

Is een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid veilig?

Referentie

Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3

Duiding

Jan Verbakel, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven; Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford (UK)

Klinische vraag

Wat is het effect van een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid op mortaliteit bij patiënten met een acute luchtweginfectie?

Achtergrond

Procalcitonine, een voorloper van calcitonine, wordt vrijgegeven door menselijke epitheelcellen als reactie op een bacteriële infectie (1,2). Tijdens het herstel van de infectie treedt er vervolgens een snelle daling van procalcitonine op (3). Vandaar dat deze biomarker een aanvullende rol zou kunnen spelen bij de diagnose van bacteriële infecties en de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven (4). Acute luchtweginfecties behoren tot de meest voorkomende oorzaken van ziekenhuisopnames en mortaliteit en zijn bovendien geassocieerd met overmatig antibioticagebruik (5). Eerdere meta-analyses konden aantonen dat het gebruik van procalcitonine effectief was om het antibioticagebruik te beperken maar vonden onvoldoende bewijs over het effect van een procalcitonine-gestuurd beleid op vlak van klinische uitkomsten zoals mortaliteit (6). Omdat ze geen gebruik maakten van individuele patiëntengegevens, konden deze meta-analyses bovendien geen differentiatie van het effect maken in verschillende settings (eerste lijn, spoedgevallen, intensieve zorgen) en bij verschillende soorten infecties.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntengegevens

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE en Embase (tot 10 februari 2017)
- geen restricties in taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies bij volwassenen met een bovenste of onderste acute luchtweginfectie, zoals pneumonie buiten of in het ziekenhuis, ventilator geassocieerde pneumonie, COPD-exacerbatie en bronchitis
- exclusiecriteria: pediatrische studies en studies waarbij men procalcitonine niet gebruikte om de start of de duur van een antibioticabehandeling te sturen
- uiteindelijk selecteerde men 26 studies, waarvan 2 studies in de eerste lijn, 11 op spoedgevallen en 13 op intensieve zorgen.

Bestudeerde populatie

- 6 708 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 (SD 18) jaar, 57% mannen en 40% met een community-acquired pneumonie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit en therapiefalen binnen de 30 dagen na randomisatie; definitie van therapiefalen varieerde van overlijden, ziekenhuisopname, optreden van complicaties, persisterende symptomen, toenemende of recidiverende infectie (nieuwe AB-kuur of dosisverhoging van bestaande AB-kuur) in de eerste lijn tot overlijden en toenemende of recidiverende infectie op intensieve zorgen
- secundaire uitkomstmaten: opstart van antibiotica, duur van antibioticagebruik (in dagen), totale blootstelling aan antibiotica (totaal aantal dagen antibiotica gedeeld door aantal patiënten), duur van ziekenhuisopname, (duur van) verblijf op intensieve zorgen, ongewenste effecten van antibiotica, aantal dagen met verminderde dagelijkse activiteiten
- analyse volgens intention to treat
- random-effects-model-analyse.

Resultaten

- de mortaliteit binnen de 30 dagen na randomisatie was statistisch significant lager bij patiënten die men behandelde na een procalcitonine-bepaling versus een controlegroep zonder procalcitonine-bepaling (9% versus 10%); tussen beide groepen was er geen verschil in therapiefalen binnen de 30 dagen na randomisatie (*zie tabel*)
- in vergelijking met een controlegroep startte men in de groep met procalcitonine-bepaling minder antibiotica op (70% versus 86%), gaf men minder lang antibiotica (8,0 versus 9,4 dagen), waren patiënten minder lang blootgesteld aan antibiotica (5,7 versus 8,1 dagen) en waren er minder ongewenste effecten door antibioticagebruik (16% versus 22%); er waren geen verschillen in duur van ziekenhuisopname of duur van opname op intensieve zorgen (*zie tabel*).

Tabel. Verschil in primaire en secundaire uitkomstmaten tussen de groep met procalcitonine-bepaling en de controlegroep, uitgedrukt in odds ratio met 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde.

primaire uitkomstmaten	odds ratio	95% betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
• mortaliteit binnen de 30 dagen	0,83	0,70 tot 0,99	0,037
• therapiefalen	0,90	0,80 tot 1,01	0,068
secundaire uitkomstmaten			
• opstart van antibiotica	0,27	0,24 tot 0,32	<0,0001
• duur van antibioticagebruik	-1,83	-2,15 tot -1,5	<0,0001
• totale blootstelling aan antibiotica	-2,43	-2,71 tot -2,15	<0,0001
• duur van ziekenhuisopname	-0,19	-0,96 tot 0,58	0,626
• duur van verblijf op intensieve zorgen	0,39	-0,81 tot 1,58	0,524
• nevenwerkingen van antibiotica	0,68	0,57 tot 0,82	<0,0001

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een antibioticabeleid dat gestuurd wordt door een procalcitonine-bepaling bij patiënten met een acute luchtweginfectie de totale blootstelling aan antibiotica vermindert, het aantal ongewenste effecten door antibiotica doet afnemen en de globale overleving doet toenemen. Een uitgebreide implementatie van procalcitonine-gebaseerde protocols bij patiënten met acute luchtweginfecties kan dus volgens hen het antibioticabeleid verbeteren met positieve effecten op klinische uitkomstmaten en op de huidige bedreiging van een toenemende resistentie voor antibiotica.

Financiering van de studie

Onderzoeksbeurs van National Institute for Health Research (NIHR).

Belangenconflicten van de auteurs

19 auteurs kregen in meer of mindere mate financiële steun voor dienstverlening, vergaderingen, lezingen of onderzoeksfinanciering van Thermo-Fisher, bioMérieux, Brahms, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Pfizer, Wyeth, Johnson & Johnson, Nektar-Bayer, Arpida, Janssen Cilag, Gilead, Astellas,

Orion Pharma, Novavax, Hologic, Gilead, and MedImmune, AstraZeneca, Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, ADMA Biologics of Roche Pharmaceuticals.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De meerwaarde van een systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntengegevens ten opzichte van klassieke meta-analyses bestaat er onder andere in dat men een meer doorgedreven subgroepanalyse kan uitvoeren en het probleem van **heterogeniteit** tussen de studies op vlak van setting (eerste lijn, spoedgevallen, intensieve zorgen) en patiëntenpopulatie kan omzeilen (7). Van de 32 oorspronkelijke studies moesten de auteurs echter 4 studies excluderen omdat ze geen individuele patiëntengegevens aanleverden. Er bestaan echter methodologische technieken om de analyse van individuele patiëntengegevens te combineren met resultaten uit geaggregeerde data, om zo de kans op **selectiebias** te beperken (8).

De methodologische kwaliteit van de verschillende studies was matig tot hoog. Tussen de studies varieerde de opvolgingsgraad van het procalcitonine-protocol van 44 tot 100%. In een **sensitiviteitsanalyse** kon men echter geen verschil in uitkomstmaten tussen hoge en lage opvolging vaststellen. In de helft van de studies gebeurde de verificatie van de uitkomstmaten niet door een geblindeerde effectbeoordelaar en werden de uitkomstmaten dus geïnterpreteerd met kennis van alle beschikbare informatie over de patiënt inclusief het resultaat van de procalcitoninebepaling. Dat kan in deze studies tot een aanzienlijke **bias** geleid hebben. Tot slot is er onvoldoende eenduidigheid over welk type zorg (al dan niet suboptimaal) er werd verleend aan de patiënten in de controlegroep van de verschillende geïncludeerde studies. Dat maakt het moeilijk om het effect van de interventie juist te beoordelen.

Interpretatie van de resultaten

Op basis van de resultaten van hun meta-analyse met individuele patiëntengegevens besluiten de onderzoekers dat een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid bij patiënten met acute luchtweginfecties de algemene overleving statistisch significant verbetert. Na inclusie van alle studies (dus ook de studies zonder individuele patiëntengegevens) in een klassieke meta-analyse (die men dus mag beschouwen als een sensitiviteitsanalyse) bleek de winst in mortaliteit niet langer statistisch significant te zijn. Dit relateert sterk de bevindingen van deze meta-analyse. De daling in mortaliteit bleek wel consistent te zijn in de verschillende subgroepen qua setting en type infectie, maar was door een tekort aan power in de verschillende subgroepen niet langer statistisch significant. Voor de eerste lijn kon men deze uitkomstmaat trouwens niet analyseren omdat er zich slechts één sterfgeval voordeed. Het effect op de mortaliteit was het grootst op de afdeling intensieve zorgen. In de meest recente grootschalige studie bij patiënten op intensieve zorgen zag men een verminderde mortaliteit wanneer het beleid zich baseerde op de procalcitonine-resultaten. De absolute mortaliteitsreductie bedroeg 5,4% (95% BI van 1,2 tot 9,5%) (9).

In de groep met een procalcitonine-gestuurd antibioticumbeleid zag men een statistisch significante daling van de totale blootstelling aan antibiotica. In de eerste lijn en in geval van bronchitis was dat vooral gelinkt aan een verminderd opstarten van antibiotica. Op intensieve zorgen en in geval van community-acquired pneumonie was dat vooral toe te schrijven aan een kortere duur van een behandeling met antibiotica. Vermoedelijk leidt de snelle expressie van procalcitonine bij een bacteriële infectie (wanneer de symptomen nog relatief aspecifiek zijn) tot het vroegtijdig identificeren van patiënten met een bacteriële infectie en een performanter antibioticumbeleid in de eerste lijn. Het is momenteel echter niet duidelijk in hoeverre een algoritme met procalcitonine hier betere resultaten geeft dan een algoritme met CRP. Een eerdere meta-analyse kon alleszins geen verschil in diagnostische waarde van beide laboratoriumtesten voor de diagnose van ernstige infecties bij kinderen in de eerste lijn aantonen (10).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntengegevens toont weinig overtuigend aan dat een procalcitonine-gestuurd antibioticumbeleid leidt tot een daling van de

mortaliteit en een afname van de blootstelling aan antibiotica in verschillende settings en voor verschillende types van infectie. Verder onderzoek naar de klinische relevantie van procalcitonine in de eerste lijn voor de diagnose en het antibioticabeleid bij acute luchtweginfecties is noodzakelijk.

Voor de praktijk

Voor het diagnostisch beleid bij volwassenen met acute respiratoire klachten wordt in de eerste lijn naast een grondig klinisch onderzoek (tachypnee, tachycardie, abnormale bevindingen bij longauscultatie, zuurstofsaturatie <92%) het gebruik van CRP aanbevolen om pneumonie aan te tonen of uit te sluiten (11,12). De bepaling van CRP zou vooral nuttig zijn bij matig zieke patiënten met ziekteverschijnselen die kunnen wijzen op een pneumonie (12). De klinische relevantie van het bepalen van CRP om een pneumonie in de eerste lijn uit te sluiten blijft echter onduidelijk (13). Wel is aangetoond dat een bijkomende CRP-bepaling het gebruik van antibiotica in de eerste lijn doet dalen (14,15). Procalcitonine wordt tot op heden in de eerste lijn niet gebruikt bij de diagnose van luchtweginfecties. Er is verder onderzoek in de eerste lijn nodig naar de effectiviteit van klinische beslisregels op basis van klinische tekens en symptomen, al dan niet aangevuld met CRP en/of procalcitonine, op klinisch relevante uitkomstmaten en in combinatie met een grondige kosten-batenanalyse.

Referenties

1. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107
2. Schuetz P, Christ-Crain M, Mueller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections - hope for hype? *Swiss Med Wkly* 2009;139:318-26. DOI: 10.4414/smw.2009.1258
3. Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009;13:R38. DOI: 10.1186/cc7751
4. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017;15:15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7
5. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619-28. DOI: 10.1056/NEJMra1312885
6. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-31. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.318
7. Chevalier P. Meta-analyse op basis van individuele gegevens: voordelen en beperkingen. *Minerva* 2010;9(8):96.
8. Riley RD, Dodd SR, Craig JV, Thompson JR, Williamson PR. Meta-analysis of diagnostic test studies using individual patient data and aggregate data. *Stat Med* 2008;27:6111-36. DOI: 10.1002/sim.3441
9. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0
10. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082. DOI: 10.1136/bmj.d3082
11. Acute hoest. *Domus Medica* 2002. Laatste update 1/04/2011. EBPracticenet.
12. Verheij TJ, Hopstaken RM, Prins JM, et al. NHG-Standaard Acuut hoesten (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2011;54:68-92.
13. Aabenhuis R, Jensen JU, Jorgensen KJ, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub2
14. De Sutter A. Kunnen CRP-bepaling en communicatietraining het aantal antibioticumvoorschriften beperken? *Minerva* 2010;9(5):54-5.
15. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, et al. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374. DOI: 10.1136/bmj.b1374