

Journal club, January 9th, 2018



Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis

Philipp Schuetz, Yannick Wirz*, Ramon Sager*, Mirjam Christ-Crain, Daiana Stolz, Michael Tamm, Lila Bouadma, Charles E Luyt, Michel Wolff, Jean Chastre, Florence Tubach, Kristina B Kristoffersen, Olaf Burkhardt, Tobias Welte, Stefan Schroeder, Vandack Nobre, Long Wei, Heiner C Bucher, Djillali Annane, Konrad Reinhart, Ann R Falsey, Angela Branche, Pierre Damas, Maarten Nijsten, Dylan W de Lange, Rodrigo O Deliberato, Carolina F Oliveira, Vera Maravić-Stojković, Alessia Verduri, Bianca Beghé, Bin Cao, Yahya Shehabi, Jens-Ulrik S Jensen, Caspar Corti, Jos A H van Oers, Albertus Beishuizen, Armand RJ Girbes, Evelien de Jong, Matthias Briel*, Beat Mueller*

急性呼吸器感染症において
プロカルシトニンガイドでの抗菌薬治療が
死亡率に与える影響

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
PGY-3 榎野尚人

Introduction

プロカルシトニン (procalcitonin = PCT, ProCT) とは

- 最近認知されるようになった血流感染マーカー

Swiss Medical Weekly 2005;135:451-460

- カルシトニン関連遺伝子産物

Endocrinology 2005;146(6):2699-2708

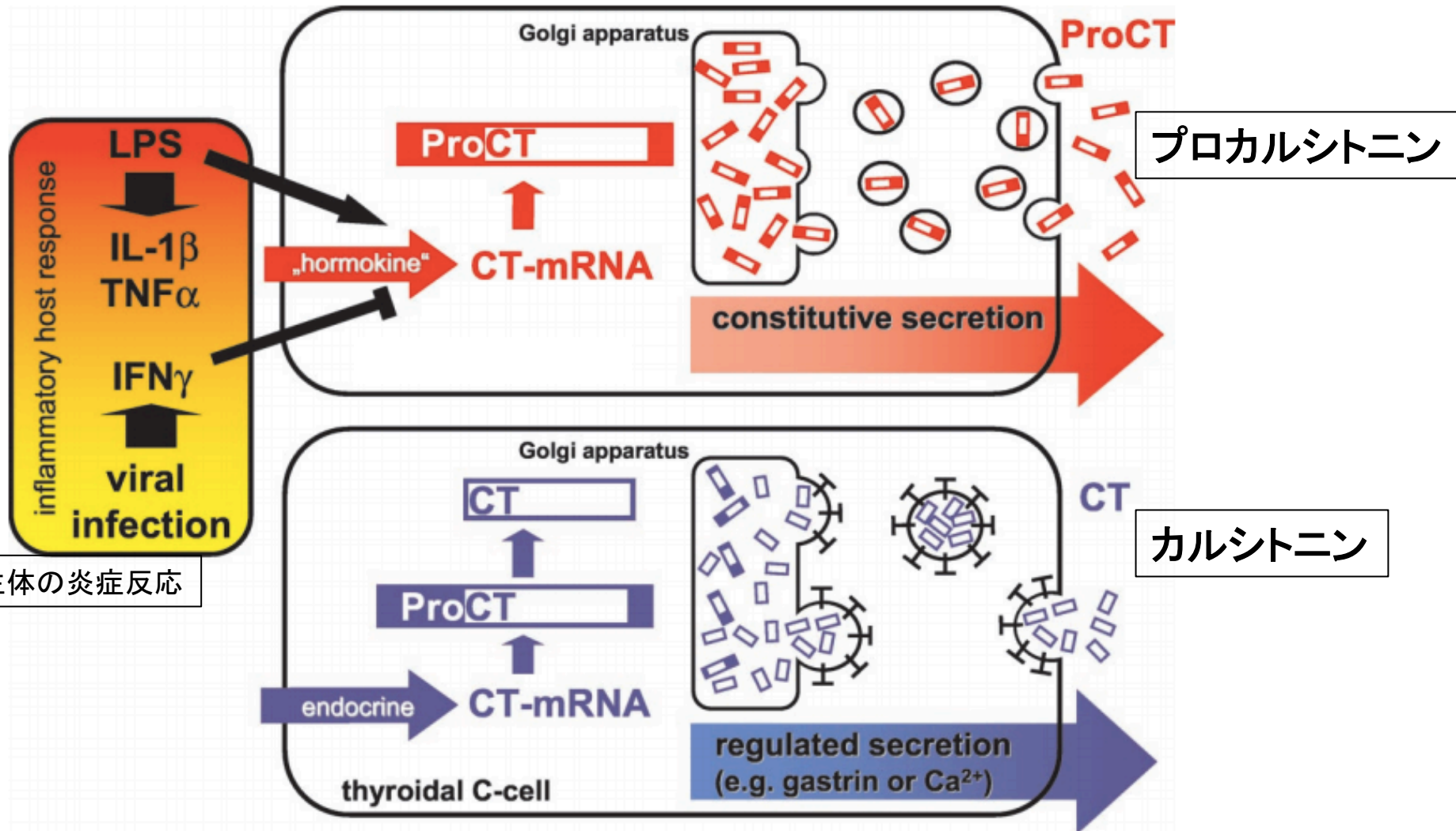
- Ca 代謝などに関与するカルシトニン(ホルモン)と同一の遺伝子に由来する

Endocrinology 2005;146(6):2699-2708

- プロカルシトニンとカルシトニンは、それぞれ異なる細胞で、異なる制御によって支配され、合成される

Endocrinology 2005;146(6):2699-2708

プロカルシトニンとカルシトニンの調整機構



PCTの特徴

- 血漿PCT濃度は、約6 時間で有意なレベルに達する

J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1605-1608

- 12-48 時間後にピークに到達する

J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1605-1608

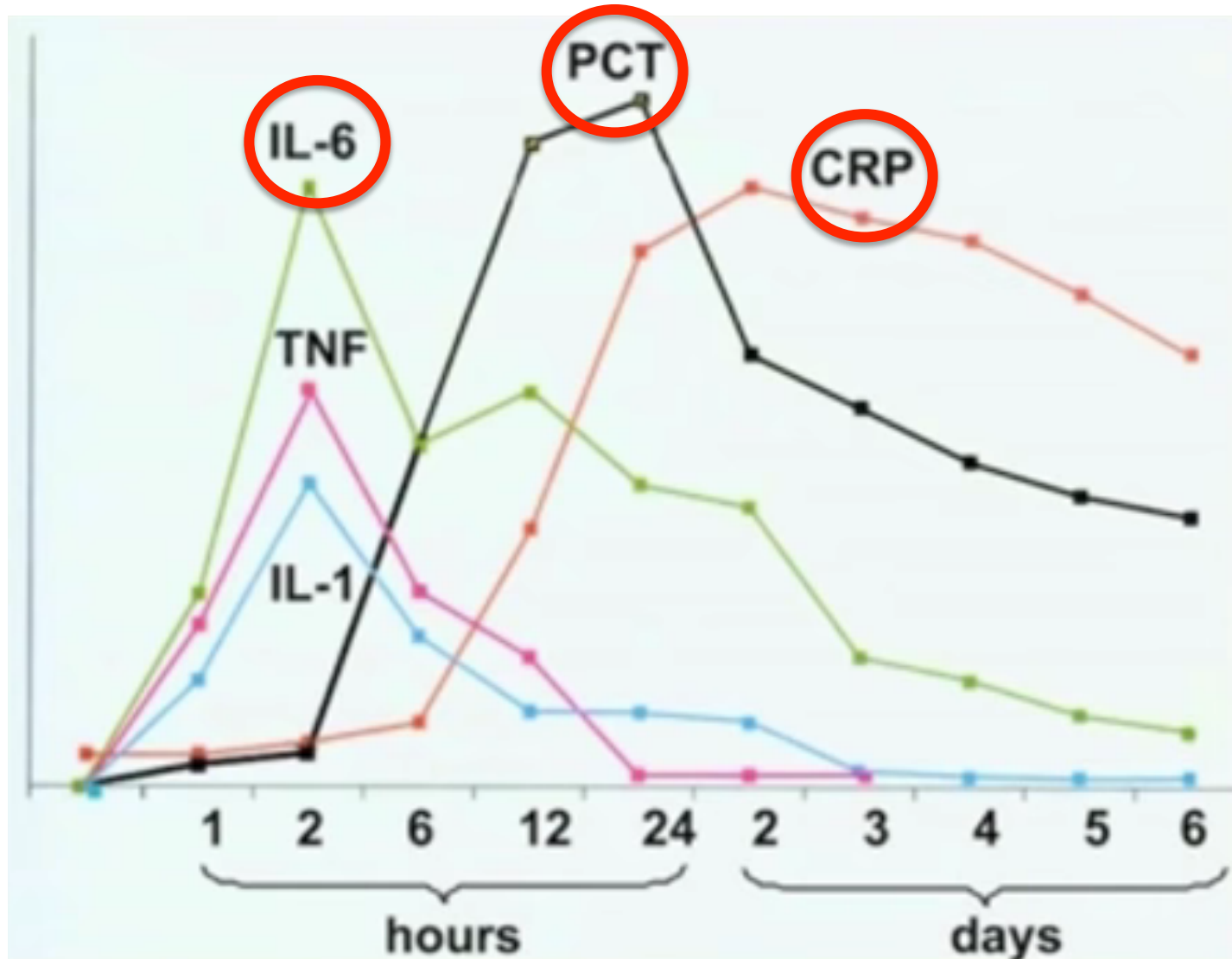
- 半減期: 20 -35 時間

J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1605-1608

- 血液浄化, 透析の影響を受けにくい

Shock 2001;15:171-175

(参考) 各種バイオマーカーの体内動態



(参考)他の血流感染マーカーについて

- C-reactive protein (CRP)

感度は良いが、特異度は低い

Anaesth Intensive Care 1991 19:182-186

疾患の重症度やSOFAスコアとの相関は低い

Ann Intensive Care. 2017 Sep 6;7(1):91

- プレセプシン(presepsin = soluble CD14 subtype)

血流感染マーカーとなる可能性はあるが、現在ではstudyの数が限られており解釈は慎重に行うべき

Crit Care. 2004 Aug;8(4):R234-42

- IL-6

日常的には評価しないことを弱く推奨する

日本版敗血症診療ガイドライン2016

- Neutrophil /Lymphocyte Ratio (NLR)

