

## ORIGINAL ARTICLE

# Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis

A Randomized Trial

2022.2.26

TJC 担当:田川竣介

# Background

- ・ 薬剤耐性菌は大きな問題
- ・ 多剤耐性菌(MDRO)やC.difficileにより罹患率，死亡率，入院期間，医療費などの増加が示されている
- ・ Antibiotic stewardshipが重要  
プロカルシトニン (PCT)が臨床判断の補助として注目を集めている  
既報ではICU入室患者でPCTをもとに治療すると，抗菌薬の投与期間が短くなったSAPS trial (BMC Infect Dis . 2013 Apr 16;13:178. )
- ・ 下気道感染症の領域でPCTに基づく抗菌薬の中止は  
抗菌薬暴露および有害転帰リスクを軽減することが示され始めた。
- ・ 抗菌薬の長期使用がC.difficileやMDROの感染リスクを高め，  
これが臨床転帰不良と関わっていると推測される

## **PROGRESS trial**

**敗血症患者においてPCTガイドによる抗菌薬の早期中止が  
長期抗菌薬関連の有害事象（C.difficile感染，MDRO感染）  
を軽減するか。**

# Design

ギリシャ多施設(内科7施設) 対標準治療  
2017年11月から2019年1月  
非盲検ランダム化比較試験 1:1

1. 論文の PICO は何か？

P: \_\_\_\_\_

I: \_\_\_\_\_

C: \_\_\_\_\_

O: \_\_\_\_\_

# Patient

## Include

成人入院患者  
下気道感染 (CAP, HCAP, HAP, VAP)  
急性腎盂腎炎  
菌血症  
かつSepsis-3の基準を満たす

## Exclude

長期治療が必要  
嚢胞性線維症  
CD4低下を伴うHIV感染  
ウイルスや寄生虫感染, 結核  
好中球減少症  
妊娠・授乳

定義

Sepsis

緊急入院の患者で SOFAスコアが2pt以上,  
あるいは2pt以上ベースラインから上昇

菌血症

すくなくとも1本の血培陽性, ただし皮膚常在菌は除く

急性腎盂腎炎

WBC10/HPF以上, 白血球エステラーゼ陽性かつ以下のうち2つ  
38度以上の熱・泌尿器症状・即腹部痛か腰痛・超音波所見

CAP

Xpでの肺炎像かつ①より2つ, ②より1つ

①新規の咳嗽・呼吸困難・肺炎に矛盾しない聴診所見

②PCT>0.25・PaO<sub>2</sub>≤60/SPO<sub>2</sub>≤90・RR>20

HCAP

透析中, 施設入所中, 3ヶ月以内に入院のある肺炎 CAPの基準

HAP

入院より48時間以上たってからの肺炎

①が新規の咳嗽/呼吸困難・膿性痰・聴診所見のうちより2つ

VAP

挿管後48時間以上立ってからの膿性痰と聴診所見加えて

PCT>0.25・CPIS>6ptをみたす

1. 論文の PICO は何か?

P: \_\_\_\_\_

I: \_\_\_\_\_

C: \_\_\_\_\_

O: \_\_\_\_\_

# 1. 論文の PICO は何か？

P : \_\_\_\_\_

I : \_\_\_\_\_

C : \_\_\_\_\_

表1 ● SOFAスコア

	0点	1点	2点	3点	4点
呼吸器 PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	≧ 400	< 400	< 300	< 200 + 呼吸補助	< 100 + 呼吸補助
凝固能 血小板数 (× 10 <sup>3</sup> /μL)	≧ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
肝臓 ビリルビン値 (mg/dL)	< 1.2	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 5.9	6.0 ~ 11.9	≧ 12
循環器	MAP ≧ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	DOA < 5 μg/kg/min or DOB	DOA 5.1 ~ 15 μg/kg/min or Ad ≦ 0.1 μg/kg/min or NOA ≦ 0.1 μg/kg/min	DOA > 15 μg/kg/min or Ad > 0.1 μg/kg/min or NOA > 0.1 μg/kg/min
中枢神経 Glasgow Coma Scale	15	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	< 6
腎機能 クレアチニン (mg/dL) 尿量 (mL/日)	< 1.2	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 3.4	3.5 ~ 4.9 < 500	≧ 5.0 < 200

DOA：ドパミン，DOB：ドブタミン，Ad：アドレナリン，NOA：ノルアドレナリン

# Study Protocol

最初の抗菌薬開始24時間以内に割付  
ヨーロッパのガイドラインに従い抗菌薬処方

## I PCTガイド群

ベースラインと5日目にPCT測定  
PCTが80%減少もしくはPCT < 0.5 µg/Lで  
抗菌薬を中止  
満たさない場合, 毎日血液検査し,  
基準が満たされたときに抗菌薬中止  
熱の遷延・昇圧剤などあれば例外としてよい

## C 標準治療 (soc) 群

PCTの値は知らされず, 標準的な治療期間を完遂

ベースラインとフォローアップとして  
7日, 28日, 180日の便0.5gが取得された

1. 論文の PICO は何か?

P: \_\_\_\_\_

I: \_\_\_\_\_

C: \_\_\_\_\_

O: \_\_\_\_\_

## 1. 論文の PICO は何か？

P : \_\_\_\_\_

I : \_\_\_\_\_

C : \_\_\_\_\_

O : \_\_\_\_\_

# Outcome

## Primary

180日目までの感染関連有害事象(IAAE)

- ①C. difficile感染
- ②MDRO感染
- ③C. difficile感染もしくはMDRO感染による死亡

初回のMDROやC. difficile感染までの日数が記録された

## Secondary

- ・ 次の感染エピソードまでの日数
- ・ 抗菌薬の治療期間
- ・ 28日, 180日死亡率
- ・ 入院コスト

退院したPtは月一回電話でフォロー,  
様子変わっていれば外来で確認

## Definitions of infections for the primary outcome

### Clostridioides (previously Clostridium) difficile Infection (CDI)

The presence of any of the following:

- three or more unformed stools per day;
- toxic megacolon;
- endoscopic findings of pseudomembranes;

accompanied by a positive enzyme immunoassay for glutamate dehydrogenase

(GDH) antigen and toxins A and B of *Clostridioides difficile* in the stool.<sup>7,8,9</sup>

### Infection by multidrug-resistant organisms (MDRO)

Any infection requiring medical treatment with confirmed microbiological etiology for a

MDRO pathogen. The following pathogens were considered as MDRO:

- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- Vancomycin-resistant species of *Enterococcus*
- Gram-negative bacteria resistant to at least three of the following antibiotic classes:  $\beta$ -lactamase inhibitors, antipseudomonal cephalosporins/penicillins, carbapenems, fluoroquinolones, aminoglycosides and polymyxins.<sup>10, 11</sup>

### Infection-associated death

Any death due to CDI or infection by MDRO.

For patients with more than one infection-associated adverse events the first one was encountered in the analysis of the primary endpoint.



## 2. ランダム割付けされているか？

- ランダム  非ランダム 割付け方法： 中央割付け  封筒法  その他（  
ランダム割付けが隠蔽化 concealment されているか？： 隠蔽化  隠蔽化なし  不明

### Procedures

The first 24 hours from the start of antibiotics, patients were 1:1 randomized into the PCT-guidance arm or the SOC arm by a generated list per site kept in a sealed envelope until randomization. Patients and investigators were aware of treatment assignment.

ランダム化割付  
封筒法

Concealmentおそらくあり

### 3. Baseline は同等か？

差がない  差がある→どこに？

結果に影響を与える可能性のある因子は全て検討されているか？

検討されている  不足しているものがある→何？

Table 1. Baseline Characteristics of Enrolled Patients

	Standard of Care (n = 131)	PCT Guidance (n = 125)	All Patients (N = 256)
Age, mean (SD), yr	78.0 (13.1)	79.6 (9.8)	78.6 (11.6)
Sex, M, n (%)	62 (45.8)	52 (40.8)	114 (44.5)
Charlson's comorbidity index, mean (SD)	6.0 (2.4)	5.6 (1.9)	5.8 (2.2)
Septic shock, n (%)	9 (6.9)	9 (7.2)	18 (7.0)
APACHE II score, mean (SD)	13.3 (4.7)	13.0 (4.6)	13.2 (4.7)
SOFA score, mean (SD)	4.1 (2.2)	4.1 (2.1)	4.1 (2.2)
Procalcitonin, median (Q1-Q3), µg/L	0.53 (0.15-5.03)	0.86 (0.17-5.95)	0.65 (0.17-5.77)
Meeting stopping rule on Day 5, n (%)			
≥80% decrease of initial serum PCT	32 (24.4)	35 (28.0)	67 (26.2)
Serum PCT <0.5 µg/L	74 (56.5)	71 (56.8)	145 (56.6)
Combined criteria	92 (70.2)	89 (71.2)	181 (70.7)
Meeting stopping rule after Day 5*, n (%)	N/A	20 (16.0)	N/A
Noncompliance with PCT stopping rule because of medical instability, n (%)	N/A	13 (10.4)	N/A
Overall compliance with PCT stopping rule, n (%)	N/A	96 (76.8)	N/A
Type of infection, n (%)			
Community-acquired pneumonia	57 (43.5)	55 (44.0)	112 (43.8)
Healthcare-associated pneumonia	27 (20.6)	16 (12.8)	43 (16.8)
Acute pyelonephritis	44 (33.6)	51 (40.8)	95 (37.1)
Primary bloodstream infection	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
Hospital-acquired pneumonia	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.2)
Microbiological documentation, n (%)			
<i>E. coli</i>	22 (16.7)	24 (19.2)	46 (18.0)
<i>K. pneumoniae</i>	7 (5.3)	5 (4.0)	12 (4.7)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.2)
<i>S. pneumoniae</i>	8 (6.1)	4 (3.2)	12 (4.7)
<i>H. influenzae</i>	8 (6.7)	6 (5.0)	14 (5.5)
<i>S. aureus</i>	3 (2.3)	3 (2.4)	6 (2.3)
<i>C. difficile</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	6 (4.6)	9 (7.2)	15 (5.9)
Multidrug-resistant pathogen	6 (4.6)	4 (3.2)	10 (3.9)
Extensively drug-resistant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pandrug-resistant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Positive blood culture, n (%)	23 (17.6)	19 (15.2)	42 (16.4)
Empiric treatment according to ESCMID guidelines, n (%) <sup>†</sup>	112 (85.5)	103 (82.4)	215 (84.0)

