

Procalcitonin

Stramadagen 26 maj 2010

Anders Ternhag

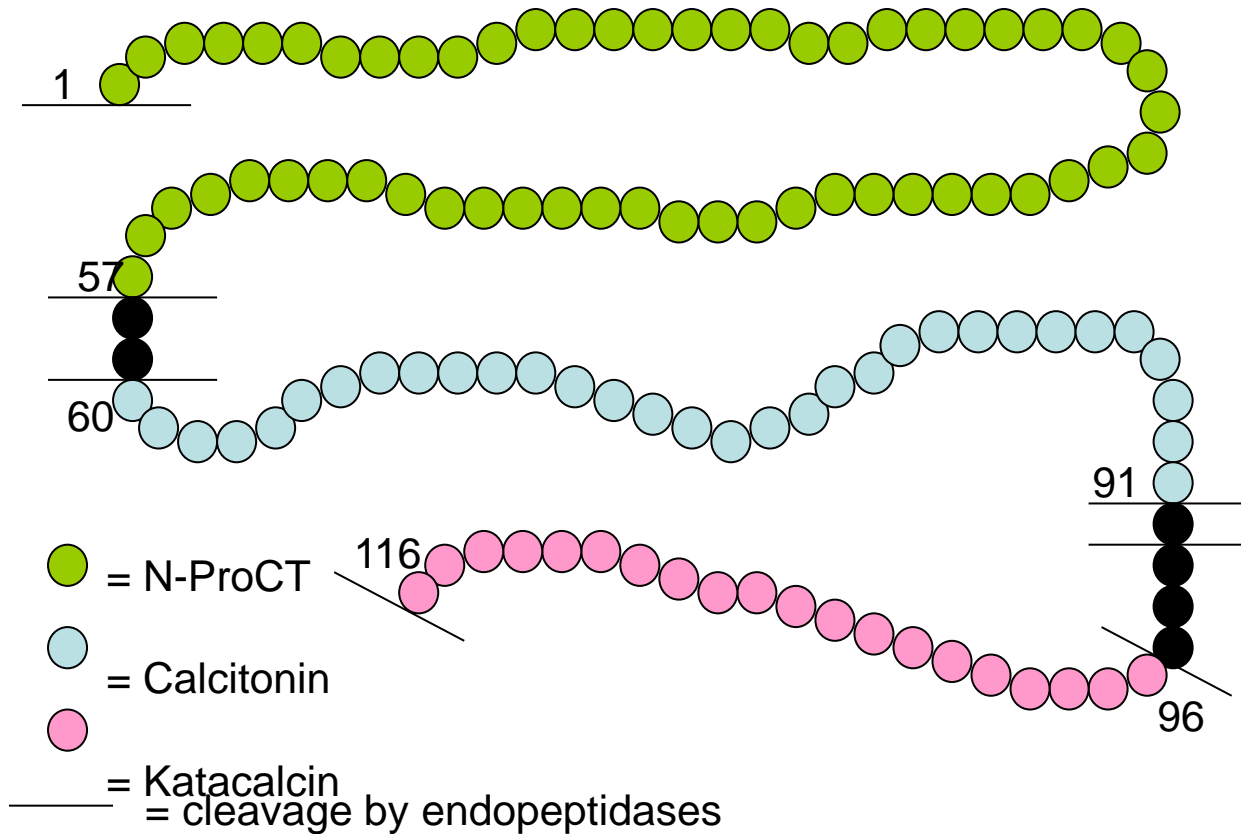
Innehåll

- Vad är procalcitonin?
- Vilka användningsområden finns dokumenterade?
 - Luftvägsinfektioner
 - Sepsis
- Slutsatser
 - Kan PCT minska onödig ab användning?