限られた条件下では敗血症や感染の診断に使える

J. Microbiol. Biotechnol. 2015 25(4)521-525

(参考) PCTとNLRの比較

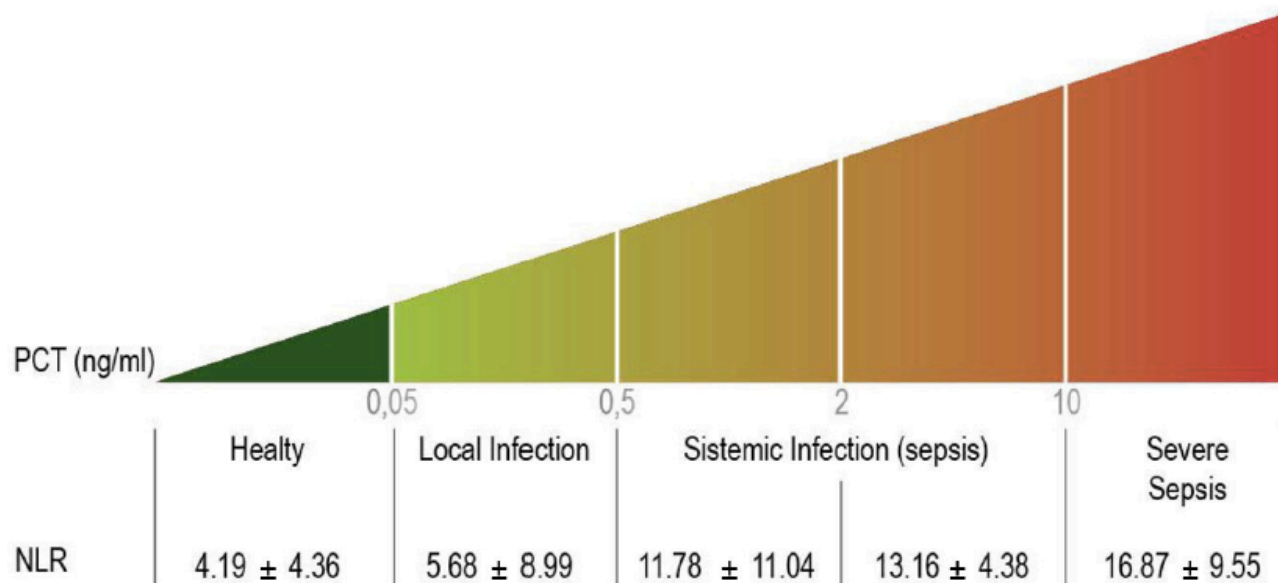


Fig. 2. Vidas B·R·A·H·M·S PCT cutoff and NLR values according to infection status.

臨床検査としてのPCT

- 実施料: 3,100 円 (参考比較 CRP 160 円)
- 保険診療における病名: 敗血症の疑い
- 月あたりの測定回数: 記載なし
- 測定方法 (*西部病院は採用なし)
- ✓ 定性: cutoff = 0.5 ng/ml (所要時間 30分程度)
- ✓ 定量:
 - 外注検査: 2-4日 ©SRL, Inc.のHPより
 - 院内検査: 2.5 時間程度
- ✓ 半定量 : 4 段階 (<0.5 , ≥ 0.5 , ≥ 2 , $\geq 10\text{ng/mL}$)で表示
- 残検体に追加可能(24時間で 12%程度の減少)

Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35/8:597-601

- 冷蔵 or 冷凍保存検体でも影響を与えにくい

Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35/8:597-601

PCTは、何の指標となるか

- 細菌感染症と敗血症の診断

Crit Care Med 2006;34:1996-2003

- 敗血症の重症度

Lancet Infect Dis 2013; 13: 426-35

- 経過の評価と予後予測

Critical Care 2010,14;R205

Sepsisに対するPCT のCutoff

PCT (ng/ml)	
<0.05	健常成人
<0.5	sepsisは否定的(not likely) 局所感染の可能性あり
0.5-2.0	sepsisの可能性あり (possible)
2.0-10	sepsisの可能性が高い (likely)
>10	ほとんどの場合severe sepsisあるいはseptic shock による顕著な全身性炎症反応

<https://www.procalcitonin.com/clinical-utilities/sepsis/reference-values-sepsis.html>

- どの炎症マーカーにおいても、
細菌感染症に対する絶対的なCutoffは存在しない

経過の評価と予後予測としてのPCT

- PCT値が 72 時間以内に約30 %減少を認める場合，治療が有効であることを示す

Langbecks Arch Surg 2009;394(6):1364-1375

- PCT値が増加する場合や高値を維持する場合，予後が不良であることを示す

Critical Care 1999;3:45-55

Critical Care 2006;10:R125

PCTを上昇させる非細菌性の要因

- 真菌感染症
- 外科手術後
- 重症外傷後
- 重症熱傷後
- 遷延する心原性ショック, 重症の組織還流障害,
多臓器不全, 重症膵炎, 重症肝硬変
- 悪性腫瘍疾患の終末期
- 長時間にわたる心肺蘇生後(特に予後不良の場合)
- その他

- 急性呼吸器感染症の治療で懸念されていることは、
過剰な抗菌薬投与¹や不要に長い治療に伴う耐性菌の出現²

1) N Engl J Med 2014; 371: 1619–28. 2) Lancet Infect Dis 2014;14:742-50.

→ 前述の指標に加え、PCTを抗菌薬投与期間などの指標としての有用性を評価する研究が進められるようになった

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial



Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre,* Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†

Lancet 2010;375:463-74 PMID: 20097417

- フランス, 多施設(8 個の病院), 無作為比較対照試験
- 標本: **細菌感染症**(bacterial infection)が疑われる患者群 (n = 630)
- 診療形態(clinical setting): ICU
- PCT 群で, **抗菌薬投与期間**が有意(- 2.7日間) に短縮した
- PCT 群で, 60 日間での死亡率が数字上では高かった
(PCT群 vs control 群= 30.0 % vs 26.1 % [90%CI: -2.1 - 9.7])

PCT群は抗菌薬開始および中止の判断にPCT値を使用

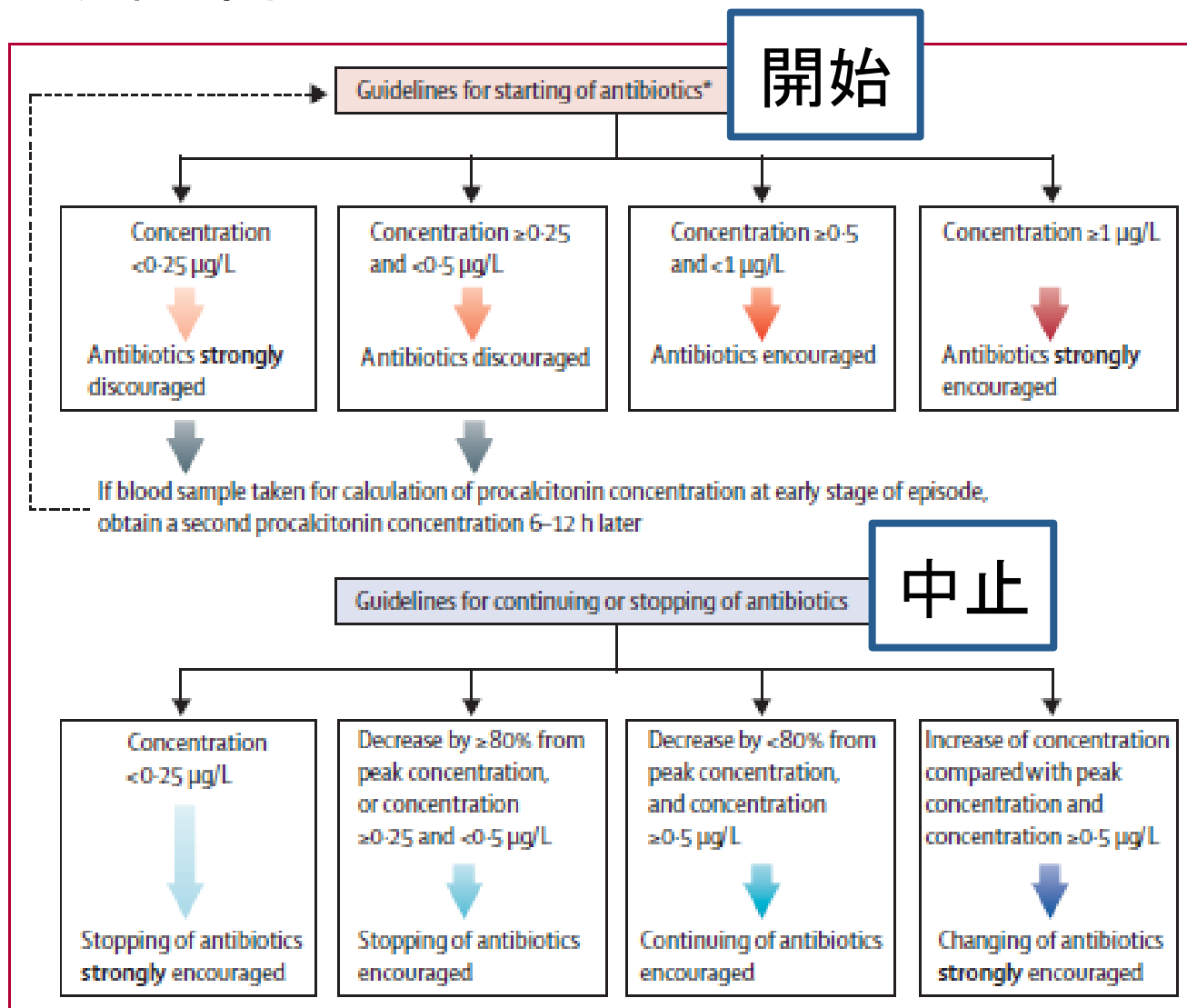


Figure 1. Guidelines for starting, continuing, extending, or stopping antibiotic according to procalcitonin.

※抗菌薬開始や中止の最終決定は主治医の裁量に任された

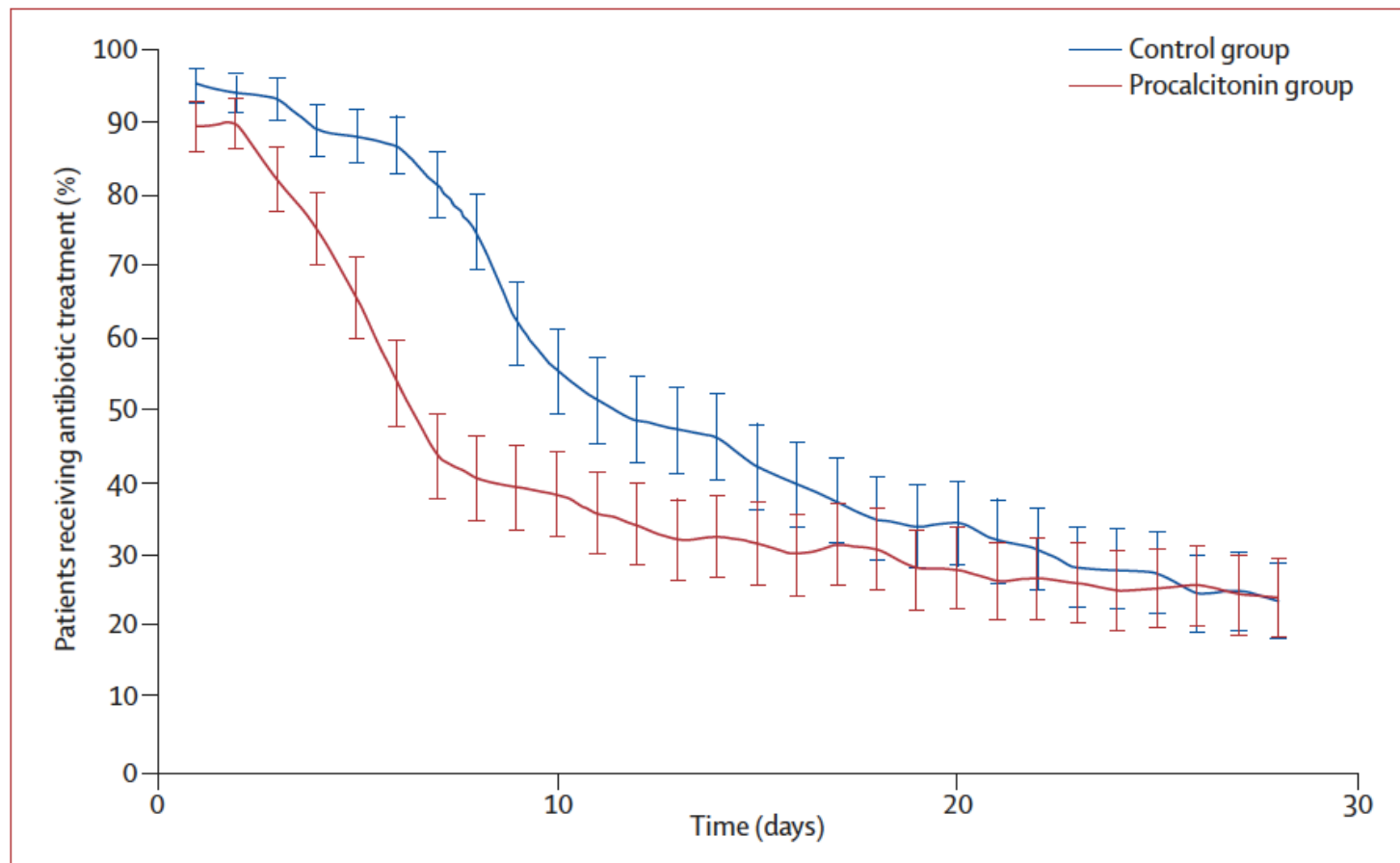


Figure 4: Patients receiving antibiotics for days 1–28

Significantly fewer patients assigned to the procalcitonin group received antibiotics than did those assigned to the control group ($p < 0.0001$, generalised linear model test for repeated measures).

抗菌薬投与患者の割合の差

day1 5.6%, day5 22.2%, day7 37.6%, day15 10.5%, day20 6.2%,
($p < 0.0001$)

	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=307)		
Primary endpoints				
28-day mortality*	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 to 6.2)	NA
60-day mortality*	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 to 9.7)	NA
Number of days without antibiotics	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.0001
Secondary endpoints (days 1-28)				
Relapse			0.6 (-2.3 to 5.1)	0.45
Superinfection			0.6 (-3.8 to 11.0)	0.29
Number of days without mechanical ventilation			0.6 (-2.4 to 1.1)	0.47
SOFA score				
Day 1	7.5 (4.4)	7.2 (4.4)	0.3 (-0.4 to 1.0)	0.39
Day 7	4.1 (4.2)	4.0 (4.2)	0.1 (-0.6 to 0.8)	0.73
Day 14	2.8 (3.5)	2.8 (3.6)	0 (-0.6 to 0.7)	0.87
Day 21	2.1 (3.3)	1.9 (3.1)	0.2 (-0.4 to 0.8)	0.52
Day 28	1.5 (3.0)	0.9 (2.4)	0.6 (0.0 to 1.1)	0.0370
Length of stay in ICU from inclusion (days)	15.9 (16.1)	14.4 (14.1)	1.5 (-0.9 to 3.9)	0.23
Length of stay in hospital from inclusion (days)	26.1 (19.3)	26.4 (18.3)	-0.3 (-3.2 to 2.7)	0.87
Multidrug-resistant bacteria†	55 (17.9%)	52 (16.6%)	1.3% (-4.6 to 7.2)	0.67
Days of antibiotic exposure per 1000 inpatient days	653	812	-159 (-185 to -131)	<0.0001
Duration of first episode of antibiotic treatment (number (%); days (SD))				
Overall population	307 (100%); 6.1 (6.0)	314 (100%); 9.9 (7.1)	-3.8 (-4.8 to -2.7)	<0.0001
Community-acquired pneumonia			6.6 to -3.4)	<0.0001
Ventilator-associated pneumonia			4.0 to -0.3)	0.0210
Intra-abdominal infection			7.7 to 2.4)	0.29
Urinary tract infection			11.9 to -2.2)	0.0053
Infection with positive blood culture			6.0 to 0.1)	0.06

死亡率に有意差なし

抗菌薬非投与期間が
11.6 日→14.3 日と増加

初回抗菌薬治療期間が
9.9 日→6.1 日と短縮

Data are number (%), difference (95% CI), or mean (SD), unless otherwise indicated. NA=not applicable. SOFA=sequential organ-failure assessment. ICU=intensive care unit.
*Difference (90% CI).

Table 2: Main outcome variables

ここまでで分かったこと、残った疑問

- PCT群で抗菌薬投与期間が有意に短縮となった
- 死亡率や感染再発，重症化，ICU滞在日数，入院期間などに有意差はなく安全性が示されたが，
60日死亡率が有意ではないもののPCT群で高めとなったため，やや不安を残す結果となった．
- 除外基準が多く，適応感染症に限られるので一般化が可能であるか疑問が残った．

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loeff, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt MW van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

Lancet Infect Dis 2016; 16: 819 PMID 26947523

- オランダ, 前向き, 多施設 (15 個の病院), 無作為比較対照試験, open-label (患者と治療者は盲検化されていない)
- 介入方法は PRORATA trial (前掲論文) と同じ

PICO

P	感染症 (Infection) の診断もしくは疑いで 抗菌薬投与が開始された ICU 入室成人患者
I	PCT ガイドでの抗菌薬中止
C	標準的な抗菌薬中止 (施設ごと or 医師ごとの裁量)
O	抗菌薬投与期間 標準的投与量で換算した投与日数 Primary safety endpoint: 28 日, 1 年後の死亡率

c.f., 日本版敗血症診療
ガイドライン 2016 の
訂正の際に,
追加となった論文

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loeff, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kruiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

primary outcome

- Daily Defined Doses

(DDD: 標準的投与量で換算した抗菌薬投与日数)

- 抗菌薬投与期間

primary safety outcome

- 28日後と1年後の死亡率

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loeff, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

secondary outcome

- 感染再発の割合
- 入院期間とICU滞在期間
- 抗菌薬のコスト

secondary safety outcome

- 抗菌薬再開
- 炎症の再燃(CRP上昇)

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loeff, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

Results

- PCT群(呼吸器感染症患者が全体の65 %)では、有意に**抗菌薬使用期間を短縮し**、**抗菌薬投与量を減らせる**また、死亡率減少とも相関する(**死亡率**における**非劣性**を証明した)

DDD: 7.5 日 vs 9.3 日

抗菌薬投与期間: 5日 vs 7日

PCT群で有意に減少

- 28日死亡率: PCT vs control = 19.6 % vs 25.0 % p=0.0122
1 年死亡率: PCT vs control = 34.8 % vs 40.9 % p=0.0188

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loeff, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kruiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

Results

- 再感染(同じ臓器に同じ起炎菌が顕微鏡的に証明)は PCT群で有意に多い 5.0% vs 2.9%
- 抗菌薬投与再開率は同等 23.0% vs 22.0%
- 入院期間やICU滞在日数は同等
- 抗菌薬のコストは患者1人あたり€34減

(参考)標準的治療期間

Type of Infectious Diseases	Recommended duration of antimicrobial treatment
CAP	≥ 5 days
HAP, VAP, and HCAP	
Bacteria other than NFGNB	7 days
NFGNB	14 days
Bacterial Meningitis	
<i>Neisseria meningitides</i>	7 days
<i>Haemophilus influenza</i>	7 days
<i>Streptococcus pneumonia</i>	10–14 days
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21 days
Gram-negative bacilli	21 days
<i>Listeria monocytogenes</i>	21 days
CRBSI	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	5–7 days
<i>Staphylococcus aureus</i>	4–6 weeks ^a
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	4–6 weeks ^a
<i>Enterococcus</i> spp.	7–14 days
Gram-negative bacilli	7–14 days
Candida spp.	14 days after the first negative BC
Native valve endocarditis	
Viridans Group and <i>S. bovis</i> (MIC: >.12, ≤0.5μg/mL)	4 weeks
Viridans Group and <i>S. bovis</i> (MIC: ≤.12μg/mL)	14 days
MSSA (uncomplicated right-sided)	14 days
MRSA	6 weeks
Prosthetic valve endocarditis	
Viridans Group and <i>S. bovis</i> (MIC: ≤.12μg/mL)	6 weeks
MSSA and MRSA	≥6 weeks
Complicated intra-abdominal infection	4–7 days
Pyelonephritis	14 days

- 2017年2月
FDAがPCTを血流感染の指標に加え**抗菌薬の中止基準としての指標**としても認可した
- 2017年9月
「日本版敗血症診療ガイドライン2016」訂正の通知
「日本版敗血症診療ガイドライン2016」訂正について

2017/09/08

2017年2月に発行した「日本版敗血症診療ガイドライン2016」中の「CQ5-6：抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよいか？」につきまして、「推奨：敗血症、敗血症性ショックにおける抗菌薬治療で、PCT 値を指標に抗菌薬の中止を行わないことを弱く推奨する（2B）。」（同意率78.9%）としておりました。

しかし、本ガイドライン発行後に新たにRCT1件*を追加してメタアナリシスを行ったところ、28日死亡率が有意に改善し、抗菌薬投与日数も有意に短縮するという結果となりました。

この結果を本邦の臨床現場に適用できるかも含めて委員会内で議論し投票を行った結果、「推奨：敗血症において、PCT を利用した抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨する（2B）。」（同意率78.9%）に変更いたします。

- 2017年2月
FDAがPCTを血流感染の指標に加え**抗菌薬の中止基準としての指標**としても認可した
- 2017年9月
「日本版敗血症診療ガイドライン2016」訂正の通知
「日本版敗血症診療ガイドライン2016」訂正について

2017/09/08

推奨：敗血症，敗血症性ショックにおける抗菌薬治療で，PCT 値を指標に抗菌薬の中止を**行わない**ことを弱く推奨する



推奨：敗血症において，PCT を利用した抗菌薬の中止を**行うこと**を弱く推奨する

菌薬の中止を行うことを弱く推奨する（2B）。」（同意率78.9%）に変更いたします。

(参考) 日本版敗血症診療ガイドラインに組み入れられた9個のRCT

	Country	Setting, type of trial	Clinical diagnosis
Shehabi et al (2014)	Australia	ICU, multicentre	Suspected sepsis, undifferentiated infections
Oliveira et al (2013)	Brazil	ICU, two-centre	Severe sepsis or septic shock
Deliverato et al (2013)	Brazil	ICU, single centre	Septic patients with proven bacterial infection
Annane D et al (2013)	France	ICU, multicentre	Severe sepsis or septic shock but doubtful bacterial infection
Bouadma et al (2010)	France	ICU, multicentre	Suspected bacterial infections during ICU stay without prior antibiotic(<24h)
Schroeder et al (2009)	Germany	Surgical ICU, single centre	Severe sepsis after abdominal surgery
Nobre et al (2008)	Switzerland	ICU, single centre	Suspected severe sepsis or septic shock
Svoboda P et al (2007)	Czech	ICU, single centre	Severe sepsis after major abdominal surgery
de Jong et al (2016)	Netherlands	ICU, multicentre	Critically ill patients with presumed infection

訂正時に追加となった論文(前掲論文)

(参考:最新のメタアナリシス)

2017年12月に出版された敗血症を標本としたstudy

Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Irena Iankova, PhD¹; Philippe Thompson-Leduc, MSc²; Noam Y. Kirson, PhD²; Bernie Rice, BS³;
Juliane Hey, PharmD¹; Alexander Krause, PhD¹; Sophie A. Schonfeld, BA²; Christopher R. DeBrase, BS²;
Samuel Bozzette, MD⁴; Philipp Schuetz, MD⁵

Crit Care Med. 2017 Dec 21 PMID: 29271844

- 前向き, 多施設, 計8つの無作為比較対照試験のメタアナリシス
- FDAへの承認申請(regulatory submission)の一部として施行された
- 診療形態(clinical setting): ICU
- 標本: 敗血症(sepsis)が疑われるor確証された患者群
- PCT群では, 死亡率に負の影響を与えることなく,
抗菌薬投与期間を, 有意に減らせる.
(risk ratio = 0.90 [95%CI 0.79 – 1.03], p = 0.114)
ICU滞在日数において, 有意な差はなかった.
(11.09 日 vs 11.91 日 [95%CI -2.52– 0.84], p = 0.329)

(参考) 組み入れられた8個のRCT

First Author	Time to Endpoint	PCT Cohort	Control Cohort	PCT Algorithm for AB Cessation (ng/mL)	Adherence (%)	Mean AB Duration (d)	Mean ICU Length of Stay (d)	Mortality
Anname et al (24)	Time until ICU discharge	31	31	< 0.5	63	4.7 (PCT), 4.0 (control)	24.0 (PCT), 31.0 (control)	23% (PCT), 32% (control)
Bouadma et al (25)	28 d	307	314	< 0.5; > 80% change from peak	47	10.3 (PCT), 13.3 (control)	15.9 (PCT), 14.4 (control)	21% (PCT), 20% (control)
de Jong et al (26)	28 d	761	785	≤ 0.5; ≥ 80% change from peak	93	5.7 (PCT), 7.3 (control)	10.2 (PCT), 10.0 (control)	20% (PCT), 25% (control)
Deliberato et al (27)	Time until ICU discharge	42	39	< 0.5; > 90% change from peak	NR	15.5 (PCT), 17.3 (control)	16.3 (PCT), 8.8 (control)	2% (PCT), 10% (control)
Hochreiter et al (28)	Time until ICU discharge	57	53	< 1.0; ≥ 65–75% change from initial level and current level > 1.0	NR	5.9 (PCT), 7.9 (control)	15.5 (PCT), 17.7 (control)	26% (PCT), 26% (control)
Layios et al (29)	Time until ICU discharge	258	251	< 0.5	NR	NA	9.0 (PCT), 9.7 (control)	22% (PCT), 21% (control)
Najafi et al (30)	Length of hospital stay	30	30	≤ 0.5	NR	NA	7.5 (PCT), 10.5 (control)	17% (PCT), 13% (control)
Nobre et al (31)	28 d	39	40	< 0.25 if initial level ≥ 1.0; < 0.1 if initial level < 1.0; > 90% change if initial PCT ≥ 1.0	81	12.3 (PCT), 13.5 (control)	7.5 (PCT), 26.5 (control)	21% (PCT), 20% (control)
Schroeder et al (32)	Length of hospital stay	14	13	≤ 1.0; ≥ 65–75% change from initial level	NR	6.6 (PCT), 8.3 (control)	16.4 (PCT), 16.7 (control)	21% (PCT), 23% (control)
Shehabi et al (33)	28 d	196	198	< 0.1; < 0.1–0.25 if infection unlikely; > 90% change from baseline level	NR	11.7 (PCT), 13.0 (control)	6.2 (PCT), 6.7 (control)	11% (PCT), 8% (control)

AB = antibiotic, NA = not applicable, NR = not reported, PCT = procalcitonin.

本日の論文

Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis



Philipp Schuetz, Yannick Wirz*, Ramon Sager*, Mirjam Christ-Crain, Daiana Stolz, Michael Tamm, Lila Bouadma, Charles E Luyt, Michel Wolff, Jean Chastre, Florence Tubach, Kristina B Kristoffersen, Olaf Burkhardt, Tobias Welte, Stefan Schroeder, Vandack Nobre, Long Wei, Heiner C Bucher, Djillali Annane, Konrad Reinhart, Ann R Falsey, Angela Branche, Pierre Damas, Maarten Nijsten, Dylan W de Lange, Rodrigo O Deliberato, Carolina F Oliveira, Vera Maravić-Stojković, Alessia Verduri, Bianca Beghé, Bin Cao, Yahya Shehabi, Jens-Ulrik S Jensen, Caspar Corti, Jos A H van Oers, Albertus Beishuizen, Armand RJ Girbes, Evelien de Jong, Matthias Briel*, Beat Mueller*

Lancet infect Dis 2017 October 13 PMID: 29037960

急性呼吸器感染症において
PCTガイドでの抗菌薬治療が死亡率に与える影響

本論文のPICO

PICO	
P	急性呼吸器感染症の成人患者
I	PCTガイドでの抗菌薬治療
C	標準的な治療
O	30日間の死亡率 30日間の治療失敗率

A patient level meta-analysis: 論文毎に発表された結果だけではなく、論文に用いられたすべての個人データに基づいたメタアナリシス

背景

- 本論文の著書らが発表した2012年のメタアナリスシス*の update

*Cochrane Database Syst Rev2012;9:CD007498

- 今回は、多施設、26の無作為比較対照試験をメタアナリスする
- 急性呼吸器感染症における、PCTガイドでの抗菌薬治療の安全性(≡死亡率)を検証する

研究デザイン

- 文献データベース
Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase,
- 検索語
“Calcitonin”, Procalcitonin”, “Antibiotics”, “penicillin”,など
注)検索語に“急性呼吸器感染症”は含まれない
- 言語や出版社は問わない
- **2017年2月10日**までのデーター
- 個々の論文に必要な情報は, その著者に直接連絡した
- 2人の査読者が対象となった研究の質を各々評価した
- GRADE systemでバイアス(選択バイアス, 施行バイアスetc)を評価

研究デザイン

- 標本について

標本 = 急性呼吸器感染症と臨床的に診断された成人患者群

“急性呼吸器感染症”に含まれる疾患

- 上気道炎

- 下気道炎

(CAP, HAP, VAP, COPD急性増悪, 気管支炎)

- 以下は除外された研究

- ✓小児を対象とした研究

- ✓PCT不使用の研究

Data analysis

Data analysis

- **Primary endpoints**

- ✓ 30日間の死亡率

- ✓ 30日間の治療失敗率

- (フォロー期間が30日未満の場合 →

- 退院時での評価などとアクセスできる情報に基づいて評価)

Data analysis (primary endpoints)

- 治療失敗の定義

- ✓ Primary care

“死亡“, “入院“, or “合併症の発症 or 30日以内のf/u時に症状が再発, 増悪, あるいは持続“

- ✓ ER, 一般病棟

“死亡“, “ICU入室“, “退院後の再入院“, “合併症の発症” or “30日以内のf/u時に症状が再発/増悪“

- ✓ ICU

“30日以内の死亡“ or “感染の再発/増悪“

c.f., 症状再発あるいは増悪の定義 =
抗菌薬の再開, 抗菌薬の増量, or 抗菌薬の服薬回数の増加

Data analysis

- **Secondary endpoints**

- ✓ 抗菌薬使用の有無
- ✓ 抗菌薬の投与期間（日単位での評価）
- ✓ 各群における抗菌薬の暴露*
- * 抗菌薬投与日数の総和/ 患者数

- **その他の評価項目**

- ✓ 入院期間
- ✓ ICU入室率
- ✓ ICU滞在期間
- ✓ 14日間におけるADL低下率

Individual patient data analysis

Aggregate data analysisについて

- Individual patient data (IPD) analysis (本論文の手法)
メタアナリシスの1つのゴールドスタンダード
対象となる試験における個人ごとの生データを統合して、
治療効果の推定などを行う
精確な情報にもとづいて推定できる
- Aggregate data (AD) analysis
出版された論文で報告されたオッズ比やハザード比などの
要約指標 (Aggregate Data; AD) を、適切な統計手法
によって統合し、平均的な治療効果の推定を行う

Data analysis

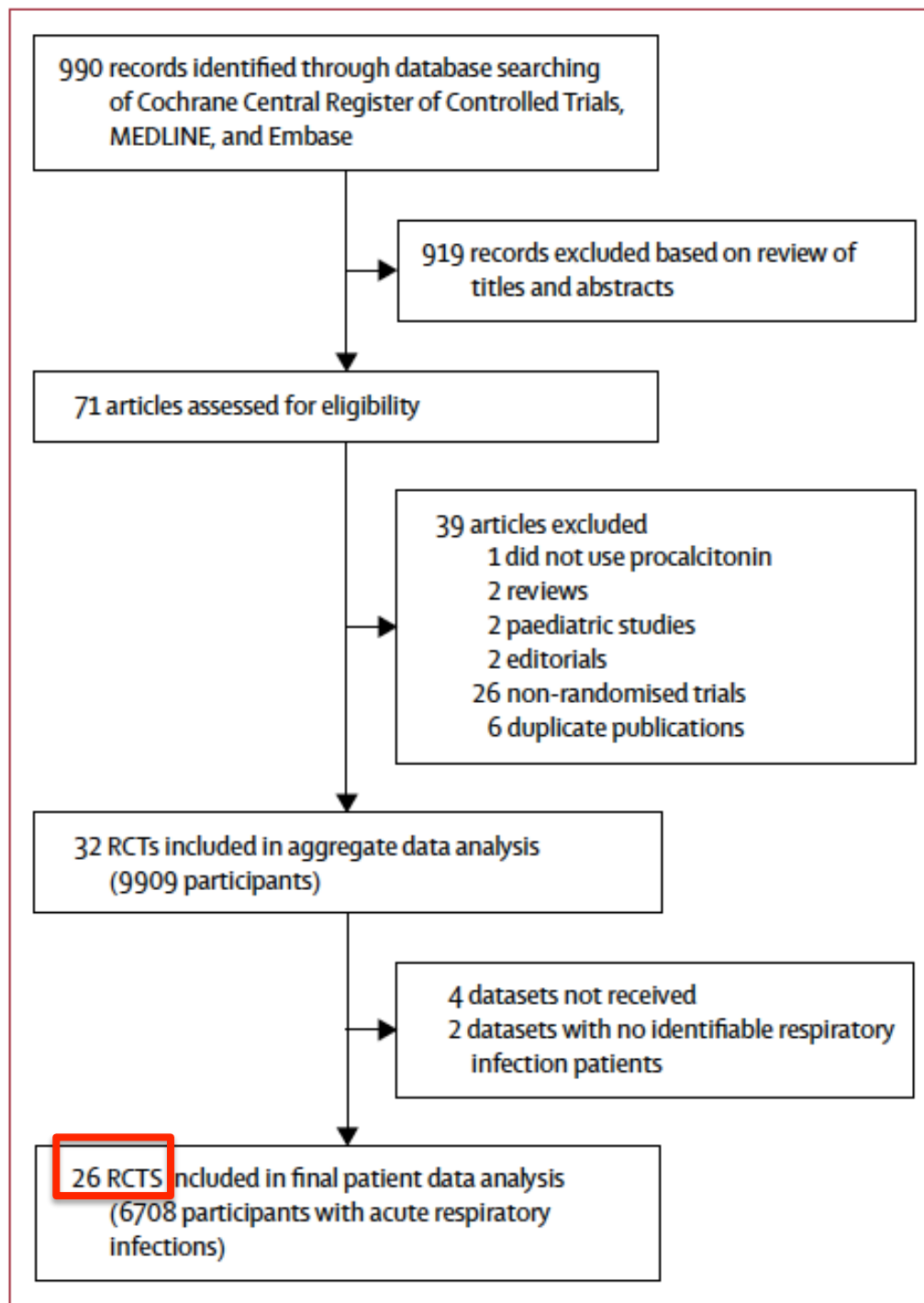
- Individual patient data analysis
- intention to treat (ITT)で解析
- 研究間の異質性(heterogeneity)や不一致(inconsistency)について
→ I^2 検定と Cochran's Q testにより検定された
- すべての解析は, Stata(version 9.2), Review Manager (version 3.5)で検証された

研究資金など

- 資金 : National Institute for Health Research
- 共著者は, すべてのデータへのアクセス権を有していた
- 共著者は, 出版に際し意思決定の責任有していた

Results

Figure 1



26 のRCTが
抽出された

Table 1 (改編)

国 研究背景

対象疾患

PCTのcutoff値など*

	Country	Setting, type of trial	Clinical diagnosis	Type of procalcitonin algorithm and procalcitonin cutoffs used
Bloos et al (2016) ¹³	Germany	ICU, multicentre	Severe sepsis or septic shock	Discontinuation at day 4, 7, and 10; recommendation against antibiotic: <1.0 µg/L or >50% drop to previous value
Bouadma et al (2010) ¹⁴	France	ICU, multicentre	Suspected bacterial infections during ICU stay without prior antibiotic (<24 h)	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.5 µg/L (<0.25 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.5 µg/L (>1.0 µg/L)
Branche et al (2015) ¹⁵	USA	ED, medical ward, single centre	Lower acute respiratory infection	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L (>0.5 µg/L)
Briel et al (2008) ¹⁶	Switzerland	Primary care, multicentre	Upper and lower acute respiratory infection	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L (>0.5 µg/L)
Burkhardt et al (2010) ¹⁷	Germany	Primary care, multicentre	Upper and lower acute respiratory infection	Initiation; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L; recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L
Christ-Crain et al (2004) ¹⁸	Switzerland	ED, single centre	Lower acute respiratory infection with x-ray confirmation	Initiation; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L (>0.5 µg/L)
Christ-Crain et al (2006) ¹⁹	Switzerland	ED, medical ward, single centre	Community-acquired pneumonia with x-ray confirmation	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L (>0.5 µg/L)
Corti et al (2016) ²⁰	Denmark	ED, single centre	Acute exacerbation of COPD	Initiation and duration; recommendation against antibiotic <0.25 µg/L (0.15 µg/L)/80% decrease, recommendation for antibiotic >0.25 µg/L
de Jong et al (2016) ⁹	Netherlands	ICU, multicentre	Critically ill patients with presumed infection	Duration; recommendation against antibiotic: <0.5 µg/L or >80% drop
Deliberato et al (2013) ²¹	Brazil	ICU, single centre	Septic patients with proven bacterial infection	Duration; recommendation against antibiotic: <0.5 µg/L or >90% drop
Hochreiter et al (2009) ²²	Germany	Surgical ICU, single centre	Suspected bacterial infections and >1 systemic inflammatory response syndrome criteria	Duration; recommendation against antibiotic: <1 µg/L or >65% drop over 3 days
Kristoffersen et al (2009) ²³	Denmark	ED, medical ward, multicentre	Lower acute respiratory infection without x-ray confirmation	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L; recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L (>0.5 µg/L)
Layios et al (2012) ²⁴	Belgium	ICU, single centre	Suspected infection	Initiation; recommendation against antibiotic: <0.5 µg/L (<0.25 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.5 µg/L (>1.0 µg/L)

*括弧内の数値：同様の推奨となった群のcutoff値

Table 1 (改編)

	国	研究背景	対象疾患	PCTのcutoff値など*
Long et al (2009) ²⁶	China	ED, outpatients, single centre	Community-acquired pneumonia with x-ray confirmation	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L; recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L
Long et al (2011) ²⁵	China	ED, outpatients, single centre	Community-acquired pneumonia with x-ray confirmation	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L; recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L
Long et al (2014) ²⁷	China	ED, single centre	Severe acute exacerbation of asthma	Initiation; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L
Maravić-Stojković et al (2011) ²⁸	Serbia	ICU surgical, single centre	Infection after open heart surgery	Initiation; recommendation for antibiotic: >0.5 µg/L
Nobre et al (2008) ²⁹	Switzerland	ICU, single centre	Suspected severe sepsis or septic shock	Duration; recommendation against antibiotic: <0.5 µg/L (<0.25 µg/L) or >90% drop; recommendation for antibiotic: >0.5 µg/L (>1.0 µg/L)
Oliveira et al (2013) ³⁰	Brazil	ICU, two-centre	Severe sepsis or septic shock	Discontinuation; initial <1.0 µg/L; recommendation against antibiotic: 0.1 µg/L at day 4; initial >1.0 µg/L; recommendation against: >90% drop
Schroeder et al (2009) ³¹	Germany	Surgical ICU, single centre	Severe sepsis after abdominal surgery	Duration; recommendation against antibiotic: <1 µg/L or >65% drop over 3 days
Schuetz et al (2009) ³²	Switzerland	ED, medical ward, multicentre	Lower acute respiratory infection with x-ray confirmation	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L (>0.5 µg/L)
Shehabi et al (2014) ³³	Australia	ICU, multicentre	Suspected sepsis, undifferentiated infections	Duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L) or >90% drop
Stolz et al (2007) ³⁴	Switzerland	ED, medical ward, single centre	Exacerbated COPD	Initiation and duration; recommendation against antibiotic: <0.25 µg/L (<0.1 µg/L); recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L (>0.5 µg/L)
Stolz et al (2009) ³⁵	Switzerland, USA	ICU, multicentre	Ventilator-associated pneumonia when intubated for >48 h	Duration; recommendation against antibiotic: <0.5 µg/L (<0.25 µg/L) or >80% drop; recommendation for antibiotic: >0.5 µg/L (>1.0 µg/L)
Verduri et al (2015) ³⁶	Italy	ED, medical ward, multicentre	Acute exacerbation of COPD	Initiation; recommendation against antibiotic: <0.1 µg/L; recommendation for antibiotic: >0.25 µg/L
Wang et al (2016) ³⁷	China	ICU, single centre	Acute exacerbation of COPD	All patients had initial procalcitonin <0.1 µg/L; antibiotic-group treated with antibiotic for at least 3 days, control group no antibiotic in the first 10 days

*括弧内の数値：同様の推奨となった群のcutoff値

Table 1のまとめ (appendixも含めて)

- 12ヶ国からのデータ (2ヶ国に渡るtrial 含む)
オーストラリア, ベルギー, ブラジル(2), 中国(4), デンマーク(2), フランス, ドイツ(4), イタリア, オランダ, セルビア, スイス(7), 米国(2)
- Trialsの内訳:
ICU 13 (n=3253), ERと内科病棟 11 (n=2447), Primary care 2 (n=1008)
- アルゴリズムへの遵守率: 44-100 % (appendix p3)
- Trialsの質: 中～高 (appendix p6)
- 介入に関しては, ほとんどのtrialsで盲検化
- 結果の評価については, 半分のtrialsで盲検化
- 出版バイアス: 明らかなバイアスなし(appendix p7)

Table 2 患者の基礎的情報

年齢, 性別

診療形態
(clinical setting)

初療時診断

	Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)
Age, years	61.2 (18.4)	60.7 (18.8)
Sex		
Men	1910 (57%)	1898 (57%)
Women	1462 (43%)	1438 (43%)
Clinical setting		
Primary care	501 (15%)	507 (15%)
Emergency department	1638 (49%)	1615 (48%)
ICU	1233 (37%)	1214 (36%)
Primary diagnosis		
Total upper acute respiratory infection	280 (8%)	292 (9%)
Common cold	156 (5%)	149 (4%)
Rhino-sinusitis, otitis	67 (2%)	73 (2%)
Pharyngitis, tonsillitis	46 (1%)	61 (2%)
Total lower acute respiratory infection	3092 (92%)	3044 (91%)
Community-acquired pneumonia	1468 (44%)	1442 (43%)
Hospital-acquired pneumonia	262 (8%)	243 (7%)
Ventilator-associated pneumonia	186 (6%)	194 (6%)
Acute bronchitis	287 (9%)	257 (8%)
Exacerbation of COPD	631 (19%)	621 (19%)
Exacerbation of asthma	127 (4%)	143 (4%)
Other lower acute respiratory infection	131 (4%)	144 (4%)
Procalcitonin dose on enrolment		
Data available	2590 (77%)	3171 (95%)
<0.1 µg/L	921 (36%)	981 (31%)
0.1-0.25 µg/L	521 (20%)	608 (19%)
>0.25-0.5 µg/L	308 (12%)	383 (12%)
>0.5-2.0 µg/L	358 (14%)	520 (16%)
>2.0 µg/L	482 (19%)	679 (21%)

Data are mean (SD) or n (%). ICU=intensive care unit. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2: Baseline characteristics of included patients

- 平均年齢60 歳前後
- 男性57 %
- 患者数:EDとICU で約84 %
- 初療時診断の内訳:
上気道感染症(約10 %)
下気道感染症(約90 %)
- 下気道炎感染症の内訳:
市中肺炎 (約40 %)
COPD急性増悪(約20 %)
HAP (約8 %)
VAP (約6%)

