

Kan en algoritme for bruk av prokalsitonin rasjonalisere behandlingen av nedre luftveisinfeksjon?

Av **GRO ELISABETH JENSEN¹**, bioingeniør Msc,
SARA HALMØY BAKKE², avdelingsingeniør,
MARI MELLEM³, bioingeniør,
THOMAS MELBY MOLØKKEN³, bioingeniør,
ANDERS EIVIND MYHRE⁴, konst. overlege,
LUDVIG N.W. DAAE¹, overlege dr. med.

Innledning

Fire ulike diagnoser går under betegnelsen nedre luftveisinfeksjoner (NLI); kikhoste, akutt og kronisk bronkitt og pneumoni (1). Når infeksjonene har oppstått utenom sykehus er den såkalt samfunns-ervert (SNLI).

Det finnes i hovedsak to typer pneumoni. Lobær pneumoni opptrer vanligvis lokalt, for eksempel i en lungelapp, og skyldes oftest pneumokokker. Den rammer hyppigst ellers friske personer i alderen 20-50 år, og arter seg som hoste, feber

1) Avdeling for medisinsk biokjemi, Diakonhjemmet Sykehus AS, Oslo

2) Avdeling for patologi og K. G. Jebsens Inflammation Research Centre, Oslo universitetssykehus

3) Patologisk-anatomisk avdeling, Akershus universitetssykehus HF

4) Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus AS, Oslo

■ Bioingeniøren er godkjent som vitenskapelig tidsskrift. Denne artikkelen er fagfelle-vurdert og godkjent etter Bioingeniørens retningslinjer.

Artikkelen er basert på en bacheloroppgave utført på Diakonhjemmet Sykehus av bioingeniørstudentene Sara Halmøy Bakke, Mari Mellem og Thomas Melby Moløkken. Veileder var avdelingssjef Msc. Gro Elisabeth Jensen. Prosjektansvarlig lege var konst. overlege Anders Eivind Myhre. Manuskriptet er bearbeidet av overlege dr. med. Ludvig N. W. Daae.

og med ekspektorat. Den andre typen; bronkopneumoni, oppstår hyppig på grunn av svekket immunforsvar, og sees oftest hos pasienter med kreft, hjertesykdom eller kroniske lungesykdommer. Denne pasientgruppen består i hovedsak av eldre. I starten av en bronkopneumoni har pasienten lite symptomer og merker ikke pneumonien så tydelig som ved lobær pneumoni. Bronkopneumoni arter seg som flekkvis betennelse i begge lunger, og forårsakes for eksempel av pneumokokker og hemofilusbakterier (2). NLI kan også forårsakes av ulike virus, og under epidemier kan mer enn halvparten av sykehusinnleggelsene for NLI skyldes virus (3).

Pneumoni diagnostiseres i hovedsak ved hjelp av klinikk og ulike biokjemiske

analyser (4). I mange sammenhenger brukes i tillegg evalueringsskjemaet «Pneumonia severity index», PSI, for å gi en indikasjon på alvorlighetsgraden. PSI-skår sier også noe om sannsynligheten for mortalitet (5), men brukes sjelden ved vårt sykehus og er ikke inkludert i denne studien.

C-reaktivt protein (CRP) er en kjent og lett tilgjengelig analyse ved alle medisinsk biokjemiske avdelinger, og er den analysen som, sammen med klinikk, benyttes hyppigst i diagnostisering av pneumoni. CRP kan brukes til å skille mellom infeksjoner forårsaket av virus og bakterier, da CRP øker betydelig mer ved en bakteriell infeksjon enn ved en virusinfeksjon. CRP kan dessuten øke betydelig ved cellenekrose (6). Bakterielle infeksjoner kan føre til at CRP-verdien stiger til over 100 mg/L, mens den ved en virusinfeksjon oftest er under 50 mg/L. CRP stiger først etter cirka 12 timer (6). Det opereres ikke med noen eksakt grense for seponering av antibiotika på bakgrunn av CRP.

