

# Måling af prokalcitonin kan muligvis begrænse antibiotikaforbruget ved pneumoni

Peter Berg & Bjarne Ørskov Lindhardt

## STATUSARTIKEL

Lunge- og Infektions-  
medicinsk Afdeling,  
Hillerød Hospital

På grund af et stigende antibiotikaforbrug og resistensudvikling er der hele tiden behov for optimering af den antibiotiske behandling [1, 2]. Det gælder indikation, præparatvalg og behandlingsvarighed. Herudover er der faktorer som bivirkninger, kompliance, befolkningens opfattelse af medicin og brug og misbrug af den samt økonomiske hensyn, der spiller en rolle.

En af de store sygdomsgrupper i denne sammenhæng er samfundserhvervet pneumoni (SP) [3]. Denne sygdom har en høj incidens på 500-1.100/100.000 voksne/år [4]. Den udgør ofte et diagnostisk problem, hvorfor der ikke sjældent behandles på mistanke. Skellen mellem bakteriel og viral infektion, fraværet af en diagnostisk guldstandard samt symptomatiske sammenfald med differentialdiagnoser som lungeemboli, cancer, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i eksacerbation og astma samt begrænsninger i adgangen til radiologi i primærsektoren bidrager til dette [5-7]. I forlængelse heraf har ændringer i brugen af antibiotika vist sig at være vanskelige at gennemføre [8]. Bred international konsensus kræver mange parters enighed. Endvidere kan det tænkes, at der for nogle knytter sig et element af tryghed ved at give antibiotika i længere tid, end patientens kliniske tilstand berettiger til [9]. Antibiotika bør gives til patienter, der har gavn af behandlingen, og som ville få

uforholdsmæssige gener uden. Men det er problematisk at definere denne gruppe. Hvor mange sygedage kan man for eksempel acceptere – som patient, læge eller samfund? Hvornår er man dårlig nok? Og hvilken situation befinder læge og patient sig i, når sygdommen hurtigt udvikler sig alvorligt, uden at der er påbegyndt behandling?

I modsætning til tidskrævende dyrkninger, dyre analyser med polymerasekædereaktion eller røntgenundersøgelser er biomarkører både objektive og hurtige at analysere, de kan være billige og er rent proceduremæssigt risikofrie. Deres potentiale er derfor tydeligt. For at udskyde resistensudviklingen længst muligt kræves der til stadighed en indsats for at regulere medicinforbruget [8, 10, 11]. Endnu er resistensmønstret i Danmark så fordelagtigt, at penicillin i 7-10 dage er den anbefalede empiriske førstevalgsbehandling af SP [12].

## PROKALCITONIN OG ANTIBIOTIKAFORBRUG

Man har i flere studier forsøgt at anvende prokalcitonin (PCT) som en vejleder for, hvornår en formodet SP kan forventes at aftage af sig selv uden alvorlig eller længerevarende sygdom [13]. PCT, der er et forstadium til calcitonin, er et såkaldt hormokin – dvs. et hormonelt molekyle, der har cytokinlignende effekt ved inflammation [14]. Det dannes fra flere typer parenkymceller afhængigt af inflammationens lokalisation, og syntesen sker uafhængigt af calcitoninproduktionen i glandula thyroidea [15]. En stigning i serum-PCT kan måles med sensitive metoder efter få timer, og koncentrationen aftager hurtigt efter påbegyndt virksom antibiotisk behandling. Rationalet bag brugen af PCT er en sammenhæng mellem syntesen af PCT og inflammation, hvor PCT-niveauet tenderer til at være signifikant højere ved bakterielle pneumonier og sepsis end ved virale og ikkeinfektive inflammatoriske tilstande [16, 17]. Denne tendens tilskrives genregulering via inflammatoriske cytokiner (interferon- $\gamma$ , interleukin 1 og tumornekrosefaktor- $\alpha$ ), der er frigivet efter antigenkendelse af immunforsvaret [18].

Resultaterne i den hastigt voksende litteratur er overvejende enslydende med lovende reduktioner i antibiotikaforbruget, uden at komplikationsfrekvensen, dødeligheden eller indlæggelsestiden forøges.