Table 2 患者の基礎的情報

	Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)
Age, years	61.2 (18.4)	60.7 (18.8)
Sex		
Men	1910 (57%)	1898 (57%)
Women	1462 (43%)	1438 (43%)
Clinical setting		
Primary care	501 (15%)	507 (15%)
Emergency department	1638 (49%)	1615 (48%)
ICU	1233 (37%)	1214 (36%)
Primary diagnosis		
Total upper acute respiratory infection	280 (8%)	292 (9%)
Common cold	156 (5%)	149 (4%)
Rhino-sinusitis, otitis	67 (2%)	73 (2%)
Pharyngitis, tonsillitis	46 (1%)	61 (2%)
Total lower acute respiratory infection	3092 (92%)	3044 (91%)
Community-acquired pneumonia	1468 (44%)	1442 (43%)
Hospital-acquired pneumonia	262 (8%)	243 (7%)
Ventilator-associated pneumonia	186 (6%)	194 (6%)
Acute bronchitis	287 (9%)	257 (8%)
Exacerbation of COPD	631 (19%)	621 (19%)
Exacerbation of asthma	127 (4%)	143 (4%)
Other lower acute respiratory infection	131 (4%)	144 (4%)
Procalcitonin dose on enrolment		
Data available	2590 (77%)	3171 (95%)
<0.1 µg/L	921 (36%)	981 (31%)
0.1-0.25 µg/L	521 (20%)	608 (19%)
>0.25-0.5 µg/L	308 (12%)	383 (12%)
>0.5-2.0 µg/L	358 (14%)	520 (16%)
>2.0 µg/L	482 (19%)	679 (21%)

Data are mean (SD) or n (%). ICU=intensive care unit. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2: Baseline characteristics of included patients

登録時の
PCT値

- 登録時のPCT値
PCT群: 95 %で測定
コントロール群: 77 %で測定

<0.1 µg/L が最多 (30 %超)

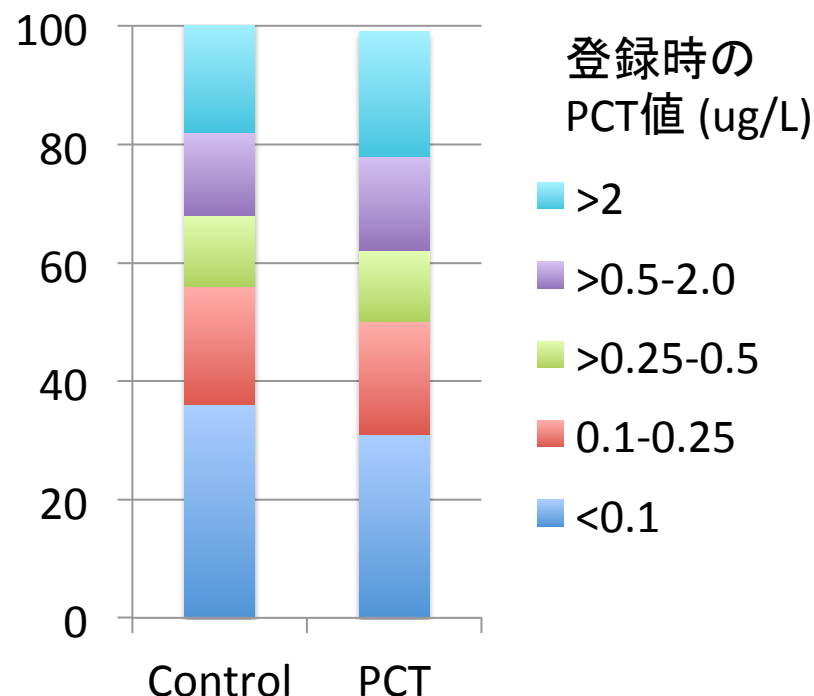


Table 3 (抜粋):
Individual patient data analysis による endpoints の結果

	コントロール群	PCTガイド下治療群 (PCT群)		
	Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)	Adjusted OR (95% CI)*, p value	p _{interaction}
Overall				
30-day mortality	336 (10%)	286 (9%)	0.83 (0.7 to 0.99), p=0.037	..
Treatment failure	841 (25%)	768 (23%)	0.90 (0.80 to 1.01), p=0.068	..
Length of ICU stay, days	13.3 (16.0)	13.7 (17.2)	0.39 (-0.81 to 1.58), p=0.524	..
Length of hospital stay, days	13.7 (20.6)	13.4 (18.4)	-0.19 (-0.96 to 0.58), p=0.626	..
Antibiotic-related side-effects	336/1521 (22%)	247/1513 (16%)	0.68 (0.57 to 0.82), p<0.0001	..

- 死亡率: PCT群で, 有意に低かった (コントロール群 vs PCT群 = 10 % vs 9 %)
- 治療失敗率: 有意差なし
- ICU滞在期間や入院日数: 有意差なし
- 抗生剤による副作用 (6 trialsのみで評価された): PCT群で, 有意に低い

Table 3 (抜粋): 診療形態ごとの結果

		Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)	Adjusted OR (95% CI)*, p value	p _{interaction}
Setting-specific outcomes					
Primary care	Primary care	501	507	..	..
30-day mortality		1 (<1%)	0 (0)	..	..
Treatment failure		164 (33%)	159 (31%)	0.96 (0.73 to 1.25), p=0.751	0.715
Days with restricted activities		8.9 (4.2)	8.9 (4.1)	0.07 (-0.44 to 0.59), p=0.777	..
Antibiotic-related side-effects		128/498 (26%)	102/506 (20%)	0.65 (0.46 to 0.91), p=0.012	0.596
Emergency department	救急外来	1638	1615	..	..
30-day mortality		62 (4%)	57 (4%)	0.91 (0.63 to 1.33), p=0.635	0.546
Treatment failure		292 (18%)	259 (16%)	0.87 (0.72 to 1.05), p=0.141	0.807
Length of hospital stay, days		8.2 (10.5)	8.1 (7.5)	-0.14 (-0.73 to 0.44), p=0.631	0.684
Antibiotic-related side-effects		208/1023 (20%)	145/1007 (14%)	0.66 (0.52 to 0.83), p=0.001	0.596
Intensive care unit	ICU	1233	1214	..	..
30-day mortality		273 (22%)	229 (19%)	0.84 (0.69 to 1.02), p=0.081	0.619
Length of ICU stay, days		14.8 (16.2)	15.3 (17.5)	0.56 (-0.82 to 1.93), p=0.427	0.849
Length of hospital stay, days		26.3 (26.9)	25.8 (23.9)	-0.33 (-2.28 to 1.62), p=0.739	0.641

- Primary careでの死亡率は評価できなかった(死亡者が1名であったため)
- 30日間のmortality: 有意差がないという結果であるがsubgroup effectによる

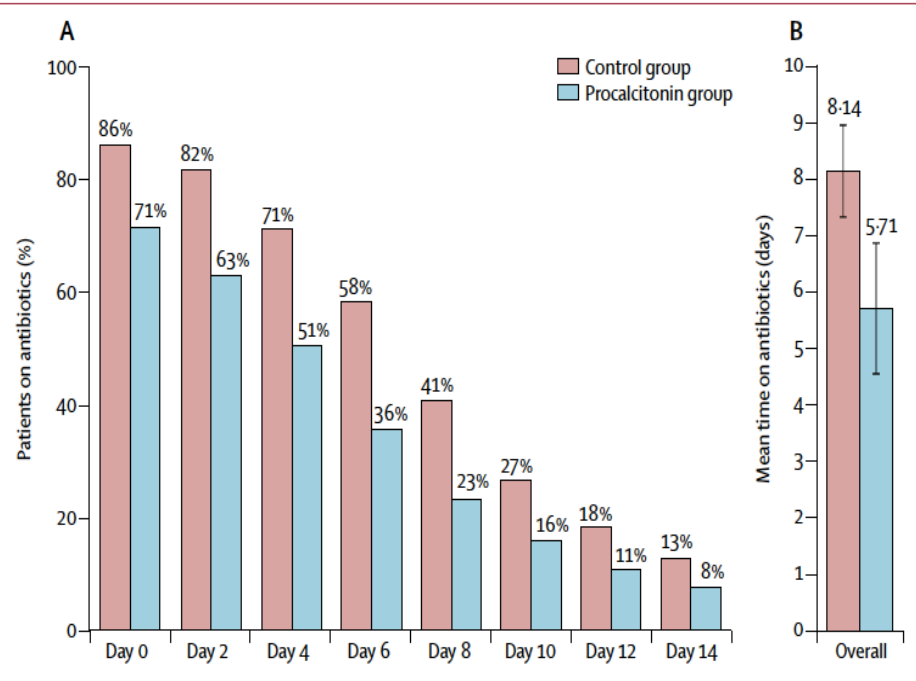
Table 3(抜粋) 疾患ごとの結果

Disease-specific outcomes

Community-acquired pneumonia	CAP	1468	1442	..	..
30-day mortality		206 (14%)	175 (12%)	0.82 (0.66 to 1.03), p=0.083	0.958
Treatment failure		385 (26%)	317 (22%)	0.78 (0.66 to 0.93), p=0.005	0.052
Length of ICU stay, days		10.5 (10.3)	11.9 (13.3)	1.45 (0.15 to 2.75), p=0.029	0.119
Length of hospital stay, days		13.3 (15.7)	13.9 (16.1)	0.74 (-0.25 to 1.73), p=0.143	0.094
Antibiotic-related side-effects		186/671 (28%)	127/666 (19%)	0.62 (0.48 to 0.8), p<0.0001	0.227
Exacerbation of COPD	COPD急性増悪	631	621	..	..
30-day mortality		24 (4%)	19 (3%)	0.80 (0.43 to 1.48), p=0.472	0.847
Treatment failure		110 (17%)	104 (17%)	0.94 (0.7 to 1.27), p=0.704	0.676
Length of hospital stay, days		9.3 (13.9)	8.4 (7.2)	-0.6 (-1.84 to 0.64), p=0.342	0.658
Antibiotic-related side-effects		30/274 (11%)	29/275 (11%)	0.93 (0.53 to 1.63), p=0.805	0.198
Acute bronchitis	急性気管支炎	287	257	..	..
30-day mortality		0 (0)	2 (1%)	..	..
Treatment failure		55 (19%)	52 (20%)	1.11 (0.72 to 1.7), p=0.643	0.4
Length of hospital stay, days		2.6 (5.7)	2.2 (4.7)	-0.21 (-0.9 to 0.48), p=0.556	0.97
Antibiotic-related side-effects		54/250 (22%)	39/226 (17%)	0.77 (0.49 to 1.22), p=0.263	0.657
Ventilator-associated pneumonia	VAP	186	194	..	..
30-day mortality		29 (16%)	23 (12%)	0.75 (0.41 to 1.39), p=0.366	0.644
Treatment failure		51 (27%)	44 (23%)	0.78 (0.48 to 1.28), p=0.332	0.522
Length of ICU stay, days		23.5 (20.5)	21.8 (19.1)	-1.74 (-5.64 to 2.17), p=0.383	0.441
Length of hospital stay, days		33.8 (27.6)	32.0 (23.1)	-2.14 (-7.04 to 2.75), p=0.391	0.448

- 治療失敗率：ほとんどの疾患では有意差なし(CAP除く)

Figure3, Table4, 抗菌薬使用者の割合や使用期間の比較



■ コントロール群
■ PCT群

- 抗菌薬使用者：
PCT群で有意に少ない
(86 % vs 70 %)
- 使用期間：PCT群で有意に短縮
(9.4 days vs 8.0 days)
- 暴露*：PCT群で有意に短縮
(8.1 days vs 5.7 days)

Figure 3 (A)抗菌薬使用者の割合 (B)使用期間の中央値

Table 4 (抜粋)	Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)	Adjusted OR or difference (95% CI), p value*	p _{interaction}
Overall				
Initiation of antibiotics	2894 (86%)	2351 (70%)	<u>0.27 (0.24 to 0.32), p<0.0001</u>	..
Duration of antibiotics, days†	9.4 (6.2)	8.0 (6.5)	<u>-1.83 (-2.15 to -1.5), p<0.0001</u>	..
Total exposure of antibiotics, days‡	8.1 (6.6)	5.7 (6.6)	<u>-2.43 (-2.71 to -2.15), p<0.0001</u>	..

c.f., 暴露* = 抗菌薬投与日数の総和/ 患者数

Table 4 (抜粋): 診療形態 (clinical setting) ごとの抗菌薬治療期間など

		Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)	Adjusted OR or difference (95% CI), p value*	p _{interaction}
Setting-specific outcomes					
Primary care	Primary care	501	507	..	..
Initiation of antibiotics		316 (63%)	116 (23%)	0.13 (0.09 to 0.18), p<0.0001	<0.0001
Duration of antibiotics, days†		7.3 (2.5)	7.0 (2.8)	-0.52 (-1.07 to 0.04), p=0.068	0.064
Total exposure of antibiotics, days‡		4.6 (4.1)	1.6 (3.2)	-3.02 (-3.45 to -2.58), p<0.0001	0.101
Emergency department	救急外来	1638	1615	..	..
Initiation of antibiotics		1354 (83%)	1119 (69%)	0.49 (0.41 to 0.58), p<0.0001	<0.0001
Duration of antibiotics, days†		9.8 (5.4)	7.3 (5.1)	-2.45 (-2.86 to -2.05), p<0.0001	<0.0001
Total exposure of antibiotics, days‡		8.2 (6.2)	5.2 (5.4)	-3.02 (-3.41 to -2.62), p<0.0001	<0.0001
Intensive care unit		1233	1214	..	..
Initiation of antibiotics	ICU	1224 (99%)	1116 (92%)	0.02 (0.01 to 0.05), p<0.0001	<0.0001
Duration of antibiotics, days†		9.5 (7.4)	8.8 (7.8)	-1.23 (-1.82 to -0.65), p<0.0001	<0.0001
Total exposure of antibiotics, days‡		9.5 (7.4)	8.1 (7.9)	-1.44 (-1.99 to -0.88), p<0.0001	<0.0001

- Primary care以外での診療形態では, 有意に短縮された

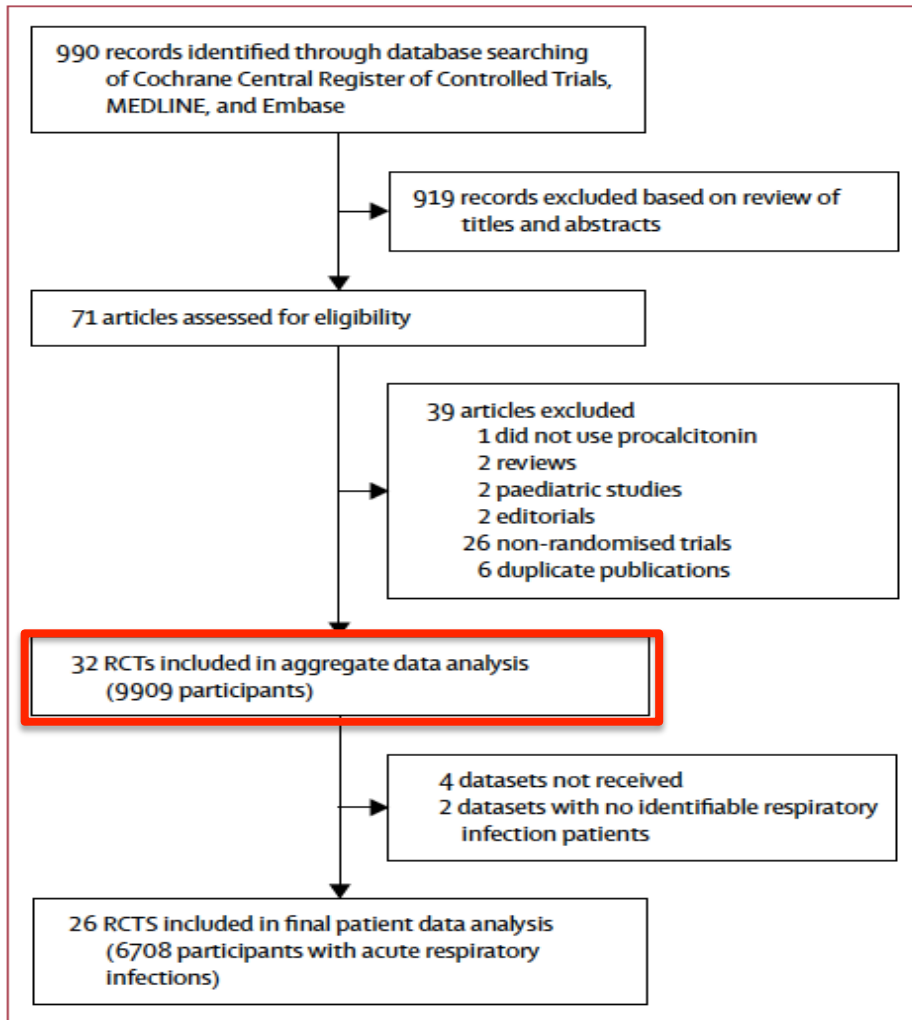
Table 4 (抜粋): 疾患ごとの抗菌薬使用者の割合, 治療期間など

Disease-specific outcomes

Community-acquired pneumonia	CAP	1468	1442	..	..
Initiation of antibiotics		1455 (99%)	1340 (93%)	0.08 (0.04 to 0.15), p<0.0001	<0.0001
Duration of antibiotics, days†		10.5 (6.2)	8.0 (5.7)	-2.45 (-2.87 to -2.02), p<0.0001	<0.0001
Total exposure of antibiotics, days‡		10.4 (6.2)	7.5 (5.9)	-2.94 (-3.38 to -2.5), p<0.0001	0.004
Exacerbation of COPD	COPD急性増悪	631	621	..	..
Initiation of antibiotics		453 (72%)	266 (43%)	0.29 (0.23 to 0.36), p<0.0001	0.017
Duration of antibiotics, days†		7.4 (5.3)	7.2 (6.7)	-1.15 (-2 to -0.31), p=0.007	0.003
Total exposure of antibiotics, days‡		5.3 (5.6)	3.1 (5.6)	-2.22 (-2.83 to -1.6), p<0.0001	0.506
Acute bronchitis	急性気管支炎	287	257	..	..
Initiation of antibiotics		189 (66%)	68 (26%)	0.18 (0.12 to 0.26), p<0.0001	<0.0001
Duration of antibiotics, days†		7.1 (3.0)	6.4 (3.5)	-0.35 (-1.15 to 0.45), p=0.393	0.359
Total exposure of antibiotics, days‡		4.7 (4.2)	1.7 (3.3)	-2.95 (-3.59 to -2.31), p<0.0001	0.33
Ventilator-associated pneumonia	VAP	186	194	..	..
Initiation of antibiotics		186 (100%)	193 (100%)	..	..
Duration of antibiotics, days†		13.1 (7.9)	10.8 (8.7)	-2.22 (-3.8 to -0.65), p=0.006	0.253
Total exposure of antibiotics, days‡		13.1 (7.9)	10.8 (8.7)	-2.45 (-4.09 to -0.82), p=0.003	0.786

- いずれの疾患においても, 抗菌薬使用減少であった

Figure1 (再掲)