Prokalsitonin (PCT) ble først beskrevet i 1993 som et sepsisassosiert protein bestående av 116 aminosyrer fordelt på tre underenheter. Det ble oppdaget i serum både ved sepsis, infeksjon og alvorlig inflammasjon (7). PCT er et prohormon for kalsitonin, og produseres nor-

malt i neuroendokrine celler i tyroidea. Det er også her PCT lagres og distribueres i sekretoriske granula (6). Ved bakterielle infeksjoner blir PCT-produksjon induisert i alle parenkymale vev og slippes ut i blodet. Denne veien er blokkert ved virusinfeksjoner, så derfor er PCT en god og spesifikk markør ved bakterielle infeksjoner. Når infeksjonen er under kontroll, vil produksjonen av PCT avta, og PCT-verdien kan synke med opptil 50 % på et døgn. Det er kun høye verdier som er av klinisk interesse, det vil si verdier $> 0,10$ mg/L. Småcellet lungekreft og karsinomer kan gi forhøyet PCT. Subakutt endokarditt og infeksjoner utløst av koagulase-negative stafylokokker, kan gi for lav PCT (6).

En rapport fra WHO april 2014 viser en alarmerende økning i antibiotikaresistente bakterier. WHO estimerer at de vanligste infeksjoner og små skader i verste fall kan føre til langt høyere mortalitet allerede i dette århundret. Det rettes derfor mye oppmerksomhet mot rasjonell antibiotika- bruk, med kampanjer mot misbruk.

Dette prosjektet er basert på internasjonale studier av pasienter med SNLI. Fire tidligere studier konkluderer med redusert bruk av antibiotika uten økt morbiditet/mortalitet ved innføring av en PCT- algoritme (8-11), som viser hvilke retningslinjer som anbefales som grunnlag for seponering av antibiotikabehandling ved SNLI. Retningslinjene er beskrevet av Schuetz et al. (8), og er gjengitt i figur 1. Algoritmen anbefaler seponering av antibiotikabehandling hos pasienter med PCT-verdier $\leq 0,25$ $\mu\text{g/L}$, fordi det da er usannsynlig at det er bakteriell årsak til infeksjonen, eller det er et tegn på at antibiotikabehandlingen har virket. PCT $> 0,25$ $\mu\text{g/L}$ tyder på bakteriell årsak til SNLI, og at antibiotikabehandlingen bør fortsette. I tillegg til de biokjemiske markørene vil alltid pasientens kliniske tilstand være avgjørende for vurderingen om å seponere antibiotikabehandling.

Det finnes ingen felles nasjonale retningslinjer for varighet av intravenøs antibiotikabehandling ved SNLI. Forskning og etablert praksis viser imidlertid at PCT er en bedre markør enn CRP og leukocytter, både for å veilede oppstart og for å bestemme varigheten av intravenøs anti-

Hovedbudskap

Hensikten med prosjektet var å undersøke om bruk av infeksjonsmarkøren prokalsitonin (PCT) kunne føre til et mer standardisert behandlingsregime for nedre luftveisinfeksjoner, og dermed redusere bruk av antibiotika.

I studien ble det registrert hvorvidt beslutning om antibiotikabehandling ble endret etter at PCT-verdien ble gjort kjent for behandlende lege.

Til tross for at PCT-verdien var lavere enn $0,25\mu\text{g/L}$ hos 59 av 93 pasienter, ble antibiotika seponert hos kun syv av disse pasientene.

Sammendrag

Bakgrunn: Basert på internasjonale studier om prokalsitonin (PCT), styrt antibiotikabehandling ved samfunnservvede nedre luftveisinfeksjoner (SNLI), og etablert praksis, ønsket vi å prøve ut PCT som en diagnostisk og veiledende parameter ved antibiotikabehandling av innlagte pasienter med SNLI. Målet var å prøve ut et mer standardisert behandlingsregime, samt å redusere bruk av antibiotika.

Materiale og metoder: Registreringsskjemaer for 93 pasienter ble utfyllt av leger på medisinsk lungepost i perioden februar 2012 til januar 2014. Hensikten var å finne ut om innføring av en PCT-algoritme ville ha effekt på beslutningen om seponering/forlen- gelse av antibiotikabehandling, sammenliknet med rutinemessig veiledning ved hjelp av CRP.

Resultater: Hos syv av pasientene, mot teoretisk 59 ifølge algoritmen, ble antibiotika seponert etter at PCT ble kjent.