Stramarapport

- Juni 2009
- <http://www.strama.se/dyn//,226,18.html>
- <http://www.lakartidningen.se/07engine.php?articleId=14149>
- Christer Norman
- Otto Cars
- Johan Struwe

Procalcitonin biokemi



PCT fysiologi vid infektion

- Normalt produceras calcitonin av C-celler i thyroidea
 - stimuleras av höga kalciumnivåer i blod
 - deposition av kalcium i ben ökar
 - resorption av kalcium i njure minskar
- Vid stress kraftig utsöndring av PCT från lungor, lever, njurar, fett, muskel mm.
- LPS och cytokiner potenta stimulerare

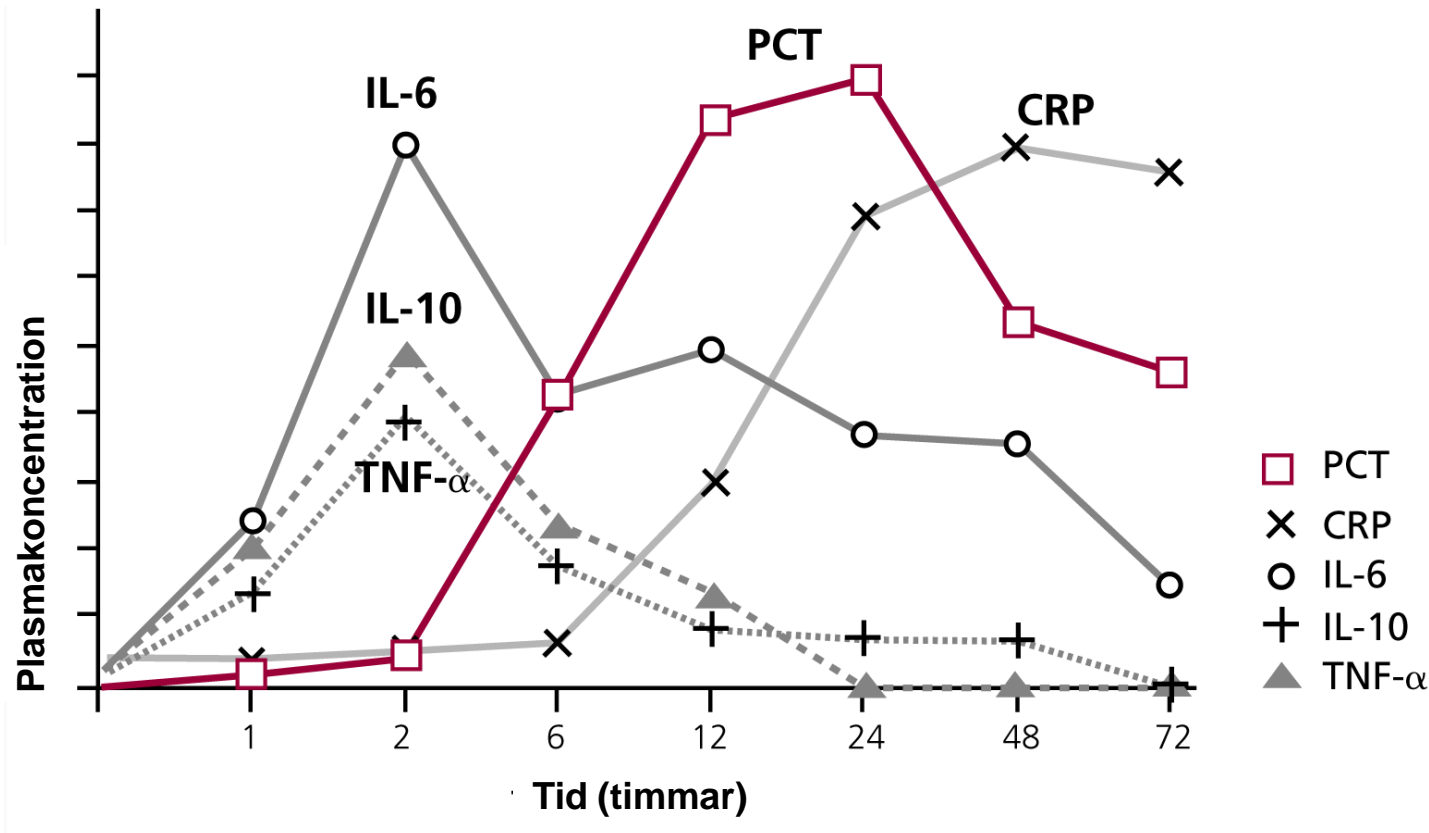
PCT fysiologi vid infektion

- Inte förhöjda nivåer av cirkulerande calcitonin
- PCT verkar inte vara toxiskt själv, men:
 - hamster med sepsis har förhöjt PCT, ger man mer PCT → död
 - neutraliserar man PCT ökar överlevnad

