14:203

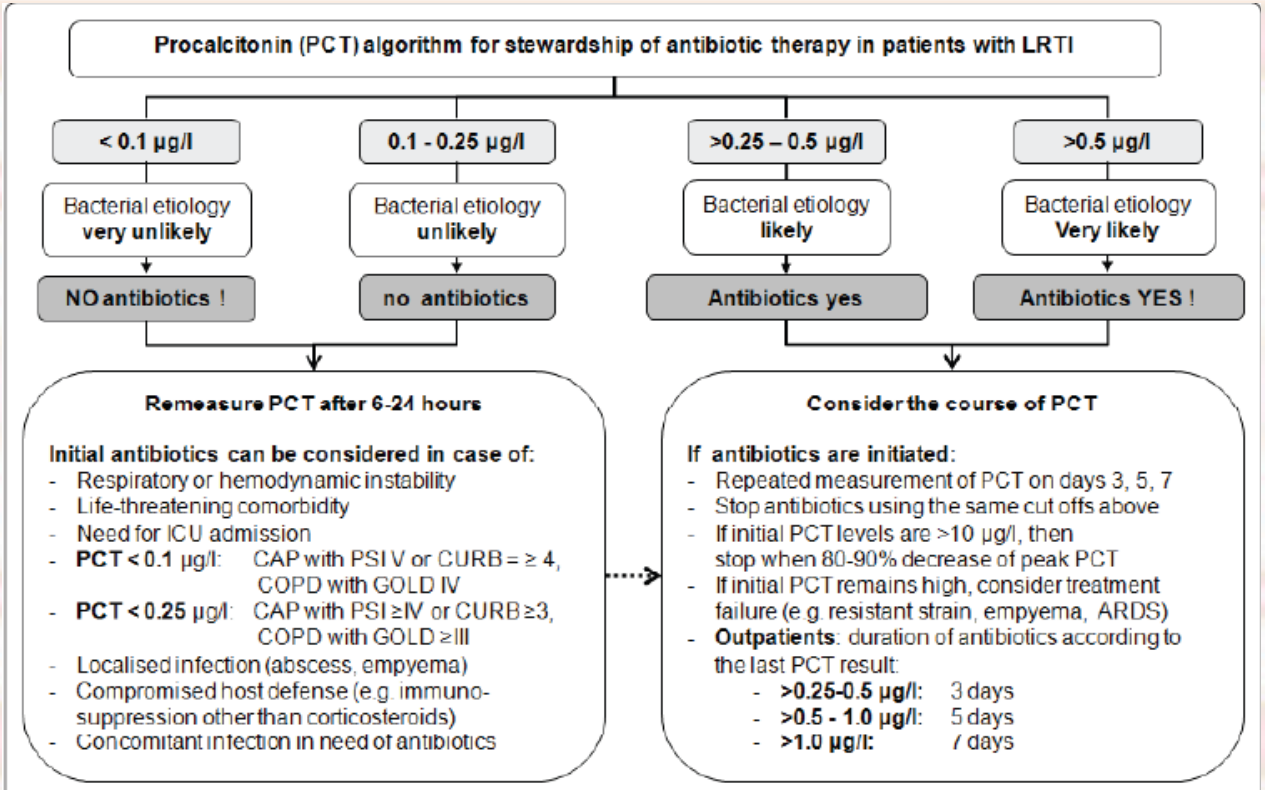
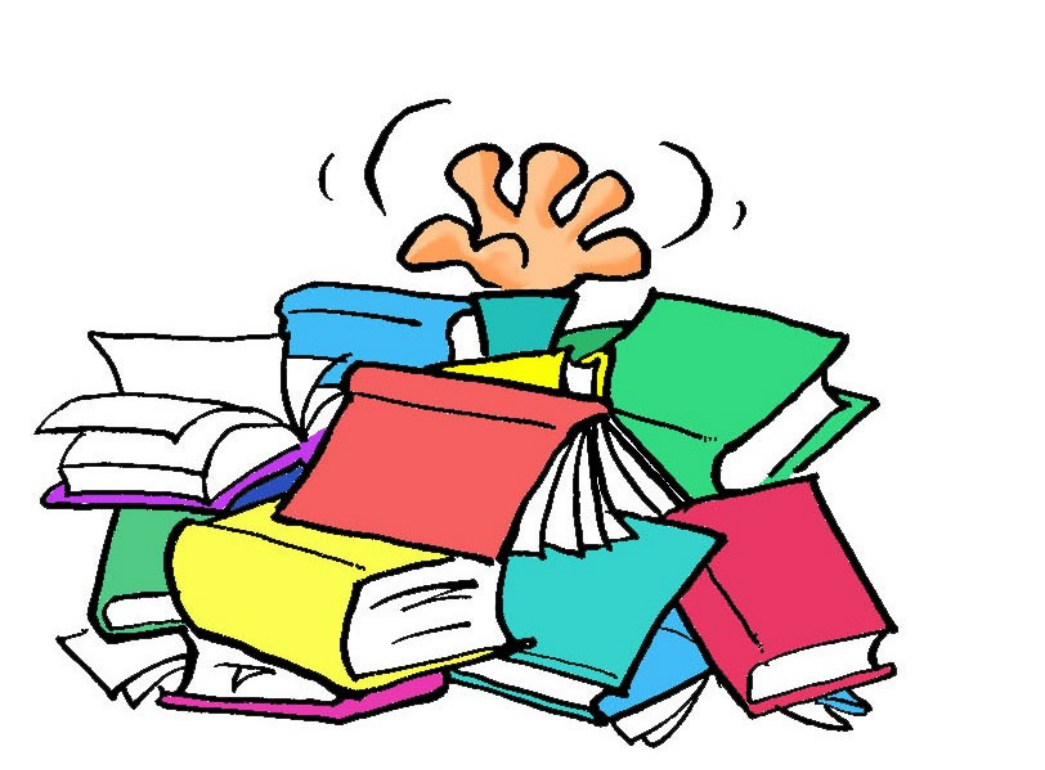