Konklusjon: Studien viser en liten, men ikke lineær sammenheng mellom PCT og CRP. Registreringsskjemaene viser at det ble endret beslutning om seponering av antibiotika hos syv pasienter etter at PCT-verdien ble kjent. Dette betyr at PCT-algoritmen ble relativt lite brukt i forsøksperioden. Med økende fokus på antibiotikabruk og bakteriell resistens, vil vi imidlertid opprettholde analysen ved vårt sykehus.

Nøkkelord: prokalsitonin, prokalsitonin-algoritme, CRP, nedre luftveisinfeksjon, antibiotika

Les engelsk sammendrag i nettutgaven.

biotikabehandling. I dette prosjektet er all angitt antibiotikabehandling intravenøs.

Med utgangspunkt i de fire internasjonale studiene var det ønskelig å evaluere om innføring av PCT-analysering for pasienter med SNLI ved vårt lokalsykehus ville gi samme resultat. Hensikten med prosjektet var å innføre en mer standardisert behandling og behandlingsvarighet, samt å oppnå redusert bruk av antibiotika.

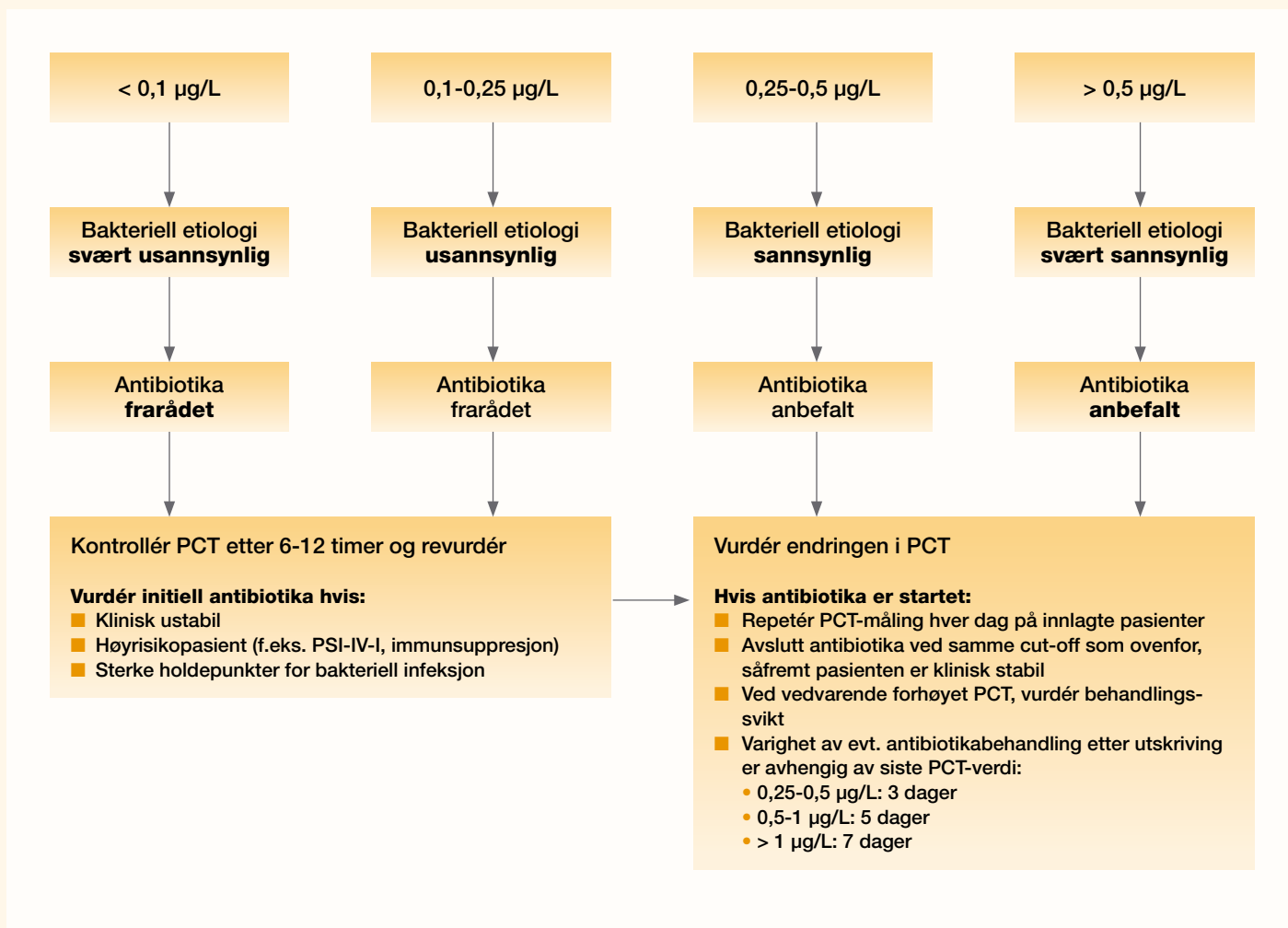
Materiale og metoder

Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), og er basert på retrospektiv observasjon og kvantitativ forskningsmetode.

