

Antibiotika eller inte – prokalcitonin kan vägleda behandlingsval

Åtminstone på akuten för vuxna med nedre luftvägsinfektion



ANDERS TERNHAG, med dr, specialistläkare, infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
anders.ternhag@karolinska.se
OTTO CARS, professor, ordförande

CHRISTER NORMAN, allmänläkare
JOHAN STRUWE, docent, överläkare, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna; de tre sistnämnda Strama, Solna

Antibiotika är en ändlig resurs som förlorar i effekt ju mer de används. Vi måste därför gemensamt bidra till att använda antibiotika i rätt situationer, dvs vid bakteriella infektioner som inte läker av sig själva eller med hjälp av icke-farmakologisk behandling (kirurgisk dränering av abscesser, mekanisk rengöring och omläggning av sår etc). I många situationer kan problemet vara att diagnostisera en bakteriell infektion och skilja den från virusinfektion eller enbart inflammation. Risken är då att antibiotika ges »för säkerhets skull«.

Det är i vissa lägen alltså önskvärt med beslutsstöd i diagnostiken så att antibiotika undviks vid lindriga bakteriella infektioner och självklart vid sjukdom av icke-bakteriell gen.

C-reaktivt protein som beslutsstöd

I Sverige har därvid C-reaktivt protein (CRP) kommit att användas flitigt som beslutsstöd. I sluten vård och på sjukhusens akutmottagningar tas rutinemässigt ofta CRP som en del i utredningen av infektionssjukdomar och inflammatoriska tillstånd.

I öppen vård och primärvård anses däremot indikationerna för laboratorieutredning 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.

■ fakta 1

Exempel på tillstånd där prokalcitonin kan vara högt respektive lågt

Prokalcitonin är högt i samband med

- svåra bakteriella infektioner
- brännskador
- stor kirurgi
- trauma
- malaria
- nyföddhetsperioden

Prokalcitonin är lågt i samband med

- lokala infektioner utan sy-

stemisk påverkan (tex urinvägsinfektioner, ledinfektioner)

- virusinfektioner (även vid svåra systemiska virusinfektioner, tex cytomegalovirusinfektion)
- infektioner orsakade av intracellulära bakterier (tex mykoplasma)

Men även inom öppen vård används CRP-prov relativt flitigt, och de senaste uppgifterna från 2005 visar att CRP togs på 42 procent av patienterna som sökte med luftvägsinfektion [1].

I situationer där en allvarlig bakteriell infektion är uppenbar, eller högst osannolik, tillför provtagning med en biomarkör för bakteriell infektion inte något. Däremot kan en biomarkör vara ett stöd i beslutet att förskriva antibiotika eller inte i situationer med patienter som löper en intermediär risk att ha en behandlingskrävande infektion, tex patienter med akut exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) [2].

Prokalcitonin – en kort bakgrund

Förutom CRP finns numera prokalcitonin, som är en annan biologisk markör och för vilken den vetenskapliga dokumentationen har vuxit ganska snabbt under de senaste åren.

Prokalcitonin är en biomarkör i form av en peptid som är 116 aminosyror lång [3]. Den är en prekursor till kalcitonin, som normalt tillverkas av C-celler i tyreoidea som svar på höga cirkulerande nivåer av kalcium. I situationer av stress sker en kraftig utsöndring av prokalcitonin från flera olika organ: lever, njurar, muskel, fettväv. Bakteriers lipopolysackarid liksom flera olika cytokiner är mycket potenta stimulerare av utsöndringen av prokalcitonin.

Prokalcitonin har på många sätt likheter med CRP, men prokalcitoninets två stora fördelar är att det har en snabbare

■ sammanfattat

Prokalcitonin är en biomarkör med högre specificitet för systemiska bakteriella infektioner och snabbare dynamik än C-reaktivt protein (CRP). **Nackdelen** jämfört med CRP är den begränsade kliniska erfarenheten, högre kostnad och 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 kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) på sjukhusets akutmottagning verkar prokalcitonin-guidad terapi kunna skilja ut patienter som inte har nytta av antibiotika.