Figure 2. Algorithm for antibiotic therapy in patients with lower respiratory tract infections. Clinical algorithm for the diagnostic work-up and guidance of antibiotic therapy in patients with lower respiratory tract infections (LRTI). ARDS, acute respiratory distress syndrome; CAP, community-acquired pneumonia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CURB, Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure; GOLD, Global Initiative for chronic destructive Lung Disease; ICU, intensive care unit; PSI, pneumonia severity index.

Literatür



Arch Intern Med. 2011 Aug

"Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions; A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms"

14 RCT dahil edilmiş, 4467 hasta

- 2 çalışma çok merkezli
- Üst ve alt SYE
- PCT<0.25µg/L ise abx verilmemiş
- **Reçetelemede azalma, kullanım süresinde azalma**
- Mortalite oranları benzer

Arch Intern Med. 2011 Aug

"Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions; A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms"

- **6 çalışma AS' de, 2449 hasta**
- TKP, KOAH akut atak, Bronşit
- Tüm çalışmalarda PCT algoritmi benzer (PCT<0.25µg/L)
- 2 çalışmada başlangıçta, 4 çalışmada tekrarlı PCT ölçümleri
- TKP için PCT ölçümü abx kullanım süresinde kısalma, KOAH akut atak için abx reçeteleme oranında azalma
- Abx tedaviye başlamada değil, ama **süresini belirlemede** PCT seviyeleri değerli

Arch Intern Med. 2011 Aug

"Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions; A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms"

- **6 RCT ise YBÜ' de**
- Postop enfeksiyon, ciddi sepsis/septik şok, VİP
- Birincil ve tekrarlı PCT ölçümleri
- PCT<0.25µg/L, < 1.00µg/L ise Abx ted kesilmiş
- Sepsis, septik şok,postop enfeksiyon ve ViP için **abx kullanım süresinde azalma**
- Mortalite oranlarında fark yok

Arch Intern Med. 2011 Aug

"Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions; A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms"

Yorum

- Tüm durumlarda (sepsis ve SYE) abx kullanım süresinde belirgin azalma
- Postop enf ve ViP de sınırlı RCT
- **Primer bakım, AS ve YBÜ' de erişkin SYE değerlendirilmesinde abx tedavi kararında PCT kullanışlı bir biyobelirteç**

Arch Intern Med. 2011 Aug

"Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions; A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms"