Studiedesign

Prosjektet baserer seg på registrerings- skjemaer utfyllt av leger på medisinsk lun- gepost i perioden februar 2012 til januar

2014. Pasientene ble lagt inn i akutt- mottaket med mistanke om SNLI. De ble klinisk undersøkt og et standardisert analyserepertoar av blodprøver, inkludert CRP og PCT, ble bestilt. De ble så overført til lungeposten på Medisinsk avdeling, der antibiotikabehandling ble startet. Gjennom sykehusoppholdet ble pasientenes CRP- og PCT-verdier analysert flere ganger. Beslutning om seponering av antibiotika ble fortløpende vurdert av vitittgående lege i henhold til klinikk og CRP-verdi. Målte PCT-verdier ble ikke tilgjengelig i datasystemet DIPS før etter legevisitten – og etter at en eventuell avgjørelse om seponering av antibiotika var tatt. Hensikten var å la legene ta sin beslutning om eventuell seponering på bakgrunn av vanlig klinisk praksis. Deretter ble PCT-verdien tilgjengelig i DIPS, og legene kunne velge å fastholde eller endre avgjørelsen om antibiotikabehandlingen



FIGUR 1: PCT-algoritme til bruk ved SNLI. Diagrammet viser anbefalt handlingsmønster avhengig av konsentrasjonen av PCT (µg/L).

basert på PCT-verdien og på PCT-algoritmen (8). Registreringsskjema ble utfylt av leger på medisinsk lungepost. Det ble ikke registrert resultater av bakterie- eller virusundersøkelser.

Registreringsskjema

Et standardisert registreringsskjema, som fulgte pasienten gjennom hele sykehusoppholdet, ble utarbeidet av veileder og prosjektlege. For hver pasient ble pasientidentifikasjon, innleggelsesdiagnose og eventuelle tilleggdiagnoser, samt CRP-verdier og PCT-verdier, registrert. I skjemaet ble det angitt om beslutningen om å seponere/fortsette antibiotikabehandling ble tatt på bakgrunn av klinikk og CRP-

verdi, og om beslutningen ble endret da PCT-verdien ble kjent. Registreringen ble gjort i form av avkrysning i ja/nei-rubriker. PCT-algoritmen var oppført på baksiden av registreringsskjemaet (figur 1).

Biokjemiske analyser

CRP og PCT ble begge analysert på Cobas 6000 fra Roche Diagnostics.

CRP ble analysert med en immunturbidimetriske metode med deteksjonsgrense ned til 0,6 mg/L (12), og med referanseverdi < 2,0 mg/L (C-Reactive protein Gen 3.1.ed 2008, Roche Diagnostics Mannheim, Germany).

PCT ble analysert ved hjelp av elektrokjemiluminiscens-immunoassay med

deteksjonsgrense ned til 0,06 µg/L (12), og med referanseverdi < 0,10 µg/L (Roche Elecsys BRAHMS PCT 2014 v11.0, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Statistiske metoder

Resultatene fra registreringsskjemaene ble kvantitativt behandlet med statistikkprogrammene SPSS (IBM, SPSS Statistics, versjon 20), Analyse-It (versjon 2.26) og Excel (versjon 14.1.0). Da det varierte hvor mange analyser som var registrert per pasient, ble kun de siste analysesvarene fra hver pasient brukt for videre sammenligning. Dette også fordi det er disse analysesvarene som er nærmest tidspunktet for seponering av antibiotika.

Kolmogorov-Smirnov og Shapiro-Wilk normalitetstester ble utført med 5 % signifikansnivå (13). Korrelasjonen ble undersøkt ved bruk av Spearman korrelasjonsanalyse (14). Mange av pasientenes PCT-svar ble utgitt som $< 0,1 \mu\text{g/L}$, og for å forenkle statistikken ble disse verdiene satt til $0,1 \mu\text{g/L}$.

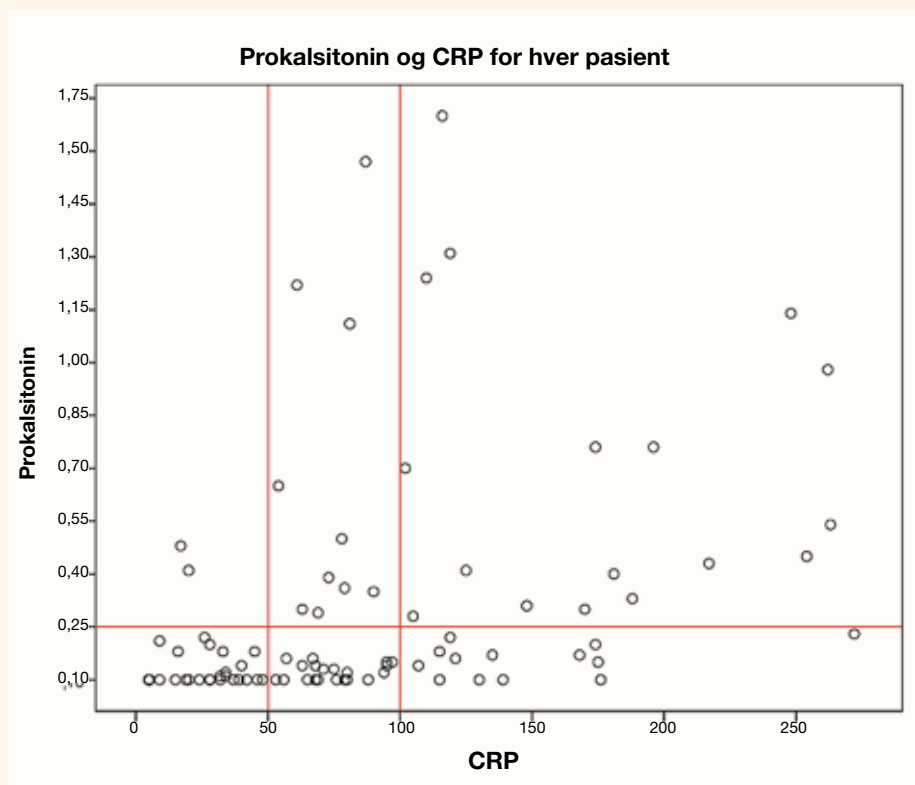
Resultater

Totalt ble 105 registreringsskjemaer samlet inn, av disse var åtte mangelfullt utfylt, og ble utelukket fra studien. I tillegg ble fire pasienter ekskludert på grunn av tilleggsdiagnoser som kan forårsake forhøyet PCT-verdi. Dette gjelder småcellet lungekreft (6) og sterkt immunosupprimerte pasienter, for eksempel hiv-infiserte (10). Studien omfattet dermed 93 sykehusinnlagte pasienter med parallelle målinger av CRP og PCT. Pasientgruppen hadde en liten overvekt av kvinner og gjennomsnittsalderen var 74,6 år. Tabell 1 viser fordelingen av pasientenes CRP- og PCT-målinger, gruppert etter «kritiske verdier».

Normalitetstestene viste at datamaterialet ikke var normalfordelt ($p < 0,1$).

Siden både CRP- og PCT-konsentrasjonene øker ved bakterielle infeksjoner, kan sammenhengen mellom dem hos den enkelte pasient være av interesse. Spearman korrelasjonsanalyse viste en liten, men ikke statistisk signifikant, lineær sammenheng mellom CRP og PCT ($r = 0,366$, $n = 93$). Figur 2 viser et scatterplot hvor sist målte CRP- og PCT-verdi for hver enkelt pasient er plottet mot hverandre. Visuelt kan vi ikke se den statistisk påviste svake sammenhengen mellom de to infeksjonsparametrene.

