

Procalcitonin vid akuta infektioner

- Kan det minska onödig antibiotikaföreskrivning?

Anders Ternhag, specialistläkare, med.dr.

Innehåll

Inledning	3
Procalcitonin som biomarkör: en kortfattad bakgrund.....	3
Luftvägsinfektioner.....	5
ProResp studien (procalcitonin in lower respiratory tract infection)	5
ProCAP studien (procalcitonin in patients with community-acquired pneumonia).....	6
ProCOLD studien (procalcitonin in chronic obstructive lung disease)	6
PARTI studien (procalcitonin in acute respiratory tract infection).....	7
Kristoffersen et al. (2009).....	7
Slutsatser	8
Sepsis.....	8
Nobre et al. (2008)	8
Müller et al. (2000).....	9
Chirouze et al. (2002).....	9
Meta-analyser	9
Slutsatser	10
Andra sjukdomstillstånd	11
Endokardit.....	11
Feber och neutropeni.....	11
Meningit	12
Pankreatit	12
Postoperativa infektioner	13
Slutsatser	13
Sammanfattande slutsatser.....	14
Referenser.....	15

Rtqecrekqplp "xkf "cmwc "kphmkqpgt "i exu'w'cx "Utco c "klwpk'422; "o gp'j cpvgtcu'ht °p
qej "o gf "f gp'3 "lwk'4232 "cx "Uo kwun f f ukpukwgy0Rwdknc kqpgp."o gf "ctvkngrpw o gt
4234/37/36."ncp"rcf f cu'pgt'ht °p'y y y 0o k0g0

Inledning

Strama arbetar för en rationell användning av antibiotika. Ett sätt är att hitta metoder som gör att onödig användning av antibiotika minskar. En del i detta är att skärpa diagnostiken vid misstänkta bakteriella infektioner, antingen för att med rimlig precision kunna utesluta tillstånd av icke-bakteriell genes (och därmed kunna avstå från antibiotika eller sätta ut empirisk terapi) eller för att stärka misstanken om bakteriell genes där antibiotika skulle kunna göra nytta.

I Sverige har därvid C-reaktivt protein (CRP) kommit att användas flitigt som beslutsstöd. I sluten vård och på sjukhusens akutmottagningar tas rutinmässigt ofta CRP som en del i utredningen av infektionssjukdomar och inflammatoriska tillstånd. I öppen vård och primärvård anses däremot indikationerna för laborietestning med CRP av akuta fall vara mer begränsade. Detta mot bakgrund av en lägre prevalens allvarliga bakteriella infektioner i primärvård. Det finns också en risk att ”medikalisera” patienter i onödan genom laborietestning. Dels kan effekten bli att patienter inte litar på sitt eget omdöme utan söker vård för att få ett blodprov taget, dels finns risken att man som läkare får svårt att avstå antibiotika om ett test är positivt även om patienten är opåverkad. I dessa situationer kan spontanläkningen förväntas vara hög och antibiotika har endast marginell eller ingen effekt på förloppet.

Med detta i minnet finns det ändå situationer där provtagning med en biomarkör för bakteriell infektion är indicerad. Förutom CRP finns andra biologiska markörer som kan användas på liknande sätt. En sådan är procalcitonin (PCT) som i Sverige används ganska sparsamt och i huvudsak på olika intensivvårdsavdelningar. I andra länder, till exempel Schweiz, Danmark och Tyskland, finns större erfarenhet av detta prov. Denna rapport handlar om procalcitonin och inom vilka områden användningen av detsamma skulle kunna medföra en minskning i onödig antibiotikaförskrivning.

Det finns relativt mycket publicerat om PCT. Urvalet i denna genomgång har fokuserats på randomiserade kontrollerade studier. Saknas sådana studier har kliniska prospektiva kohortstudier och meta-analyser valts. Urval av studier introducerar en potentiell bias som kan påverka slutsatserna som dras i en kunskapsöversikt som denna. I vårt fall har vi alltså inte inkluderat de observationsstudier som är gjorda på luftvägsområdet och som både kommit fram till positiva och negativa resultat. Alla randomiserade kontrollerade studier oavsett resultat har dock inkluderats. Ett annat problem är ”publication bias” som det inte finns något enkelt sätt att lösa.

Procalcitonin som biomarkör: en kortfattad bakgrund

Procalcitonin är en prekursor till hormonet calcitonin och en 116 aminosyror lång peptid. Vid sepsis och andra inflammatoriska tillstånd stimuleras syntes av PCT kraftigt i flera olika organ: lever, njure, fett- och muskelvävnad [1]. Produktion och utsöndring verkar stimuleras av bakteriers lipopolysackarid och olika cytokiner. Även om procalcitonin stiger så får man vid dessa tillstånd inte en samtidig höjning av calcitonin. I normala fall bildas calcitonin av så kallade C-celler i thyroidea som stimuleras av höga nivåer av kalcium i blod.