På IVA finns förhoppningar om att prokalcitonin kan användas för att följa effekten av antibiotikabehandling och mer specifikt att sätta ut empirisk terapi där man i dag behandlar »för säkerhets skull«. Flera studier pågår inom detta område.

TABELL I. Schematisk jämförelse mellan prokalcitonin och C-reaktivt protein.

	Specificitet vid infektion	Sensitivitet vid inflammation	Klinisk användning	Nackdelar
Prokalcitonin	++++	+	Fördelar Stiger och sjunker snabbt (peak 8 h)	Dyrt Liten klinisk erfarenhet i Sverige Dålig sensitivitet vid lokal infektion
C-reaktivt protein	++	++	Billigt Stor klinisk erfarenhet i Sverige	Stiger och sjunker långsamt (peak 36 h) Dålig specificitet vid infektion

dynamik och att det är mera specifikt för svåra bakteriella infektioner [4]. Det har också nackdelar jämfört med CRP; den största är den betydligt mindre kliniska erfarenhet som finns ackumulerad, och dessutom är det dyrare (Tabell I).

Inget diagnostiskt prov är fullkomligt, och prokalcitonin kan vara både falskt negativt och falskt positivt. Flera situationer finns beskrivna där prokalcitonin är högt trots att någon bakteriell infektion inte föreligger [5, 6]. Likaså kan det vara lågt vid lokala infektioner (Fakta 1).

När det gäller hur man ska tolka prokalcitoninvärdet har det utvecklats algoritmer, som i princip säger att värden $<0,1$ ng/ml innebär att systemisk bakteriell infektion är tämligen osannolik och värden $>0,5$ ng/ml gör att bakteriell infektion är relativt sannolik [5]. Värden däremellan är svårare att bedöma, och upprepad provtagning efter en tid är här av värde (Tabell II).

Det finns relativt mycket publicerat om prokalcitonin, och det används rutinmässigt i större utsträckning i andra länder. I Sverige har prokalcitonin huvudsakligen använts på intensivvårdsavdelningar på de större sjukhusen. Dokumentation börjar dock bli gedigen inom framför allt två områden: luftvägsinfektioner och utredning/bedömning av sepsis.

Nedre luftvägsinfektion – stöd finns för prokalcitonin

Det finns sex välgjorda randomiserade kliniska provningar [7–12], där man undersökt huruvida prokalcitonin som ett led i diagnostiken av nedre luftvägsinfektioner (pneumoni, akut bronkit och exacerbation av KOL) leder till mindre antibiotikaanvändning utan att läkningen försämras.

En av dessa är gjord inom öppenvården i Schweiz, där 53 distriktsläkare undersökte sammanlagt 8162 vuxna patienter som sökte med symtom från luftvägarna [7]. Av dessa bedömde läkarna att 1480 patienter (cirka 18 procent) behövde antibiotika. Dessa randomiserades till antingen prokalcitonin-guidad terapi eller att läkaren gjorde som vanligt.

Resultaten visar att i interventionsgruppen erhöll 25 procent antibiotika jämfört med 97 procent i standardgruppen, dvs en skillnad på 72 procentenheter mellan de två grupperna. Någon skillnad i sjukfrånvaro eller patientuppskattad sjuklighet sågs inte mellan grupperna. Färre antibiotikarelaterade biverkningar (främst diarré) sågs i prokalcitoningruppen.

Invändningarna mot studien är främst att relativt många

patienter tackade nej till att delta, liksom att endast en minoritet (53 av 345) av de läkare som tillfrågades att delta i studien ställde upp. Detta påverkar främst generaliserbarheten av resultaten, i mindre utsträckning påverkar det studiens interna validitet.

En liknande randomiserad klinisk studie [8] gjordes på patienter som sökte akutmottagning på sjukhus med hosta och/eller dyspné, dvs en selekterad population av patienter med besvär från de nedre luftvägarna jämfört med den refererade öppenvårdsstudien.