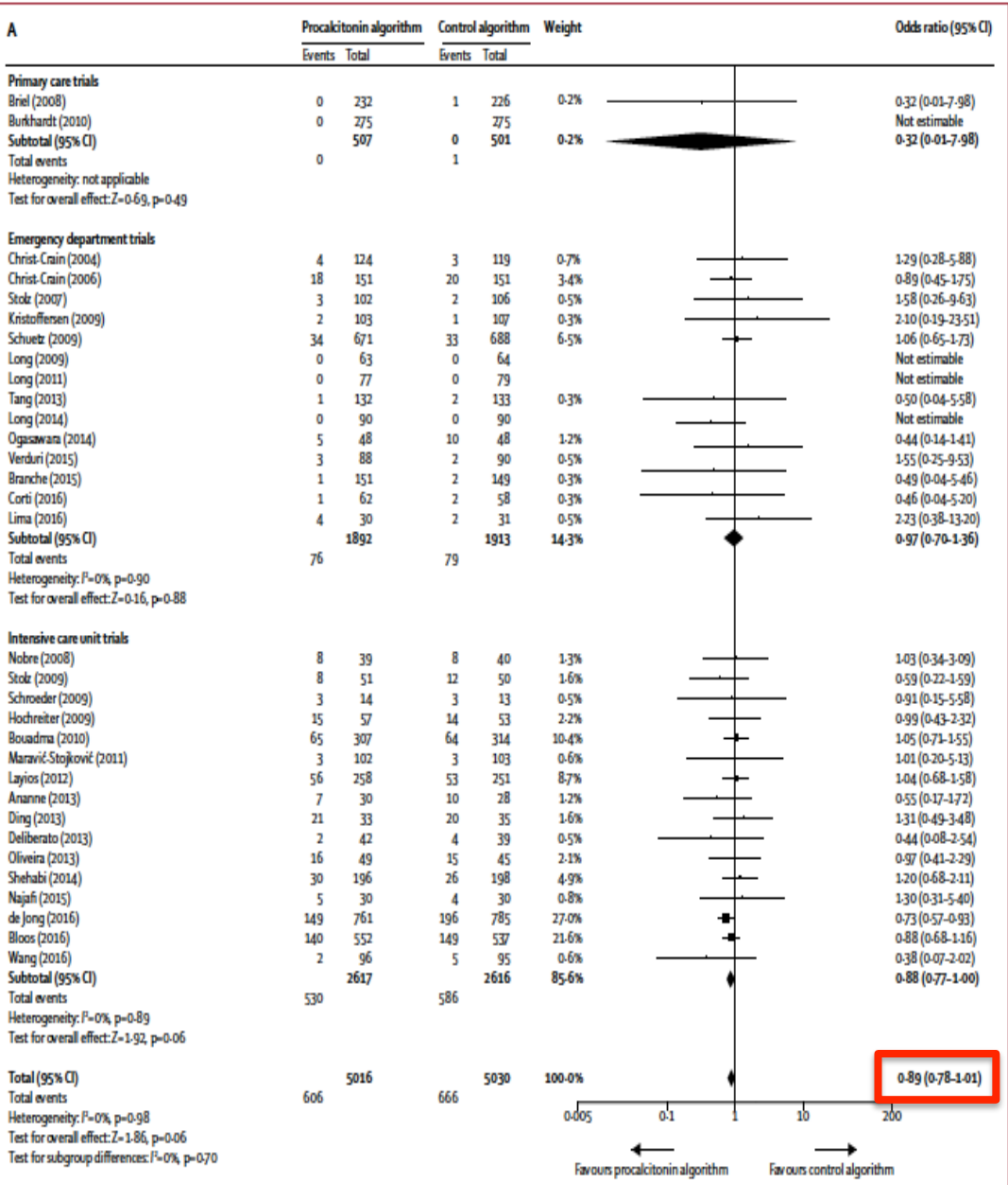


Aggregate data analysisに
計32のRCTが組み入れられた

追加(26→32)された研究の内訳
・詳細なデータがもらえなかった
研究4つ

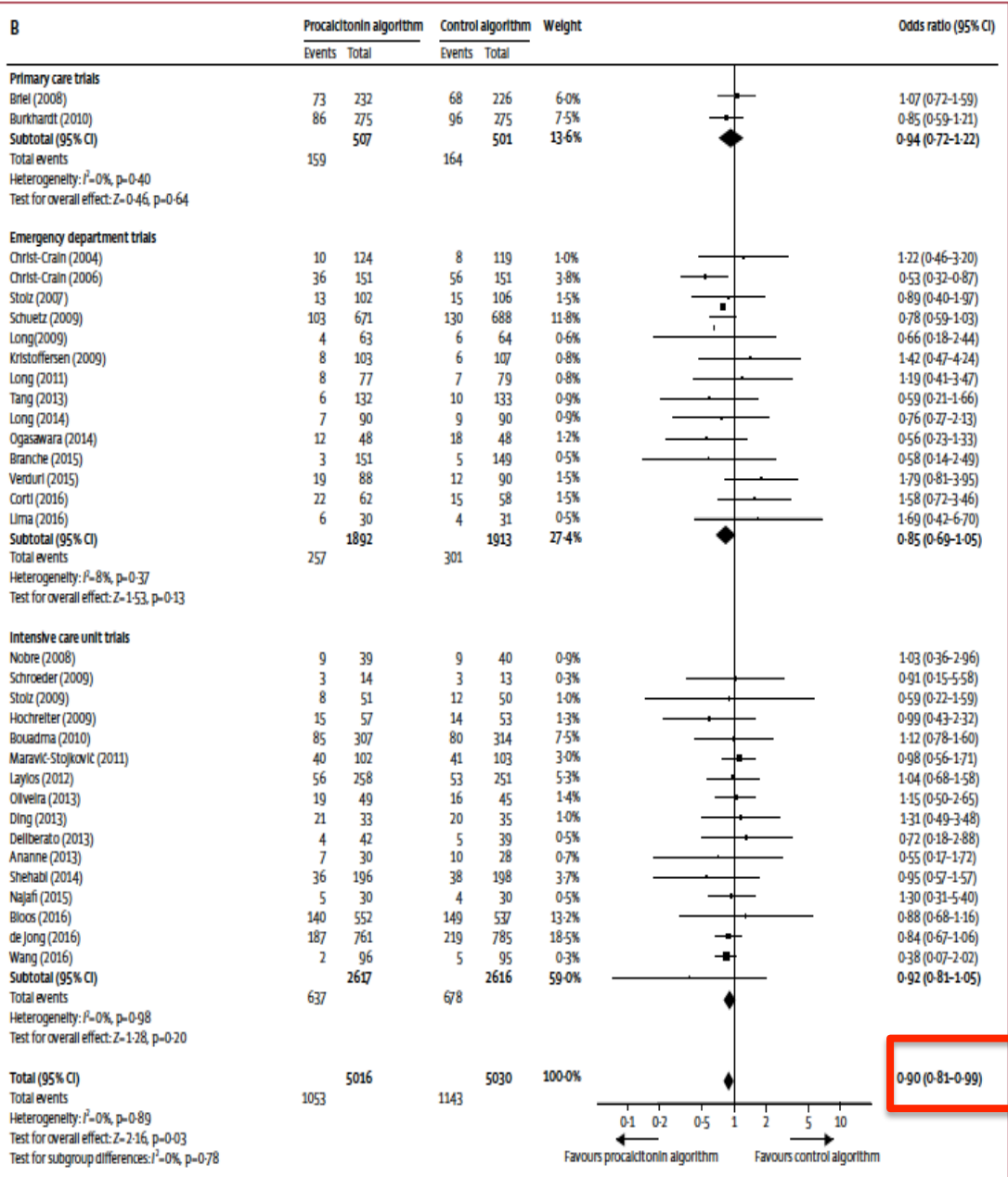
・標本が急性呼吸器感染症を
対象としていない研究2つ

Figure 2-A 要約指標を用いた(aggregate data)解析による死亡率



- PCT群での死亡率
OR 0.89 [95% CI 0.78-1.01]
統計学的に有意差なし
- c.f.
individual patient data analysis
では有意差あり
- 異質性: low ($I^2 = 0\%$)

Figure 2-B 要約指標を用いた解析による治療失敗率



■ PCT群での治療失敗率
有意に低い
OR 0.90 [95% CI 0.81-0.99]

c.f.
individual patient data analysis
では有意差なし

■ 異質性: low ($I^2 = 0\%$)

Figure 2-A,Bのまとめ

	Individual patient data analysis	Aggregate data analysis
PCT群での死亡率	有意に低下↓	有意差なし
PCT群での治療失敗率	有意差なし	有意に低下↓

- 対象とする標本が、それぞれの解析で異なるため、結果を単純に比較はできない
- 本文中に、aggregate data analysisを行った意図については appendix, commentを含め記載はなかった

Discussion

急性呼吸器感染症における死亡率

- PCT群で死亡率が有意に低かった
(かつ, 抗菌薬投与期間が短縮された)
- ICU入室患者, CAP患者, VAP患者において特に寄与した
- 死亡率改善に寄与した要因
 1. PCT値が, 診療形態 (clinical setting) や退院の決定をする際に付加的な情報を与えるため
 2. 抗菌薬投与期間の短縮
(不必要に抗菌薬を継続することで, 有害事象が増えるため)
 3. ICU, ERといった臨床現場で, PCTが(予想外に)低い場合, 他の重症疾患を鑑別するため
 4. 近年の敗血症ガイドライン(早期のde-escalationが死亡率の改善に寄与すると記載しているため)

Individual patient data analysis

- 事前に決めたプロトコルに従って過去の研究を漏れなく組み入れた
- 結果の定義を一律なものにできた
- サブグループ解析, 感度解析まで踏み込んだ解析を行えた
- 過去のメタアナリシスは, Aggregated Dataに基づいている

本論文における未解決の問題

- Primary careでの診療に与える影響
- ICU滞在期間や入院期間に与える影響
- 費用対効果という側面

Limitations

- プロカルシトニンを併用するアルゴリズムに必ずしも則っていないこと（44-100%）
ただし、感度分析で、結果に差異を生じることにはなかった(次スライド参照)
- 今回の結果を一般化するには標本に偏りがある
e.g., 対象が正常な免疫能を有する集団である, 対象疾患に偏りがある, 診療形態 (clinical setting) が限られている
- 費用対効果という視点に触れていない

(参考)

感度分析

Sensitivity analysis

Mortality					
Main analysis	死亡率	Control group	PCT group	Adjusted OR (95%CI), p-value	p for interaction
All patients		336 (10.0%)	286 (8.6%)	0.83 (0.7 to 0.99), p=0.037	
High vs low adherence (<70% or not reporting adherence)					
High adherence		82 (4.5%)	75 (4.1%)	0.88 (0.63 to 1.22), p=0.434	0.617
Low adherence (< 70% or not reporting)		254 (16.4%)	211 (14.0%)	0.83 (0.67 to 1.02), p=0.073	
Allocation concealment					
Low risk for allocation concealment bias		305 (10.6%)	250 (8.8%)	0.8 (0.67 to 0.97), p=0.021	0.229
High risk for allocation concealment bias (or not reported)		31 (6.5%)	36 (7.3%)	1.12 (0.66 to 1.91), p=0.672	
Blinded outcome assessment					
Blinded outcome assessment		113 (6.5%)	102 (5.9%)	0.85 (0.64 to 1.13), p=0.259	0.537
No blinded outcome assessment		223 (13.8%)	184 (11.5%)	0.81 (0.65 to 1.01), p=0.062	
Follow up for mortality					
Follow up for mortality 1month		275 (10.7%)	224 (8.9%)	0.81 (0.67 to 0.99), p=0.039	0.325
Follow up for mortality different than 1month		61 (7.6%)	62 (7.6%)	0.94 (0.64 to 1.38), p=0.756	
Treatment failure					
Main analysis	治療失敗率	Control group	PCT group	Adjusted OR (95%CI), p-value	p for interaction
All patients		841 (24.9%)	768 (23.0%)	0.9 (0.8 to 1.01), p=0.068	
High vs low adherence (<70% or not reporting adherence)					
High adherence		419 (23.1%)	381 (21.0%)	0.89 (0.76 to 1.04), p=0.148	0.752
Low adherence (< 70% or not reporting)		422 (27.1%)	387 (25.5%)	0.92 (0.77 to 1.08), p=0.301	
Allocation concealment					
Low risk for allocation concealment bias		776 (26.8%)	699 (24.6%)	0.89 (0.79 to 1.01), p=0.069	0.486
High risk for allocation concealment bias (or not reporting)		65 (13.6%)	69 (13.8%)	0.99 (0.68 to 1.44), p=0.939	
Blinded outcome assessment					
Blinded outcome assessment		412 (23.5%)	367 (21.1%)	0.88 (0.75 to 1.03), p=0.117	0.574
No blinded outcome assessment		429 (26.5%)	401 (25.1%)	0.94 (0.79 to 1.11), p=0.438	

Conclusions

- 急性呼吸器感染症に対する, PCTガイドでの抗菌薬治療は, 死亡率を改善し, かつ抗菌薬の使用と抗菌薬による副作用を減らした
- ただし, Primary careでの診療と気管支炎の患者群においては, 結論づけられなかった

本論文からの推奨方針

- 本論文の評価できる点
 - ✓PCTガイド下での治療が 急性呼吸器感染症の死亡率を改善させ、抗菌薬の投与期間や有害事象を減らすことを示した点
 - ✓Individual patient data analysis に基づいて解析した点
- 本論文の問題点
 - ✓ICU, ERでの診療に限られる結果である点
 - ✓費用対効果の側面では検証されていない点
 - ✓aggregate data 解析では 急性呼吸器感染症以外の標本も対象とされてしまっている点
- 結語

過去の報告と同様に、成人における急性呼吸器感染症において、ICU, ERの領域では、PCTガイド下での治療は死亡率を改善し、かつ抗菌薬投与期間を短縮できる可能性がある。