Flera av de för- och nackdelar som finns med CRP i diagnostiken finns även med PCT. Nedan presenteras en enkel jämförelse mellan dessa två, (modifierad efter [2]):

	Specificitet vid infektion	Sensitivitet vid inflammation	Klinisk användning	
			Fördelar	Nackdelar
PCT	++++	+	<ul style="list-style-type: none"> •Stiger och sjunker snabbt (peak 8h) 	<ul style="list-style-type: none"> •Dyrt •Liten klinisk erfarenhet i Sverige •Dålig sensitivitet vid lokal infektion
CRP	++	++	<ul style="list-style-type: none"> •Billigt •Stor klinisk erfarenhet i Sverige 	<ul style="list-style-type: none"> •Stiger och sjunker långsamt (peak 36h) •Dålig specificitet vid infektion

Procalcitonin är en biomarkör, dvs. det kan aldrig identifiera någon specifik patogen, och precis som andra biomarkörer kan procalcitonin vara både falskt positivt och falskt negativt [3] [4]. Några exempel på detta är:

	Högt	Lågt
PCT	<ul style="list-style-type: none"> • Brännskador • Stor kirurgi • Trauma • Malaria • Nyföddhetsperioden 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokala infektioner utan systemisk påverkan (ex. UVI, ledinfektioner, abscesser) • Svampinfektioner • Svåra virusinfektioner • Svåra infektioner orsakade av intracellulära bakterier (ex. Mykoplasma)

Man måste också komma ihåg att prevalensen för sjukdomen man vill bekräfta med sitt test, t.ex. en bakteriell infektion, har mycket stor inverkan på hur användbart ett test är – givet att det har en bra sensitivitet och specificitet. Detta innebär att man enbart ska använda sitt test om sannolikheten att finna sjukdom är någorlunda hög. Eftersom PCT inte används som något screeningprov utan vid klinisk utredning i situationer där den förväntade förekomsten av bakteriella infektioner kan förväntas vara hög så ska PCT teoretiskt ha högt positivt och negativt prediktivt värde.

Det saknas en definitiv gräns för vad som är normalt värde på PCT och vad som signalerar bakteriell infektion. En algoritm som föreslagits [3] och som använts i de kliniska provningarna på luftvägsinfektioner är:

PCT initialt (ng/ml)	Sannolikhet för bakteriell infektion	Antibiotika	Ny kontroll av PCT
≥0.5	Trolig	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

Det är möjligt att man vid ett gränsvärde på 0.25 ng/ml missar en del av patienter med (lindrig) pneumoni som söker inom öppenvården [5].

Luftvägsinfektioner

ProResp studien (procalcitonin in lower respiratory tract infection)

I den schweiziska ProResp studien [6] inkluderades 243 patienter: 119 till en standardgrupp och 124 patienter till en interventionsgrupp där man tog PCT och ordinerade antibiotika med ledning av detta. I standardgruppen fick patienterna antibiotika om behandlande läkare ansåg detta lämpligt efter undersökningar (se nedan). I PCT-gruppen togs prov och vid ett procalcitoninvärde på ≤ 0.1 ng/ml gavs ej antibiotika, 0.1-0.25 ng/ml rekommenderades att undvika antibiotika, och vid värden >0.25 ng/ml gavs antibiotika.

Patienterna sökte akutmottagning på sjukhus med hosta och/eller dyspné och inkluderades om man misstänkte nedre luftvägsinfektion. Alla patienter utreddes med anamnes, statusundersökning, blodprover (inklusive CRP), och lungröntgen. I de fall där det bedömdes lämpligt gjordes ytterligare utredningar såsom bronkoskopi, spirometri, blododling, sputumodling, och blodgas. De tre vanligaste diagnoserna i studien var pneumoni (38% standardgrupp, 34% PCT-grupp), exacerbat av KOL (26% standardgrupp, 23% PCT-grupp) och akut bronkit (26% standardgrupp, 23% PCT-gruppen). Primär endpoint i studien var användning av antibiotika (andel som erhöll antibiotika, behandlingstidens längd, samt relativ risk för antibiotikaexponering). Sekundära endpoints var mortalitet och återinsjuknande i KOL-exacerbation inom 6 månader.

Resultaten visar att 83% fick antibiotika i standardgruppen och 44% i PCT-gruppen. Några övriga skillnader mellan grupperna såsom initiala nivåer på feber, CRP, LPK och procalcitonin, andel slutenvårdade, vårdtider, andel IVA-vårdade, och mortalitet sågs inte.

Konklusionen var att procalcitonin minskar användningen av antibiotika vid nedre luftvägsinfektioner utan att påverka sjukdomens förlopp negativt.