Måling af prokalcitonin i serum kan måske begrænse antibiotikaforbruget. Her ses et glas med serum, der på et computerstyret transportbånd føres frem mod analyseapparaterens robotarme.



Dette gælder primært for patienter med SP i akutmodtagelser og på almindelige hospitalsafdelinger, mens forholdene specifikt på intensivafdelinger endnu ikke har opnået samme grad af samstemmende resultater [13, 19, 20]. Dette kan skyldes, at man i disse studier primært har beskæftiget sig med en blandet patientpopulation, der har sepsis som eneste patologiske fællesnævner. Disse studier kan således ikke sammenlignes direkte med andre studier af PCT-vejledt antibiotisk behandling, hvor man alt-overvejende har fokus på patienter med SP/nedre luftvejs-infektioner. Det er i øvrigt vigtigt at bemærke, at der er en geografisk slagside. Den overvejende del af litteraturen stammer fra en mindre gruppe forskere i Schweiz. Siden 2009 er blandt andre Kina og Danmark også repræsenteret med lignende resultater [21, 22].

## RESULTATER I SEKUNDÆRSEKTOREN

En vigtig styrke ved de schweiziske studier er antallet af patienter. I det største, ProHOSP-studiet [23], inkluderede man 925 voksne patienter, der havde SP og tilfældigt blev allokeret til standardbehandling (jf. retningslinjer fra American Thoracic Society [24]) eller behandling efter en PCT-algoritme som vist i **Figur 1**. Lægerne blev før studiets start ført gennem et webbaseret kursus i begge fremgangsmåder. Under studiet kunne lægerne ud fra et klinisk skøn fravige PCT-algoritmen, som det også ville foregå i praksis, hvis PCT skulle implementeres fast. Dette skete i omkring 20% af tilfældene. Algoritmen og beslutningen om antibiotisk behandling blev under alle omstændigheder fast vurderet på tredje-, femte- og syvendendagen. Resultatet var et signifikant fald i behandlingstid på ca. 30% (7,2 vs. 10,7 dage) i PCT-gruppen, mens forekomsten af sygdomsrelaterede komplikationer og død var statistisk ens i de to grupper.

Den valgte metode har en vigtig begrænsning i form af manglende blinding. Lægerne er bevidste om målet med studiet og om, at deres handlinger følges. Resultatet heraf bliver derfor nemt et mindre medicinforbrug end ellers og en ændret vurdering af patienternes tilstand under indlæggelsen. Pga. disse begrænsninger i tolkningen udførte forfatterne et såkaldt *post-study survey* som en kvalitetskontrol af lægernes arbejde med algoritmen i dagligdagen, hvor patientforløbene blev registreret, uden at lægerne var bekendt med formålet [25]. Resultaterne var tæt på de oprindelige – dog med en lidt længere indlæggelsestid (ni vs. syv dage,  $p = 0,006$ ) og lidt flere komplikationer ( $p = 0,05$ ), men uden en forøget dødelighed eller flere intensivindlæggelser. 72,5% af patienterne blev behandlet i overensstemmelse med algoritmen.

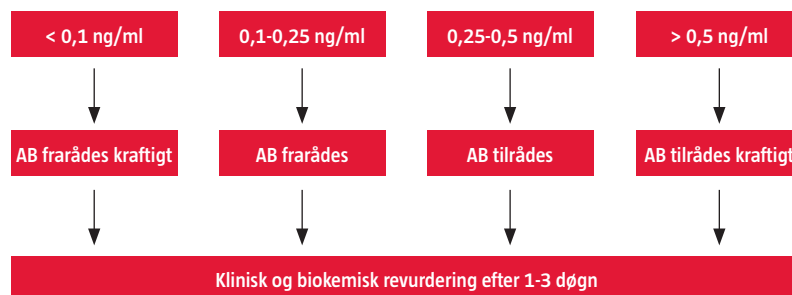
Ideen til ProHOSP-studiet blev til på baggrund af