### 3. Baseline は同等か？

差がない  差がある→どこに？

結果に影響を与える可能性のある因子は全て検討されているか？

検討されている  不足しているものがある→何？

Table 1. Baseline Characteristics of Enrolled Patients

	Standard of Care (n = 131)	PCT Guidance (n = 125)	All Patients (N = 256)
Age, mean (SD), yr	78.0 (13.1)	79.6 (9.8)	78.6 (11.6)
Sex, M, n (%)	62 (45.8)	52 (40.8)	114 (44.5)
Charlson's comorbidity index, mean (SD)	6.0 (2.4)	5.6 (1.9)	5.8 (2.2)
Septic shock, n (%)	9 (6.9)	9 (7.2)	18 (7.0)
APACHE II score, mean (SD)	13.3 (4.7)	13.0 (4.6)	13.2 (4.7)
SOFA score, mean (SD)	4.1 (2.2)	4.1 (2.1)	4.1 (2.2)
Procalcitonin, median (Q1–Q3), µg/L	0.53 (0.15–5.03)	0.86 (0.17–5.95)	0.65 (0.17–5.77)
Meeting stopping rule on Day 5, n (%)			
≥80% decrease of initial serum PCT	32 (24.4)	35 (28.0)	67 (26.2)
Serum PCT <0.5 µg/L	74 (56.5)	71 (56.8)	145 (56.6)
Combined criteria	92 (70.2)	89 (71.2)	181 (70.7)
Meeting stopping rule after Day 5*, n (%)	N/A	20 (16.0)	N/A
Noncompliance with PCT stopping rule because of medical instability, n (%)	N/A	13 (10.4)	N/A
Overall compliance with PCT stopping rule, n (%)	N/A	96 (76.8)	N/A
Type of infection, n (%)			
Community-acquired pneumonia	57 (43.5)	55 (44.0)	112 (43.8)
Healthcare-associated pneumonia	27 (20.6)	16 (12.8)	43 (16.8)
Acute pyelonephritis	44 (33.6)	51 (40.8)	95 (37.1)
Primary bloodstream infection	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)

ややSOC群に男性が、 PCT群に腎盂腎炎が多い？  
DM, 担癌患者などはSupplementにデータあり  
3ヶ月以内に入院したのが1/2, 抗菌薬暴露あるのが1/3

Empiric treatment according to ESCMID guidelines, n (%)<sup>†</sup>

112 (85.5)

103 (82.4)

215 (84.0)

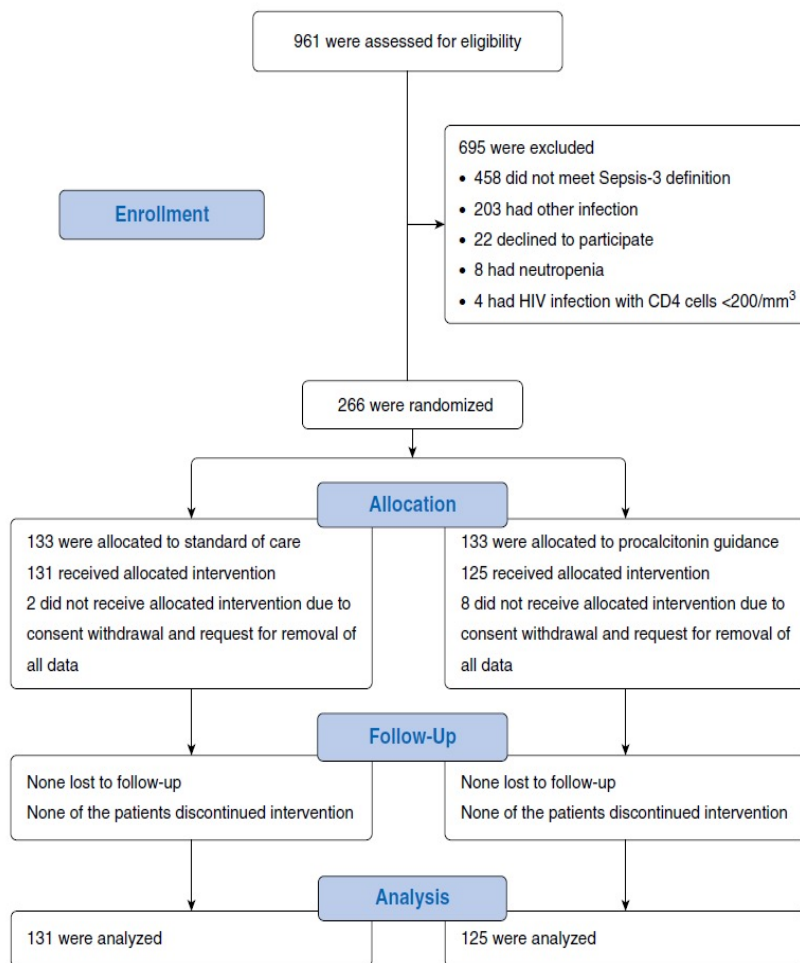
#### 4. 全ての患者の転帰が Outcome に反映されているか？

##### 4-1. ITT 解析か？

ITT  ITT でない → 結果をくつがえしうるか？  くつがえしうる  くつがえさない

##### 4-2. 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？

ない  ある 追跡率 = 結果の n / 割付時の n = ( )  不明



## ITTと記載あり

厳密にはITTではない？  
ただ脱落は  
同意得られなかったPtのみ

## 脱落なし

Figure 1. Trial profile.

## 5. マスキング(盲検化)されているか？ ←

マスキング (盲検化) されているのは誰か？ ←

- 患者, 参加者    介入 (治療) 実施者    Outcome 評価者    データ解析者  
 四重    三重    二重    一重    盲検なし    盲検化不可能    不明 ←

### Procedures

The first 24 hours from the start of antibiotics, patients were 1:1 randomized into the PCT-guidance arm or the SOC arm by a generated list per site kept in a sealed envelope until randomization. Patients and investigators were aware of treatment assignment.

Data were captured by investigators blinded to the allocation group. Discharged patients were followed up monthly by phone calls; if their health status had changed, outpatient clinical assessment was performed. Study was monitored for serious and nonserious adverse events (*see online supplement*).

盲検化不可能

Outcome 評価者  
データ解析者    は盲検

## 6. 症例数は十分か？

- 結果に有意差がある → 症例数は十分 → サンプルサイズは？ ○ 計算されている ○ 計算されていない
- 結果に有意差がない → 症例数は十分かどうか不明
- サンプルサイズは？ ○ 計算されている

研究に参加した人数は計算されたサンプルサイズを？

- 超えている → 症例数は十分 ○ 超えていない → 症例数は不十分

○ 計算されていない

症例数（各群：                    合計：                    ） イベント発生率：                    % 効果                    %  $\alpha$ ：                    power：

不明

### Statistical Analysis

The sample size was calculated assuming the primary outcome would decrease from 30% in the SOC to 15% in the PCT arm. To achieve so with 80% power at the 5% level of significance, 133 patients were calculated in each arm. Predefined analysis was done among the intention-to-treat population using the Fisher's exact test and confirmatory forward stepwise Cox analysis (IBM SPSS Statistics v. 25.0). Sensitivity analyses were conducted for the effect of early death, protocol compliance, and extreme LOT. Any two-sided  $P$  value  $<0.05$  was statistically significant. Adjustment for multiple comparisons was not performed because the endpoints were predefined (19).