ProCAP studien (procalcitonin in patients with community-acquired pneumonia)

Detta är också en schweizisk studie [7] i vilken 302 patienter med nytillkomna infiltrat på lungröntgen tillsammans med ytterligare minst ett symptom/fynd (hosta, sputumproduktion, dyspné, feber $>38.0^{\circ}\text{C}$, patologiska auskultationsfynd, $\text{LPK} > 10 \times 10^9$ eller $< 4 \times 10^9$ celler/l) inkluderades. Patienterna i kontrollgruppen (n=151) erhöll antibiotika enligt ordinarie vårdprogram, medan man i interventionsgruppen (n=151) tog prov för PCT. Samma gränser för PCT värden användes som i ProResp-studien: ≤ 0.1 ng/ml ingen antibiotika, 0.1-0.25 ng/ml antibiotikabehandling rekommenderas inte, > 0.25 ng/ml antibiotika rekommenderades. Nytt värde togs efter 4, 6 och 8d och antibiotika sattes ut/fortsattes ges enligt samma värden för PCT. För dem med riktigt höga PCT-nivåer initialt rekommenderades utsättning av antibiotika om uppföljande värde var 10% av initialt värde (ex från 10 ng/ml till 1 ng/ml).

I PCT-gruppen fick 85% av patienterna och i kontrollgruppen 99% antibiotika dag 1 och skillnaderna mellan grupperna blev ökade med tiden. Den totala behandlingstiden i PCT-gruppen var 5d (median) jämfört med 12d i standardgruppen, dvs. en minskning i duration med 55%. Ett intressant resultat var att man för dem med positiv blododling (n=13 i PCT-gruppen, n=16 i standardgruppen) inte såg någon skillnad i behandlingstid (12d) mellan de två grupperna.

Konklusionen var att PCT-guidad antibiotikaterapi vid samhällsförvärd pneumoni minskade antibiotikaanvändningen, främst genom att reducera behandlingstidens längd.

ProCOLD studien (procalcitonin in chronic obstructive lung disease)

I denna studie [8] inkluderades patienter med sjukhuskrävande akut exacerbation av KOL på en akutmottagning. I standardgruppen (n=106) gavs antibiotika enligt etablerade riktlinjer. I interventionsgruppen (n=102) togs PCT och man gav antibiotika enligt samma riktlinjer som i de tidigare refererade studierna (i princip till dem med $\text{PCT} > 0.25$ ng/ml).

I PCT-gruppen erhöll 40% antibiotika initialt, jämfört med 72% i standardgruppen. Någon skillnad i andelen med klinisk förbättring (drygt 80%), vårdtidens längd (9-10d), andel som krävde IVA-vård (8-10%) sågs inte mellan grupperna vid uppföljning på dag 14-21. Inte heller såg man någon skillnad mellan grupperna vad avser återinsjuknande i sjukhuskrävande KOL-exacerbation det närmaste halvåret (40-43%), eller mediantiden till nästa exacerbation (ungefär 2.5 mån).

Konklusionen var att antibiotikabehandlingen minskade med 32% hos patienter med exacerbation av KOL på sjukhusets akutmottagning utan att prognosen försämrades.

PARTI studien (procalcitonin in acute respiratory tract infection)

Detta är en studie utförd inom öppenvården [9] där 345 primärvårdsläkare tillfrågades och 53 deltog i studien. Dessa läkare undersökte totalt 8162 vuxna patienter som sökte för akut luftvägsinfektion. Efter att ha erhållit uppdaterade guidelines och 2 timmars fortbildning kring dessa ansåg läkarna att 1480 patienter behövde antibiotika (18%) och 458 av dessa patienter kunde inkluderas i studien. De tre vanligaste orsakerna till att patienterna inte kunde inkluderas var att de avböjde deltagande, att läkaren inte hann med, samt att patienten saknade tillräckliga språkkunskaper. Diagnoserna var likartade i grupperna och de vanligaste sjukdomarna var akut bronkit, sinuit, tonsillit, och pneumoni. Patienterna randomiserades till standardbehandling (n=226) eller PCT-guidad behandling (n=232). Antibiotika uppmuntrades om procalcitonin var >0.25 ng/ml. PCT provet var inte ett patientnära snabbtest utan skickades till ett centralt laboratorium och läkarna fick svar först efter 2-4 timmar. Utöver PCT togs CRP på alla patienter, däremot användes inte Strep-A.

I interventionsgruppen fick 25% antibiotika jämfört med 97% i standardgruppen, dvs. antalet antibiotikarecept minskade med 72% med PCT-guidad terapi. Uppdelat såg man att antalet antibiotikakurer reducerades med 80% hos de med övre luftvägsinfektion eller akut bronkit och med ca 40% hos patienter med nedre luftvägsinfektion (pneumoni eller akut exacerbation av KOL). Man såg även en minskning i antibiotikaförskrivning för patienter med pneumoni där 22/38 (58%) fick antibiotika i PCT-gruppen jämfört med 31/31 i standardgruppen. Ingen tydlig skillnad sågs i antibiotikabehandlingens längd. Man undersökte också hur många dagar patienterna kände sig dåliga (knappt 9d), respektive var hemma från arbetet (knappt 5d), men någon tydlig skillnad mellan grupperna gick inte att visa. Inte heller sågs någon skillnad mellan grupperna i återfall eller i pågående sjukdom vid uppföljning efter 4v. Fler biverkningar av antibiotikabehandling (främst diarré) sågs i standardgruppen.