den schweiziske gruppes første resultater fra 2004 og 2006 [26, 27], hvori der indgik hhv. 243 og 302 patienter med formodet pneumoni. I det første studie blev denne diagnose opretholdt til udskrivelsen hos 36%, mens 25% fik diagnosen eksacerbation af KOL, 25% akut bronchitis, og 5% blev opfattet som havende astma. Dette skyldes blandt andet, at et nyt infiltrat på røntgen af thorax ikke var et inklusionskriterium i studiet fra 2004 [26]. Resultaterne af de to undersøgelser viste en relativ risiko i PCT-gruppen for at blive behandlet med antibiotika på ca. 0,50 i begge studier samt et signifikant fald i antibiotikaforbruget – selv i subgruppeanalyser, der var baseret på diagnoserne i det første studie [26, 27]. Konklusionen pegede som i ProHOSP på en mulig gevinst i form af et reduceret antibiotikaforbrug, men populationerne var ikke store nok til at give studiet sufficient styrke.

I 2009 offentliggjorde *Kristoffersen et al* resultater fra et dansk studie med 210 voksne, der havde formodet nedre luftvejsinfektion [21]. Halvdelen af disse fik målt en enkelt PCT ved indlæggelsen, og antibiotisk behandling blev frarådet, hvis målingen viste  $< 0,25$  ng/ml. Det medførte et fald i behandlingstiden for diagnosticeret SP i interventionsgruppen fra 6,8 til 5,1 dage ( $p = 0,007$ ), hvilket svarer til en reduktion på 25% (95% konfidens-interval (KI): 7-38%). Resultaterne var positive over for algoritmen, men også her var der metodologiske faktorer til overvejelse: 42 patienter i interventionsgruppen (41%) blev behandlet pga. deres kliniske tilstand eller forsinkede laboratoriesvar på trods af et PCT-niveau  $< 0,25$  ng/ml. Tyve af disse patienter fik udskrivelsesdiagnosen SP, men der rapporteredes kun om infiltrat på røntgen af thorax hos 14 af dem; dette til trods for, at et infiltrat hører med til diagnosen [4]. Ydermere var der ingen opfølgning af patienterne efter udskrivelsen. Forskerne konkluderede, at behandlingstiden blev reduceret med 25%, mens faldet i ind-

**FIGUR 1**

Algoritmen for procalcitoninniveauet til vejledning af antibiotisk behandling ved pneumoni.



AB = antibiotika.



## FAKTABOKS

Det hyppigste ætiologiske fund ved samfundserhvervet pneumoni er *Streptococcus pneumoniae* (30-35%), men andre bakterier og virus ses ofte.

Empirisk førstevalgsbehandling i Danmark er penicillin. I udlandet anbefales makrolider, cefalosporiner eller amoxicillin med clavulansyre. Dette skyldes forskelle i resistensmønstre.

Prokalcitonin (PCT) består af 116 aminosyrer (13 kDa), der afkodes i *CALC-I*-genet på den korte arm af kromosom 11.

De nyeste metoder til måling af PCT er automatiserede, og prøverne tager ca. 20 minutter at analysere.

PCT har i flere studier vist sig at være associeret til sværhedsgraden af pneumoni målt med forskellige scoringssystemer, der er designet specifikt til denne patientgruppe.

læggelsestiden ikke kunne vises endeligt pga. for få inkluderede patienter.

Nogle vigtige pointer vedrørende forskning i SP illustreres her: Manglen på en diagnostisk guldstandard er slående, idet diagnosen hviler på biokemiske infektionstegn, symptomer på pneumoni i anamnesen samt fund af infiltrater på røntgenbilleder og af relevante mislyde ved auskultation. De to sidstnævnte er behæftet med inter- (og intra-) observatørvariation, og anamnesen er subjektiv. Alt dette gør diagnosticeringen fejlbehæftet og besværliggør subgruppeanalyser. Disse problemer vil også være en del af fremtidig forskning i pneumoni, og kræver mange studier med en grundig og sammenlignelig metodologi, før nye retningslinjer kan udarbejdes.

