

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With a Low Procalcitonin Concentration: Impact of Antibiotic Therapy

Derek N. Bremmer,^{1, } Matthew A. Moffa,^{2,3} Kiet Ma,⁴ Holly R. Bean,^{2,3} Joseph Snatchko,⁵ Tamara L. Trienski,¹ Courtney Watson,⁶ and Thomas L. Walsh^{2,3, }

¹Department of Pharmacy and ²Division of Infectious Diseases, Allegheny General Hospital, Allegheny Health Network, ³Division of Infectious Diseases, Western Pennsylvania Hospital, Allegheny Health Network, and ⁴Division of Pulmonary Medicine, ⁵Department of Medicine, and ⁶Center for Inclusion Health, Allegheny General Hospital, Allegheny Health Network, Pittsburgh, Pennsylvania

Journalclub 25.02.19

Elisabeth Wehrle

Hintergrund

- COPD ist eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität in den USA. Akute Exazerbationen verursachen >800 000 Hospitalisationen in den USA/Jahr.
 - Bis zu 46% virale Genese
 - GOLD Guidelines 2018 empfehlen Antibiotika bei
 - 3 Kardinalsymptomen: Zunahme Dyspnoe, Sputumvolumen und purulenten Sputums
 - 2 Kardinalsymptome: Zunahme Sputumvolumen + 1
 - Beatmung notwendig.
- Antibiotika eher zu häufig verwendet.

Hintergrund 2

- Gem. Studien: Ein PRO-CT basiertes Protokoll hat keinen neg. Einfluss auf Therapieversagen, Hospitalisationsdauer, Rezidiv-Rate, Mortalität.
- Nur 11-20% der Patienten in den Studien haben ein erhöhtes ProCT → Mehrheit der Exazerbationen ist nicht bakterieller Genese?
- Theoretisch müsste die Zahl der Patienten mit Antibiotika-Therapie deutlich sinken, da die meisten Patienten ein niedriges ProCT haben. → Tatsächlich erhalten jedoch viele Patienten weiterhin Antibiotika trotz niedrigem ProCT.
- Mögliche Ursachen: Fehlendes Vertrauen/Kenntnis in ProCT? Azithromycin zur Immunmodulation?

Ziel

Evaluation des Impact der Antibiotika-Exposition auf das Outcome von hospitalisierten Erwachsenen mit einer exazerbierten COPD mit einem niedrigem ProCT.

Methode

- Retrospektive Studie in 2 Zentren (631 bzw. 317 Betten) in Pittsburgh (01.11.15.-30.09.17)
- Vergleich von Patienten mit <24h Antibiotika-Therapie vs. >24h Antibiotika-Therapie zur Behandlung einer COPD mit niedrigem ProCT („Real life setting“)
- Implementierung ProCT am 01.03.15 (VIDAS), Verfügbar 24h/24h
- Schulung Personal incl. Algorithmus