Konklusionen var att PCT-guidad terapi minskade antibiotikaförskrivningen utan att påverka antal dagar med nedsatt funktionsförmåga till följd av akut luftvägsinfektion.

Kristoffersen et al. (2009)

I denna nyligen publicerade danska randomiserade kliniska prövning [10] inkluderades 223 patienter som lades in från akuten med nedre luftvägsinfektion (pneumoni, KOL-exacerbation, akut bronkit). Efter bortfall kunde man analysera 103 patienter som randomiserats till PCT-grupp, respektive 107 till kontrollgrupp. Procalcitonin togs på alla vid inkomst och i PCT-gruppen uppmanades läkaren till antibiotikabehandling om PCT var >0.25 ng/ml. I kontrollgruppen behandlade man enligt gällande vårdprogram. Primära endpoints var antibiotikaanvändning och tid på sjukhus.

Resultaten visar att antal dagar med antibiotika minskade med 25% i PCT-gruppen jämfört med kontrollgruppen (5.1d vs. 6.8d i medeltal), även om det inte var någon skillnad mellan grupperna i hur många som fick antibiotika initialt. Någon statistiskt signifikant skillnad i antal vård dagar syntes inte mellan PCT- och kontrollgruppen (5.9d vs. 6.7d i medeltal). Intressant är att i 41% av fallen (42/103) gjorde inte de danska läkarna enligt studieprotokollet utan fortsatte med antibiotika trots att $PCT < 0.25$ ng/ml.

Konklusionen var att provtagning med PCT på sjukhusets akutmottagning hos patienter med misstänkt nedre luftvägsinfektion minskar behandlingstidens längd.

Slutsatser

Det finns flera välgjorda randomiserade kontrollerade studier på vuxna som ger stöd för att provtagning med procalcitonin vid misstänkt bakteriell luftvägsinfektion leder till minskad användning av antibiotika. I första hand gäller detta patienter med misstänkt pneumoni eller akut exacerbation av KOL på sjukhusets akutmottagning där ett lågt PCT verkar selektera fram patienter som inte har någon större nytta av antibiotika. Att använda procalcitonin som del av diagnostiken vid bakteriell luftvägsinfektion verkar inte medföra ökad risk för svåra infektioner eller andra infektiösa komplikationer. I öppenvårdsstudien var dock såväl läkarna som populationen selekterad, varför resultaten inte är lika generaliserbara. Snabbtest för påvisande av streptokocker i svalget användes inte vilket bör göras enligt svenska guidelines när den kliniska bilden talar för faryngotonsillit.

Det kan vara ett problem att tre av studierna gjorts av samma forskargrupp och med finansiering av företaget som tillverkar testet.

Sepsis

Nobre et al. (2008)

I denna studie ville man undersöka om upprepade mätningar av procalcitonin minskade användningen av antibiotika hos patienter med svår sepsis och septisk chock på IVA [11]. Totalt screenades 282 patienter för deltagande i studien och 79 patienter/ kunder randomiseras till interventionsgrupp (n=39), respektive kontrollgrupp (n=40). De tre vanligaste orsakerna till att man inte uppfyllde inklusionskriterierna var att patienten hade en infektion som erfarenhetsmässigt kräver lång behandling (t.ex. endokardit, tuberkulos), att patienten redan stod på antibiotika, eller patienten hade grav immunosuppression. I interventionsgruppen satte man ut antibiotika antingen om PCT hade minskat >90% jämfört med första provet, eller om värdet var <0.25 ng/ml. Patienter med positiv blododling rekommenderades parenteral behandling i åtminstone 5d.

Sepsis med luftvägsfokus var vanligast i både interventions- (64%) och kontrollgrupp (67%). Drygt 40% hade septisk chock i båda grupperna. Över hälften krävde vasopressorbehandling och 80% mekanisk ventilation.

Resultatet i "intention-to-treat" (ITT) analysen visar att patienterna i PCT-gruppen fick antibiotika i 6d (median) och de i kontrollgruppen i 9.5d, dvs. 3.5 d kortare behandling i interventionsgruppen. Patienter i PCT-gruppen hade kortare vårdtid på IVA (median 4d vs. 7d). Dödligheten inom 28d var densamma i grupperna (20%).

I studieprotokollet tog man procalcitonin dagligen, men författarna menar att två-tre prov antagligen räcker i flertalet fall (dag 0 och dag 5 och kanske ytterligare någon dag).

Konklusionen var att PCT-guidad terapi på IVA minskade behandlingstiden med antibiotika vid svår sepsis och septisk chock utan några negativa konsekvenser.