結果に有意差がある  
サンプルサイズ計算あり  
イベント発生率  
PCT 15% SOC 30%  
 $\alpha=0.05$   $\beta=80\%$   
症例数133人/群

# 7. 結果の評価

## 7. 結果の評価

□時間軸に垂直な指標

追跡期間 = ( )  
 介入群の発生率 =  $a / (a+b) = ( ) \%$  = EER  
 対照群の発生率 =  $c / (c+d) = ( ) \%$  = CER  
 $RR = EER / CER = ( )$   
 $RRR = 1 - RR = ( )$   
 $ARR = CER - EER = ( )$   
 $NNT = 1 / ARR = ( )$

その他の評価方法 (outcome が連続変数の場合など) :

	Outcome (+)	Outcome (-)	
介入群	a	b	(a+b)
対照群	c	d	(c+d)
	a+c	b+d	(a+b+c+d)

- A 9
- B 116
- C 20
- D 111

追跡期間 180日  
 介入群の発生率 7.2%  
 対照群の発生率 15.3%  
 RR 0.47  
 RRR 0.53  
 ARR 8.1

**IAAEを防ぐNNT 12**

## 7. 結果の評価

Day5でのCRP, PCT

Table E2. Laboratory Values of the Intention-to-Treat Population on Day 5.

	Standard-of-care (N=120)	PCT-guidance (N=120)	P- Value
C- reactive protein, median (Q1-Q3), mg/l	59.1 (20.4-88.1)	50.9 (24.1-98.0)	0.83
PCT, median (Q1-Q3), µg/l	0.24 (0.07-1.54)	0.27 (0.09-1.73)	0.69

Abbreviations Q: quartile; PCT: procalcitonin

ちなみに菌体が捕まったのは105人で, Empiric治療で98.2%(SOC), 98.0%(PCT)が抗菌薬あたっていた

PCT群で109/120が抗菌薬中止基準を満たした  
うち13が医学的に不安定との理由で延長



# 7. 結果の評価

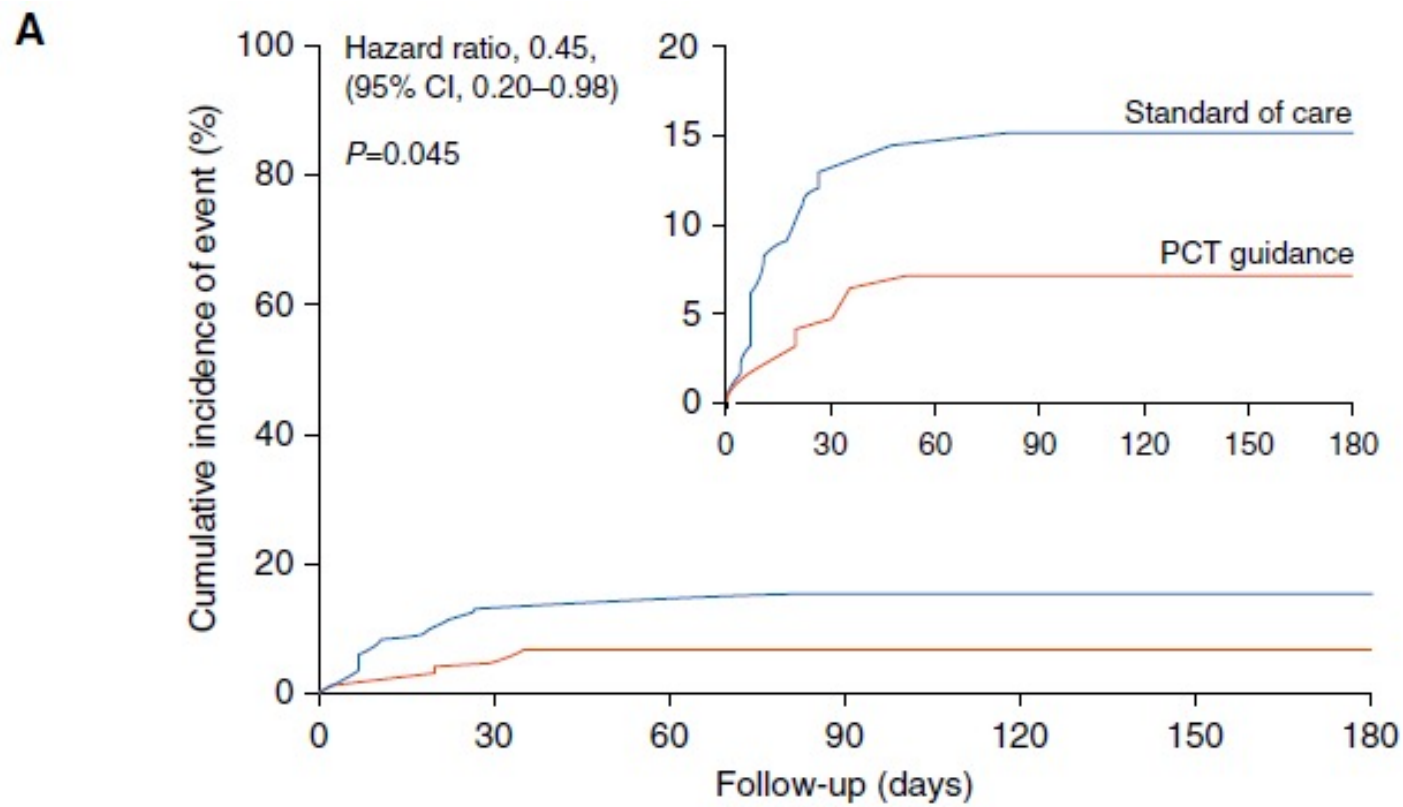
Table 2. Primary and Secondary Study Outcomes

	Standard of Care (n = 131)	PCT Guidance (n = 125)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Infection-associated adverse events until Day 180, n (%)	20 (15.3)	9 (7.2)	0.43 (0.19–0.99)	<b>0.045</b>
New infection by MDROs until Day 180, n (%)	8 (6.1)	5 (4.0)	0.64 (0.20–2.01)	0.57
New infection by <i>C. difficile</i> until Day 180, n (%)	12 (9.2)	6 (4.8)	0.50 (0.18–1.38)	0.22
Mortality associated with baseline infection by MDROs, n (%)	5 (3.8)	1 (0.8)	0.20 (0.02–1.76)	0.21

Definition of abbreviations: *C. difficile* = Clostridioides difficile; CI = confidence interval; MDROs = multidrug-resistant organisms; N/A = not applicable; PCT = procalcitonin; Q = quartile.  
Bold indicates any  $P < 0.05$ .

標準治療群だとIAAE多い

# 7. 結果の評価



No. at risk

Standard of care	131	87	81	78	77	76	76
PCT guidance	125	102	87	85	84	84	83

180日までのIAAE

## 7. 結果の評価

Table 3. PCT Guidance as an Independent Protective Factor from Development of IAAEs by Day 180

Parameters	IAAE (-) (n = 227)	IAAE (+) (n = 29)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
			HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
PCT guidance	116 (51.1)	9 (31.0)	0.45 (0.20–0.98)	0.045	0.38 (0.17–0.85)	0.01
Dementia	54 (23.8)	16 (55.2)	3.53 (1.70–7.34)	0.001	4.30 (2.02–9.14)	<0.001
Residency in healthcare facilities	14 (6.2)	6 (20.7)	3.56 (1.45–8.74)	0.006	—	—
Hospitalization in last 3 mo	39 (17.2)	10 (34.5)	2.47 (1.15–5.31)	0.02	—	—
SOFA score >4*	74 (32.6)	15 (51.7)	2.09 (1.01–4.34)	0.05	—	—
Community-acquired pneumonia	105 (46.3)	7 (24.1)	0.39 (0.17–0.90)	0.03	—	—
Primary or secondary bacteremia	31 (13.7)	11 (37.9)	3.52 (1.66–7.45)	0.001	2.93 (1.34–6.43)	0.01
Septic shock	13 (5.7)	5 (17.2)	3.17 (1.21–8.32)	0.02	—	—
Empiric treatment according to the ESCMID guidelines	86 (37.9)	17 (58.6)	2.25 (1.07–4.70)	0.001	—	—
Intake of cefepime	3 (1.3)	3 (10.3)	5.58 (1.68–18.51)	0.005	—	—
Intake of piperacillin/tazobactam	122 (53.7)	24 (82.8)	3.81 (1.45–9.98)	0.007	—	—
Intake of a carbapenem	27 (11.9)	10 (34.5)	3.37 (1.57–7.26)	0.002	2.91 (1.29–6.52)	0.01
Intake of a glycopeptide	35 (15.4)	10 (34.5)	2.66 (1.24–5.72)	0.01	—	—
Intake of fluconazole	8 (3.5)	5 (17.2)	4.46 (1.70–11.70)	0.002	—	—

*Definition of abbreviations:* CI = confidence interval; ESCMID = European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; HR = hazard ratio; IAAEs = infection-associated adverse events; PCT = procalcitonin; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

Univariate and multivariate (Cox Forward Conditional) models for the intention-to-treat population (N = 256) are presented. Only parameters reaching statistical significance are provided. All baseline parameters that may act as confounders for the primary outcome were tested in univariate models (shown in Table E3). All 14 parameters reaching statistical significance in univariate models were subsequently entered in a multivariate model. Statistical probability threshold for entering the model was set at 0.05 and for removal at 0.10. Data are shown as n (%).