Gjennomgang av skjemaene viste at hos 11 av de i alt 93 pasientene, hadde legene bestemt seg for å seponere antibiotika før PCT-verdien var kjent. Hos ytterligere syv ble seponering foretatt etter opplysning om PCT-verdien og ved bruk av PCT-algoritmen. Hos fire av de sistnevnte var CRP fortsatt $> 50 \text{ mg/L}$, men PCT $< 0,25 \mu\text{g/L}$. Hos en pasient med CRP 135 mg/L og PCT $0,17 \mu\text{g/L}$ førte revisjonen til at planlagt seponering ble ombestemt.



FIGUR 2: Scatter Plot av CRP (mg/L) og PCT ($\mu\text{g/L}$) for hver enkelt av 93 pasienter. Hvert punkt representerer en pasient. Røde linjer viser cut-off-grenser for seponering av antibiotika ved PCT ($0,25 \mu\text{g/L}$), og for CRP, henholdsvis 50 og 100 mg/L .

Diskusjon

Gjennomsnittsalderen for pasientene i studien er 74,6 år. Referanseverdiene for CRP og PCT skiller ikke på alder, det har derfor mest sannsynlig ingen betydning for resultatene (14). Alle pasientene som ble inkludert i studien har fått diagnosen SNLI. 17 pasienter fikk registrert tilleggsdiagnose, hvor kronisk obstruktiv lungesykdom, KOLS, var den hyppigst forekommende. Andre registrerte diagnoser var uspesifisert hjerteproblematikk, bronkitt, hjerneslag, lungeemfysem, NSTEMI-infarkt, sinusitt og perikardvæske. Det kan tenkes at tilleggsdiagnoser påvirker CRP- og PCT-

verdiene, man vet blant annet at cellene-krose gir betydelig CRP-respons (6).

For pasienter med småcellet lungekreft og hiv, vet man at PCT blir forhøyet. Pasienter med disse tilleggsdiagnosene ble utelukket fra studien. Falsk negativ PCT-reaksjon forekommer ved endokarditt og infeksjon med koagulase-negative stafylokokker (6), noe vi ikke hadde oversikt over hos pasientene i denne studien. Dette kan muligens forklare noen av diskrepansene vi fant mellom CRP og PCT.

Som forventet var verken PCT eller CRP normalfordelte, og Spearmans r -verdi antyder en liten, men ikke lineær sam-

TABELL 1: Antall pasienter i studien klassifisert etter PCT og CRP-verdier. Ved spørsmål om virale kontra bakterielle infeksjoner er det vanlig å operere med at CRP $\geq 50 \text{ mg/L}$ og PCT $\geq 0,25 \mu\text{g/L}$ er tegn på bakterielle infeksjoner.

PCT	$\leq 0,25 \mu\text{g/L}$	$\leq 0,25 \mu\text{g/L}$	$\leq 0,25 \mu\text{g/L}$	$> 0,25 \mu\text{g/L}$	$> 0,25 \mu\text{g/L}$	$> 0,25 \mu\text{g/L}$
CRP	$\leq 50 \text{ mg/L}$	$> 50 \text{ mg/L}$	$> 100 \text{ mg/L}$	$\leq 50 \text{ mg/L}$	$> 50 \text{ mg/L}$	$> 100 \text{ mg/L}$
Antall	26	20	13	5	11	18

menheng mellom PCT og CRP. Det var forventet å se en større sammenheng, da dette er to parametere som begge viser grad av infeksjon.

Det er lite tilgjengelig litteratur som beskriver sammenhengen mellom PCT og CRP, og i denne studien ser vi at verdiene ikke alltid stiger og synker samtidig. Dette kan være av diagnostisk betydning. En lav PCT $\leq 0,25$ $\mu\text{g/L}$, samtidig med en CRP-verdi > 100 mg/L , er lite forenlig med en bakteriell infeksjon, men kan indikere andre diagnoser, for eksempel revmatisme.

Vi har ikke opplysninger om bakteriell kontra viral etiologi hos pasientene i studien. Det var imidlertid høy influensaaktivitet i befolkningen i løpet av registreringstiden (15). Dette kan ha influert på våre resultater i «viral retning», og det var et betydelig antall pasienter i studien med normalt nivå av både CRP og PCT.

Antall PCT $\leq 0,25$ $\mu\text{g/L}$ er 59. Hvis PCT-algoritmen, med cut-off på $\leq 0,25$ $\mu\text{g/L}$, alene hadde blitt lagt til grunn for seponering av antibiotika, var det forventet at 59 av 93 pasienter (63,4 %) ville fått seponert antibiotikabehandlingen. Selv om seponeringsraten var uventet lav, ble det likevel endret standpunkt om seponering hos syv av pasientene, noe som tolkes som positivt.