Alla patienter undersöktes med anamnes, status, blodprov (inklusive CRP) och lungröntgen. Utöver detta gjordes ytterligare utredningar när det bedömdes lämpligt, t ex bronkoskopi, spirometri, blododling, sputumodling och blodgas. Man kunde inkludera 243 patienter och randomiserade 119 till standardgrupp och 124 till interventionsgrupp.

I standardgruppen fick patienterna antibiotika om läkaren ansåg detta lämpligt efter undersökningar enligt ovan. I interventionsgruppen togs prokalcitoninvärdet, och vid värden $\leq 0,1$ ng/ml gavs inte antibiotika, vid $0,1$ – $0,25$ ng/ml rekommenderades att undvika antibiotika, och vid värden $>0,25$ ng/ml gavs antibiotika.

De tre vanligaste diagnoserna i studien var pneumoni (38 procent standardgrupp, 34 procent prokalcitonin-grupp), exacerbation av KOL (26 procent standardgrupp, 23 procent prokalcitonin-grupp) och akut bronkit (26 procent standardgrupp, 23 procent prokalcitonin-grupp). Primär mätvariabel i studien var användning av antibiotika (andel som erhöll antibiotika, behandlingstidens längd och relativ risk för antibiotikaexponering). Sekundära mätvariabler var mortalitet och återinsjuknande i KOL-exacerbation inom 6 månader.

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

Konklusionen var att prokalcitonin minskar användningen av antibiotika vid nedre luftvägsinfektioner utan att påverka sjukdomens förlopp negativt. Denna studie har nu utökats, och i september 2009 publicerades en multicenterstudie med samma upplägg, vilken omfattade 1359 inkluderade patienter [11]. Resultaten visar att patienterna i prokalcitonin-gruppen behandlades med antibiotika under 5,7 dagar i genomsnitt

TABELL II. Föreslagen algoritm för tolkning av värden på prokalcitonin.

Prokalcitonin initialt, ng/ml	Sannolikhet för bakteriell infektion	Antibiotika	Ny kontroll av prokalcitonin
$\geq 0,5$	Hög	Ja	Efter 72 h
$>0,25$ – $<0,5$	Möjlig	Överväg antibiotika	Efter 72 h
$0,1$ – $0,25$	Låg	Troligen inte	Efter 6–24 h
$<0,1$	Mycket låg	Nej	Efter 6–24 h

»... prokalcitonin minskar användningen av antibiotika vid nedre luftvägsinfektioner utan att påverka sjukdomens förlopp negativt.«

och de i kontrollgruppen i 8,7 dagar. Färre patienter drabbades av antibiotikarelaterade biverkningar i prokalcitoningruppen än i kontrollgruppen (19,8 procent jämfört med 28,1 procent).

Det närmaste en svensk studie av huruvida provtagning med prokalcitonin kan minska användning av antibiotika vid luftvägsinfektioner vi kan komma är en dansk studie [10]. I denna randomiserades 223 patienter med misstänkt nedre luftvägsinfektion på akuten till prokalcitonin-guidad terapi (n=110) eller standardbehandling (n=113). Här provtog man för prokalcitonin endast en gång vid ankomst till akuten och avrådde från antibiotika om värdet var <0,25 ng/ml. De danska läkarna hade möjlighet att bortse från behandlingsalgoritmerna, vilket gjordes i hela 41 procent av fallen.

Ingen tydlig skillnad mellan grupperna sågs med avseende på hur många som fick antibiotika, däremot var behandlingstiden kortare i prokalcitoningruppen (5,1 jämfört med 6,8 dagar).

Slutsatser prokalcitonin och nedre luftvägsinfektion. Det finns flera välgjorda randomiserade kontrollerade studier på vuxna som ger stöd för att provtagning med prokalcitonin 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 prokalcitoninvärde verkar selektera fram patienter som inte har någon större nytta av antibiotika.