\*Cutoff value was calculated by the Youden's Index of the respective receiver operator characteristics curve of the score in relation to primary outcome.

# IAAE起こった人のうちわけ

# 7. 結果の評価

Table 2. Primary and Secondary Study Outcomes

	Standard of Care (n = 131)	PCT Guidance (n = 125)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
In-hospital mortality, n (%)	33 (25.2)	17 (13.6)	0.47 (0.25–0.89)	<b>0.03</b>
28-d mortality, n (%)	37 (28.2)	19 (15.2)	0.46 (0.26–0.85)	<b>0.02</b>
180-d mortality, n (%)	50 (38.2)	38 (30.4)	0.71 (0.42–1.19)	0.24
Antimicrobial treatment duration, median (Q1–Q3), d	10 (7–15)	5 (5–7)	N/A	<b>&lt;0.001</b>
Cost of hospitalization, median (Q1–Q3), €	1,183.49 (718.98–2,011.57)	956.99 (725.02–1,355.90)	N/A	<b>0.05</b>
Fecal colonization by Day 180, n (%)				
<i>C. difficile</i>	13 (9.9)	14 (11.2)	1.15 (0.52–2.54)	0.84
MDROs	13 (9.9)	15 (13.3)	1.22 (0.55–2.70)	0.69

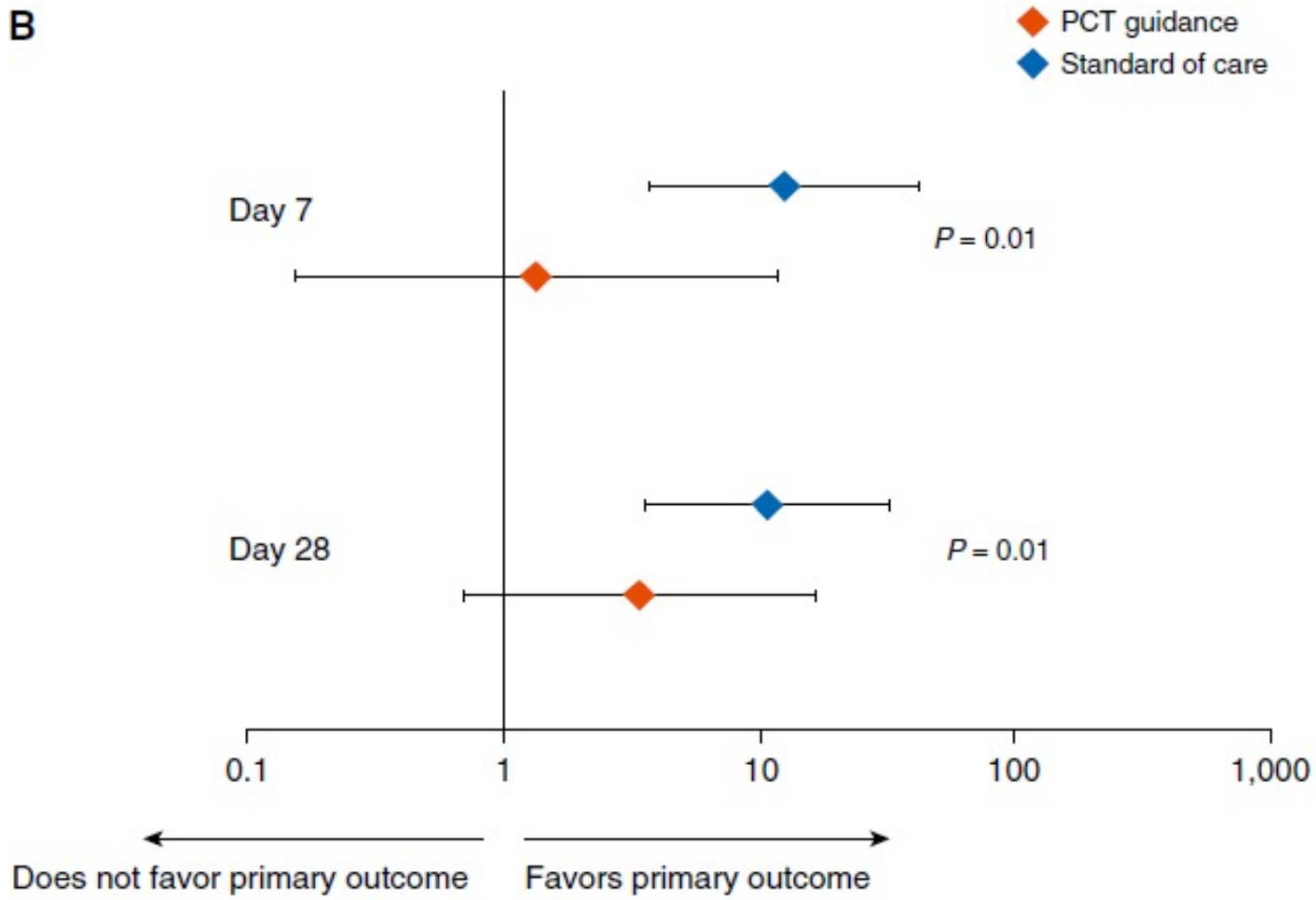
Definition of abbreviations: *C. difficile* = *Clostridioides difficile*; CI = confidence interval; MDROs = multidrug-resistant organisms; N/A = not applicable; PCT = procalcitonin; Q = quartile.  
 Bold indicates any P < 0.05.

## Secondary Outcome

死亡率, LOT (Length of therapy), 費用など  
 すべてPCT群でよい

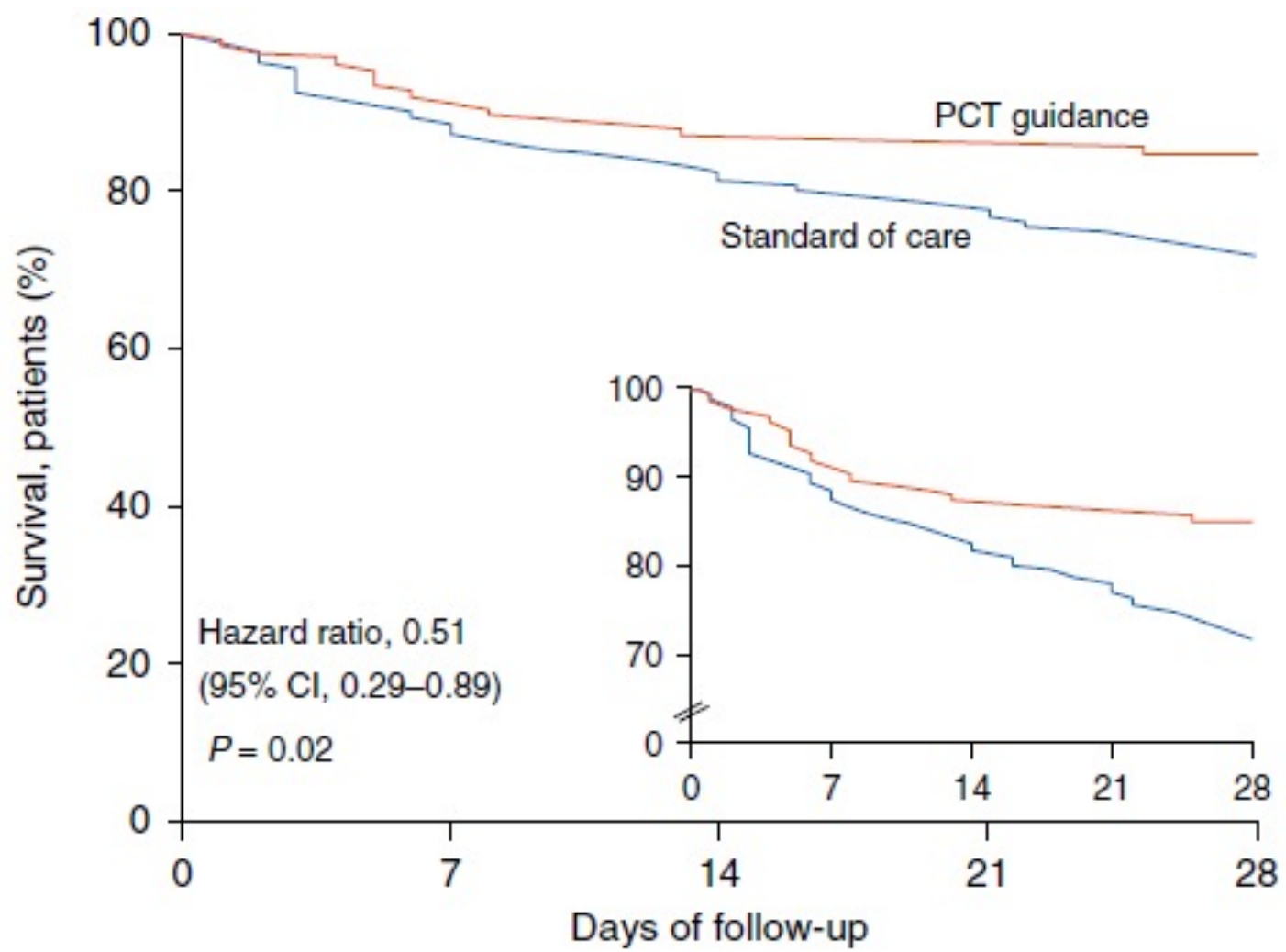
# 7. 結果の評価

B



Day7, Day28時点での  
C.difficile or MDROのcolonization有無  
× primary outcome のOdds比

# 7. 結果の評価



死亡に関してカプランマイヤー

## 7. 結果の評価

**Table E5. PCT-guidance as an Independent Protective Factor from Death after 28 days.** Univariate and multivariate (Cox Forward Conditional) models are presented. Only parameters reaching statistical significance are provided.