Müller et al. (2000)

I detta arbete [12] inkluderades 101 vuxna patienter som lades in på IVA med systeminflammatorisk reaktion (SIRS) och en förväntad vårdtid på >24h (dvs. medicinska IVA-patienter med pneumonier, hjärtinfarkter, hjärtsvikt, mag-tarm blödningar, stroke, osv.). Av dessa hade 58 patienter sepsis (SIRS + infektion) varav majoriteten var pneumonier. Sepsispatienterna delade man in i tre grupper: sepsis, svår sepsis, och septisk chock.

Konklusionen var att procalcitonin var förhöjt vid sepsis (ännu mer vid svår sepsis respektive septisk chock), men inte vid enbart SIRS (data enbart presenterat som "box-plot"-figur utan sifferuppgifter i artikeltext).

Chirouze et al. (2002)

I en fransk studie var syftet att undersöka om procalcitonin kunde differentiera mellan vuxna patienter med och utan växt av bakterier i blodet som söker med feber >38.0°C på en akutmottagning [13].

På varje patient togs procalcitonin, CRP, SR och en blododling. Fynd av KNS, corynebakterier, samt *Bacillus* species i enstaka blododlingar betraktades som kontamination. Därefter jämförde man gruppen med positiva blododlingar med dem med negativa blododlingar med avseende på PCT, CRP och SR-nivåer.

Man kunde inkludera 165 patienter med feber, där 22 (13%) hade positiva blododlingar och 143 (87%) negativa.

Konklusionen var att ett procalcitonin på <0.4 ng/ml starkt talade emot bakteriemi (negativt prediktivt värde 98.8%) och därvidlag var bättre än både CRP och SR (inga sifferuppgifter för negativa prediktiva värden redovisades i artikeln).

Meta-analyser

Det finns fyra meta-analyser som undersökt PCT och sepsis [14-17]. Frågeställningen vid dessa har varit om PCT taget vid ett enstaka tillfälle kan differentiera mellan sepsis och SIRS. Patientpopulationen i de studier som ingått har varierat från enbart IVA-patienter (blandat medicin- och kirurgipatienter), patienter på akutmottagning, eller svårt sjuka inläggande patienter oavsett klinik.

Den senaste är en australiensisk studie publicerad 2007 och i denna identifierade man 672 potentiella studier och inkluderade till slut 18 studier i sin meta-analys [16]. Patienterna i de ingående studierna var i de flesta fall IVA-patienter, men akutmottagningar och andra vårdavdelningar fanns också med. Storleken på studierna varierade (medel n=116, range 33-337) liksom prevalensen av sepsis i respektive studie (medel 57%, range 31-88%). Resultatet i denna studie redovisas som ett genomsnittligt diagnostiskt odds ratio (OR) på 7.8 (95% CI: 5.9-10.4) och författarna menar att ett diagnostiskt OR<25 inte är något hjälpfullt test.

Konklusionen var att PCT inte är tillräckligt tillförlitligt när det gäller att differentiera mellan sepsis och SIRS hos kritiskt sjuka vuxna patienter.

I en amerikansk meta-analys studerades om PCT taget i samband med blododling på akutmottagningen kunde identifiera de patienter som faktiskt hade positiva blododlingar [14]. Man identifierade 348 tänkbara studier och inkluderade 17 i analysen. Prevalensen av positiva blododlingar var i medeltal 19% (range 4-54%). Resultatet visar att PCT som ensam markör inte med någon större träffsäkerhet kunde identifiera de med växt av bakterier i blododling ("summary receiver operating-characteristic curve", SROC=0.84, 95% CI 0.75-0.90).

Konklusionen var att procalcitonin är medelmåttigt ("moderate") i att diagnostisera bakteremi hos patienter på sjukhusets akutmottagning.

En fransk forskargrupp gjorde en meta-analys [17] där man försökte besvara flera frågor bland annat om PCT liksom CRP kunde identifiera patienter med sepsis bland de med SIRS. Man identifierade 15 studier som gjorts på medicinska och kirurgiska IVA-patienter där både CRP och PCT tagits för att identifiera sepsis och deras resultat visar att både markörerna är användbara för att diagnostisera infektion, och PCT har högre prestanda än CRP (PCT diagnostiskt OR=14.7, 95% CI 7.1-30.3; CRP diagnostiskt OR=5.4, 95% CI 3.2-9.2).

Konklusionen var att PCT är en bra diagnostisk markör för sepsis, svår sepsis och septisk chock hos kritiskt sjuka patienter och dessutom bättre än CRP.