### RESULTATER I PRIMÆRSEKTOREN

Til den nævnte problematik vedrørende diagnosticering knytter sig også adgangen til røntgenundersøgelser i primærsektoren, hvor en stor del af patienterne behandles. Her må lægens skøn ofte træffes på et mere sparsomt grundlag end det, der er til rådighed i en akutmodtagelse, og en endnu større diagnostisk usikkerhed ligger til grund for behandlingen [28]. Valget for lægen kan være vanskeligt, og faktorer som symptomernes sværhedsgrad og tidsmæssige udstrækning, øvrig mediciner, alder m.m. udgør en del af beslutningsprocessen. Her kunne PCT for alvor gøre en forskel, men det kræver en hurtig, omkostningslav test med god sensitivitet og specificitet, hvilket endnu ikke eksisterer. Desuden kræves der god evidens, der som ovenfor beskrevet kan være vanskelig at producere.

Fokus i forskningen i pneumoni og PCT har hidtil i høj grad været på sekundærsektoren, men den førnævnte schweiziske gruppe har også lavet et studie hos 53 praktiserende læger [29], der ud af 458 patienter med behandlingskrævende luftvejsinfektion dog kun inkluderede 69 patienter med radiologisk bekræftet SP, heraf var halvdelen kontrolpersoner.

Her rapporteredes om et fald i udskrivelse af antibiotika på 42%. Studiet og artiklen frembyder en del mangler. Der foreligger svag styrke og manglende blinding, ligesom der ikke er redegjort for omstændighederne ved transport af blodprøver til laboratoriet. Desuden er der, som i andre lignende studier, selektionsbias knyttet til patientrekrutteringen.

Et tilsvarende studie med 172 patienter fordelt i to grupper blev udført i Kina [22]. Her blev 12 ud af 86 interventionspatienter (15,6%) ikke behandlet, pga. et PCT-niveau  $< 0,25$  ng/ml (tre fik dog senere antibiotika, da PCT-niveauet steg), mens kun tre i kontrolgruppen ikke fik behandling. Udfaldet vurderedes at være ens for interventionsgruppen og kontrolgruppen. Dette svarer til en rapporteret relativ risiko for eksponering for antibiotika på 0,55 (95% KI: 0,51-0,60;  $p = 0,003$ ) og et fald i behandlingstid (median) fra syv til fem dage ( $p < 0,001$ ), men dette studie havde heller ikke nok styrke. Alt i alt er PCT's potentiale i primærsektoren endnu ukendt.

### PERSPEKTIVER FOR FREMTIDEN

Spørgsmålet om, hvorvidt PCT kan bruges til regulering af antibiotikaforbruget hos patienter med SP, er stadig åbent. Studierne af emnet frembyder generelt lovende resultater, men forskning i pneumoni er behæftet med megen usikkerhed, og de fleste af studierne er relativt små. Desuden mangler der en cost-benefit-analyse af danske forhold, der bør tage udgangspunkt i de mest sensitive analyser, da ikke alle analyser kan måle PCT-værdier  $< 0,25$  ng/ml [18]. Materialeprisen pr. analyse er i dag ca. 100 kr.

Fremtidens studier bør ikke blot være store og geografisk varierede, men også uafhængige. Den schweiziske gruppe, der står bag de fleste og største undersøgelser, har både modtaget analysekits og økonomisk støtte til møder og foredrag af firmaet bag den anvendte PCT-analyse samt i et enkelt tilfælde konsulentløn [23, 25-27, 29]. Dette forhold skal medtages i vurderingen. Den danske og den kinesiske undersøgelse [21, 22] er så vidt vides uafhængige af producenten, og disse resultater er med til at styrke håbet om en mulig fremtidig metode til at sænke antibiotikaforbruget hos patienter med SP. Særligt i primærsektoren, hvor størstedelen af denne patientgruppe behandles, er der potentiale i et bedre beslutningsgrundlag for påbegyndelse af behandling.

**KORRESPONDANCE:** Peter Berg, Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Hillerød Hospital, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød. E-mail: soccus@gmail.com

**ANTAGET:** 4. januar 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 20. februar 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

### LITTERATUR

1. Shlaes D, Gerding D, John J et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the

- prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Inf Dis* 1997;25:584-99.
- Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Inf Dis* 2002;8:278-82.
  - Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J* 2011;38:253-60.
  - Lim W, Baudouin S, George R et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(suppl 3):1-55.
  - Alves dos Santos J, Torres A, Michel G et al. Non-infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2004;98:488-94.
  - Castro-Guardiola A, Armengou-Arxé A, Viejo-Rodríguez A-L et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Int Med* 2000;11:334-9.
  - Hopstaken R, Muris J, Knottnerus J et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Brit J Gen Pract* 2003;53:358-64.
  - Spellberg B, Guidos R, Gilbert D et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2008;46:155-64.
  - Aliberti S, Blasi F, Zanaboni A et al. Duration of antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:128-34.
  - Hayashi Y, Paterson D. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Antimicrob Res* 2011;52:1232-40.
  - Guillemot D, Courvalin P. Better control of antibiotic resistance. *Clin Inf Dis* 2001;33:542-7.
  - Frandsen J, Nielsen T, Weinreich U. Pneumoni – initial undersøgelse og behandling. København: Dansk Lungemedicinsk Selskab, 2010.
  - Schuetz P, Chiappa V, Briel M et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions. *Arch Int Med* 2011;171:1322-31.
  - Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Resp J* 2007;30:556-73.
  - Becker K, Nylén E, White J et al. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrin Metabol* 2004;89:1512-25.
  - Krüger S, Santiago E, Papassotiropoulos J et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009;10:65-75.
  - Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:170-4.
  - Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-60.
  - Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
  - Jensen J, Hein L, Lundgren B et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048-58.
  - Kristoffersen K, Søggaard O, Wejse C 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 Inf* 2009;15:481-7.
  - Long W, Deng X, Zhang Y et al. Procalcitonin-guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011;16:819-24.
  - Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections. *JAMA* 2009;302:1059-66.
  - Niedermaier M, Mandell L, Anzueto A et al. American Thoracic Society guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
  - Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F 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 Inf Dis* 2010;29:269-77.
  - Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R 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;363:600-7.
  - Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia – a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
  - Butler C, Kelly M, Hood K et al. Antibiotic prescription for discoloured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2011;38:119-25.
  - Briel M, Schuetz P, Mueller B et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Int Med* 2008;168:2000-7.

## Sublingval immunterapi til børn med allergisk rinokonjunktivitis

Ole D. Wolthers<sup>1</sup>, Arne Høst<sup>2</sup>, Birgitte Frederiksen<sup>3</sup> & Susanne Halken<sup>2</sup>

Allergisk rinokonjunktivitis forekommer hos 6-10% af skolebørnene og 15-20% af de større børn og unge [1]. Subkutan, specifik immunterapi (hyposensibilisering og allergivaccination) har i mange år været en effektiv behandlingsmulighed [2]. Specifik immunterapi er den eneste behandling, som har potentiale til at påvirke sygdommens naturlige forløb [3, 4]. Subkutan immunterapi er imidlertid en invasiv behandlingsform, der kræver klinikbesøg hver 6.-8. uge i ca. tre år. På grund af en lille risiko for anafylaktiske reaktioner udføres behandlingen under akut anafylaksiberedskab af læger med uddannelse og erfaring hermed [5]. Der har derfor været interesse for udvikling af et noninvasivt immunterapeutisk behandlingstilbud, og inden for de seneste år er der udviklet sub-

lingvale administrationsformer til behandling af bl.a. pollen- og husstøvmideallergi. I Danmark findes indtil videre kun et produkt til sublingval immunterapi på markedet. Dette indeholder græspollenekstrakt fra engrottehaler (*Phleum pratense*) og har siden januar 2009 været registreret til anvendelse hos børn fra femårsalderen [6].

### FARMAKOKINETIK OG IMMUNOLOGI

Et farmakokinetisk studie tyder på, at sublingvale ekstrakters polypeptider og proteiner nedbrydes til små polypeptider og aminosyrer i vævet og i tarmen, hvorfra de antages at absorberes til det systemiske kredsløb i ubetydelig mængde [7]. Den sublingvale engrottehaletablet opløses inden for to minutter, og

### STATUSARTIKEL

- Børne og Allergi Klinikken, speciallægepraksis, Randers
- H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital
- Speciallægepraksis, Næstved