De sex randomiserade kliniska prövningar som gjorts [7-12] om prokalcitonin vid nedre luftvägsinfektion håller överlag hög kvalitet och omfattar tillsammans närmare 2800 patienter. Underlaget är tillräckligt för att avstå från antibiotika vid lågt prokalcitoninvärde, då misstanke om nedre luftvägsinfektion finns och patienten inte är påtagligt andnings- eller allmänpåverkad.

Sepsis – resultaten hittills går isär

Det har gjorts fyra metaanalyser av prospektiva kohortstudier [13-16] som försökt utreda om prokalcitonin kan differentiera mellan sepsis och systeminflammatorisk reaktion (SIRS). Metaanalyserna omfattar sammantaget 72 enskilda studier, varav 9 ingår i två eller ibland tre av metaanalyserna. Resultaten går isär; två av metaanalyserna konkluderar att prokalcitonin är ett användbart prov, och två menar att det inte tillför särskilt mycket i diagnostiken. Tolkningen av resultaten försvåras av att studierna som metaanalyserna bygger på är ganska heterogena, framför allt avseende patientpopulationer och val av standard för definition av sepsis, vilket gör det svårt att beräkna ett summerat genomsnitt över alla studier.

I IVA-situationen är svårigheten från infektionssynpunkt ofta att bestämma sig för om det är en allvarlig bakteriell infektion som ska behandlas eller om patienten är svårt sjuk av andra orsaker än infektion.

En nyligen publicerad randomiserad klinisk studie [17] undersökte om upprepad provtagning av prokalcitonin minskade användningen av antibiotika jämfört med rådande vård-

program/empiriska regler hos patienter med svår sepsis och septisk chock på IVA. Man startade med 282 patienter och kunde randomisera 79 patienter till antingen prokalcitonin-grupp (n=39) eller kontrollgrupp (n=49). Relativt många exkluderades (n=203); de vanligaste orsakerna var att patienterna redan behandlades med antibiotika, var gravt immunsupprimerade, att lång tids antibiotikabehandling kunde förutses (vid tex endokardit) eller att man tidigare beslutat om inskränkt behandling.

Resultaten visar att mediantiden för antibiotikabehandling var 6 dagar i prokalcitoningruppen och 9,5 dagar i kontrollgruppen. Mediantiden på IVA var i prokalcitoningruppen 4 dagar jämfört med 7 dagar i kontrollgruppen. Någon skillnad i utläkning, mortalitet eller återinsjuknande sågs inte mellan grupperna. Även om ett relativt högt antal patienter uppfyllde inklusionskriterierna, uppfyllde många av dem även exklusionskriterierna och kunde därmed inte randomiseras enligt protokoll.

I en tysk studie genomförd på kirurgiska IVA-patienter [18] randomiserades 110 patienter med konfirmerad/starkt misstänkt bakteriell infektion plus minst två SIRS-kriterier upp-

»Det innebär att prokalcitonin aldrig kan bli ett screeningprov för bakteriell infektion (lika lite som CRP är det).«

fyllda till prokalcitonin-guidad antibiotikaterapi (n=57) eller standardbehandling (n=53). Behandlingstiden var signifikant kortare i prokalcitonin-gruppen (5,9 dagar) än i kontrollgruppen (7,9 dagar). I båda grupperna dominerades infektionerna av peritoniter och pneumonier. Även vårdtiden på IVA var även kortare i prokalcitonin-gruppen (15,5 dagar) än i kontrollgruppen (17,7 dagar).

