

附加的真实世界证据 — 支持降钙素原作为改善危重症患者抗菌药管理及费用的有效工具

Philipp Schuetz, MD, MPH; Peter M. Wahl, ScD

通常评价一项生物标记物实用性的研究重点在于其诊断价值如灵敏度和特异度。但这种方法要求存在一个公认的参考标准。然而，对于有助于指导治疗全身感染及脓毒症患者的生物标记物却没有类似的参考标准，血培养敏感性也仅有 10% ~ 30%^[1]。因此，为了评估感染标记物的益处及局限性，需要通过随机对照试验对接受标记物评估的患者与接受常规处理患者之间的结果进行比较。关于

降钙素原 (PCT) 及其在脓症患者治疗过程中的作用，多数研究探讨其如何区分脓毒症与非感染性的脓毒症样综合征。根据研究结果设定的截断值，PCT 的敏感性及特异性大约在 70% ~ 95%，但因缺乏参考标准而对这些研究结果的解释仍存在争议^[2]。重要的是，已经有几项随机试验对 PCT 检测的价值进行了分析，根据临床设置及主要感染诊断的不同可减少 30% ~ 70% 的抗生素使用^[3, 4]，一项最近的试验发现危重症患者中接受 PCT 检测可有显著生存获益^[5]。

尽管如此，随机试验中临床医生可能对典型诊治场所的患者表现不同，使部分患者认为自己不是观察对象（通常称为“霍桑效应”），从而导致临床方案的合格率较低。这对处理组与对照组均可能产生影响，从而掩盖生物标记物对患者治疗的真实效果。因此，调查所谓真实世界的数据是非常重要的，通过对公共管理数据库或病人注册管理机构中的数据进行研究，进一步从随机试验扩展到常规治疗。

论著见 349 页

From the University Department of Medicine (Dr Schuetz), Kantonsspital Aarau and Medical Faculty of the University of Basel; and Covance, Inc (Dr Wahl).

The authors has reported to CHEST the following: P. S. is supported by the Swiss National Science Foundation (SNSF Professorship, PP00P3_150531) and the Forschungsrat of the Kantonsspital Aarau (1410.000.058 and 1410.000.044). P. S. received research support from BRAHMS / Thermo Fisher, bioMérieux, Roche, Abbott, Nestlé, and Novo Nordisk. P. M.W. is a full-time employee of Covance, Inc. The views expressed by P. M. W. herein are those of the author and do not necessarily reflect the views of Covance, Inc.

Correspondence to: Philipp Schuetz, MD, MPH, University Department of Medicine, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH-5001 Aarau, Switzerland; e-mail: schuetzph@gmail.com

【英文原件请参阅 CHEST 2017;151(1):6-8】

鉴于随机试验带来的良好结果，因此了解 PCT 检测如何在现实医疗中影响临床病人的管理非常重要^[6]。尽管这些观察资料数据不是随机选取的，会承担混杂因素内部效度的风险，但可通过一些统计学方法如倾向得分匹配来降低这种风险。

Balk 等^[7]在本期的 CHEST 中，通过对 Premier 医疗数据库中超过 33 000 例在 ICU 病房中接受 PCT 检测的患者和近 10 万例未检测 PCT 的危重症患者进行研究，为我们提供了重要的信息。为解释两组研究人群之间的差异，作者使用了 1 : 3 的匹配

分析模型并且将分析限定于入住 ICU 第一天接受 PCT 检测的患者。 本研究方法消除了许多混杂因素的影响, 如: 患者的人口统计学特征, 医院特征(城市化程度、 教学状况及床位大小与区域), 患者的临床特征(入院类型、 入院来源、 入住 ICU 第一天使用抗生素种类数、 入住 ICU 第一天或之前有无进行透析、 机械通气、 升压药或正性肌力药、 30 d 内是否接受过住院治疗、 是否存在 10 种最常见的入院诊断)。

倾向指数是指给定协变量在基线水平条件下, 患者被分配到 PCT 检测组或未检测组的条件概率。 在观察性研究中, 该方法旨在消除测量因素(即基线混杂因素)在效应估计上引起的系统误差, 而这些测量因素与治疗方式的选择及结果相关。 理论上, 倾向得分匹配的方法是通过保持两组间基线混杂因素的平衡得以实现。 此方法通过一些假设促进因果推断, 包括假设倾向指数与结果模型均被正确指定, 所有基线混杂因素均可被测量, 所有混杂因素的水平(例男性和女性受试者)均可由每个治疗组成员代表(即阳性)^[8]。