Parameters, no. (%)	Univariate analysis				Multivariate analysis	
	Survival (N=200)	Death (N=56)	HR (95% CI)	P- Value	HR (95% CI)	P-Value
PCT guidance	106 (53.0)	19 (33.9)	0.51 (0.29-0.89)	0.02	0.51 (0.29-0.89)	0.02
CCI >5*	93 (46.5)	44 (78.6)	3.56 (1.88-6.75)	<0.001	2.84 (1.45-5.55)	0.002
APACHE score >13*	68 (34.0)	38 (67.9)	3.53 (2.01-6.19)	<0.001		
SOFA score >4*	52 (26.0)	37 (66.1)	4.45 (2.56-7.75)	<0.001	3.89 (2.20-6.87)	<0.001
Medical history of solid tumor malignancy	27 (13.5)	15 (26.8)	2.09 (1.16-3.78)	0.02		
Chemotherapy intake	4 (2.0)	6 (10.7)	3.29 (1.41-7.67)	0.006		
Dementia	48 (24.0)	22 (39.3)	1.80 (1.05-3.08)	0.03		
Type 2 diabetes mellitus	71 (35.5)	11 (19.6)	0.48 (0.25-0.92)	0.03	0.30 (0.15-0.59)	0.001
Residency in health-care facilities	10 (5.0)	10 (17.9)	3.07 (1.55-6.09)	0.001		
Community-acquired pneumonia	95 (47.5)	17 (30.4)	0.54 (0.30-0.95)	0.03		
Healthcare-associated pneumonia	26 (13.0)	17 (30.4)	2.31 (1.31-4.09)	0.004	1.93 (1.06-3.49)	0.03
Hospital-acquired pneumonia	0 (0.0)	3 (5.4)	10.88 (3.30-35.84)	<0.001	4.22 (1.23-14.49)	0.02
Septic shock	10 (5.0)	8 (14.3)	2.55 (1.21-5.40)	0.01		
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.5)	3 (5.4)	4.52 (1.41-14.53)	0.01		

死亡に関してはPCTガイド下治療の有無が独立したリスク因子？

# 7. 結果の評価

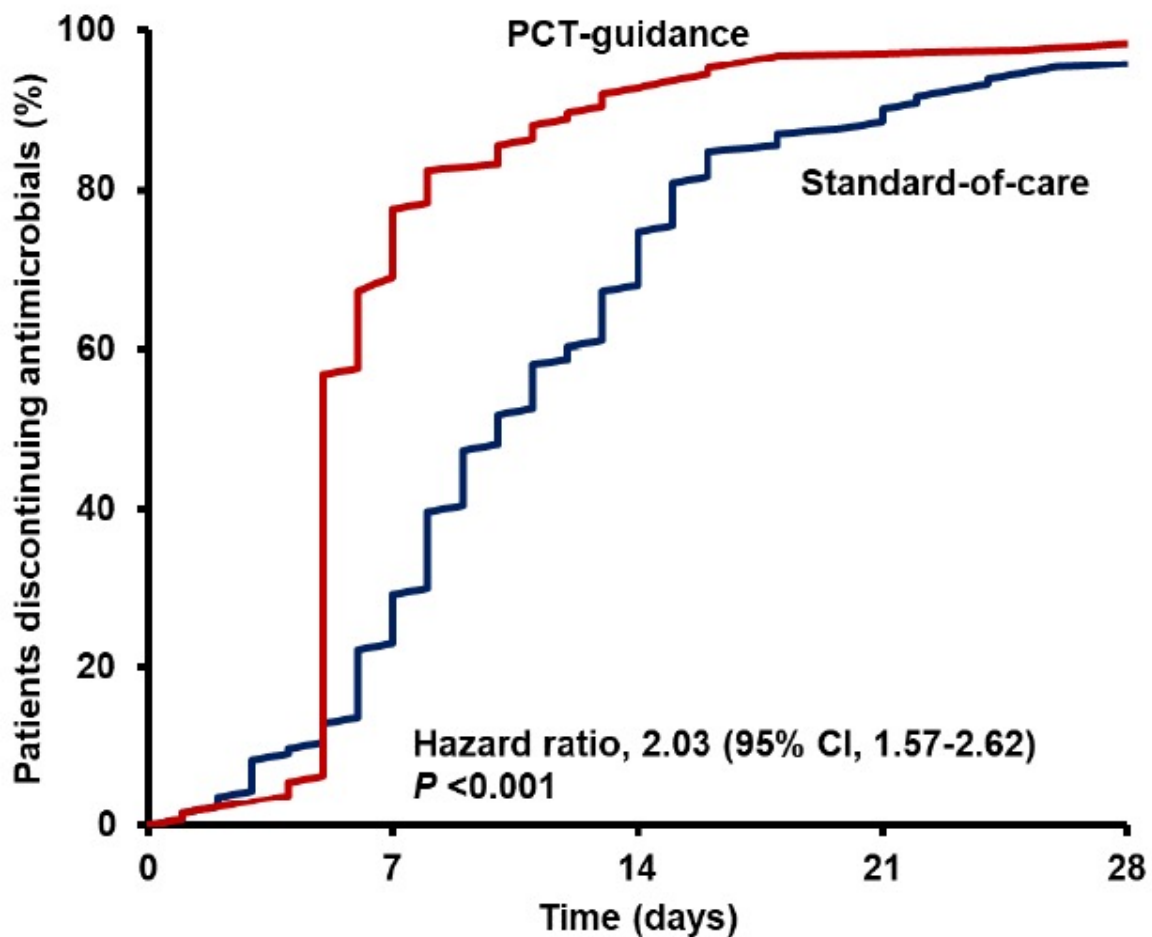


Figure E1. Time to Discontinuation of Antimicrobials.

抗菌薬治療期間はPCT群で短い



# 7. 結果の評価

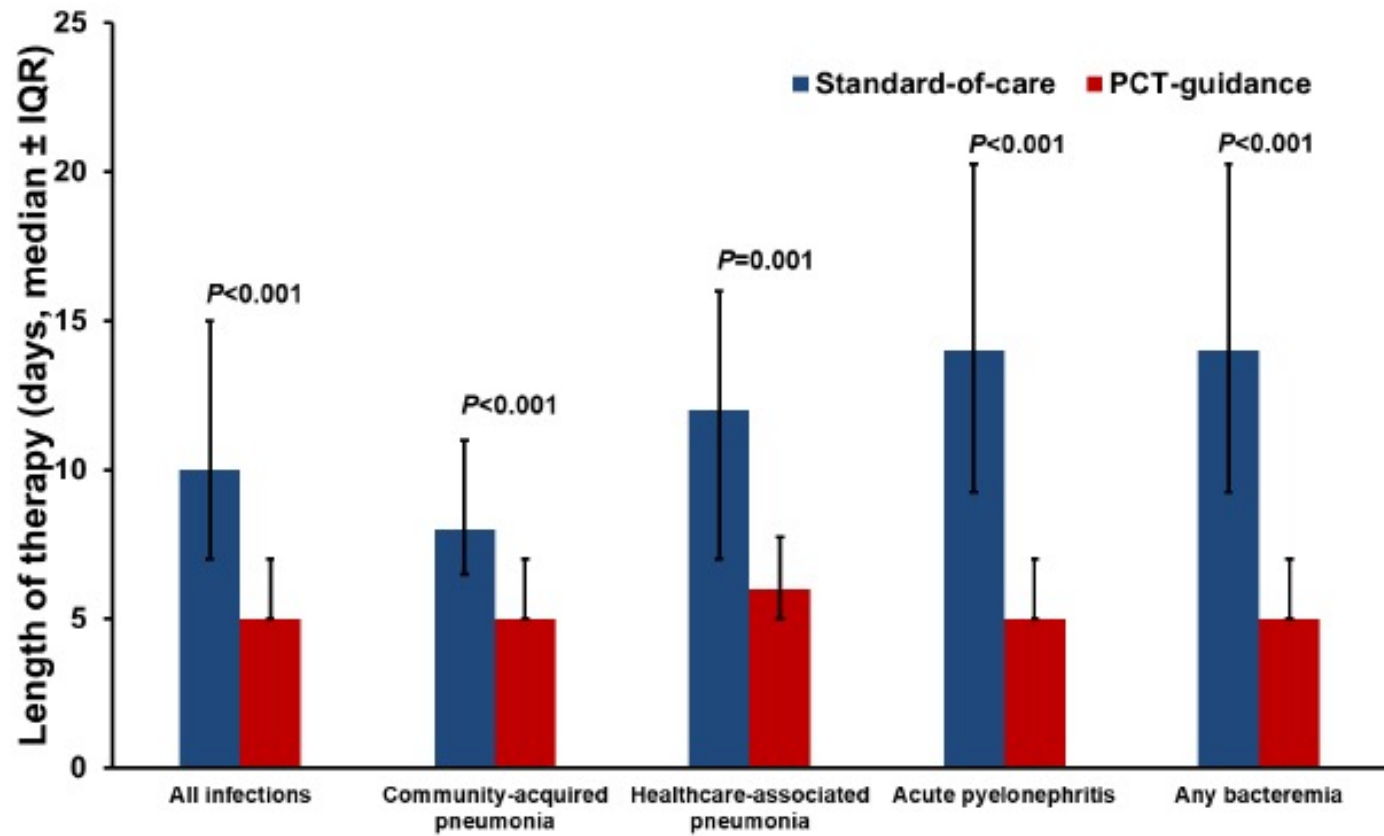


Figure E2. Length of Antibiotic Therapy (LOT) for the two groups of Standard-of-care and of PCT-guidance Group according to the Type of Infection.