Den äldsta meta-analysen är amerikansk-kanadensisk [15] och gjord på studier där PCT och CRP tagits samtidigt och där vilken bakteriell infektion som helst (inte enbart positiva blododlingar) har varit kriteriet och där man diskriminerat mot virusinfektion eller inflammation av andra skäl. De 12 ingående studierna har gjorts både på barn och vuxna och på alla typer av vårdavdelningar. Författarna drar liknande slutsatser som man gjorde i den franska meta-analysen: Båda markörerna är bra på att diskriminera mellan bakteriell infektion och inflammation av annan orsak, och PCT är något bättre än CRP (för PCT är sensitivitet=85%, 95% CI: 76-91%; specificitet 83%, 95% CI: 68-92%; SROC=0.82, 95% CI: 0.64-0.95 och för CRP är sensitiviteten=78%, 95% CI: 70-85%; specificiteten=60%, 95% CI: 38-79%; SROC=0.75, 95% CI: 0.68-0.82).

Konklusionen var att PCT är bättre än CRP i att differentiera mellan bakteriell infektion och virusorsakad infektion eller icke-infektiös inflammation hos sjukhusvårdade patienter.

Slutsatser

Flera prospektiva kohortstudier är gjorda för att bedöma om procalcitonin kan differentiera sepsis från SIRS av andra skäl än bakteriell infektion och meta-analys av dessa har kommit till olika konklusioner. Till en del beror detta på att studierna som inkluderats i de olika meta-analyserna skiljer sig åt på flera punkter: val av "gold standard" för sepsis (SIRS+positiv blododling eller också SIRS+verifierad infektion utan växt i blododling), val av patientpopulation att differentiera sepsis mot (SIRS, eller virusinfektioner utan SIRS), samt val av patientkategorier (medicinska- och kirurgiska-traumapatienter, barn-vuxna, IVA- och akutvårdspatienter). På basen av meta-analyserna verkar inte PCT ensamt vara en tillförlitlig markör att vid ett enstaka tillfälle konfirmera eller utesluta sepsis.

Den refererade kliniska prövningen verkar lovande där ett lågt PCT i hög grad utesluter bakteriell sepsis (negativt prediktivt värde). Patienterna fick mindre

antibiotika utan att behandlingsresultaten försämrades. Detta är dock en enstaka studie med ett begränsat antal patienter och ett relativt högt antal patienter som inte kunde inkluderas enligt studieprotokoll. Flera randomiserade kliniska studier pågår på IVA-patienter[18]: en dansk studie där man randomiserar till PCT-guidad behandling har mortalitet som endpoint. En amerikansk-tysk studie som också undersöker PCT-guidad antibiotikabehandling på IVA. En från Schweiz som specifikt undersöker PCT och ventilator-associerad pneumoni, samt en fransk som görs på IVA-patienter. Det blir mycket intressant att se om dessa kommer till liknande slutsatser som Nobre et al. I så fall kan PCT komma att få en viktig roll på IVA som en del i rationell antibiotika användning.

Andra sjukdomstillstånd

Endokardit

I en prospektiv kohortstudie [19] inkluderades 67 patienter med misstänkt endokardit, varav 21 hade endokardit (enligt Duke-kriterierna) och 46 hade andra sjukdomar (sepsis osv.). Endokarditerna utgjordes av *S. aureus*, olika streptokockarter, samt en KNS. PCT var högre hos dem med endokardit (median 6.56 ng/ml) jämfört med den andra gruppen (0.44 ng/ml). Procalcitonin var den enda variabeln tagen vid inkomst till sjukhus som var associerad till endokardit i en multipel logistisk regressionsmodell (OR=1.52, 95% CI 1.07-2.15).

Konklusionen var att procalcitonin möjligen kan vara en värdefull diagnostisk markör hos patienter med misstänkt endokardit.

Feber och neutropeni

I en prospektiv studie undersöktes 115 patienter med feber ($>38.5^{\circ}\text{C}$ eller $>38.0^{\circ}\text{C}$ vid tre tillfällen samma dygn) och neutropeni (LPK $<0.5 \times 10^9$ celler/l) [20]. Alla patienter hade någon form av hematologisk malignitet och neutropeni orsakad av cytostatikabehandling.

Procalcitonin var lågt innan febern startade både hos de icke-neutropena (median 0.29 ng/ml) och hos dem med neutropeni (0.18 ng/ml). När sedan febern debuterar var PCT 8.23 ng/ml (n=28) hos dem med positiva blododlingar och 0.86 ng/ml (n=11) hos patienter utan växt i blod men med bakteriologiskt verifierad lokal infektion. Ingen av dessa patienter hade en systemisk svampinfektion. En liknande skillnad sågs då man jämförde odlingsnegativa patienter som hade SIRS (n=11) med odlingsnegativa patienter som hade lokala infektioner (n=23) (median 2.62 ng/ml respektive 0.57 ng/ml).

Konklusionen var att PCT möjligen kan vara ett värdefullt test i diagnostiken av systemisk infektion hos patienter med neutropen feber.

I en tysk kvalitativ reviewartikel [21] gick man igenom 30 studier som publicerats om PCT och neutropen feber.

Konklusionen var där att PCT kan diskriminera mellan feber orsakad av en systemisk infektion och icke-infektiös feber, men att PCT kan vara lågt vid svampinfektion.