Det kan også tenkes at på det tidspunktet studien ble gjennomført, var bruk av PCT og PCT-algoritmen ennå for ukjent, og at dette er en av grunnene til at det ble færre seponeringer enn forventet. Mangelfull informasjon til legene og svak oppfølging av prosjektet kan være en annen. Bruken av PCT har imidlertid vært økende i etterkant av studien. De fire internasjonale studiene (8-11) inkluderer alle med redusert antibiotikabruk ved hjelp av PCT-algoritme, uten at dette gikk ut over pasientsikkerheten. Disse studiene hadde imidlertid, i likhet med vår studie, et begrenset omfang. Senere

publikasjoner bekrefter at bruk av en PCT-algoritme minsker behovet for antibiotika (16,17). Branche og medarbeidere fant i sitt materiale viral årsak til SNLI hos 42 % av pasientene. Droztov og medarbeidere poengterer imidlertid de kulturelle forskjellene mellom Europa og USA vedrørende biokjemiske tester og antibiotikabruk. Amerikanere er mer skeptiske, og bruker CRP- og PCT-målinger i langt mindre omfang enn det vi gjør. Dette fører til betydelig større forbruk av antibiotika enn det som er allment anbefalt. En ny rutine, foreslått fra USA, er å bruke paneler av PCR-baserte virustester sammen med PCT-analyse som indikator (17). Dette er en interessant tilnærming som fortsatt er basert på PCT-algoritmen.

Konklusjon

Vår studie viser en liten, men ikke lineær, sammenheng mellom PCT og CRP. Registreringsskjemaene viser at det ble endret beslutning om antibiotika-seponering hos syv pasienter etter at PCT-verdien ble kjent. Dette betyr at PCT-algoritmen ble relativt lite brukt i forsøksperioden, der PCT verdier $< 0,25$ $\mu\text{g/L}$ var registrert hos 59 av de 93 pasientene.

På grunn av økende fokus på antibiotikabruk og bakteriell resistens, vil vi imidlertid fortsatt tilby analysen ved vårt sykehus. ■

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Nedre luftveisinfeksjoner: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/antibiotika/nedre-luftveisinfeksjoner> (05.05.14)
2. Bertelsen BI. Patologi: Menneskets sykdommer. Oslo: Gyldendal akademisk; 2011.
3. Folkehelseinstituttet. Influensasituasjonen i Norge julen 2012: <http://www.fhi.no/artikler/?id=102230> (17.02.16)
4. Næss O. Sykdomslære og patologisk anatomi. 6 utg. Høvik: Vett & Viten AS; 2012.

5. The Ohio State University College of Medicine. Pneumonia Severity Index (PSI): <http://internalmedicine.osu.edu/pulmonary/cap/10675.cfm> (29.04.14)
6. Urdal P, Brun A, Åsberg A, red. Brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. 4. utgave. Haugesund: Akademisk Fagforlag AS; 2009.
7. Meisner M. Procalcitonin – biochemistry and clinical diagnosis. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2010.
8. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(5):575-87.
9. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, Albrich W, Bürgi U, Maurer M 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(3):269-77.
10. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm 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):600-7.
11. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia – a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(1):84-93.
12. Jacobsen E. Turbidimetri. Store Norske Leksikon: <http://snl.no/turbidimetri> (05.05.14)
13. Thoresen TS. Statistikk for laboratoriet. 2. utg. Tromsø: Lundblad Media AS; 2011.
14. Aalen OO, Frigessi A, Moger TA, Scheel I, Skovlund E, Veierød MB. Statistiske metoder i medisin og helsefag. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2006.
15. Folkehelseinstituttet. Influensa i Norge 2013-14, årsrapport: <http://www.fhi.no/artikler/?id=112102> (17.02.16)
16. Droztov D, Dusemund F, Müller B, Werner CA. Efficacy and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections. *Antibiotics.* 2013;2:1-10.
17. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, Hulbert B, Formica MA, Baran A et al. Serum procalcitonin measurement and viral testing to guide antibiotic use for respiratory infections hospitalized adults: a randomized controlled trial. *JID.* 2015;212:1692-9.