抗菌薬治療期間はどの感染型でもPCT群が短い

# 7. 結果の評価

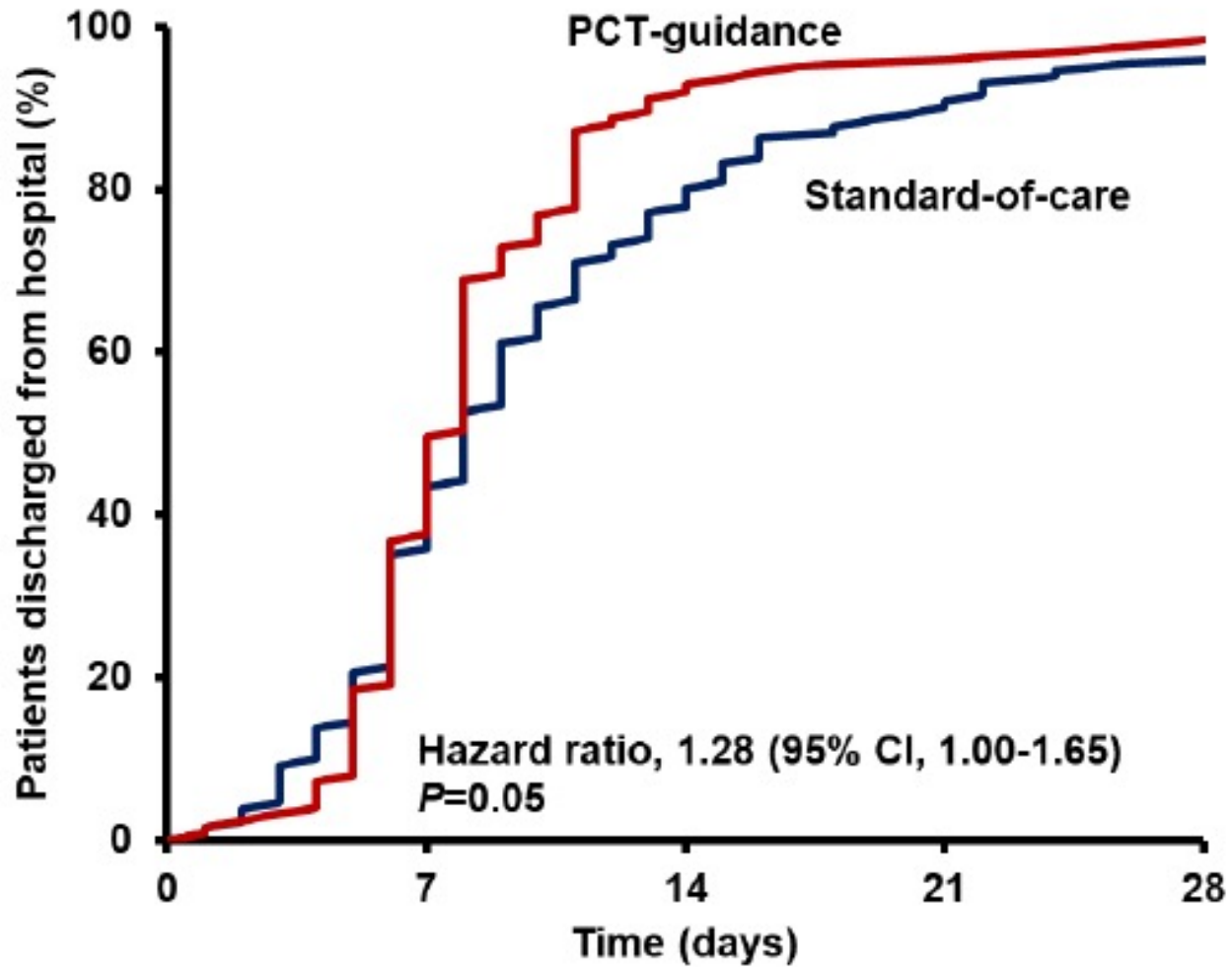
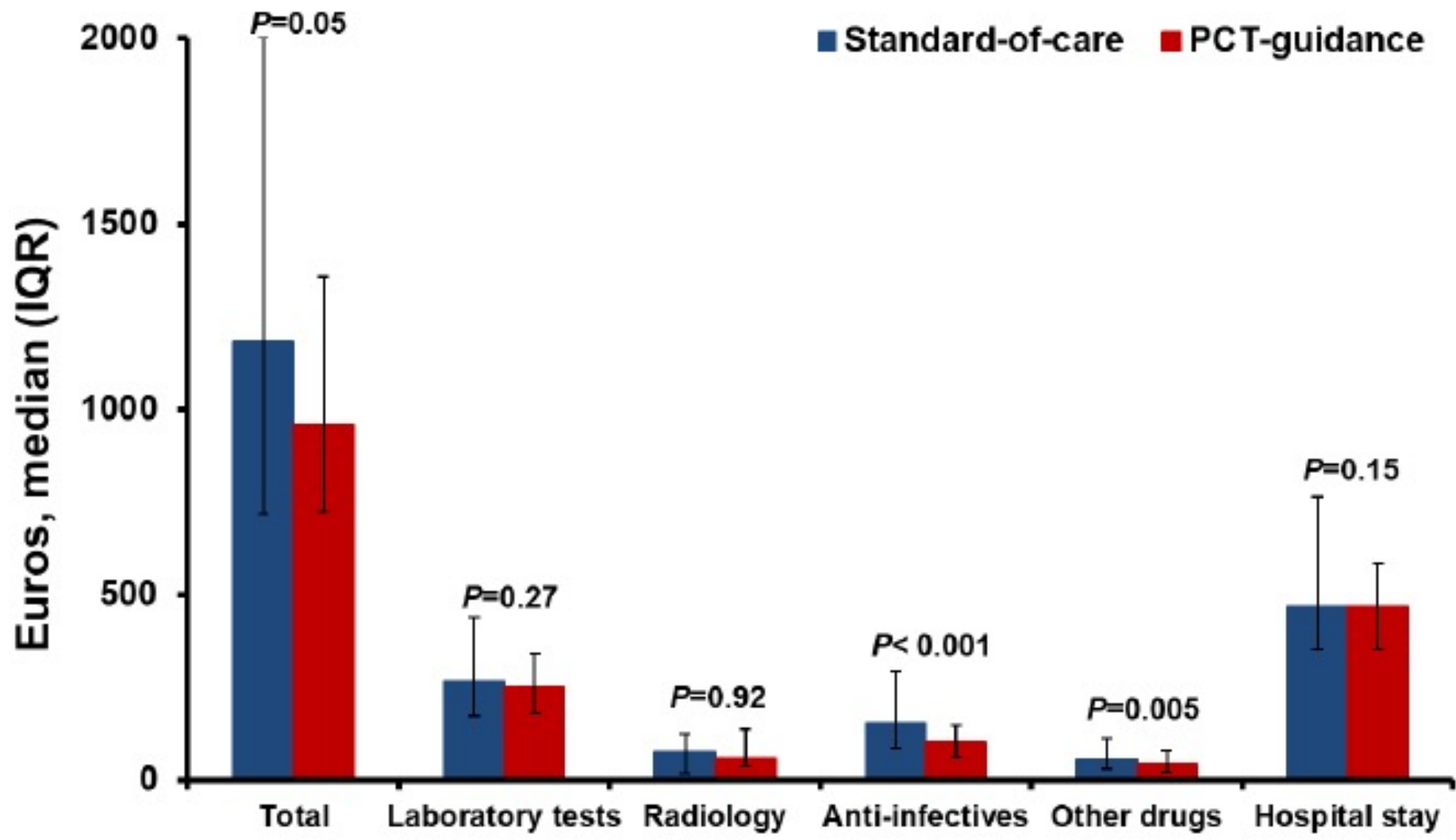


Figure E3. Time to Hospital Discharge.

入院期間もPCT群で短い

# 7. 結果の評価



コストもPCT群が良好

# 7. 結果の評価

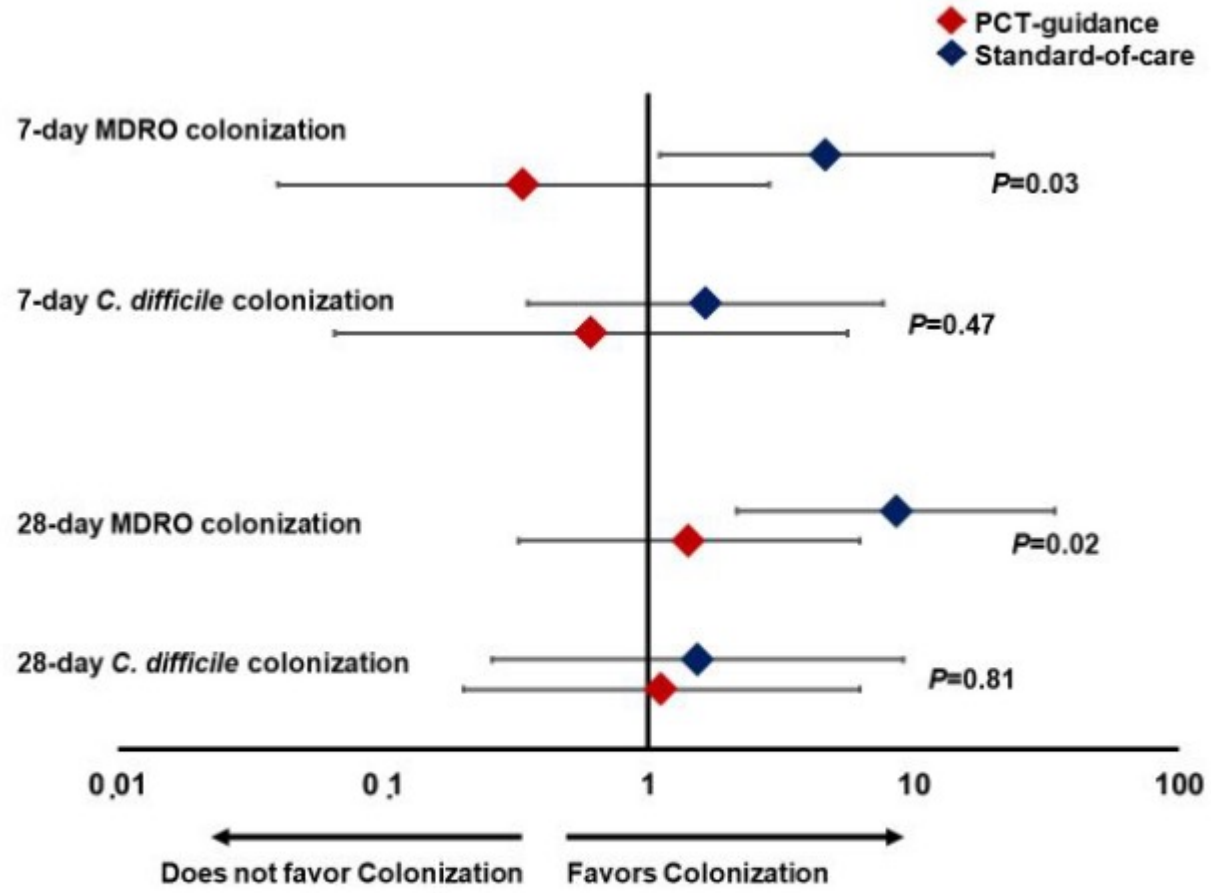


Figure E5. Odds Ratios of Colonization by Multidrug-Resistant Organisms (MDRO) or *C. difficile* on day 7 and 28 according to the Intake or Not of At Least Two “Broad-Spectrum Antibiotics”. Analyzed antibiotics were piperacillin/

2種類以上の広域抗菌薬併用 or Not × *C.difficile*と MDRO colonization のOdds比

## 7. 結果の評価

Table 4. Adverse Events

	Standard of Care (n = 131)	PCT Guidance (n = 125)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
At least one serious adverse event by Day 180, n (%)	71 (54.2)	68 (54.4)	1.01 (0.62–1.65)	>0.99
More than two serious adverse events, n (%)	8 (6.1)	1 (0.8)	0.12 (0.02–0.99)	<b>0.04</b>
Type of serious adverse event, n (%)*				
Death by Day 28	37 (28.2)	19 (15.2)	0.46 (0.26–0.85)	<b>0.02</b>
Death by Day 180	50 (38.2)	38 (30.4)	0.71 (0.42–1.19)	0.24
Rehospitalization by Day 28, n/total n of discharged patients	9/98 (9.2)	9/108 (8.3)	1.02 (0.38–2.76)	>0.99
Rehospitalization by Day 180, n/total n of discharged patients	23/98 (23.5)	34/108 (31.5)	1.50 (0.81–2.78)	0.22
Rehospitalization due to infection by Day 180, n/total n of discharged patients	16/98 (16.3)	20/108 (18.5)	1.17 (0.57–2.40)	0.72
Extended hospitalization, n (%)	17 (13.0)	11 (8.8)	0.65 (0.29–1.44)	0.32
Life-threatening event, n (%)	8 (6.1)	4 (3.2)	0.51 (0.15–1.73)	0.38
At least one adverse event, n (%)	83 (63.4)	64 (51.2)	0.61 (0.37–0.99)	<b>0.05</b>
More than two adverse events, n (%)	20 (15.3)	6 (4.8)	0.28 (0.11–0.72)	<b>0.007</b>
Type of adverse event, n (%)				
Diarrhea	48 (36.6)	24 (19.2)	0.41 (0.23–0.73)	<b>0.002</b>
Acute kidney injury	23 (17.6)	9 (7.2)	0.36 (0.16–0.82)	<b>0.01</b>
Nonserious organ-threatening adverse event (electrolyte disorder, elevated liver function tests, arrhythmia)	47 (35.9)	20 (16.0)	0.36 (0.20–0.66)	<b>&lt;0.001</b>

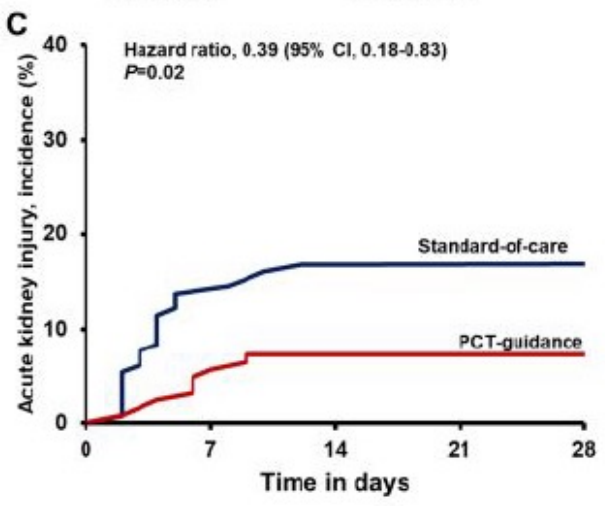
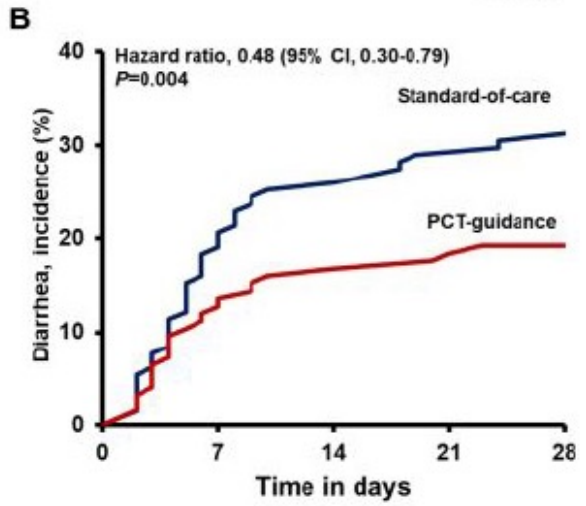
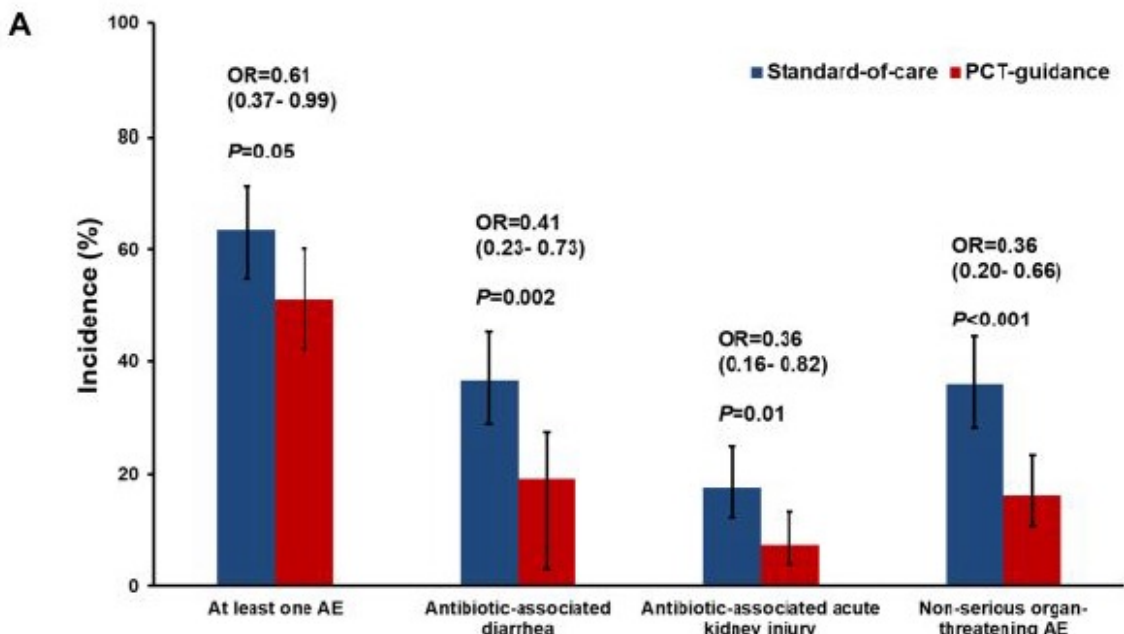
Definition of abbreviations: CI = confidence interval; PCT = procalcitonin.