Meningit

I en fransk prospektiv kohortstudie inkluderades 59 barn (inte nyfödda) med sjukhuskrävande meningit [22]. Av dessa hade 18 bakteriell och 41 viral genes. Procalcitonin vid inkomst var i medeltal 54.5 ng/ml hos dem med bakteriell infektion och 0.32 ng/ml hos dem med virusorsakad infektion. Man såg också tydliga skillnader mellan grupperna i nivåer av CRP, liksom celltal och protein i likvor, men i alla dessa fall fanns individuella värden som överlappade mellan grupperna (vilket saknades för PCT).

Konklusionen var att PCT kan vara av värde i att differentiera mellan bakteriellt orsakad och virusorsakad meningit hos barn.

Liknande resultat fann man i en europeisk multicenterstudie av 198 barn varav 96 (48%) hade bakteriell meningit och 102 (52%) hade virusmeningit [23]. Medianvärdet för procalcitonin på akuten var 21.5 ng/ml hos dem med bakteriell genes och 0.3 ng/ml hos dem med virusorsakad infektion. Författarna drar konklusionen att värden <0.5 ng/ml gör bakteriell meningit osannolik. I denna studie var CRP, liksom protein- och antal neutrofila granulocyter i likvor sämre jämfört med PCT i att differentiera mellan bakteriell- och viral genes.

Konklusionen var att PCT är ett bra test på akutmottagningen för att skilja mellan bakteriell och virusorsakad meningit hos barn.

Pankreatit

I en europeisk prospektiv multicenterstudie [24] inkluderades 103 patienter med akut pankreatit specificerat som minst en trefaldig stegring av S-amylas/lipas tillsammans med pankreasnekros på DT med kontrast eller $CRP \geq 250$ mg/l eller minst ett sviktande organsystem (lunga, njurar eller chock). Infektion i nekrotisk pankreas bestämdes med odling antingen via finnålspunktion eller i samband med operation. Primär endpoint i denna studie var odlingsverifierad pankreasinfektion, sekundära endpoints var multiorgansvikt och död.

Procalcitonin var högst hos dem med akut pankreatit + infektion + multiorgansvikt, lägre hos de med akut pankreatit + infektion men utan organsvikt, och lägst hos dem med enbart akut pankreatit oavsett samtidig organsvikt eller inte (siffervärden enbart redovisade i figur i artikel). Samma differentiering gick inte att se för CRP.

Konklusionen var att mätning av PCT hos patienter med akut pankreatit möjliggör tidig identifiering av infektion i pankreas och ger information om sjukdomsprogno.

Postoperativa infektioner

I en studie på hjärtkirurgipatienter [25] inkluderade man prospektivt 100 patienter som var planerade för koronar by-pass. På alla patienter togs dagliga PCT och CRP värden under 7d efter operation. En expertpanel diagnostiserade eventuell postoperativ infektion (panelen kände ej till laboratorievärdena för PCT men för CRP). Totalt drabbades 16 patienter av en postoperativ infektion.

Resultaten visar att PCT var signifikant högre hos dem med en infektion med högsta värden dag 3 efter kirurgi. Ett PCT-värde >1.5 ng/ml efter dag 2 diagnostiserade en infektion med en sensitivitet på 93% och specificitet på 80%. I kontrollgruppen steg PCT efter kirurgi och nådde maximum under den första postoperativa dagen för att sedan gå ned. C-reaktivt protein hade inte lika bra prestanda i denna studie.

Konklusionen var att procalcitonin är en värdefull markör för bakteriell infektion efter hjärtkirurgi.

En tysk studie [26] undersökte om procalcitonin kunde identifiera dem med postoperativ infektion efter kolorektalkirurgi, samt om tidig antibiotikabehandling vid förhöjda PCT-värden var till någon nytta. Upplägget var så att man tog PCT dagligen under de 3 första dagarna postoperativt på totalt 250 patienter. De med värden >1.5 ng/ml under 2 av de 3 första dagarna efter kirurgi (n=20) randomiserades till antingen ceftriaxon 2gx1 (n=10) eller antibiotika beroende på klinik (n=10).

I ”pre-emptive” gruppen utvecklade 3/10 en systemisk infektion jämfört med 7/10 i kontrollgruppen. Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan PCT- och standardgruppen vad avser behandlingstidens längd (5.5d vs. 9d) eller antal vårddygn ineliggande (18d vs. 30d).

Konklusionen var att PCT tidigt kan identifiera patienter med systemisk infektion efter kolorektalkirurgi och att ”pre-emptive” behandling med antibiotika hos de med förhöjt PCT postoperativt minskade antalet postoperativa infektioner.