Yorum

- **Düşük risk:** bakteriyel enf (pnömonik olmayan üst ve alt SYE)' da tek ölçüm PCT için <0.10µg/L düzeyi daha güvenilir
- **Orta risk:** klinik olarak stabil pnömonide PCT <0.25µg/L (PCT>0.25µg/L ise PE, viral enf gibi alternatif tanılar düşün), tekrarlı ölçümler (6-12 sa sonra).
- **Yüksek risk:** sepsis şüpheli YBÜ ya da yüksek riskli hastalar PCT ölçümü ampirik abx tedaviye başlamayı geciktirmemeli, sonrasında tekrarlı ölçümlerle takip önerilir. PCT< 0.50µg/L

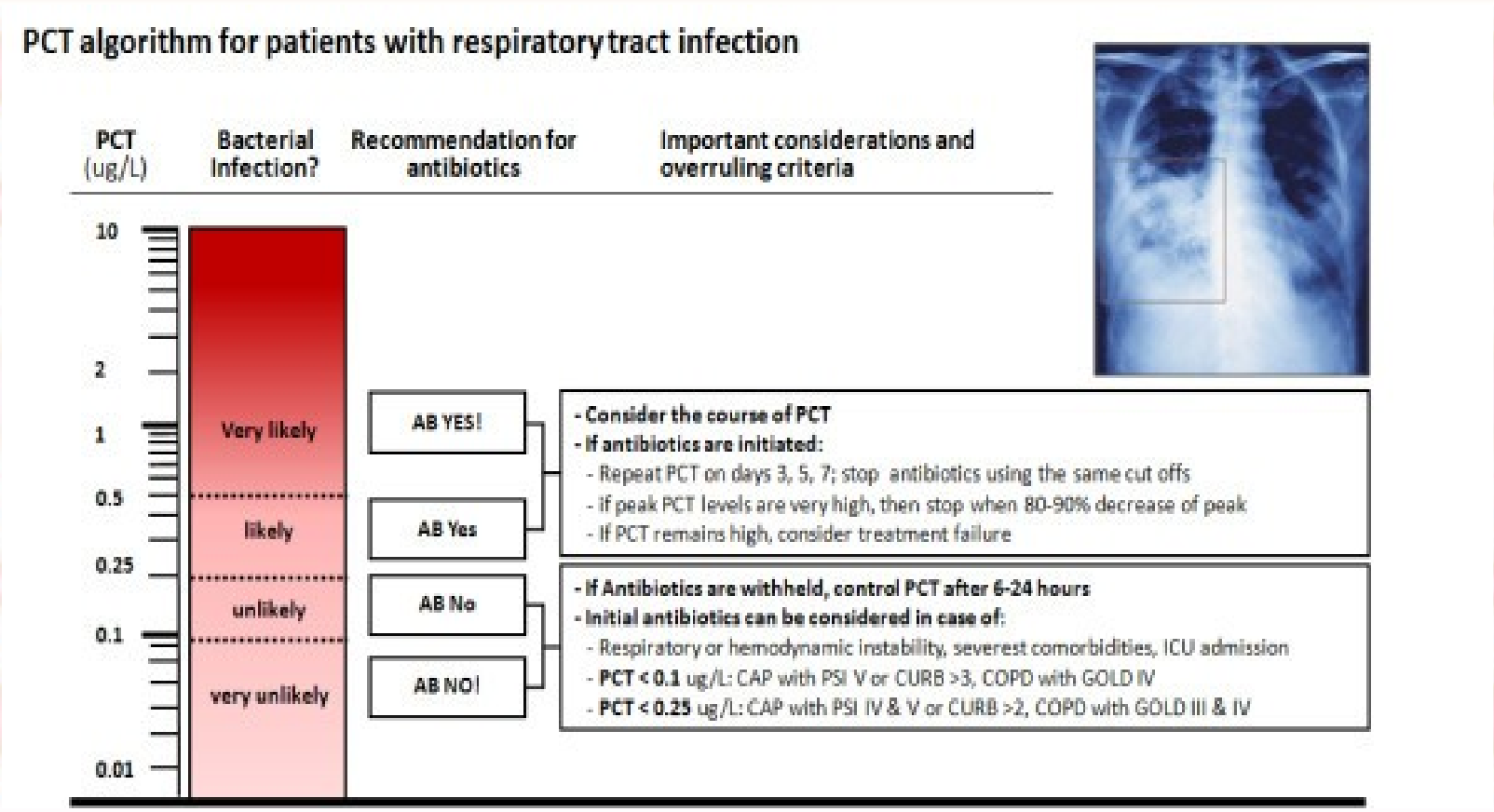
BMC Med 2011 Sep

“Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future”