Slutsatser prokalcitonin och sepsis på IVA. På basis av metaanalyserna verkar inte prokalcitonin ensamt vara en tillförlitlig markör att vid ett enskilt tillfälle konfirmera eller utesluta sepsis. De refererade kliniska prövningarna verkar lovande, där ett lågt prokalcitoninvärde i hög grad utesluter bakteriell sepsis. Detta är dock enskilda studier med ett begränsat antal patienter. Ytterligare tre randomiserade kliniska studier pågår för närvarande [19], bl a en dansk studie som undersöker prokalcitonin-guidad terapi hos IVA-patienter och med mortalitet som mätvariabel. Kommer dessa arbeten fram till liknande resultat som de refererade arbetena kan seriell mätning av prokalcitonin på IVA-patienter komma att bli ett stöd i beslutet att fortsätta med, eller sätta ut, antibiotika.

Begränsad dokumentation vid andra sjukdomstillstånd

Det finns många andra situationer där det kan vara svårt att tidigt skilja ut en allvarlig bakteriell infektion från virusinfektion, inflammatoriskt påslag eller resultat av ischemi. Här finns flera arbeten som visat att prokalcitonin kan vara av värde för att tidigt identifiera en population som är behjälpt av antibiotika. Studier som visat detta finns publicerade för pankreatit [20], postoperativa infektioner [21, 22] och meningit [23, 24]. Dokumentationen på vart och ett av dessa områden är än så länge för begränsad för att man på bred front ska kunna uttala sig mer generellt om värdet av prokalcitonin.

Sammanfattande slutsatser

Prokalcitoninvärdet svarar inte ensamt på frågan: »Ska denna

patient behandlas med antibiotika eller inte?» Det är viktigt att i sammanhanget påminna om att inte heller CRP gör det. Fortfarande måste man som kliniker väga in flera parametrar, varav prokalcitonin kan vara en, i beslutet att antibiotikabehandla eller inte.

Precis som för alla diagnostiska test gäller att prevalensen av sjukdom i undersökningspopulationen bestämmer det positiva och negativa prediktiva värdet av provet (givet testets sensitivitet och specificitet). Det innebär att prokalcitonin aldrig kan bli ett screeningprov för bakteriell infektion (lika lite som CRP är det). I flera studier gjorda på vuxna med misstänkt pneumoni eller exacerbation av KOL på sjukhusens akutmottagningar verkar dock prokalcitonin kunna sortera ut dem som inte är i behov av antibiotika. Likaså verkar prokalcitonin kunna användas för att snabbare än i dag utvärdera effekten av empirisk antibiotikaterapi på IVA och därmed möjliggöra en tidigare utsättning av antibiotika när man ser en klar behandlingseffekt.

I praktiken betyder det att seriell mätning med prokalcitonin på IVA antagligen medför att behandlingstiderna blir mer »normala« i stället för »onödigt långa«.

Steget till att börja använda prokalcitonin som beslutsstöd i primärvården är dock fortfarande långt. Det viktigaste skälet är att majoriteten av patienterna med akuta luftvägsbesvär i primärvården har virusinfektioner. Det gör att prevalensen bakteriella infektioner från början är låg, vilket kraftigt påverkar det positiva prediktiva värdet av prokalcitonin och därför inte tillför något för ett oselektat patientmaterial med akuta luftvägsinfektioner [25].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Andre M, Vernby A, Odenholt I, Lundborg CS, Axelsson I, Eriksson M, et al. Diagnosis-prescribing surveys in 2000, 2002 and 2005 in Swedish general practice: consultations, diagnosis, diagnostics and treatment choices. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:648-54.
- Yealy DM, Fine MJ. Measurement of serum procalcitonin: a step closer to tailored care for respiratory infections? *JAMA.* 2009;302:1115-6.
- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503-19, ix-x.
- Muller B, Schuetz P, Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30 Suppl 1:S16-23.
- Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 2000;26:1193-200.
- Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168:2000-7; discussion 7-8.
- 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-blind intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600-7.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller 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;174:84-93.
- Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp 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;15(5):481-7.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1059-66.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.
- Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50:34-41.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210-7.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. 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;34:1996-2003.
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498-505.
- Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 2009;13:R83.
- Shehabi Y, Seppelt I. Pro/Con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care.* 2008;12:211.
- Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, 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;245:745-54.
- Andre M, Schwan A, Odenholt I. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:192-7.