倾向得分匹配确保后者是通过将暴露者与未暴露患者在预先估计的倾向指数范围内匹配得出。 作者发现两组患者在倾向指数的分布上有明显的重叠, 因此通过将 PCT 检测患者与其最邻近倾向指数的非 PCT 检测患者进行匹配, 对 PCT 检测与目标结果进行因果预测是合理的。 假定作者合理地测量了最强的混杂因素, 尽管读者不能决定匹配进行的程度, 因文中未将原始分析(即非倾向得分匹配分析)结果列出, 但根据倾向指数进行匹配可以提高研究的内部效度。 由于作者在一些引用上的局限, 及入院前同时并存其他疾病的情况并未纳入非 Premier 数据库或机构记录, 因此一些残余的混杂因素仍可能存在。

Balk 等^[7]通过将 PCT 检测后可能受影响的因素(如入住 ICU 第一天使用抗生素种类数)纳入倾向得分匹配模型中, 从而对患者干预后特征(即后 PCT)进行限定。 将患者干预后特征的分析纳入倾向得分匹配模型中, 可以有效地评估干预的直接效应^[9], 因而将边际处理效应估计消除到零, 具体见 Balk 等研究^[7]中的表 3(与表 2 对比)。 限定干预后因素产生更麻烦的结果是建立选择偏倚或对撞偏倚, 对撞偏倚是一种通过限定某一因素具有相同原因(基本因素或干预)及目标结果而产生效果评价的系统误差^[10]。 尽管如此, 从医院管理数据库中进行观察性研究并且评估其中的因果效应仍然具有争议, 作者通过他们的方法在基线水平降低潜在的混杂影响, 这点是值得赞扬的。

尽管如此, 结果还是非常令人印象深刻的, 通过 PCT 指导治疗的患者总抗生素暴露时间明显缩短(分别为 16.2 和 16.9 d), 总住院时间及 ICU 住院时间也明显缩短(前者分别为 11.6 和 12.7 d, 后者分别为 5.1 和 5.3 d), 住院费用减少约 10%(分别为 30 454 和 33 213 美元)。 虽然患者死亡率没有得到改善, 但经过 PCT 指导治疗的患者更有可能出院回家。 由于大多数干预性研究在欧洲及亚洲进行, 缺少美国患者的资料, 因此该项研究是种补充。

新版《拯救脓毒症运动》指南对 PCT 的使用仅作为弱推荐(2C 级), 即“建议当未发现感染证据时, 低 PCT 用于停止经验性抗菌药物使用^[11, 12]”。 结合近期发表关于 PCT 指导停用抗菌药研究(Stop Antibiotics on Procalcitonin Guidance Study, SAPS)^[5]与 Balk 等^[7]的现实生活数据研究结果均是令人信服的, 应当引导临床医生更广泛地使用 PCT 指导危重症患者的治疗。

(张娜 译 孙耕耘 校)

参考文献

- 1 Schuetz P, et al. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all—hope for another hype? *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14079
- 2 Wacker C, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5):426–435
- 3 Schuetz P, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):651–662
- 4 Schuetz P, et al. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012;141(4):1063–1073
- 5 de Jong E, 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(7):819–827
- 6 Albrich WC, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012;172(9):715–722
- 7 Balk RA, et al. Effect of procalcitonin testing on health-care utilization and costs in critically ill patients in the United States. *Chest* 2017;151(1):23–33
- 8 HernanMA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health* 2006;60(7):578–586
- 9 Pearl J. Direct and indirect effects. In: *Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence* [2001 Aug 2-5, Seattle, WA]. San Francisco, CA: Morgan Kaufmann;2001:411–420
- 10 Hernan MA, et al. A structural approach to selection bias. *Epidemiology* 2004;15(5):615–625
- 11 Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165–228
- 12 Schuetz P, Müller B. Procalcitonin in critically ill patients: time to change guidelines and antibiotic use in practice. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):758–760



附加的真实世界证据—支持降钙素原作为改善危重患者抗菌药管理及费用的有效工具

Philipp Schuetz, MD, MPH; Peter M. Wahl, ScD