- Derleme
- 17 adet RCT ve gözlemsel çalışma
- Sonuç:
  - **PCT** abx maruziyetini azaltır
  - Bakteriyel enf ayırteder
  - Enf şiddetiyle koreledir

BMC Med 2011 Sep

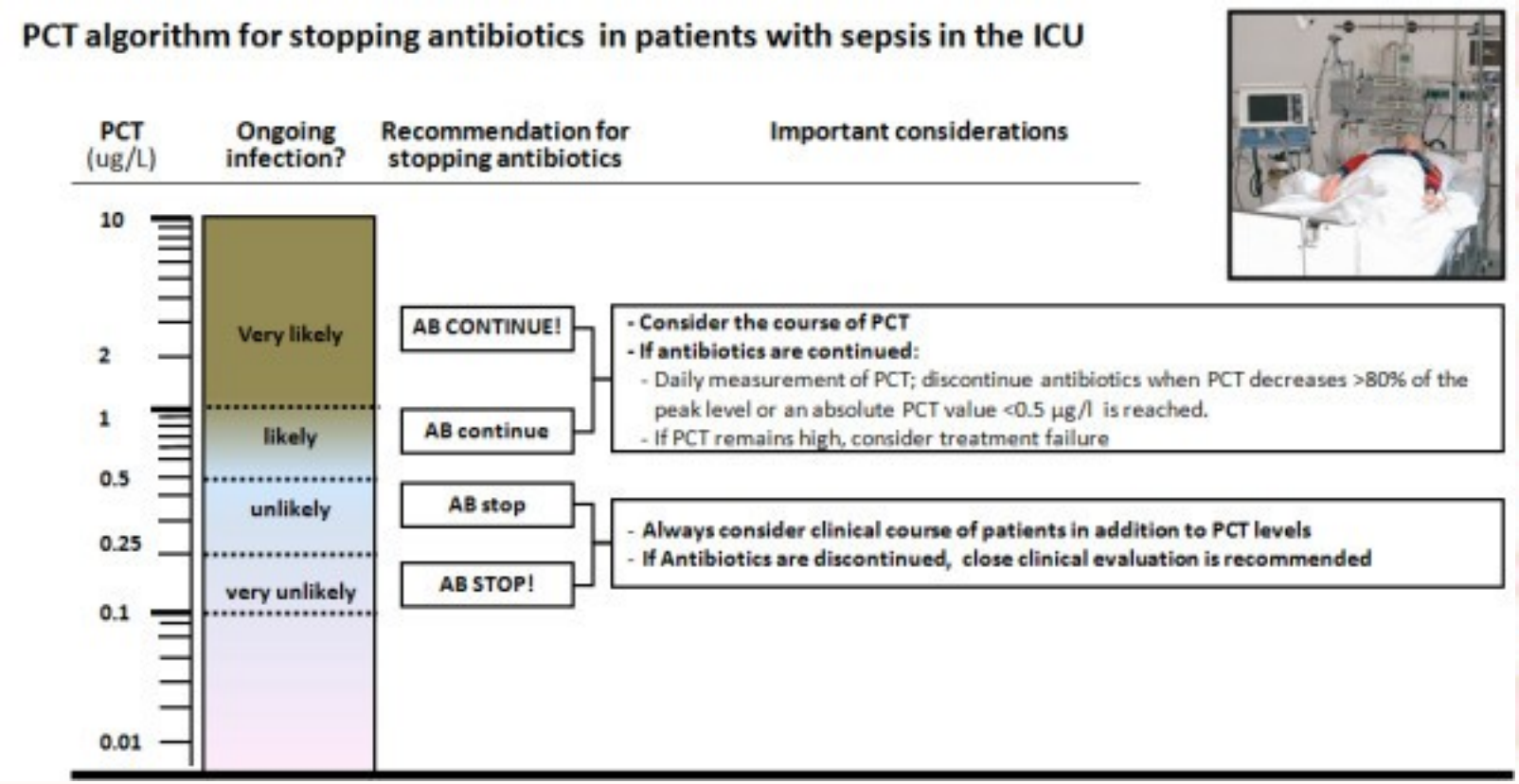
“Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future”



AS’ de SYE’ lu hastalar için PCT algoritmi

BMC Med 2011 Sep

“Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future”