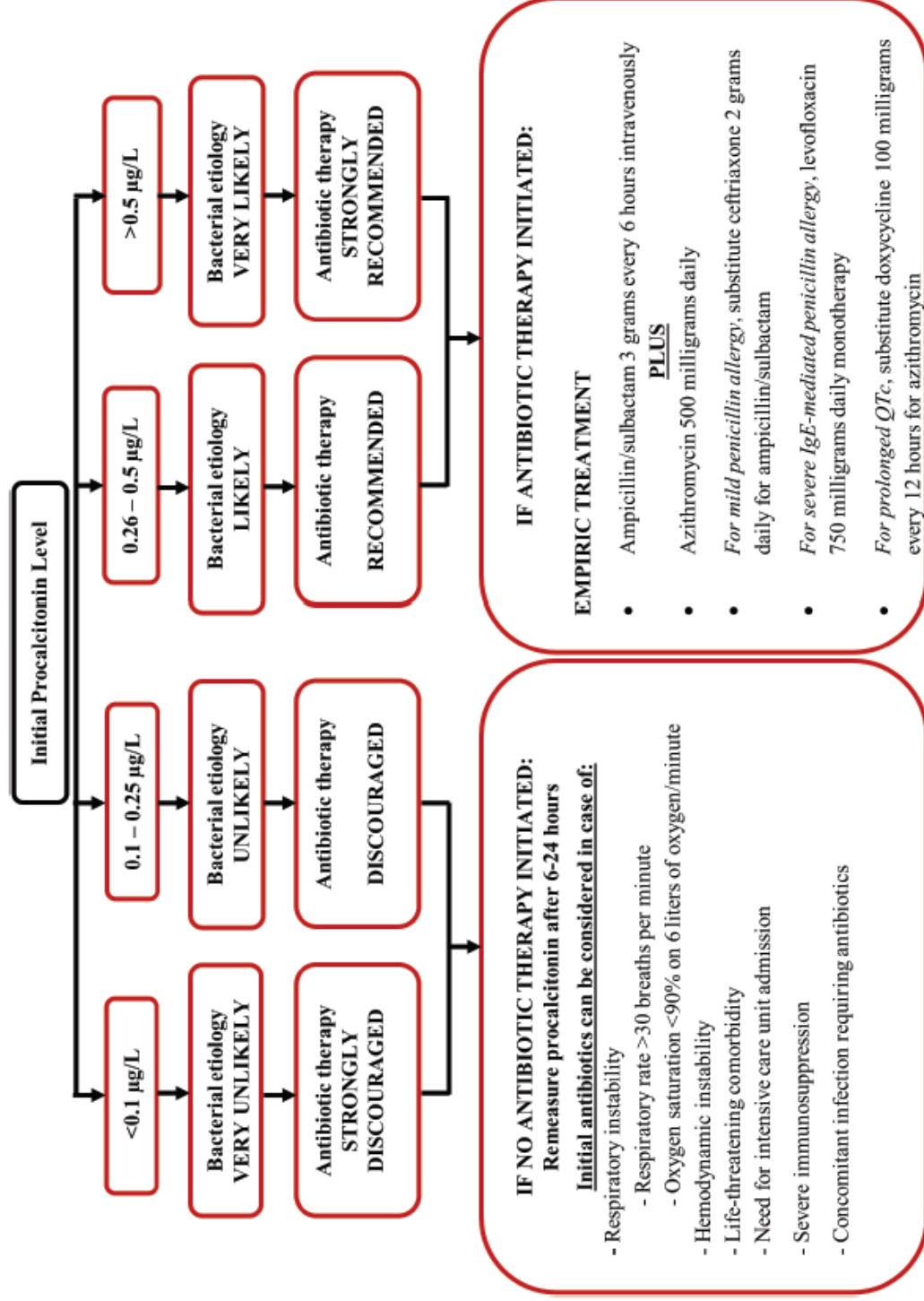


Figure 1. Procalcitonin algorithm for exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Abbreviation: IgE, immunoglobulin E.

Einschlusskriterien

- Alle Patienten mit COPD/Akuter Bronchitis/chronischer Bronchitis/Emphysem/Chronische Atemwegsobstruktion (1. Hospitalisation)
- ProCT <25ug/l (Ausschluss wenn ProCT >25ug/l innerhalb von 48h)
- Datenerfassung: Demographie, LOS, Komorbidität, Mikrobiologie, Radiologie, AB Therapie (Stationär und ambulant), Wiedervorstellung innerhalb 30d

Ausschlusskriterien

- Ausschlusskriterien:
 - <18J.
 - Verlegung von anderem Spital
 - Entlassung gegen ärztlichen Rat
 - nicht pulmonale bakterielle Infektion mit Indikation für AB
 - schwerer Immundefekt
 - ICU innerhalb von 24h
 - Beatmung
 - radiologische Pneumonie
 - fehlende Information bzgl. AB Therapie bei Entlassung
- Definition schwerer Immundefekt: Immunsuppression >10mg Prednison/d, HIV mit CD4<350, Malignom mit Chemotherapie innerhalb 30d, Solid/Stammzelltransplantation

Definitionen

- Primary Outcome: 30d all cause readmission bzgl. AB <24h vs. >24h
- Secondary Outcome: AB Therapiedauer, Steroide, LOS, Readmission wegen COPD innerhalb 30 d, 30 Tages Mortalität, Azithromycin Therapie <24h vs. >24h
- Statistik:
 - Univariat Analyse (Risikofaktoren für Rehospitalisation) +/- multivariat Analyse ($p < 0.2$ in Univariat Analyse)
 - Power Analyse: 158 Pat./Arm
 - 2 sample t-test und X² oder Fisher exact test, $p < 0.05$

Ergebnisse

- 541 Patienten gescreent, 356 in Analyse eingeschlossen
- Ausschlussgründe:
 - Kein ProCT innerhalb 24h (n=118)
 - Erhöhtes ProCT initial (n=25)
 - Erhöhtes ProCT im Verlauf (n=4)
 - Malignom (n=10)
 - Immunsuppression (n=9)
 - Andere Infektion (n=7)
 - ICU (n=7) (sofort oder innerhalb 24h)
 - Chronische Beatmung (n=4)
 - Entlassung gegen ärztlichen Rat (n=1)