PCT vs. CRP

	Specificitet vid infektion	Sensitivitet vid inflammation	Klinisk användning	
			Fördelar	Nackdelar
PCT	+++++	+	Stiger och sjunker snabbt (peak 8h)	Dyrt Liten klinisk erfarenhet Dålig sensitivitet vid lokal infektion
CRP	++	++	Billigt Stor klinisk erfarenhet	Stiger och sjunker långsamt (peak 36h) Dålig specificitet vid lokal infektion

Kinetik vid infektion



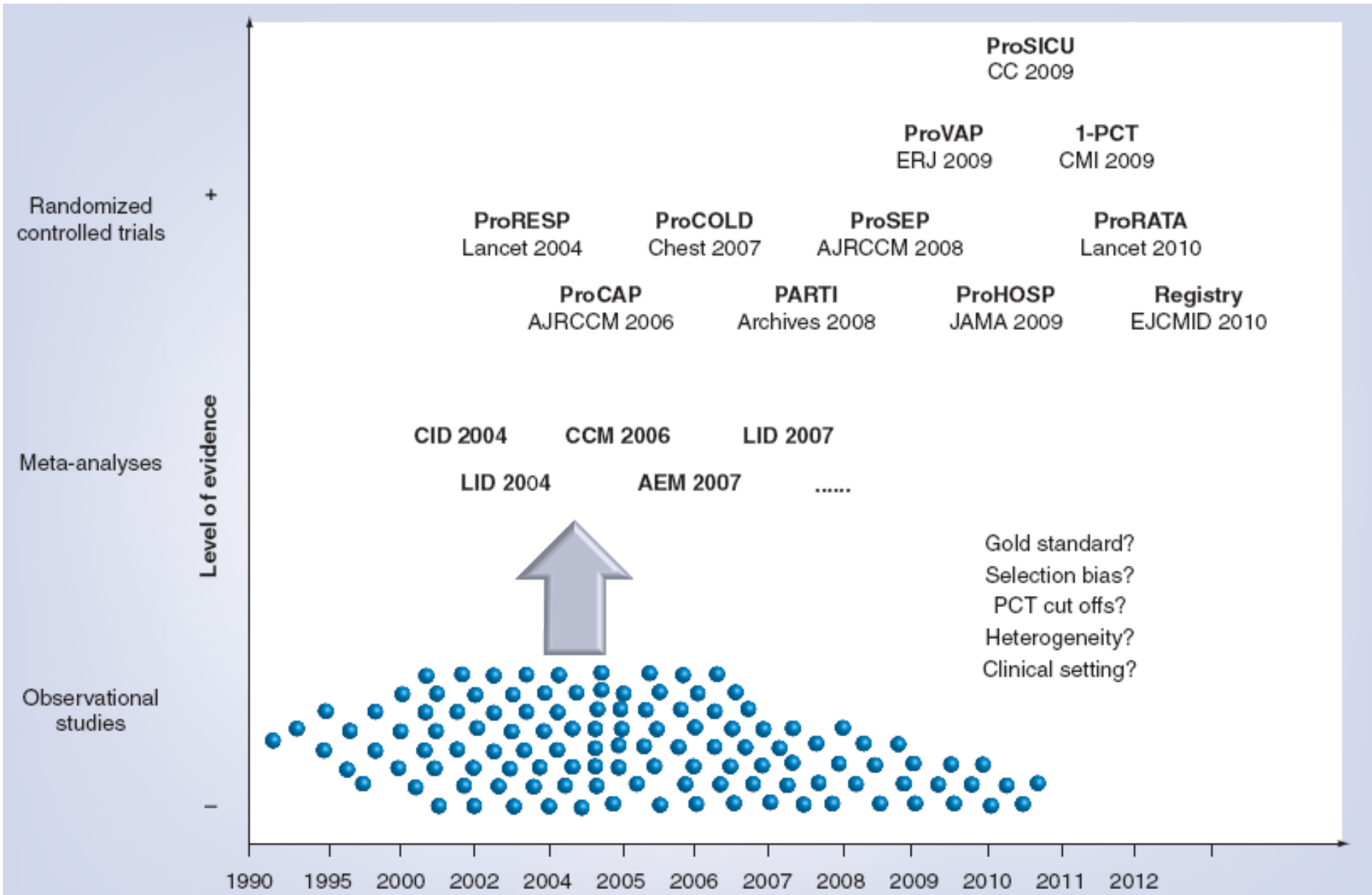
Två sätt att använda PCT

- Diagnostik (enstaka prov)
 - Bakteriell infektion
 - Systemisk inflammation
 - Virusinfektion
- Följa effekt av AB behandling (flera prov)
 - AB eller inte
 - Byta AB?

Dokumentation

- Luftvägar
 - 6 RCT
 - Omfattar tillsammans ca 2800 patienter
- Sepsis
 - 4 RCT på IVA (varav en VAP)...och flera pågår
 - Omfattar tillsammans ca 900 patienter
 - 4 meta-analyser

Dokumentation



ProHosp studien JAMA

ORIGINAL CONTRIBUTION

Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections The ProHOSP Randomized Controlled Trial

Philipp Schuetz, MD
Mirjam Christ-Crain, MD
Robert Thomann, MD
Claudine Falconnier, MD
Marcel Wolbers, PhD
Isabelle Widmer, MD
Stefanie Neidert, MD
Thomas Fricker, MD
Claudine Blum, MD
Ursula Schild, RN
Katharina Regez, RN
Ronald Schoenenberger, MD
Christoph Henzen, MD
Thomas Bregenzer, MD
Claus Hoess, MD
Martin Krause, MD
Heiner C. Bucher, MD
Werner Zimmerli, MD
Beat Mueller, MD

Context In previous smaller trials, a procalcitonin (PCT) algorithm reduced antibiotic use in patients with lower respiratory tract infections (LRTIs).

Objective To examine whether a PCT algorithm can reduce antibiotic exposure without increasing the risk for serious adverse outcomes.