Sepsisli YBÜ hastalarında abx kesmede PCT algoritmi

Crit Care Med 2011, Review Article

"Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation"

- 5 adet RCT, YBÜ hastaları
- **PCT**-kılavuzlu abx kullanımı ve klinik sonuçlanmalar
- Sepsis, septik şok, abdominal cerrahi geçiren ciddi sepsis, VİP, bakteriyel enfeksiyon şüphesi
- **Sonuç:**
  - **PCT kılavuzluğunda abx kullanımında belirgin azalma var, maliyet etkin olabilir**
  - Mortalite riskinde ve hastanede yatış süresinde fark yok

Prim Care Respir J 2011, CLINICAL REVIEW

Procalcitonin-guided antibiotic treatment of respiratory tract infections in a primary care setting: are we there yet?

- **PCT kılavuzlu**, abx tedaviden fayda görecek hastaları doğru belirlemek, ciddi enfeksiyonları dışlamak ve primer bakımda PCT rolü için gelecek çalışmalara ışık tutmak

- 3 gözlemsel ve 2 RCT değerlendirilmiş
- Tanılar; TKP ve SYE ları
- **Sonuç: abx kullanımında azalma**

Curr Opin Crit Care 2012, REVIEW

"Do sepsis biomarkers in the emergency room allow transition from bundled sepsis care to personalized patient care?"

- **Anahtar nokta**
- Başvuruda ve takipte ölçülen kan biyobelirteçleri sepsisin erken tanısına, şiddetinin değerlendirilmesine ve kişisel tedavi kararına izin verir

- **PCT;** bakteriyel enfeksiyon riskini değerlendirmede ve abx tedaviye başlama kararında ve süresini belirlemede
- **Proadrenomedullin;** erken mortalite tahmininde ve SYE lu hastalarda hastalık ciddiyetini belirlemede

CID 2012 September

"Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis"

- 4221 erişkin hasta, 14 çalışma, farklı Akut SYE tanıları, (ÜSYE, ASYE, TKP, KOAH atak, VİP, sepsis, septik şok)
- Mortalite oranı
- Tedavide başarısızlık
- Toplam abx kullanım süresi

- **Sonuç: Akut SYE da abx tedaviye başlama süresinde PCT kılavuzluğu etkin olup, mortalite riskini artırmaksızın ve tedavide başarısızlığa yol açmaksızın abx maruziyet süresini kısaltır**

BMC Infec Dis 2012 Aug

"Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score"

- AS' de ateşli erişkinlerde risk sınıflamasında **PCT** ve **MR-proADM** düzeylerinin prognostik ve hastaneye yatış kararında değeri
  - Ciddi enf şüpheli hastalar (sepsis, ASYE, İYE, Gİ enf, YDE, SSS enf, osteomiyelit)
  - MR-proADM ve PCT AS' de ateşli hastanın bakımı için yararlı olabilir.
  - İki biyolojik belirteç kombine kullanımında ateşli hastanın hastaneye yatışı tahmin edilebilir. Daha hızlı tanı, daha doğru risk belirlenmesi, tedavinin optimizasyonu ve önemli ölçüde **maliyetleri azaltır.**

Curr opin Infect Dis 2013 Apr, Review

"Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia"

- TKP de risk sınıflamada, abx ted kesmede, ayaktan/yatarak bakım kararında **PCT** ve **ProADM** ile ilgili çalışmalar
  - **PCT** abx ted etkinliğini izlemede ve kesmede daha iyi bir belirteç
  - **ProADM** kısa ve uzun dönem prognoz tahmininde klinik risk skorlamalarıyla birlikte kullanılırsa daha yüksek doğruluk

Critical Care Medicine, February 2013

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

- Sepsis kılavuzunda tedavide yeni olan 2 nokta:
  - Başta septik görünen ve ampirik abx başlanan hastalarda takipte enfeksiyon kanıtı yoksa abx tedavinin kesilmesinde **PCT ve diğer belirteçlerin önemi** (grade 2C)
  - Non-enfeksiyöz etyolojiye sahip SIRS hastalarının aldığı gereksiz abx tedavi

*Ciddi sepsiste antibiyotik tedavisinde biyobelirteçler kullanılabilir mi?