Table 1. Baseline Demographics and Outcomes**67% (108/161) KEINE AB**

Variable	≤24 h of Antibiotic Therapy (n = 161)	>24 h of Antibiotic Therapy (n = 195)	PValue
Age, y, mean (SD)	67.8 (12.2)	64.9 (13)	.034
Female sex, No. (%)	108 (67.1)	122 (62.6)	.375
Race, No. (%)			.875
White	110 (68.3)	129 (66.2)	
African American	42 (26.1)	53 (27.2)	
Other	9 (5.6)	13 (6.6)	
Use of home oxygen, No. (%)	59 (36.7)	67 (34.4)	.653
All-cause 30-d readmission, No. (%)	25 (15.5)	34 (17.4)	.630
COPD-related 30-d readmission, No. (%)	18 (11.2)	24 (12.3)	.743
Inpatient LOS, d, mean (SD)	2.8 (1.9)	3.7 (2.7)	.001
Duration of antibiotic therapy, d, mean (SD)	0.3 (0.5)	5.5 (2.4)	.001
Daily dose of corticosteroids received as an inpatient, mg, mean (SD)	101 (61.0)	117 (72.1)	.024
Daily dose of corticosteroids received as an outpatient, mg, mean (SD)	25.6 (14.6)	25.5 (16.1)	.968
Duration of corticosteroids received as an outpatient, d, mean (SD)	9.2 (7.7)	7.9 (5.8)	.066
Total corticosteroids received, mg, mean (SD)	656.1 (436)	620.9 (408)	.433
Total corticosteroid duration, d, mean (SD)	11.8 (7.8)	12.0 (7.7)	.826

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LOS, length of stay; SD, standard deviation.

Weitere Ergebnisse

- Keine ICU Aufnahme >24h nach Hospitalisation
- 0 Mortalität innerhalb 30d

Table 2. Length of Stay and Readmission Rates for Subset of Patients Stratified by Azithromycin Exposure

Variable	≤24 h of Azithromycin Therapy (n = 210)	>24 h of Azithromycin Therapy (n = 146)	PValue
Inpatient LOS, d, mean (SD)	3.0 (2.1)	3.8 (2.7)	.002
All-cause 30-d readmission, No. (%)	34 (16.2)	25 (17.1)	.816
COPD-related 30-d readmission, No. (%)	25 (11.9)	17 (11.6)	.940

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LOS, length of stay; SD, standard deviation.

51% (108/210) KEIN Azithromycin

Table 3. Risk Factors for Hospital Readmission

Variable	30-Day Hospital Readmissions (n = 59)	Not Readmitted (n = 297)	PValue
Age, y, mean (SD)	68.7 (11.4)	65.8 (12.9)	.104
Female sex, No. (%)	38 (64.4)	192 (64.7)	.958
Race, No. (%)			.575
White	42 (71.2)	197 (66.4)	
African American	15 (25.4)	80 (26.9)	
Other	2 (3.4)	20 (6.7)	
Use of home oxygen, No. (%)	23 (39.0)	103 (34.7)	.528
Duration of antibiotic therapy, d, mean (SD)	3.5 (3.5)	3.1 (3.1)	.404
Daily dose of corticosteroids received as an inpatient, mg, mean (SD)	102.9 (62.7)	111.0 (68.7)	.397
Daily dose of corticosteroids received as an outpatient, mg, mean (SD)	24.5 (20.9)	25.7 (14.2)	.575
Duration of corticosteroids received as an outpatient, d, mean (SD)	8.7 (7.7)	8.4 (6.6)	.750
Inpatient LOS, d, mean (SD)	3.4 (2.6)	3.3 (2.4)	.756
Total corticosteroids received, mg, mean (SD)	623.7 (402)	639.4 (426)	.793
Total corticosteroid duration, d, mean (SD)	11.2 (6.0)	12.1 (8.1)	.454

Abbreviations: LOS, length of stay; SD, standard deviation.

Zusammenfassung

- Pat. Mit niedrigem ProCT und >24h Antibiotika-Gabe (incl. Azithromycin)
 - Kein Benefit
 - längere Hospitalisationsdauer → Widerspricht „GOLD Guidelines“, die AB empfehlen u.a. um die Hospitalisationsdauer zu reduzieren
 - Höhere Steroiddosis während Hospitalisation
- Pat. Mit <24h AB-Gabe
 - kein Anstieg der Rehospitalisationen
- Fazit:
 - Empfehlung ProCT in „GOLD guidelines“ aufzunehmen (nicht nur Kardinalsymptome)
 - Anwendung von ProCT zur Reduktion der AB-Gabe bei COPD bei klinisch stabilen Pat. ist sicher

Limitationen

- + Studie mit „real-world setting“ bzgl. Tatsächlicher Anwendung von ProCT
- retrospektive Studie (limitierte Daten nur aus Akten)
- Schweregrad der COPD nicht erfasst (ausser Steroiddosis)
- Rehospitalisation nur für 2 Spitäler erfasst
- Gründe unbekannt warum Patienten AB bekommen haben (Klinik, Labor, ProCT)
- Theoretisch Pat. mit >24h AB nur **wegen AB** gleiches Outcome?