

Kan användandet av PCT, istället av CRP, minska antibiotisk förskrivning i primärvården?



Jasmina Jovanovic, ST-läkare
Närhälsan Lövgärdets Vårdcentral

Rapport 2017:13

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:13

FoU i VGR: <https://www.fou.nu/is/vgr/project/225911>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
Närhälsan FoU primärvård
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Bertil Marklund, Professor
Närhälsan FoU primärvård, Västra Götalandsregionen

Karin Mossberg, ST-läkare i Allmänmedicin
Närhälsan Herrestad vårdcentral, Uddevalla

Sammanfattning

Syftet med denna studie är att utforska möjligheter att ersätta C-reaktivt protein (CRP) med en mer specifik biomarkör för att diagnostisera bakteriella infektioner i primärvården. Procalcitonin (PCT) är en biomarkör som endast utsöndras i blodet vid bakteriella och inte vid virus infektioner. På detta sätt kan man enkelt differentiera mellan bakteriella och virus infektioner. Resultat visar att Procalcitonin minskar användandet av antibiotika och förkortar längden av den antibiotiska behandlingen av bakteriella infektioner vid kontroll med denna metod.

Nyckelord

Biomarkers, General practise, Procalcitonin, C-reaktive protein

Introduktion

Antibiotisk resistens är ett världsomfattande problem som konstant ökar enligt WHO rapport från 2014.(1) Främst ökar resistens mot E.Coli, Klebsiella pneumoniae och MRSA enligt denna rapport. Varje år utvecklar cirka 480 000 människor multiantibiotika resistens i hela världen. Sverige är ett av tio länder i världen med högst antibiotisk resistens, framför allt mot E.Coli enligt denna rapport. De övriga länderna är Österrike, Australien, Storbritanien, Kanada, Japan, Frankrike, Norge och Slovenien.

För att lättare urskilja mellan bakteriell och virusinfektion i klinisk praxis använder man biomarkörer. Biomarkörer är substanser som kroppen utsöndrar vid infektioner men även vid tillstånd såsom systemiska inflammationer och större trauma. Den mest använda och äldsta biomarkören är C-reaktivt protein (CRP) som började användas på 1930-talet. CRP syntetiseras i levern som svar på stimulering med interleukin 6 (IL-6). Sex timmar efter påbörjad stimulering med IL-6 börjar nivån av CRP att stiga. CRP nivån stiger både vid bakteriell samt virus infektion, men även vid flertal andra processer såsom systemiska inflammatoriska sjukdomar, efter operationer, vid trauma och vid akut pankreatit. En del virus kan ge kraftig CRP stegring, till exempel Influenza virus, RS-virus, ECHO-virus och Coxsackie virus. Hos några virusinfektioner (Adenovirus med tonsillit eller Herpesvirus med stomatit) kan CRP stiga över 100mg/l (2,3). I sådana fall kan det vara väldigt svårt att urskilja mellan virus och bakteriella infektioner.

Ett blodprov som effektivt kan urskilja mellan virus och bakteriella infektioner skulle underlätta valet av behandling av infektiösa patienter och drastiskt minska onödig användning av antibiotika och med detta minska den antibiotiska resistensen. Under sista åren har man provat olika biomarkörer för att skilja mellan bakteriella och virusinfektioner. En sådan biomarkör är Procalcitonin som är ett prohormon av Calcitonin, vilken produceras i parafollikulära cellerna av thyroidean och neuroendokrina celler i lungorna (8). Vid bakteriell infektion utsöndras substanser som interleukin 1 beta (IL-1 β), tumör necrosis factor alfa (TNF- α) och IL-6, som direktstimulerar produktion av Procalcitonin. Vid virusinfektioner utsöndras cytokinen interferon-gamma (INF- γ) som blockerar utsöndringen av Procalcitonin, vilket gör att denna biomarkör är specifik för bakteriella infektioner.

Varje år inom EU relaterat till luftvägsinfektioner söker 17 miljoner människor hjälp inom primärvården, så rätt diagnostik av bakomliggande etiologi är av stor betydelse. Det finns möjligheter att mäta PCT i primärvården i form av ett snabbtest via ett system som heter B.R.A.H.M.S. PCT Direct (liknande snabbtest för Hb eller P-Glucos test). Via detta test kan man få svar på PCT-värdet efter cirka 20 minuter. Nackdel med detta test är att det är fortfarande dyrt (cirka 230kr), i jämförelse med CRP som kostar cirka 40kr.