- İnflamatuar kaskat rol oynadığı için belirteçler hem tanıda hem de yanıtın değerlendirilmesinde kullanışlı
- Ancak “ideal biyobelirteç” henüz yok

***REVIEW, Annals of Intensive Care 2012**
“Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review”

İdeal biyobelirtecin özellikleri*

- Kullanımı ve yorumlaması kolay
- Objektif
- Hızla ve kolay ulaşılabilir
- Tekrar üretilebilir
- Spesifitesi ve sensitivitesi iyi
- Dinamik-hızla artan ve azalan
- Seviyesi altta yatan patolojiye bağlı olmayan ve kaynak kontrolü ve/veya abx tedavi ile ilgili süreci herhangi bir tedavi yada müdahale ile değiştirmeyen
- Klinik şiddeti ve mortaliteyle korele
- Ucuz

***REVIEW, Annals of Intensive Care 2012**
"Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review"

Ciddi sepsis tedavisinde abx kullanımını azaltmada biyobelirteçlere gerek var mı?*

- VİP de daha kısa abx tedavi süresini değerlendiren 2 önemli çalışma;
  - **Sonuç: kısa süreli abx tedavi uzun süreli tedaviyle aynı etkinlikte ve mortalite oranları benzer.**

***REVIEW, Annals of Intensive Care 2012**
"Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review"

Kritik erişkin hastalarda abx tedavi yönetiminde PCT-kılavuzlu çalışmalar*

- Toplam 7 RCT (2007-11)
- Erişkin kritik hasta, %60.8 nazokomiyal enf, kalanı toplumsal kökenli, en sık enf pnömoni ve peritonit
- Abx ted süresi ve abx ted başlama kararı, yatış süresi, süperenf, relaps ve mortalite oranı değerlendirilmiş
- **Sonuç: CRP** ve **PCT** enf tanısında ve abx tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanışlı, tekrarlı PCT ölçümleri abx tedavi süresini kısaltır
- **Ancak** PCT ve CRP tek başına değil her zaman klinik, laboratuar ve radyolojik verilerle birlikte değerlendirilmeli!

***REVIEW, Annals of Intensive Care 2012**
"Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review"

Scand J Infec Dis. 2012 Oct

"Clinical and laboratory variables identifying bacterial infection and bacteraemia in the emergency department"

- AS' e başvuran şiddetli enfeksiyon şüpheli ve abx gerektiren 404 erişkin hasta
  - CRP, PCT, IL-6, LBP, WBC, nötrofil, SDS ve Hb düzeyleri
  - CRP, Hb, SDS ve WBC bağımsız göstergeler
  - Abx kararında CRP dışındakilerde düşük tanısal doğruluk
  - CRP, PCT, IL-6, LBP Bakteriemide artar
  - PCT, IL-6 ciddi sepsiste artar
- AS' de abx başlamada hasta seçiminde CRP, WBC, SDS ve Hb düzeyleri etkin olabilir
- PCT, IL-6 ve LBP abx kararında etkin değil

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Jul

“Procalcitonin as a potent marker of bacterial infection in febrile Afro-Caribbean patients at the emergency department”

- AS’ e başvuran ateşli hastalarda bakteriyel ve viral enf ayrımında **PCT** değerliliği
  - PCT bakteriyel enf tanısında CRP’ den daha değerli
  - Bu sonuçlarla hem tanı konur ve daha az reçetelenerek abx maliyetleri azaltılabilir

Respirology 2011 Jul

“Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia”

- AS’ e başvuran düşük riskli TKP hastada abx kullanımında **PCT** değerliliği
  - Kontrol gr ve PCT gr
  - Toplam abx kullanımı ve süresi
- PCT rehberliğinde hem abx kullanımı az, hem de kullanım süresi az

Expert Rev Anti Infect Ther 2010 May

“Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy”

- AS’ e başvuran ateşli erişkinlerde enfeksiyon tanısı ve prognozda **PCT** kullanışlı olabilir
  - PCT ayrıca abx kullanım süresi ve hastanede kalış süresiyle de ilişkili
  - CRP daha sensitif, PCT daha spesifik

Am J Emerg Med. 2009 Sep.