Design, Setting, and Patients A multicenter, noninferiority, randomized controlled trial in emergency departments of 6 tertiary care hospitals in Switzerland with an open intervention of 1359 patients with mostly severe LRTIs randomized between October 2006 and March 2008.

Intervention Patients were randomized to administration of antibiotics based on a PCT algorithm with predefined cutoff ranges for initiating or stopping antibiotics (PCT group) or according to standard guidelines (control group). Serum PCT was measured locally in each hospital and instructions were Web-based.

Main Outcome Measures Noninferiority of the composite adverse outcomes of death, intensive care unit admission, disease-specific complications, or recurrent infection requiring antibiotic treatment within 30 days, with a predefined noninferiority boundary of 7.5%; and antibiotic exposure and adverse effects from antibiotics.

Results The rate of overall adverse outcomes was similar in the PCT and control groups (15.4% [n=103] vs 18.9% [n=130]; difference, -3.5%; 95% CI, -7.6% to 0.4%). The mean duration of antibiotics exposure in the PCT vs control groups was lower in all patients (5.7 vs 8.7 days; relative change, -34.8%; 95% CI, -40.3% to -28.7%) and in the subgroups of patients with community-acquired pneumonia (n=925, 7.2 vs 10.7 days; -32.4%; 95% CI, -37.6% to -26.9%), exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (n=228, 2.5 vs 5.1 days; -50.4%; 95% CI, -64.0% to -34.0%), and acute bronchitis (n=151, 1.0 vs 2.8 days; -65.0%; 95% CI, -84.7%

Metod

- Multicenter, Non-inferiority, RCT
- 6 tertiary care hospitals i Schweiz
- Randomiserad till PCT vs. Evidence based guidelines

Inklusionskriterier

- >18 år
- Samhällsförvärvad el. nursing home
- Akut LRTI ≤ 28 d
 - 1 symptom från luftvägarna...och
 - hosta, sputum, dyspné, tackypné, pleurit
 - 1 auskultationsfynd...eller
 - krepitationer, rassel, etc.
 - 1 infektionstecken
 - feber ≥ 38 , frossa
 - LPK > 10 el. < 4

Diagnoser

- CAP Nytt infiltrat på lungrtg
- COPD Enligt spirometrikriterier
- Akut bronkit Negativ lungrtg

Intervention

PCT initialt (ng/ml)	Sannolikhet för bakteriell infektion	Antibiotika	Ny kontroll av PCT
≥ 0.5	Hög	Ja	Efter 72h
$>0.25 - <0.5$	Möjlig	Överväg antibiotika	Efter 72h
$0.1 - 0.25$	Låg	Troligen inte	Efter 6-24h
<0.1	Mycket låg	Nej	Efter 6-24h

Intervention

- Re-evaluering dag 3, 5, 7 och hemgång
- Samma cut-off värden som initialt
- Om PCT initialt mycket högt (>10) rekommenderades ab utsättning om värdet sjönk med 80%

Diagnoser

	PCT grupp (n=671)	Kontroll (n=688)
Demografi		
Ålder, median (IQR)	73 (59-82)	72 (59-82)
Män, antal (%)	402 (59.9)	380 (55.2)
Lab, median (IQR)		
PCT	0.24 (0.12-1.18)	0.24 (0.11-1.60)
CRP	115 (38-212)	114 (41-220)
LPK	11.6 (8.5-15.4)	11.2 (8.4-15.2)
Diagnoser		
Pneumoni, antal (%)	460 (68.6)	465 (67.6)
KOL-exacerbation	115 (17.1)	113 (16.4)
Akut bronkit	69 (10.3)	82 (11.9)
Annat	27 (4.0)	28 (4.0)
Inlagda pat, antal (%)		
Antibiotika initialt	492 (78.3)	568 (90.3)
Poliklin. pat, antal (%)		
Antibiotika initialt	14 (32.6)	35 (59.3)

Anders Ternhag,
Strama dag
2010-05-26

Resultat – primär endpoint

	PCT	Kontroll	'Risk difference' % (CI)
Alla pat, ITT	(n=671)	(n=688)	
'Overall adverse outcome' (%)	103 (15.4)	130 (18.9)	-3.5 (-7.6 till 0.4)
Mortalitet	34 (5.1)	33 (4.8)	0.3 (-2.1 till 2.5)
IVA-vård	43 (6.4)	60 (8.7)	-2.3 (-5.2 till 0.4)
Recidiv	25 (3.7)	45 (6.5)	-2.8 (-5.1 till -0.4)
Komplikation	17 (2.5)	14 (2.0)	0.5 (-1.1 till 2.0)
Pneumoni	(n=460)	(n=465)	
'Overall adverse outcome'	74 (16.1)	94 (20.2)	-4.1 (-9.1 till 0.9)
Mortalitet	24 (5.2)	26 (5.6)	-0.4 (-3.3 till 2.6)
KOL-exacerbation	(n=115)	(n=113)	
'Overall adverse outcome'	15 (13.0)	21 (18.6)	-5.3 (-14.8 till 4.4)
Mortalitet	4 (3.5)	5 (4.4)	-0.9 (-6.4 till 4.5)

Resultat – sekundär endpoint

	PCT	Kontroll
Alla patienter	(n=671)	(n=688)
Antibiotika, medel, d (IQR)	5.7 (1-8)	8.7 (6-11)
Antal med ab (%)	506 (75.4)	603 (87.7)
Antibiotikarelaterade biverkningar (%)	133 (19.8)	193 (28.1)
Vårdtid, medel (IQR)	9.4 (4-12)	9.2 (4-12)

Konklusion

- PCT-guidad ab terapi vid nedre luftvägsinfektion verkar
 - inte vara sämre än guidelines med avseende på behandlingsmisslyckanden
 - mer effektivt vad gäller
 - minska antibiotikaförskrivning
 - minska biverkningar av antibiotika

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



Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre,* Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†

Summary

Background Reduced duration of antibiotic treatment might contain the emergence of multidrug-resistant bacteria in intensive care units. We aimed to establish the effectiveness of an algorithm based on the biomarker procalcitonin to reduce antibiotic exposure in this setting.

Methods In this multicentre, prospective, parallel-group, open-label trial, we used an independent, computer-generated randomisation sequence to randomly assign patients in a 1:1 ratio to procalcitonin (n=311 patients) or control (n=319) groups; investigators were masked to assignment before, but not after, randomisation. For the procalcitonin group, antibiotics were started or stopped based on predefined cut-off ranges of procalcitonin concentrations; the control group received antibiotics according to present guidelines. Drug selection and the final decision to start or stop antibiotics were at the discretion of the physician. Patients were expected to stay in the intensive care unit for more than 3 days, had suspected bacterial infections, and were aged 18 years or older. Primary endpoints were mortality at days 28 and 60 (non-inferiority analysis), and number of days without antibiotics by

Published Online
January 23, 2010
DOI:10.1016/S0140-6736(09)61879-1

See Online/Comment
DOI:10.1016/S0140-6736(10)60140-7

* Authors contributed equally

† Members listed at end of paper

Service de Réanimation Médicale (L Bouadma MD, Prof B Régnier MD, Prof M Wolff MD), Département d'Epidémiologie Biostatistique

Metod

- Prospektiv, multicenter, öppen RCT
- 7 IVA på 5 olika franska sjukhus
- Hypotes: Seriell mätning av PCT på IVA-pat med svår sepsis eller septisk chock kan minska behandlingstiden med ab utan att komplikationerna ökar

Inklusionskriterier

- Misstänkt bakteriell infektion
- Exklusionskriterier
 - <18 år
 - Gravida
 - Kort förväntad IVA-tid (<3d)
 - Antibiotika ≥ 24 h innan inkomst
 - Immunosuppresion (neutrofila <0.5, eller medicinering efter transplant)
 - Infektioner som kräver lång beh (endokardit, hjärnabscess, TBC)
 - Beslut taget om inskränkt behandling

Diagnoser

	PCT grupp (n=307)	Kontroll (n=314)
Demografi		
Ålder	61.0	62.1
Män	207 (67%)	204 (65%)
Infektionsfokus		
Lungor	183 (71%)	211 (74%)
Urinvägar	24 (9%)	18 (6%)
Hud och mjukdelar	5 (2%)	6 (2%)
Buk	14 (5%)	20 (7%)
CNS	7 (3%)	6 (2%)
Kateterrelaterad inf.	5 (2%)	3 (1%)
Primär bakteremi	9 (3%)	11 (4%)
Annat	11 (4%)	9 (3%)
Septisk chock	138 (45%)	129 (41%)
Lab		
Positiv blododl	55 (18%)	53 (17%)
PCT, median (IQR)	1.6 (0.5-6.6)	1.5 (0.4-6.8)
CRP, median (IQR)	144 (63-229)	137 (61-244)

Anders Ternhag,
Strama dag
2010-05-26

Intervention

- Dagligt PCT så länge ab behandling
- Utsättning av ab
 - När PCT <80% av utgångsvärdet, eller
 - PCT<0.5

Resultat – ITT analys

	PCT (n=307)	Kontroll (n=314)	Skillnad
Primära endpoints			
28-dagars mortalitet	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 till 6.2)
60-dagars mortalitet	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 till 9.7)
Antal dagar utan ab, medel (SD)	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 till 4.1)
Sekundära endpoints			
Relaps	20 (6.5%)	16 (5.1%)	1.4% (-2.3 till 5.1)
Superinfektion	106 (34.5%)	97 (30.9%)	3.6% (-3.8 till 11.0)
Vårdtid på IVA, medel	15.9	14.4	1.5 (-0.9 till 3.9)
Behandlingstid med ab för initial infektion, dagar (SD)	6.1 (6.0)	9.9 (7.1)	-3.8 (-4.8 till -2.7)

Möjliga studieproblem

- I 53% av fallen fortsatte läkaren med ab i PCT-gruppen trots att man kunde få sluta
 - Konservativ bias
- Underpowered?
 - <10% skillnad i mortalitet = not inferiorMen,
 - <4% skillnad i mortalitet = not inferior = 4220 pat
 - <2% skillnad i mortalitet = not inferior = 16500 pat

Olika resultat i meta-analyser



Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis

Liliana Simon,¹ France Gauvin,² Devendra K. Amre,² Patrick Saint-Louis,³ and Jacques Lacroix²

¹Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and Departments of ²Pediatrics and ³Clinical Biochemistry, University of Montreal, Quebec



Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis

Bernard Uzzan, MD; Régis Cohen, MD, PhD; Patrick Nicolas, PharmD, PhD; Michel Cucherat, MD; Gérard-Yves Perret, MD, PhD

Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis



Alan E. Jones, MD
James F. Flechtl, MD
Michael D. Brown, MD
Jason J. Ballew, MD
Jeffrey A. Kline, MD

From the Department of Emergency Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC (Jones, Flechtl, Ballew, Kline); and the Grand Rapids Medical Education and Research Center/Michigan State University Program in Emergency Medicine, Grand Rapids, MI (Brown).

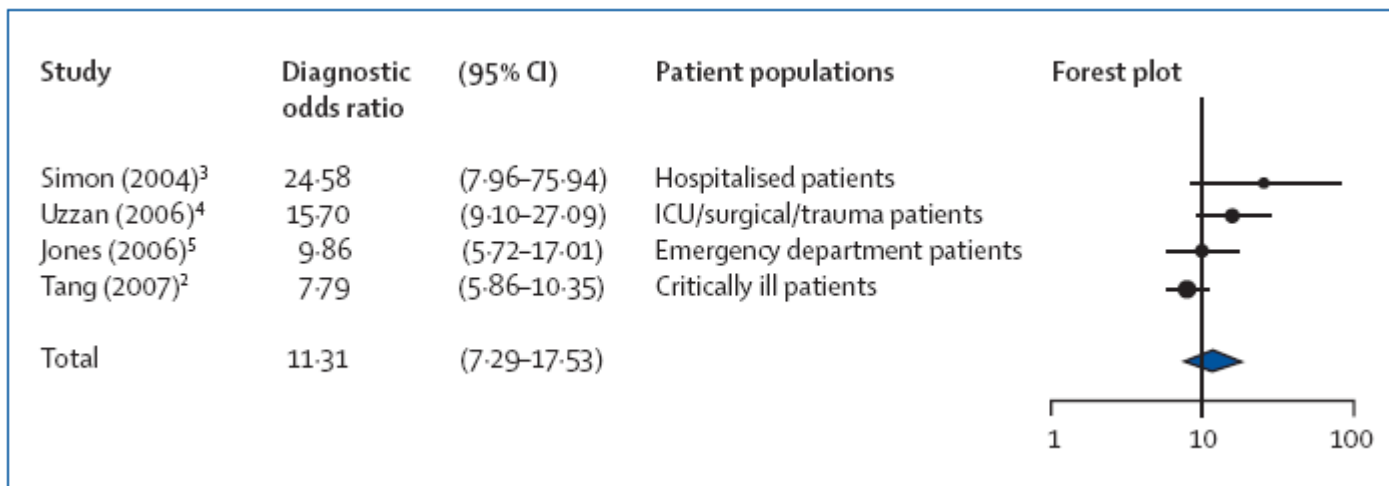
Dr. Flechtl is currently affiliated with the Department of Emergency Medicine, Vanderbilt University Nashville, TN.



Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis

Benjamin M PTang, Guy D Eslick, Jonathan C Craig, Anthony S McLean

Meta-analys av meta-analyser



Diagnostiskt OR

Slutsatser

- Ett lågt PCT hos pat med LRTI kan antagligen selektera fram de som inte har nytta av antibiotika
- Seriell mätning av PCT på IVA kan korta antibiotikabehandlingen från onödigt långa till mer normala behandlingstider

Men...

- Antibiotika användning kan antagligen minska om guidelines, scoring system mm. verkligen används oavsett PCT
- Dåligt studerat under verkliga förhållanden och kostnad-nytta analyser saknas