Syfte

Syfte med denna studie är att ta reda på om Procalcitonin kan ersätta CRP i primärvården och därmed minska användningen av antibiotika och med detta även minska antibiotika resistensen.

Metod

Litteratursökning har utförts 2017-01-27. Som databas används PubMed. Vid första sökningen används bara MeSH-term C-reaktiv protein, som gav 61337 träffar. I den andra sökningen används MeSH-termerna Biomarkers AND General practise AND Procalcitonin AND C-reactive protein som gav 16 träffar. Exkluderades artiklar som är äldre än 10 år (2st) och de som inte var skrivna på svenska eller engelska (4st). Efter litteraturläsning exkluderades ytterligare fyra till artiklar som inte passade in i frågeställning. Efter detta återstod 6 artiklar. Den 2017-03-13 provades en ny sökning med tillägg av MeSH-term antibiotika, men denna sökning hittade bara artiklar som riktade sig till kliniska prövningar av läkemedel.

Resultat

Litteraturgenomgång av M.Meile beskriver tre separata studier som visar signifikant minskning av antibiotisk förskrivning mellan 36,7% till 72% i jämförelse med sedvanlig diagnostisering.(4) Alla dessa studier visar också förkortning av antibiotisk behandling i genomsnitt för 5 dagar . Sammanfattning av alla tre beskrivna studier är att Procalcitonin är en säker metod som minskar förskrivningen av antibiotika om den användas som ett komplement till klinisk undersökning.

En annan litteraturgenomgång av P.Hausfater beskriver användning av Procalcitonin på akutmottagningen. Nuförtiden så är Procalcitonin den mest använda biomarkören inom akutmedicin i Frankrike (5). Enligt denna studie så har Procalcitonin 70-100 % sensitivitet och 100 % specificitet vid diagnostik av meningit om man använder standard tabell enligt Kryptor för tolkning av erhållet resultat. Vid diagnostik av nedre respiratoriska infektioner med hjälp av Procalcitonin minskade man användningen av antibiotika med 39 % med jämförelse med en kontrollgrupp. Vid sepsis hittade P.Hausfater studier som jämförde CRP, Procalcitonin och IL-6. Procalcitonin visar sig vara den bästa biomarkören för sepsis med sensibilitet 69 % och specificitet på 91 %.

I en litteraturstudie utförd av P.Schuetz följer man användningen av PCT vid akuta luftvägsinfektioner.(6) Denna studie beskriver 14 olika studier med sammanlagt 4221 patienter. Av dessa patienter var 2085 patienter i PCT kontrollerad grupp och 2126 patienter i kontrollgrupp. Samtliga 14 studier påvisade att PCT kontrollerad antibiotisk användning inte var kopplad till ökad mortalitet. Total användning av antibiotika var förkortat vid samtliga studier från 8 (5-12) till 4 (0-8) dagar.

Större delen av studierna är genomförda på vårdcentraler, akutmottagningar och intensivavdelningar, omfattar inte barn eller patienter med nedsatt immunitet (HIV-positiva, personer under immunosuppressiv eller kemoterapi).

I litteraturgenomgång av H. Lee anger författaren att det finns fyra situationer där man kan använda sig av PCT(7):

1. för att följa behandlingsresultat av septiska patienter.
2. för att påvisa vikten av antibiotisk behandling hos patienter med exacerbation av KOL, kronisk bronkit eller vanlig pneumoni
3. PCT nivån kan tillsammans med klinisk undersökning avslöja om den planerade antibiotiska terapin kommer att vara till nytta
4. enligt författaren den viktigaste situationen är att man kan använda PCT för att avgöra när man kan avsluta den pågående antibiotiska behandlingen.

I denna studie jämförde man PCT, CRP, interleukin och laktat. Enligt författaren så var PCT den mest kliniskt värdefulla biomarkören av samtliga angivna.

Litteraturgenomgång av John Pettey Sandifer beskriver 14 studier med totalt 4467 patienter (8). Studierna påvisade att det inte fanns någon skillnad i mortalitet mellan PCT och kontrollgrupp. Författaren noterade en minskning av antibiotisk förskrivning i båda grupperna, vilket man förklarade med minskad antibiotisk förskrivning vid akut bronkit och KOL (enligt nya riktlinjer) i kontrollgrupp och minskad antibiotisk förskrivning vid sepsis och pneumoni i PCT gruppen. 8 av 14 studier talar fördelaktigt för PCT vid diagnostik och behandling av luftvägsinfektioner.