“The usefulness of the semiquantitative procalcitonin test kit as a guideline for starting antibiotic administration”

- AS’ de abx ted gerektiren ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda hızlı **PCT** kitin yararlılığı
- Hızlı PCT AS’ de ciddi sepsisli hastaların tanısında ve abx ted için kılavuz olarak kullanımda faydalı olabilir

J Emerg Med 2011 Jul

"C-reactive protein testing does not decrease antibiotic use for acute cough illness when compared to a clinical algorithm"

- AS' e akut öksürükle başvuran hastalarda abx gerekliliği için **CRP** değerliliği
- Kontrol gr ile CRP gr arasında fark yok

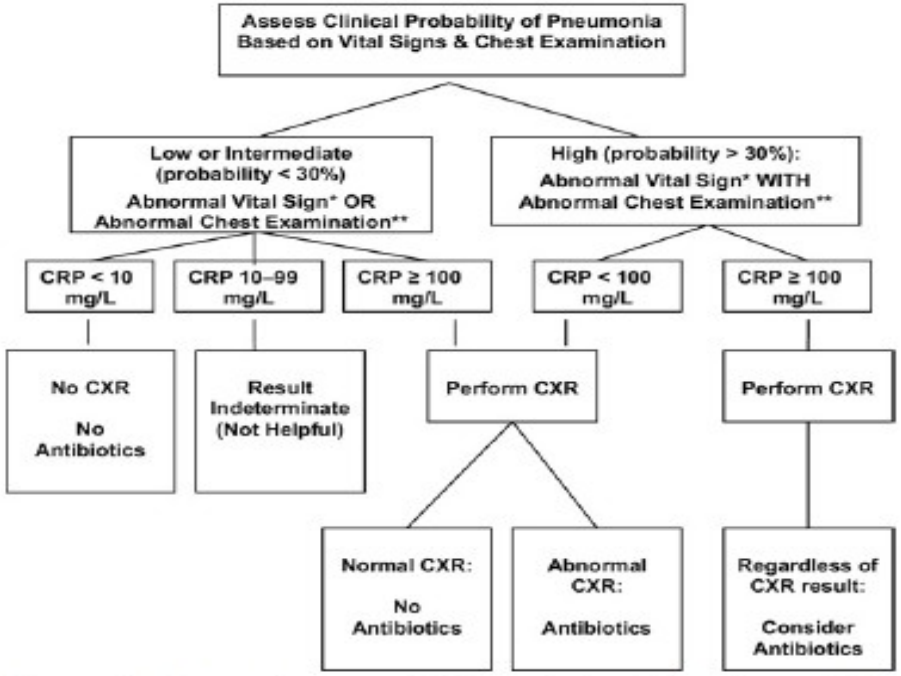


Figure 1. C-reactive protein-based algorithm for guiding chest X-ray and antibiotic treatment decisions in adults with acute cough illness. *Abnormal vital signs include one or more of the following: oral temperature ≥ 37.8°C, heart rate ≥ 100 beats/min, respiratory rate ≥ 24 breaths/min, or O_2 saturation ≤ 94%. **Abnormal chest examination such as focal decreased breath sounds, crackles or rales suggestive of consolidation. CRP = C-reactive protein; CXR = chest X-ray.

Clin Infec Dis 2012 Sep

“Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis”

- **PCT** algoritmleri ASYE da abx kullanımını azaltabilir
- Erişkin ASYE li hasta, 14 çalışma
- **Abx ted başlamada ve süresini belirlemede PCT kılavuzunun kullanılması mortaliyeti artırmadan abx maruziyetini azaltır**

Crit Care Med 2011 Jul

“Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation”

- **PCT** kılavuzlu abx tedavinin ekonomik ve klinik sonuçları inceleyen bir review
- **Sonuç: PCT kullanımı Abx kullanımını ve maliyetlerini azaltabilir**

Sonuç

- Çelişkili sonuçlar???
  - CRP gibi belirteçler viral enf sezonu dışında daha kullanışlı olabilirler???
  - PCT ölçümünde yanlış negatif/pozitif sonuçlar
  - Tüm mikroorganizmalar PCT konsantrasyonların benzer oranlarda artırmıyor
  - Lokal enfeksiyonlarda ve sistemik enfeksiyonların erken dönemlerinde yanlış (-) sonuçlar
- Biyobelirteçler her zaman klinik, laboratuar ve radyolojik verilerle birlikte değerlendirilmeli! O zaman abx maruziyetini azaltarak, maliyet etkin olabilir
- Daha çok çalışmaya ihtiyaç var, özellikle yeni biyobelirteçlerle...