Slutsatser

Vi har här valt ut några områden där det erfarenhetsmässigt är svårt att skilja mellan vad som är en bakteriell infektion från annan infektion eller inflammation. Om det är uppenbart att det är en bakteriell infektion finns ingen anledning att ta PCT. Däremot kan provtagning av PCT vara av värde i situationer där man misstänker svår bakteriell infektion. Upprepade mätningar ger dessutom mer information än enstaka värden. Viktigt är att lära sig hur PCT beter sig i olika specifika situationer, dvs. ”cut-off” värden för bakteriell infektion varierar sannolikt mellan patientkategorier och situationer. Rätt använt kan PCT vara en hjälp i diagnostiken (svår bakteriell infektion vs. systemisk inflammation), men ingen av de ovanstående studierna räcker ensam till för att på bred klinisk front införa PCT som ett rutinprov i diagnostiken. Detta gäller särskilt för primärvården där dokumentation saknas helt.

Sammanfattande slutsatser

- Procalcitonin är en biomarkör med högre specificitet för systemiska bakteriella infektioner och som har snabbare dynamik än CRP.
- Nackdelen jämfört med CRP är den begränsade kliniska erfarenheten, en högre kostnad, samt möjligtvis lägre sensitivitet vid vissa lokala infektioner.
- Dokumentationen vid luftvägsinfektioner i primärvård är i nuläget inte särskilt övertygande.
- Hos vuxna patienter med misstänkt pneumoni eller exacerbation av KOL på sjukhusets akutmottagning verkar PCT-guidad terapi kunna skilja ut patienter som inte har nytta av antibiotika.
- I situationer med svårt sjuka patienter med inflammatoriskt påslag talar mycket för att procalcitonin kan vara en hjälp i att identifiera dem med sepsis.
- På IVA finns förhoppningar om att procalcitonin kan användas för att följa effekten av antibiotikabehandling och mer specifikt att sätta ut empirisk terapi där man idag behandlar ”för säkerhets skull”. Fler studier pågår inom detta område.
- I vissa fall (t.ex. pankreatit, infektioner efter thoraxkirurgi) kan antagligen procalcitonin tidigt identifiera patienter med risk för systemisk infektion och därmed vara mer värdefullt än CRP i differentialdiagnostiken, men här är dokumentationen än så länge för liten för att motivera en bred klinisk användning.

Referenser

1. Christ-Crain, M. and B. Muller, *Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?* Swiss Med Wkly, 2005. **135**(31-32): p. 451-60.
2. Reinhart, K., M. Meisner, and F.M. Brunkhorst, *Markers for sepsis diagnosis: what is useful?* Crit Care Clin, 2006. **22**(3): p. 503-19, ix-x.
3. Muller, B., P. Schuetz, and A. Trampuz, *Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections.* Int J Antimicrob Agents, 2007. **30 Suppl 1**: p. S16-23.
4. Reinhart, K., W. Karzai, and M. Meisner, *Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection.* Intensive Care Med, 2000. **26**(9): p. 1193-200.
5. Holm, A., et al., *Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care.* Br J Gen Pract, 2007. **57**(540): p. 555-60.
6. Christ-Crain, M., 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**(9409): p. 600-7.
7. Christ-Crain, M., et al., *Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(1): p. 84-93.
8. Stolz, D., et al., *Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy.* Chest, 2007. **131**(1): p. 9-19.
9. Briel, M., et al., *Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care.* Arch Intern Med, 2008. **168**(18): p. 2000-7; discussion 2007-8.
10. Kristoffersen, K.B., 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.
11. Nobre, V., et al., *Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial.* Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(5): p. 498-505.
12. Muller, B., et al., *Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit.* Crit Care Med, 2000. **28**(4): p. 977-83.
13. Chirouze, C., et al., *Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever.* Clin Infect Dis, 2002. **35**(2): p. 156-61.
14. Jones, A.E., et al., *Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis.* Ann Emerg Med, 2007. **50**(1): p. 34-41.
15. Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.* Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 206-17.
16. Tang, B.M., et al., *Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis.* Lancet Infect Dis, 2007. **7**(3): p. 210-7.
17. Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis.* Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1996-2003.

18. Shehabi, Y. and I. Seppelt, *Pro/Con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients?* Crit Care, 2008. **12**(3): p. 211.
19. Mueller, C., et al., *Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis.* Circulation, 2004. **109**(14): p. 1707-10.
20. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., *Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia.* Clin Infect Dis, 2001. **32**(12): p. 1718-25.
21. Sakr, Y., et al., *The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature.* Infection, 2008. **36**(5): p. 396-407.
22. Gendrel, D., et al., *Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis.* Clin Infect Dis, 1997. **24**(6): p. 1240-2.
23. Dubos, F., et al., *Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2008. **162**(12): p. 1157-63.
24. Rau, B.M., et al., *Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study.* Ann Surg, 2007. **245**(5): p. 745-54.
25. Jebali, M.A., et al., *Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery.* Anesthesiology, 2007. **107**(2): p. 232-8.
26. Chromik, A.M., et al., *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**(3): p. 187-94.

Smi

SMITTSKYDDSINSTITUTET