Bold indicates any  $P < 0.05$ .

\*None of the serious adverse events were judged by the site principal investigator as study related.

副作用に関しては下痢，AKIはPCT群で少ない？

# 7. 結果の評価



B: 下痢, C: AKI

PCTプロトコール群は5日目で抗菌薬是非を評価するのに、なぜ5日目以前ですでに標準治療群の下痢頻度が増えているのか不明

# 7. 結果の評価

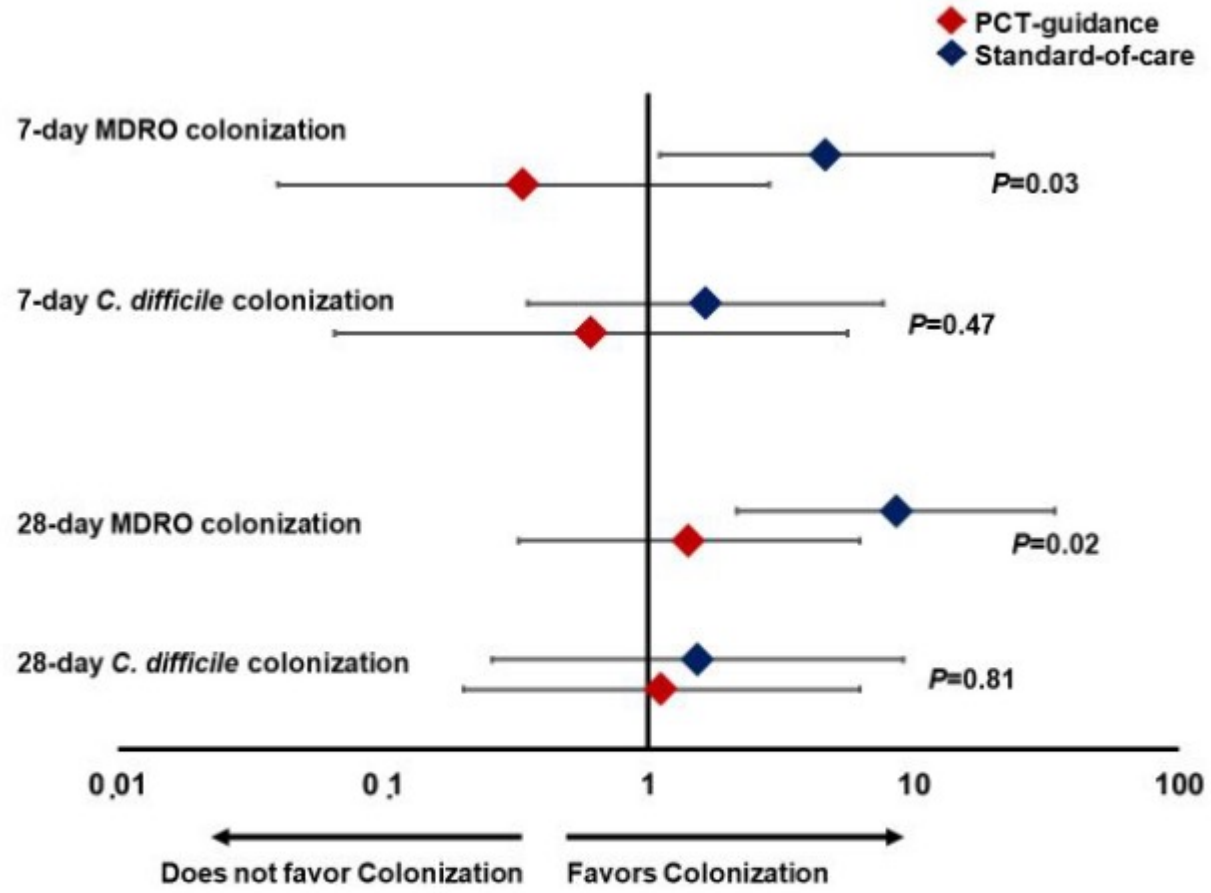


Figure E5. Odds Ratios of Colonization by Multidrug-Resistant Organisms (MDRO) or *C. difficile* on day 7 and 28 according to the Intake or Not of At Least Two "Broad-Spectrum Antibiotics". Analyzed antibiotics were piperacillin/

2種類以上の広域抗菌薬併用 or Not  
× *C.difficile* と MDRO clonization

のOdds比

## 7. 結果の評価

Empirically administered antimicrobials, no. (%)

$\beta$ -lactamase inhibitors	22 (16.8)	29 (23.2)	51 (19.9)
Cefuroxime	4 (3.1)	7 (5.6)	11 (4.3)
Ceftriaxone	44 (33.6)	38 (30.4)	82 (32.0)
Cefepime	4 (3.1)	2 (1.6)	6 (2.3)
Piperacillin/tazobactam	79 (60.3)	67 (53.6)	146 (57.0)
Carbapenems	23 (17.6)	14 (11.2)	37 (14.5)
Ciprofloxacin	14 (10.7)	8 (6.4)	22 (8.6)
Levofloxacin/moxifloxacin	21 (16.0)	13 (10.4)	34 (13.3)
Amikacin	41 (31.3)	39 (31.2)	80 (31.3)
Colistin	4 (3.1)	2 (1.6)	6 (2.3)
Tigecycline	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (1.6)
Vancomycin/teicoplanin	21 (16.0)	24 (19.2)	45 (17.6)
Linezolid	12 (9.2)	5 (4.0)	17 (6.6)
Macrolide	54 (41.2)	48 (38.4)	102 (39.8)



# 本文のDiscussion

- PCTの値に応じて抗菌薬を早期中止すると  
IAAE(MDRO, C.difficile感染)が減る  
抗菌薬期間が短縮され, 死亡率も低下する
- MDROとC.difficileの便のMDRO, C.difficileコロニー形成は差がないものの,  
PCT群でIAAEを発症する可能性が減る  
→抗菌薬への暴露で便の菌叢はかわるが,  
抗菌薬を早期中止することでIAAEの発症を抑制できたのでは
- 既報でも同様にPCTガイド下で抗菌薬を早期中止することで  
死亡率が低下することが言われているが (SAPStrial)  
その理由は明示されていない  
抗菌薬の不適切な使用が, 特に下痢, AKIといった臓器障害が  
一つの原因ではないかと思われる. 特にC.difficile.
- SEPSISの定義を満たす患者やLRTIに限らないことが強み.  
Limitationとして便のサンプリングが果たして正しかったか不明  
抗菌薬の消費量が多く, 耐性が高い国で実施された試験

# Discussion

## Strong

RCTである， 7施設の研究, PCTガイド化治療でIAAEに有意差が出た患者群は当院総合内科の患者に近そう． 高齢， 併存疾患あり．

## Weak

抗菌薬の使用が多いように見える． 2-3剤併用．

そして標準治療群で広域抗菌薬が多いように見える

→やや標準治療が不利？

若干ソフトアウトカムである．

やや患者層がヘテロか． 肺炎多め， 菌血症少なめ

特に菌血症（*S.aureus*など）の患者での解釈はまだしないほうが良い

PCTプロトコール群は5日目で抗菌薬是非を評価するのに、

なぜ5日目以前ですでに標準治療群の下痢頻度が増えているのか不明

上記踏まえてもそのまま患者への外挿はまだはばかれる

## 展望

死亡率も下がっているし， 今後ハードアウトカムでの検証がよいのでは

*C.difficile*やMDRPでの死亡と全体死亡に解離あり

広域抗菌薬の長期使用で死亡率が上がることにに関して

*C.difficile*やMDROは直接の原因ではないのだろう