Philipp Schuetz påvisar i sin litteraturgenomgång att PCT har hög specificitet vid bakteriella infektioner (9). Olika studier visar att PCT reagerar starkt på "vanliga" bakterier typ Staphilococcer och Streptococcer, men reagerar inte så starkt på atypiska patogener såsom Legionella eller Mycoplasma. Författaren beskriver även studier som använde PCT som biomarkör för diagnostik av tuberculos. Dessa studier visade olika resultat och någon konkret slutsats kunde författaren inte dra därifrån.

Diskussion

PCT är en biomarkör som börjar användas allt mer inom vården för att urskilja bakteriell infektion från virusinfektion. I vissa länder rekommenderar man PCT som första val vid diagnostik av infektioner på akutmottagningar (7). Alla beskrivna litteraturgenomgångarna i denna studie visar att PCT som biomarkör i klinisk praxis hjälper att skilja mellan bakteriell infektion och virusinfektion (4, 5, 6, 7, 8, 9). Om man följer en antibiotisk behandling med hjälp av PCT så kan man signifikant förkorta behandlingsbehovet (4, 5, 9). Vid användning av PCT som metod för bedömning av behovet av samt längden av påbörjad antibiotisk behandling, så kan man minska förskrivningen av antibiotika avsevärt och därmed minska risken för antibiotisk resistens.

PCT kan även användas för att skilja bakteriell infektion från andra infektionstyper samt inflammationer, såsom: svampinfektioner, artrit, neutropenisk feber och postoperativ feber (5, 7). Tyvärr så visar PCT inte tillräcklig sensitivitet för alla bakterier, t.ex. hos patienter med mycoplasma infektioner eller vid infektion med legionella pneumophila (5, 7). PCT kan vara falskt negativ vid tuberculos, brucellos och borellia, samt vid lokaliserade infektioner i kroppens mjukdelar (abscesser) (5).

Slutsats

PCT kan bli ett effektivt vapen i striden mot överförskrivning av antibiotika, därmed en effektiv kamp mot den ökade antibiotiska resistensen. Det används allt mer i världen för att komplettera eller ibland även ersätta CRP provet. PCT används i nuläget mestadels på akutmottagningar samt på IVA. Det finns möjligheter att använda detta prov mer i primärvården, speciellt för att urskilja luftvägsinfektioner i behov av antibiotisk behandling.

Det finns inga farhågor om att PCT är en användbar metod i primärvården. Det är bara kostnaderna och avsaknaden av rutiner som förhindrar bred användning av PCT i primärvården. Förhoppningsvis så kommer detta att ändras inom den närmaste tiden och PCT kommer att börja användas allt mer inom primärvården.

Referenser

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance, WHO April 2014, ISBN: 978 92 4 156474 8
2. A Putto, O. Meurman and O. Ruuskanen. C-REACTIVE PROTEIN IN VIRAL AND BACTERIAL INFECTIONS *Pediatric Research* (1985) 19, 1103–1103; doi:10.1203/00006450-198510000-00199
3. Salonen EM, Vaehri A. *J Med Virol*. C-reactive protein in acute viral infections. 1981;8(3):161-7. PMID:6276502
4. Meili M, Müller B, Kulkarni P, Schütz P. Management of patients with respiratory infections in primary care: procalcitonin, C-reactive protein or both? *Expert Rev Respir Med*. 2015 Oct;9(5):587-601. doi: 10.1586/17476348.2015.1081063. Review. PubMed PMID: 26366806.
5. Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit. *Med Mal Infect*. 2014 Apr;44(4):139-45. doi: 10.1016/j.medmal.2014.01.002. Review. PubMed PMID: 24556451.
6. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health*. 2013 Jul;8(4):1297-371. doi: 10.1002/ebch.1927. Review. PubMed PMID: 23877944.
7. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013 May;28(3):285-91. doi: 10.3904/kjim.2013.28.3.285. Review. PubMed PMID: 23682219; PubMed Central PMCID: PMC3654123.
8. Sandifer JP, Jones AE. Can procalcitonin levels guide antibiotic therapy in bacterial infections and reduce antibiotic overconsumption without having a negative effect on clinical outcomes? *Ann Emerg Med*. 2012 Sep;60(3):370-1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.007. Review. PubMed PMID: 22305332.
9. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest*. 2012 Apr;141(4):1063-73. doi: 10.1378/chest.11-2430. Review. PubMed PMID: 22474148.

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal