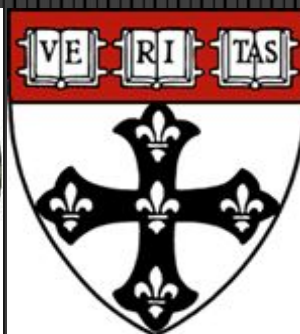
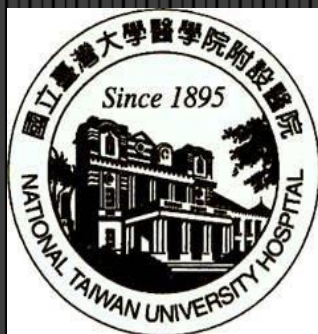




急診生物指標臨床研究 —以降鈣素原為例

台大醫院 急診醫學部
李建璋



兩岸急診青年學者論壇

急診醫師是全院的診斷專家

- 急診醫師的工作70%是診斷
- 70%的診斷工作仰賴檢驗
- 檢驗醫學的逐漸發展到高專一性的生物指標檢驗



生物指標研究—綱要

診斷性研究

介入性研究

綱要

診斷性研究

介入性研究

生物指標臨床研究

- 對目標疾病診斷準確度？
- 與嚴重度的相關性？
- 與現有診斷工具的比較？
- 與臨床診斷的比較？

研究設計架構

- **P**atients (病患)
- **I**ndex test/disease: PCT test Sepsis (檢驗/疾病)
- **C**omparison: Reference standards (金標)
- **O**utcome measure: accuracy measure (準確度評估)



研究設計的選取

- 世代研究或是病例對照研究？
 - 疾病發生率
 - PCT 對膿毒症的診斷價值
 - SIRS：膿毒症 → 3:1
 - D-dimer 對於大動脈夾層的診斷價值
 - 胸痛：大動脈夾層 → 10000:1
- 是否反映臨床情境
 - 世代研究：
 - 定義入組標準、追蹤期限、終點

Value of MEDS Score, Procalcitonin, and CRP In Patients with Sepsis at the Emergency Department

Lee Chien-Chang; Chen, Shey-Ying; Hsueh, Po-Ren et al.
Shock 2008; 29: 322-327



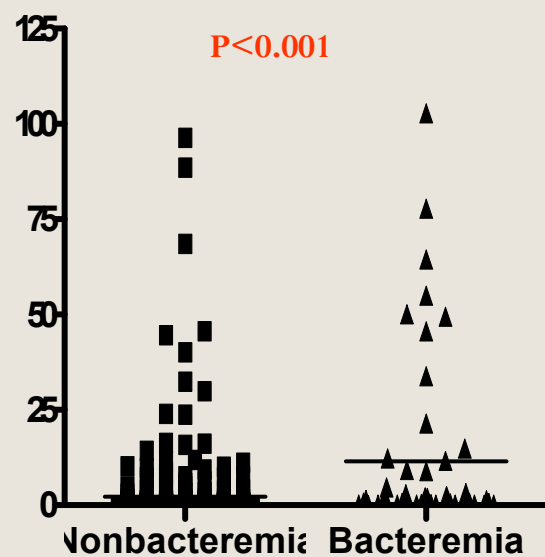
設計

- 病患：
 - 臺大醫院急診醫學部疑似嚴重感染 (SIRS + Infection) 診斷的連續病患
- 檢驗/疾病：
 - 高敏定量降鈣素原
- 比較金標
 - 血培養陽性+臨床標準
- 準確度度量
 - 靈敏度、特異度、概似比、 ROC曲線

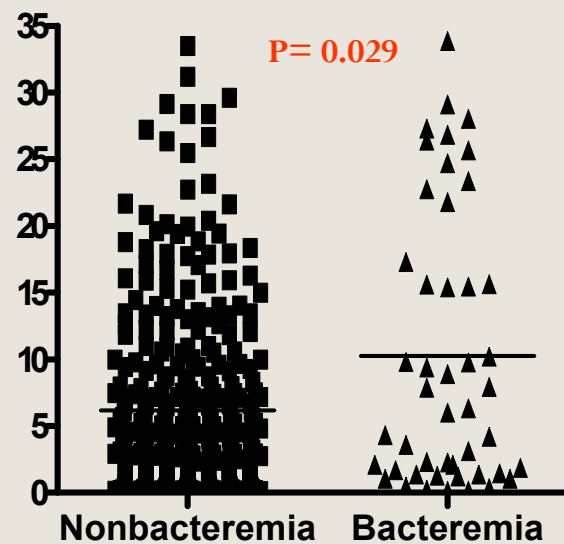


膿毒症患者濃度差異

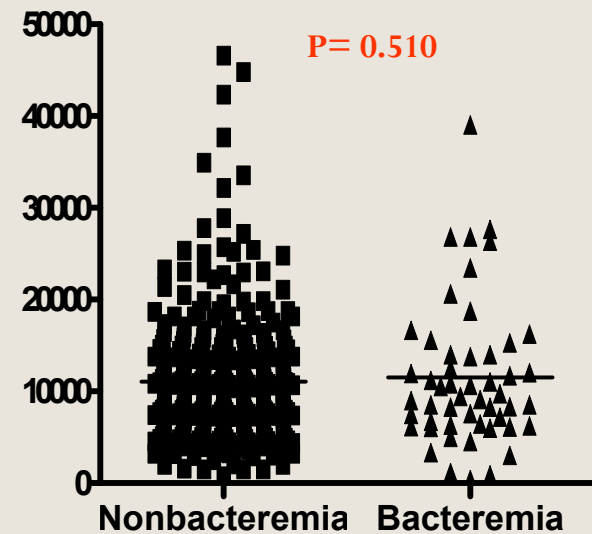
Procalcitonin



CRP



WBC count



靈敏度與特異度

Sensitivity and Specificity

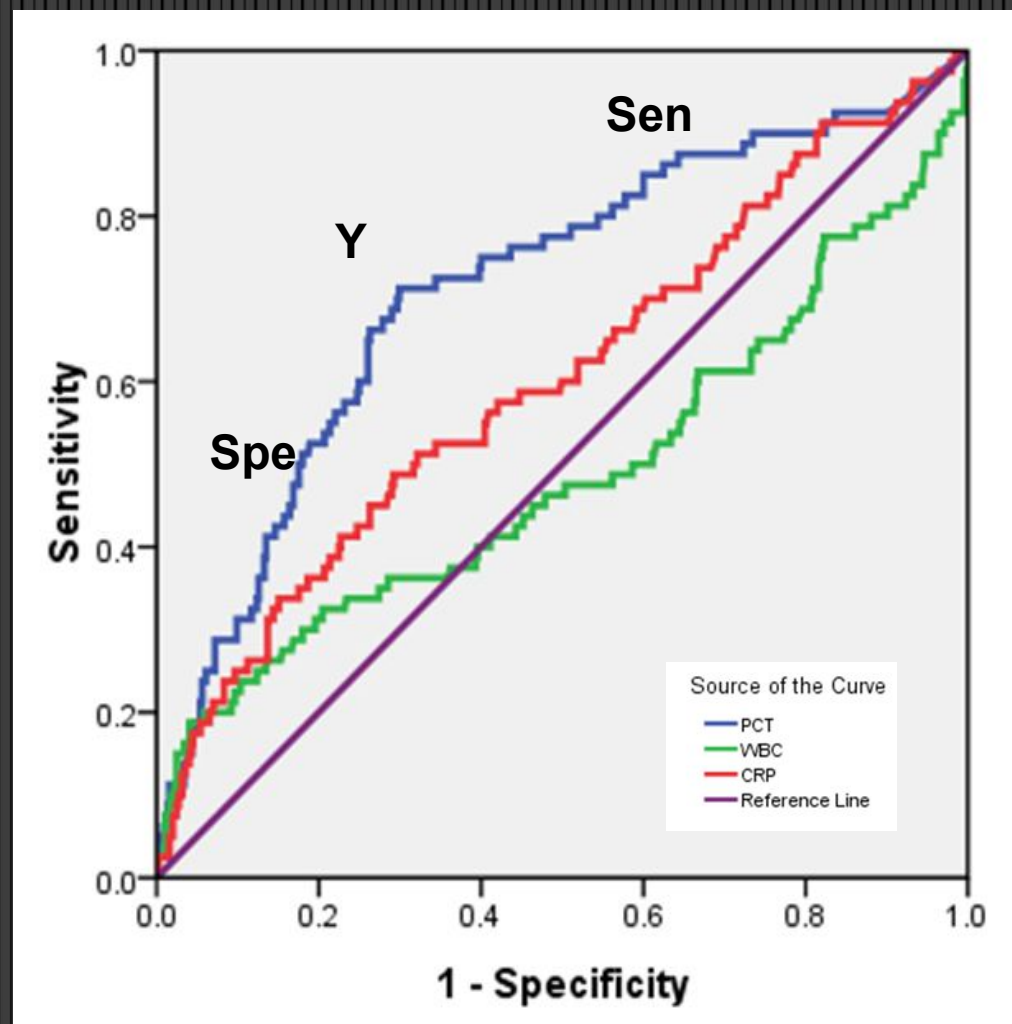
$$Sens = \frac{a}{a + c}$$

$$Spec = \frac{d}{b + d}$$

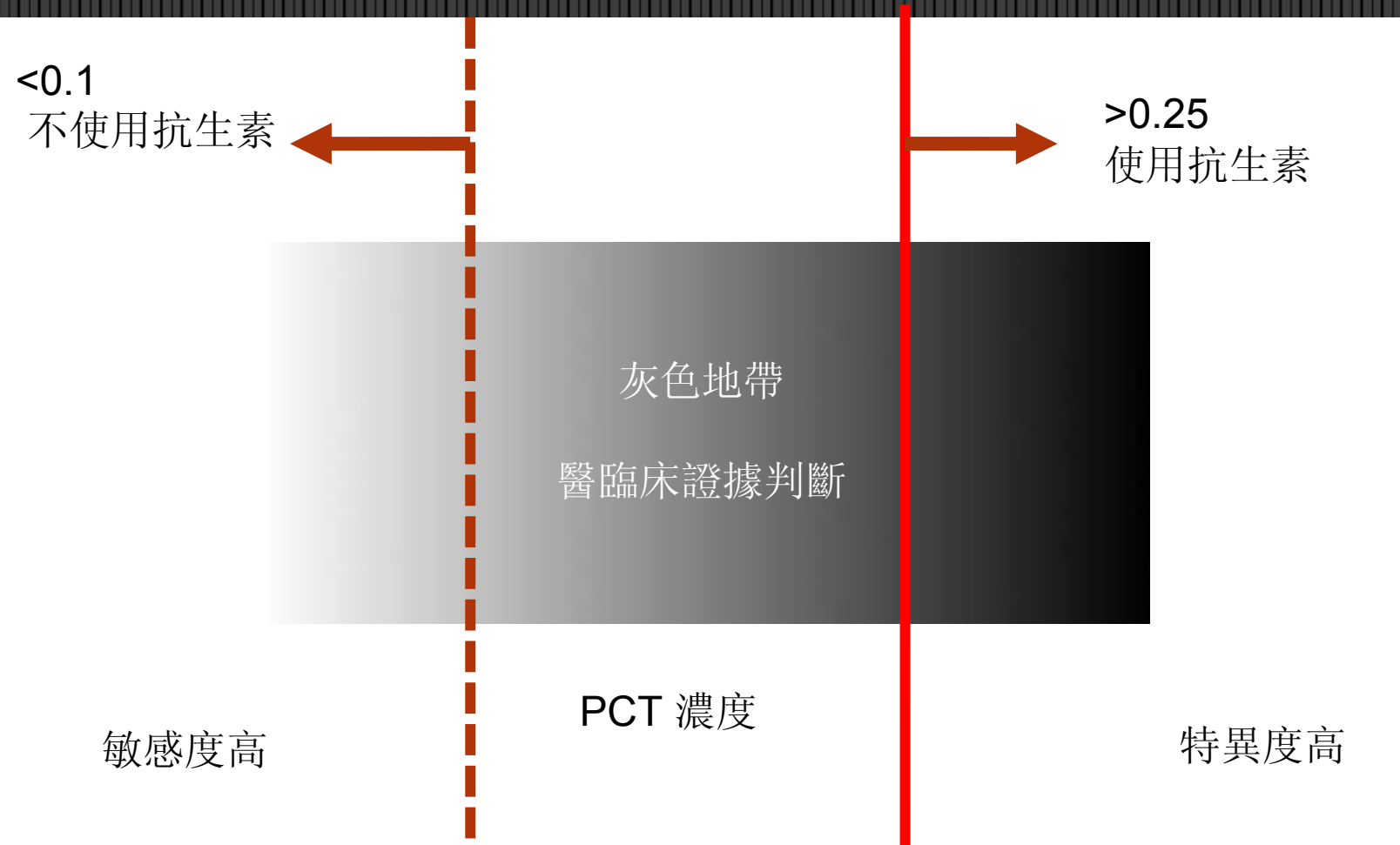
Test Result	Disease D "Gold standard"	
	+	-
+	a	b
-	c	d

臨界值選擇

- Youden Index
 - Sensitivity + Specificity - 1
 - 平均值
- 雙切點策略
 - 排除：高靈敏度
 - 確診：高特異度



灰色地帶



“臨床醫師總在敏感度與特異度的定義掙扎，因為在臨床的實務裡，陰陽性預測值才是最直觀的..”

陰陽性預測值

Positive & Negative Predictive Value

- PV (+): positive predictive value
- PV (-): negative predictive value

$$PV(+)=\frac{a}{a+b}$$

$$PV(-)=\frac{d}{c+d}$$

Test Result	Disease D	
	+	-
+	a	b
-	c	d

陰陽性預測值受到受試族群盛行率影響

概似比

Likelihood ratio

- 意義：一位患者在檢驗過後會提升或下降多少該疾病的前測機率
 - LR = 1 檢驗後患病機率不變
 - LR > 1 檢驗後患病機上升，LR>5 適合確診
 - LR < 1 檢驗後患病率下降，LR<0.2 適合除診

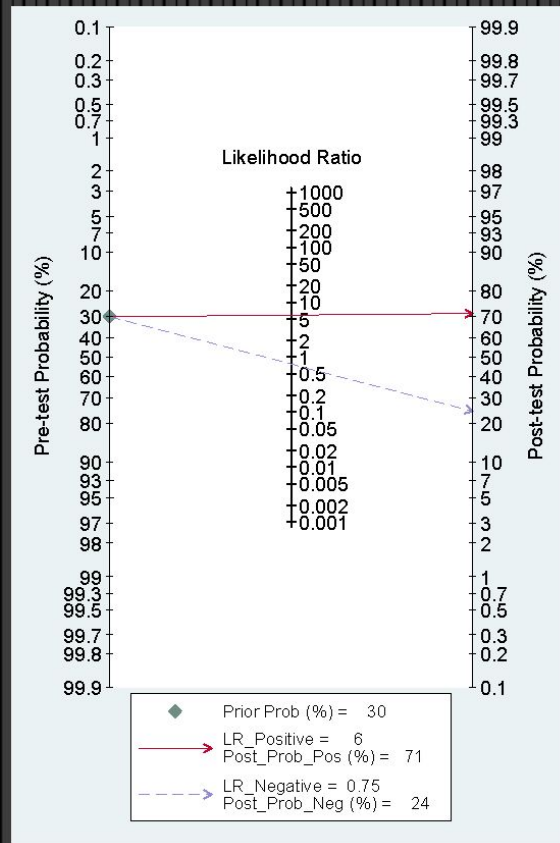
$$LikelihoodRatio(LR) = \frac{a / (a + c)}{b / (b + d)}$$

Test Result	Disease D	
	+	-
+	a	b
-	c	d

概似比特性

- LRs 不受疾病盛行率影響
- 將敏感度與特異度結合成單一數字
- 可以結合一連串檢驗換算成檢驗後得病機率
- 依然受臨界值影響

LR Normogram (Fagan's plot)



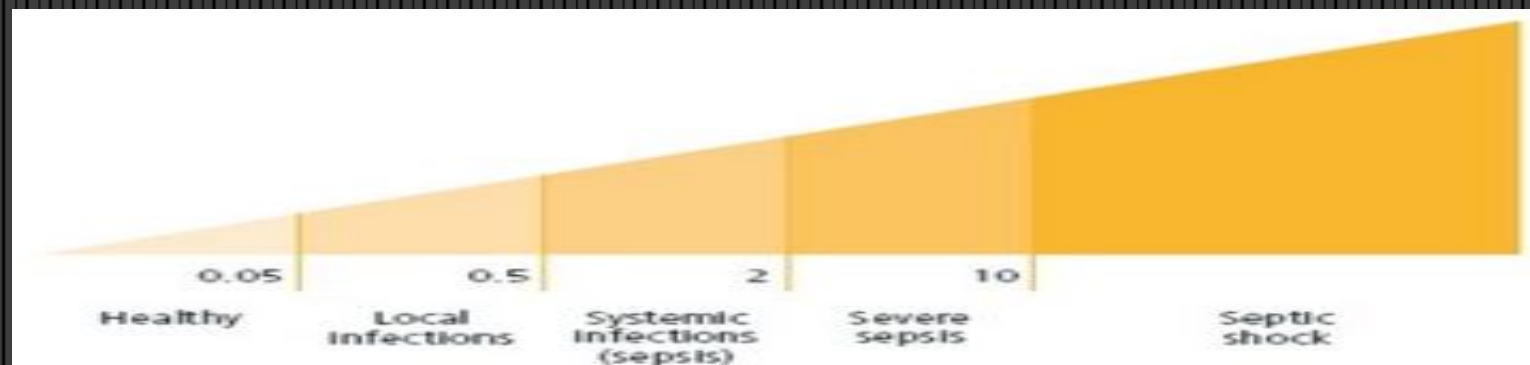
- Sepsis prevalence: 30%
- PCT > 0.5:
 - Post-test probability: 71%
- PCT < 0.5
 - Post-test probability: 24%

Test	Cutoff	Sen (95 % CI)	Spe (95 % CI)	LR+ (95 % CI)	LR- (95 % CI)
PCT	0.5 ng/mL	0.29 (0.17-0.43)	0.95 (0.91-0.98)	5.8 (2.63-13)	0.75 (0.63-0.89)

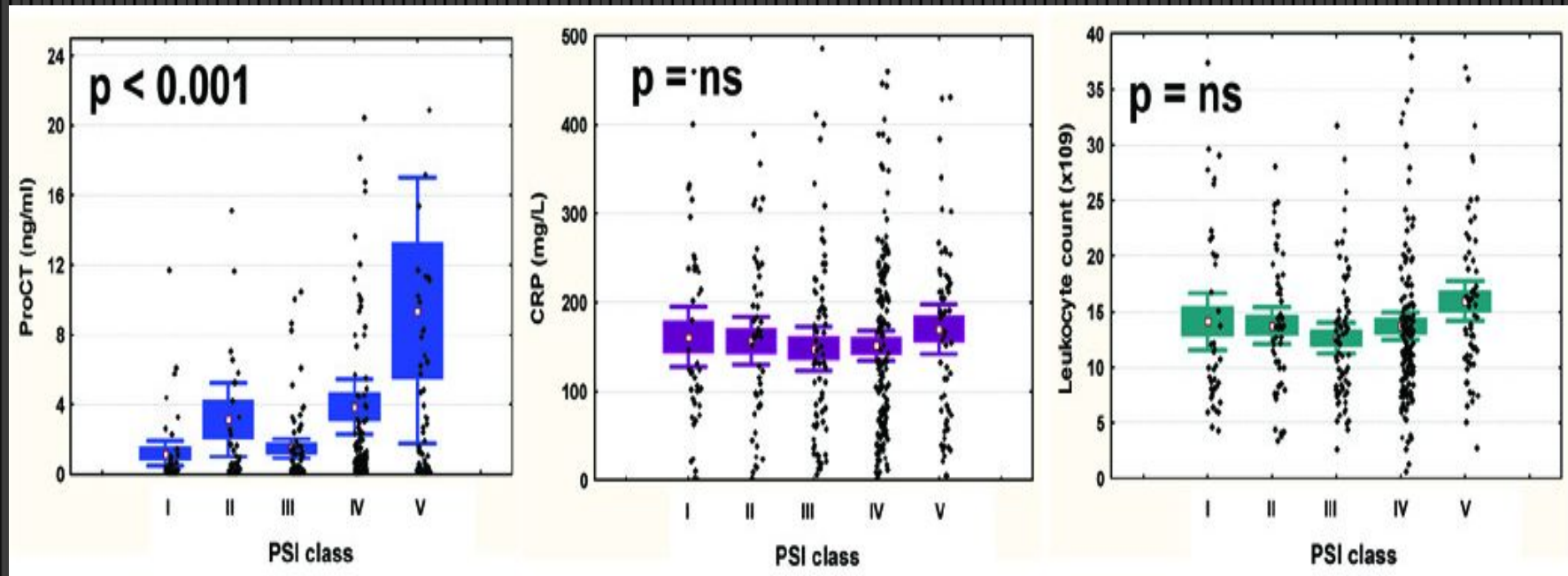
與嚴重度的相關性？

Correlation with sepsis clinical severity

	Sepsis, n = 399	Severe sepsis, n = 102	Septic shock, n = 24	Correlation coefficient, <i>P</i>
Mortality, n (%)	17 (4.3)	28 (27.5)	10 (41.7)	Not applicable
CRP, mg/L, median (IR)	41.9 (14.5–97.9)	65.0 (22.9–142.3)	101.5 (8.7–224.4)	0.13, <i>P</i> < 0.01
PCT, ng/mL, median (IR)	0.19 (0.08–0.65)	0.46 (0.12–4.64)	6.50 (2.29–14.29)	0.25, <i>P</i> < 0.01
MEDS score, median (IR)	3 (0–6)	8 (5–9)	11 (8–12)	0.45, <i>P</i> < 0.01



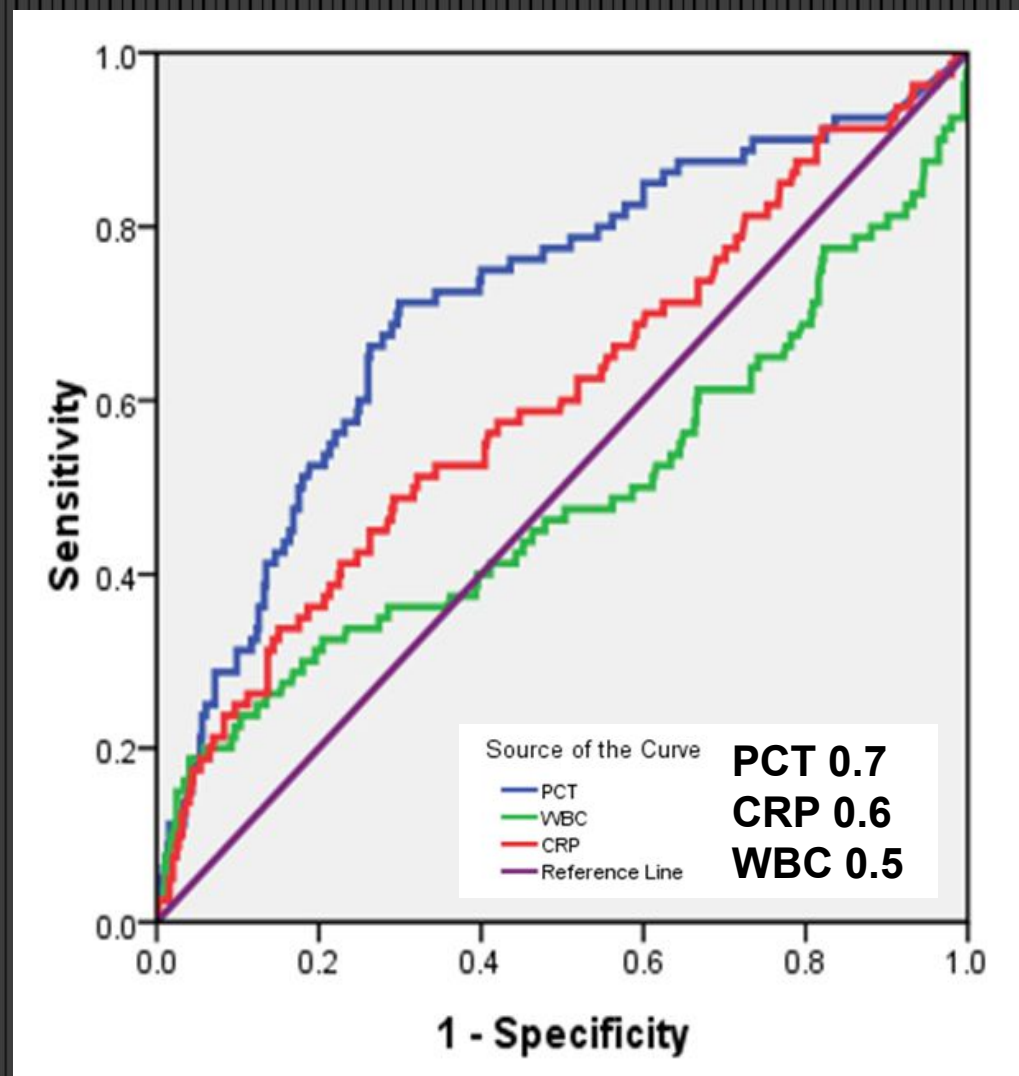
Correlation with severity



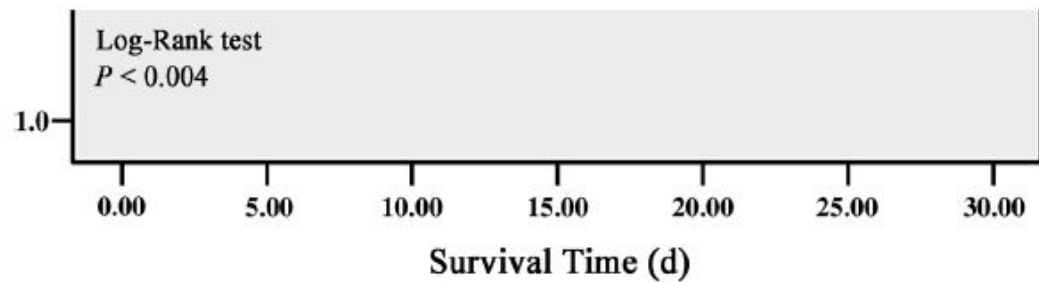
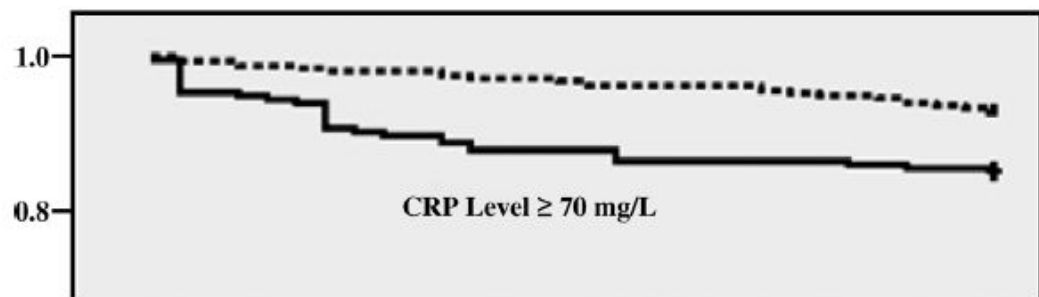
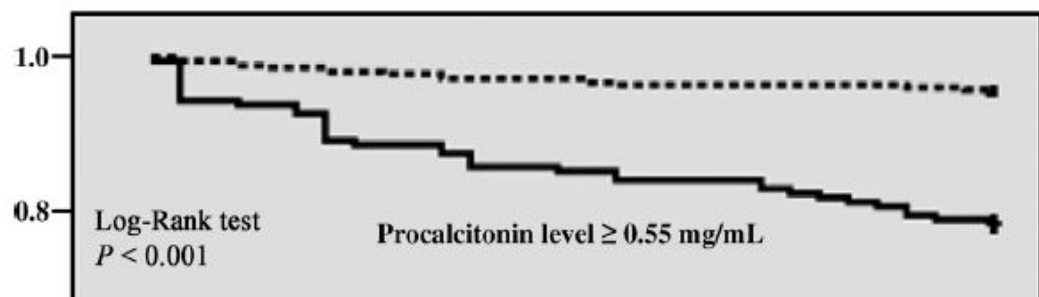
- PCT, CRP and leukocyte count in different severities of community-acquired pneumonia. PSI, pneumonia severity index.

不同生物指標比較

ROC 曲線下面積



存活曲線差異



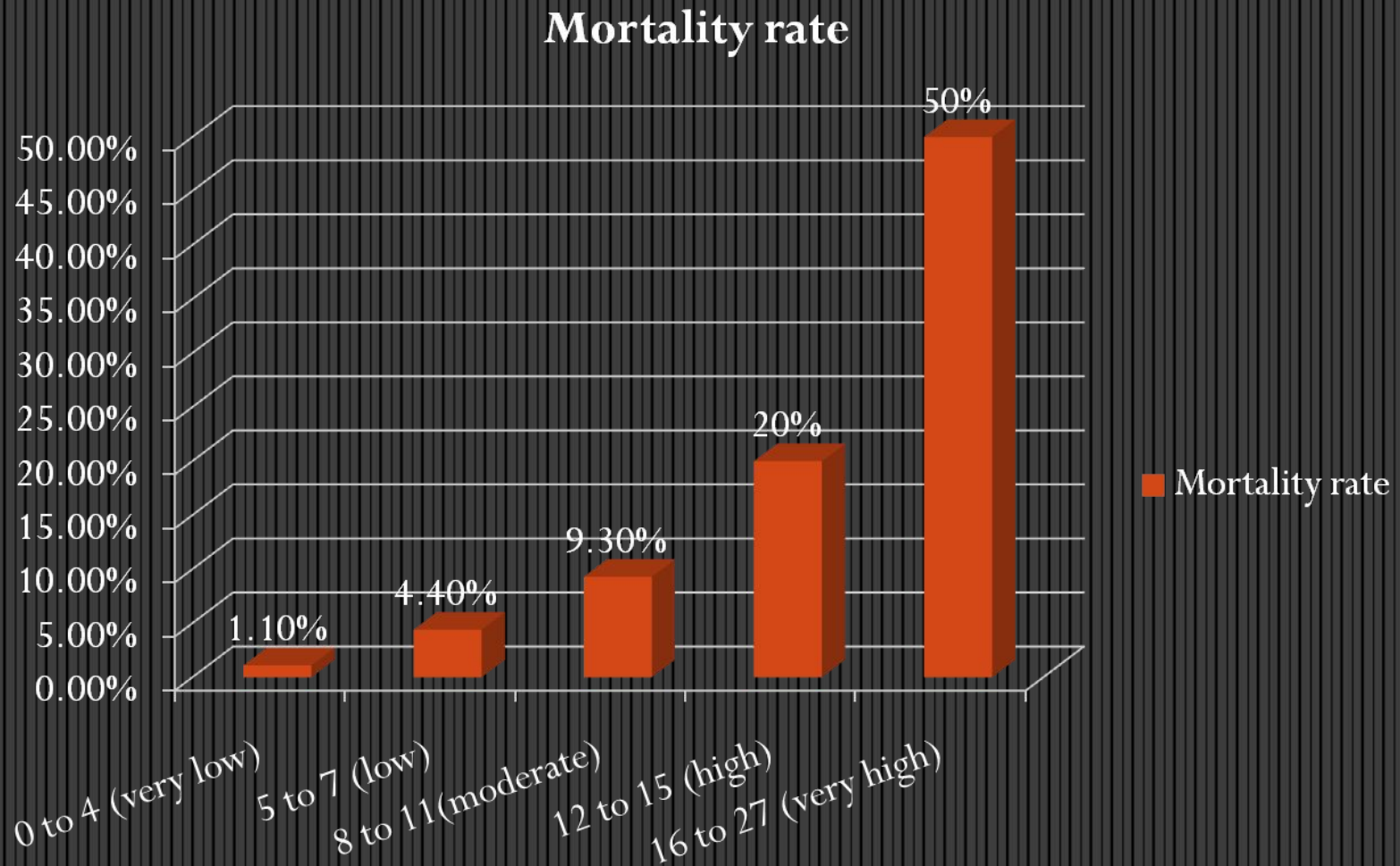
與臨床診斷的比較？

The MEDS scoring system (急診膿毒症死亡評分系統)

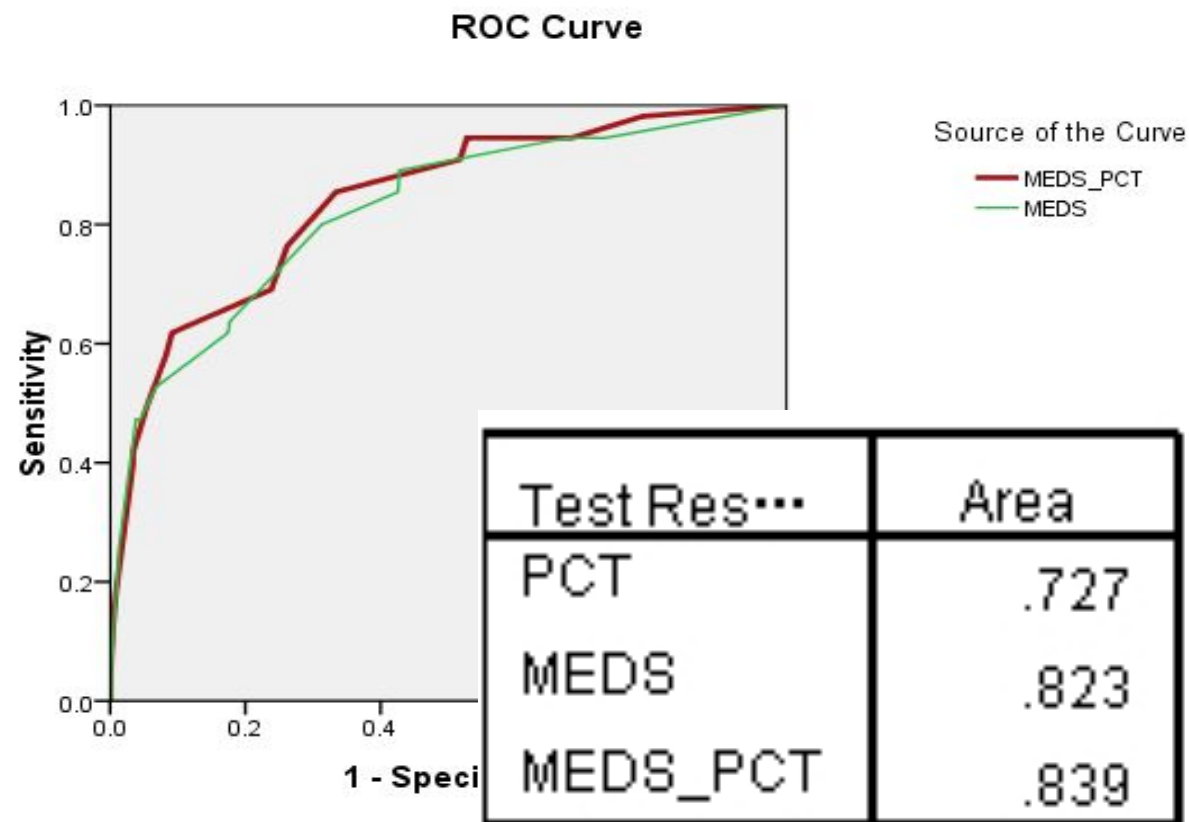
Clinical variables	Weighted scores
Terminal illness	6
Tachypnea or hypoxia	3
Septic shock	3
Platelets <150,000/mm ³	3
Bands >5%	3
Age >65	3
Low respiratory tract infection	2
Nursing home resident	2
Altered mental status	2
Sum	27

Sharpirpo et al. Crit Care Med. 2003; 31: 670-675

MEDS score 危險分層



結合臨床醫學與指標



Diagonal segments are produced by ties.

生物指標臨床研究

- 對目標疾病診斷準確度？
 - 雙切點策略、概似比
- 與嚴重度的相關性？
 - 危險分層
- 不同生物指標比較
 - ROC 曲線、存活曲線
- 與現有診斷工具或臨床診斷的比較？
 - ROC 曲線、再分類分析

綱要

診斷性研究

介入性研究

生物指標介入性研究

- 使用生物指標是否改變病患預後？
 - 死亡率、併發症、住院天數
- 使用生物指標是否改變醫師抗生素處方行為？
 - 減少抗生素、不影響預後

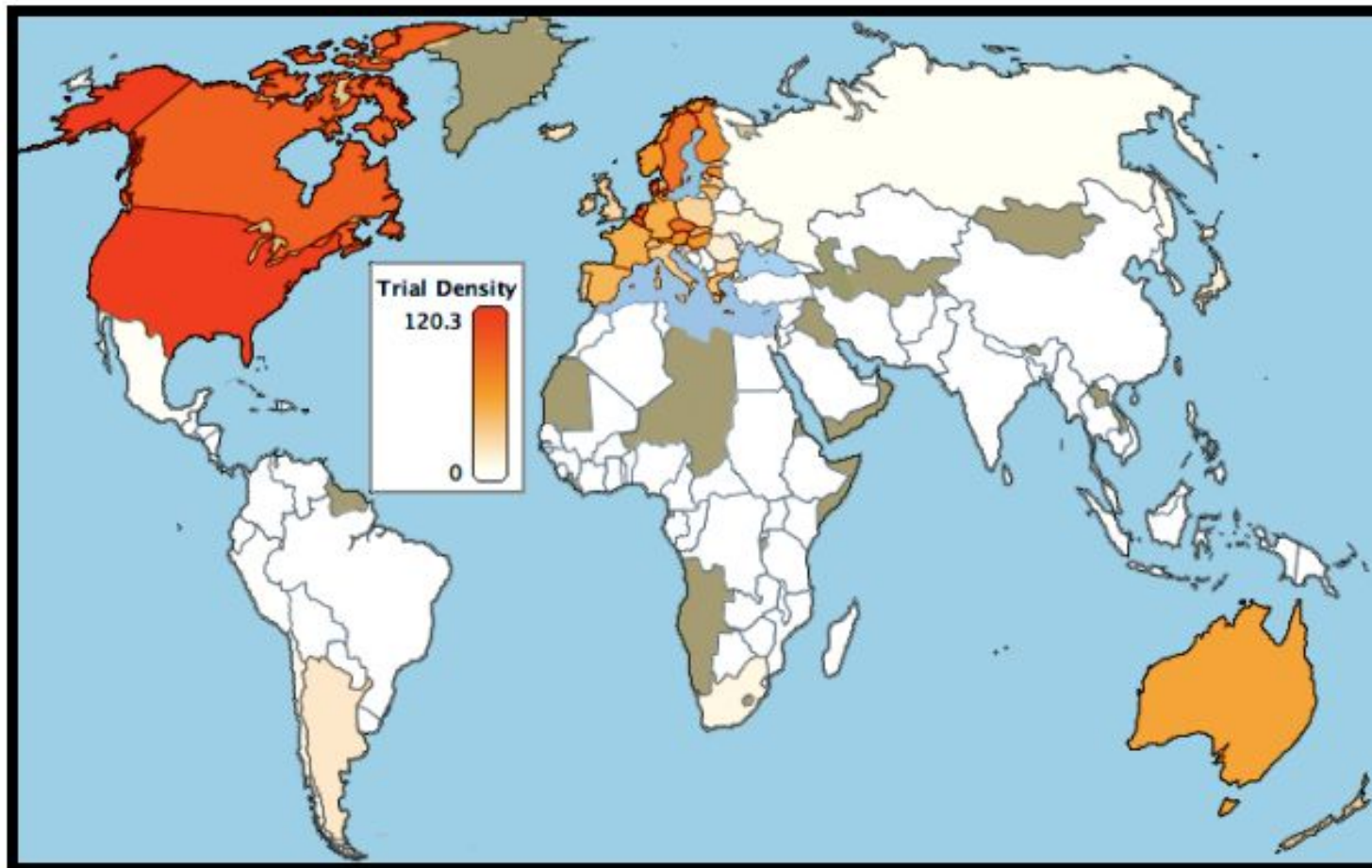
隨機試驗是循証醫學的金字塔頂端





過去五十年來醫學的重大進步之一就是隨機臨床試驗的進步與展

世界每百萬人口進行臨床試驗之密度



利用降钙素原检测缩短ICU患者 抗生素治疗时间临床试验

PROcalcitonin to SHORTen antibiotics
duration in ICU patients (ProShort) Trial

中国、香港、台湾多中心临床研究

李建璋

ICU患者抗生素的治疗时间

- 目前主要是依据一般经验法则来决策
- 臨床建議指南（熱病 Sanford Guide）
 - 肺炎：至少5 日
 - 腎盂腎炎：14日
 - 腹腔內感染：14日
 - 菌血症：14日
- 上述建議是基於專家共識或觀察性研究 而非臨床試驗結果



利用降钙素原(PCT)检测 缩短ICU患者抗生素治疗时间 (ProShort) 中国大陆、台湾多中心临床试验



新疆醫科大學
于湘友 主任



上海交通大學
潘曙明 主任
王飞龙 医生



彭 民 主任
高 莹 医生

湖南湘雅醫院



浙江醫院
蔡國龍主任



李建璋主任

研究設計重點

- 入組標準更嚴謹：需PCT > 0.5 以及其他臨床指徵才能納入研究
- 第五、七、九日監測降鈣素原
- 採用雙切點策略、灰色地帶輔以臨床判斷
- 同時追蹤復發與再感染率

已证实严重感染ICU患者第一天检验PCT >0.5

初期使用经验性抗生素,入院第5、7、9天复查PCT数值

<0.25ug/L

细菌性病因
已清除

强烈建议停用抗生素!

0.25-0.5ug/L

细菌性病因
可能清除

建议停用抗生素

>0.5-2.0ug/L

细菌性病因
可能未清除

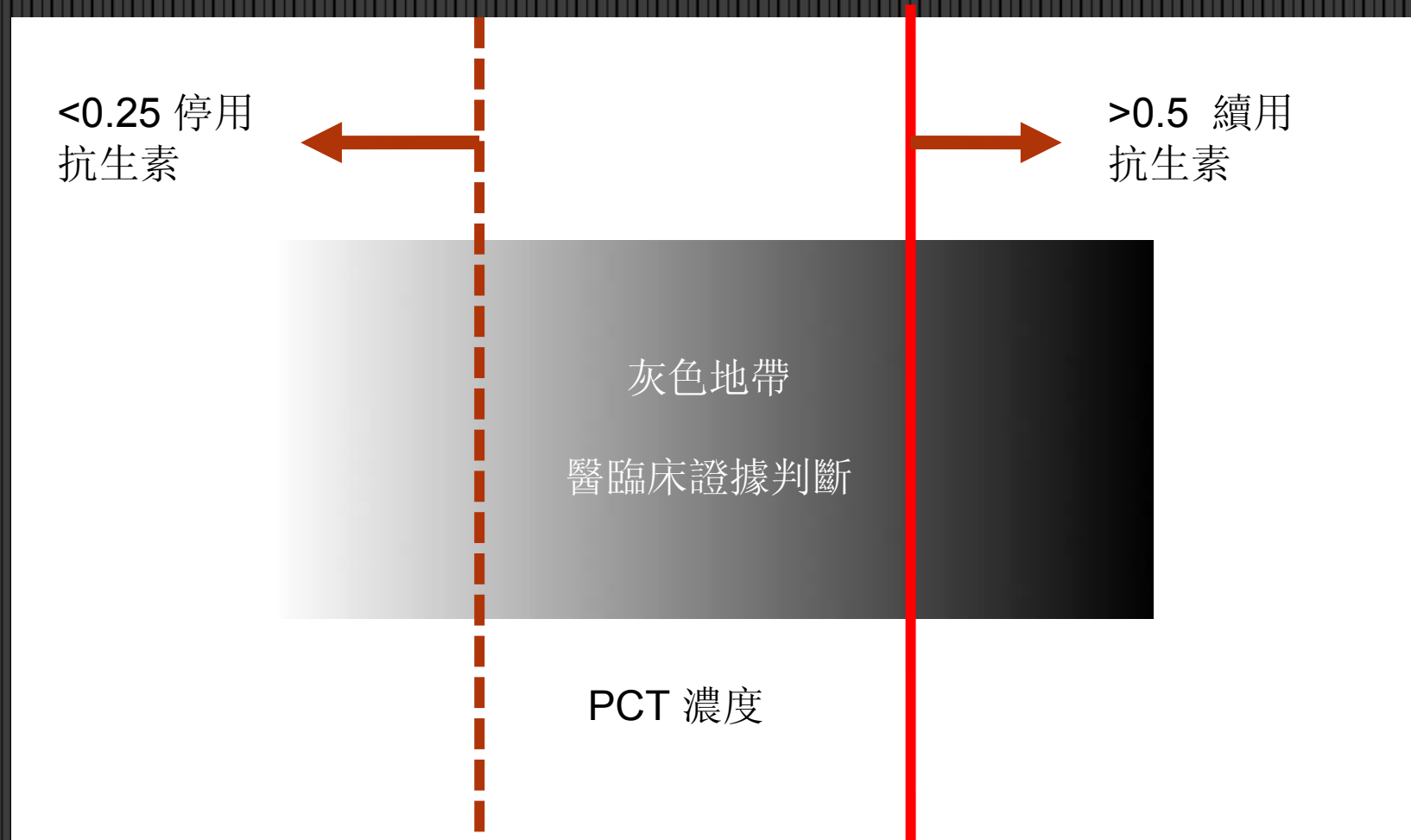
继续抗菌治疗

>2.0ug/L

细菌性病因未清除或
出现继发的感染

强烈建议抗菌治疗!

灰色地帶



随机分配

- 1. 对照组

随机分配至对照组的患者接受传统抗生素治疗时间

- 2. 干预组

随机分配至干预组的患者接受抗生素治疗的时间基于降钙素原(PCT)抗生素治疗管理法则指引

設計問題

- 樣本數量估算
- 隨機分配方法
- 期中分析

樣本數量估計

- Alpha: 5%
- Beta: 80%
- Delta: 實驗組10%
- Prevalence: 對照組的估計死亡率

$$N=2\left[\frac{1-\rho\pi_c}{\rho\pi_c}+\frac{1-\pi_c}{\pi_c}\right]\left[\frac{Z_\alpha+Z_\beta}{\ln(\rho)}\right]^2$$

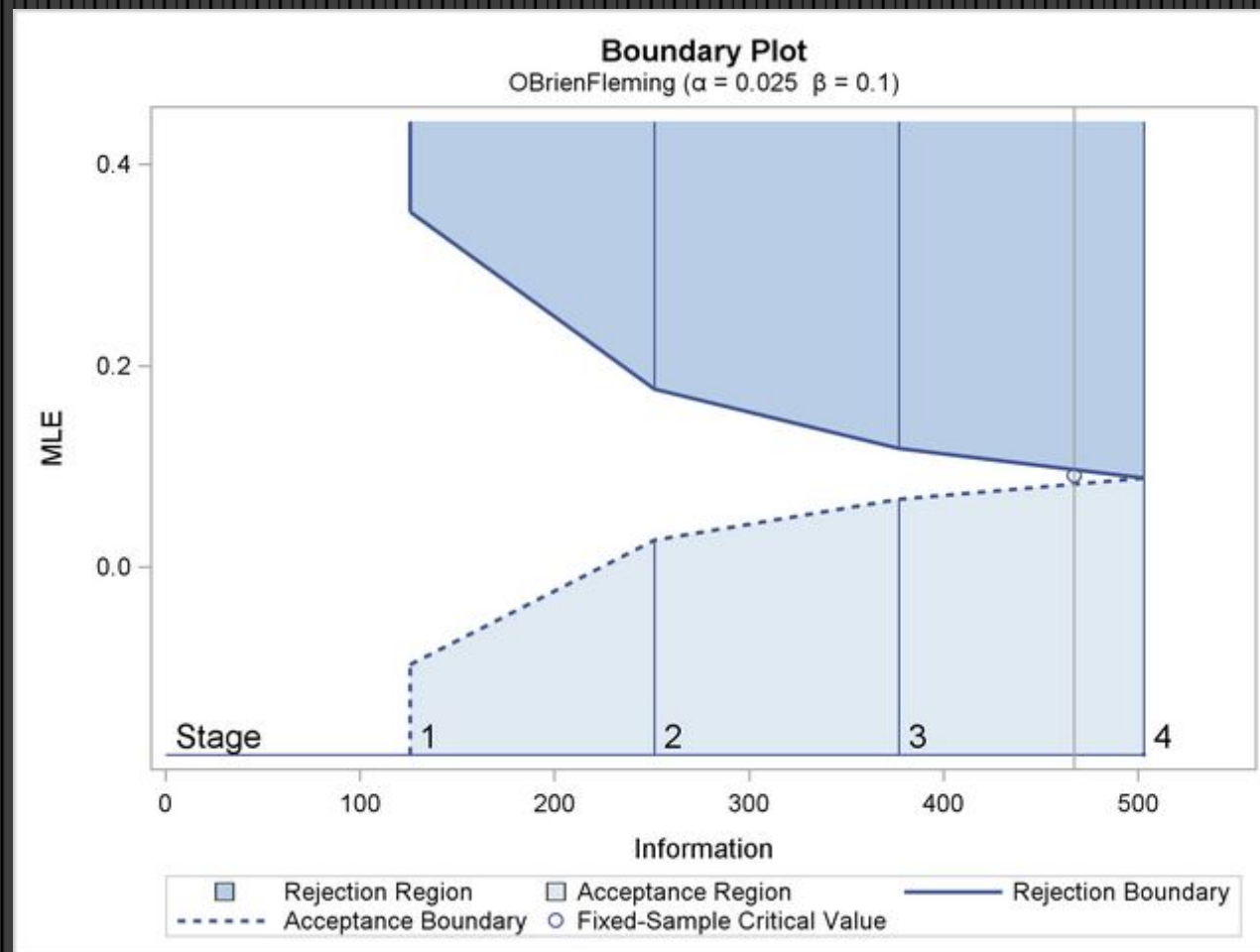
排列區塊(Permuted block)隨機分派

- 用於維持多中心研究 ‘之中心內分組平衡’
 - 舉例
 - 區塊大小：4 實驗分組 (A, B)
 - 1=AABB, 2=ABAB, 3=ABBA, 4=BAAB, 5=BABA, 6=BBAA
- 區塊大小可以進一步隨機決定

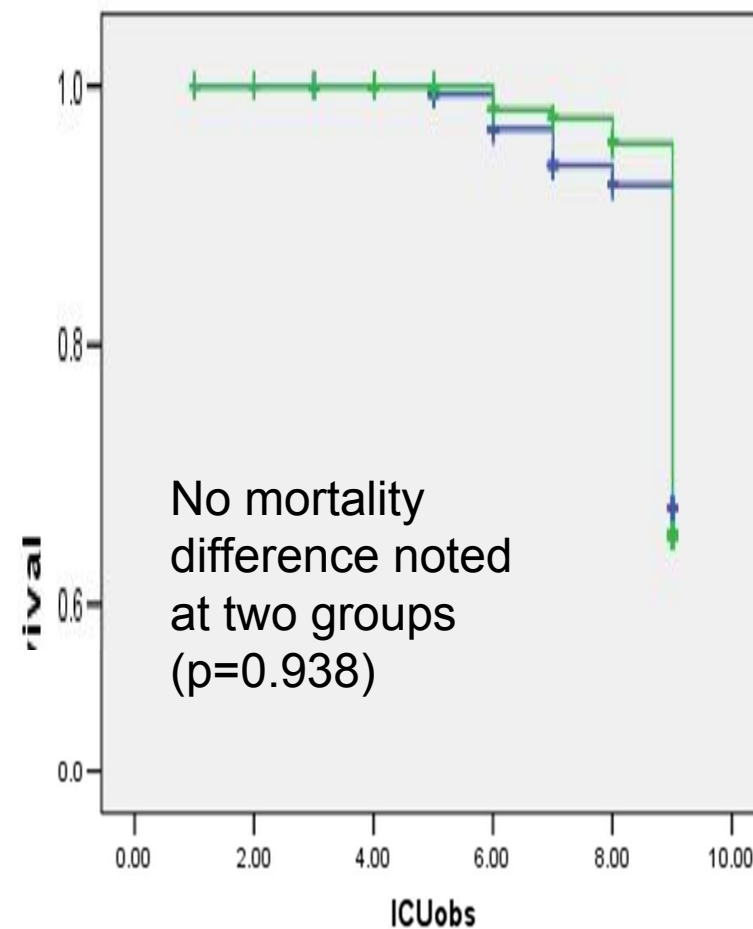
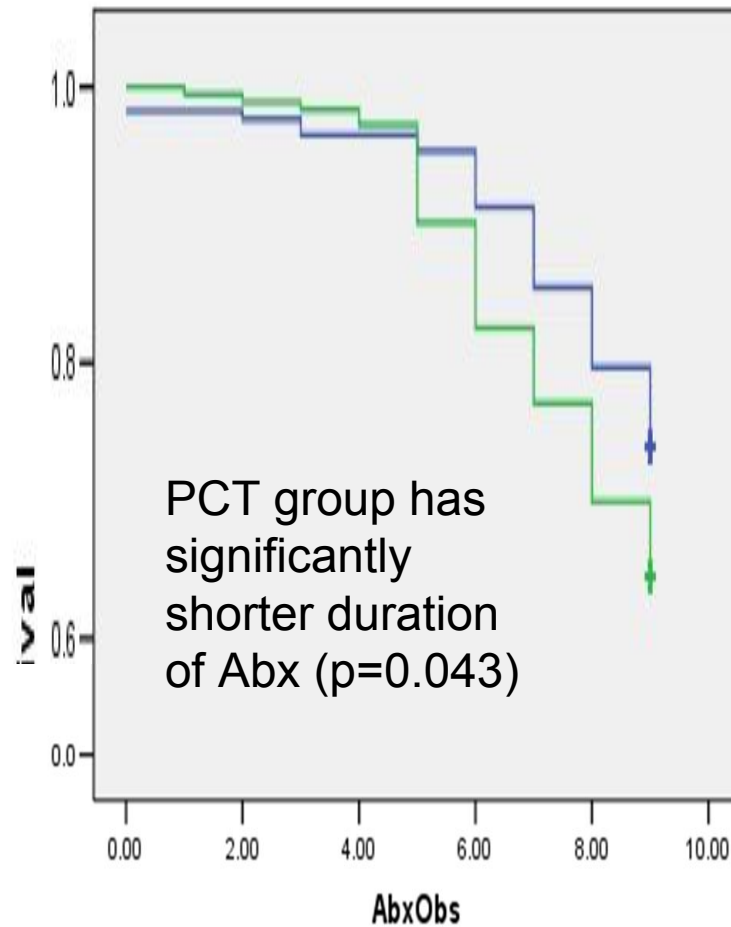
隨機分組

block	size	SeqInBlk	Treatment Group	Institution	PatientID
组别	每组人数	组内序列号	治疗组	机构	患者住院号
1	6	1	干预组（PCT检测）		
1	6	2	干预组（PCT检测）		
1	6	3	对照组（惯例治疗）		
1	6	4	对照组（惯例治疗）		
1	6	5	对照组（惯例治疗）		
1	6	6	干预组（PCT检测）		
2	4	1	干预组（PCT检测）		
2	4	2	对照组（惯例治疗）		
2	4	3	对照组（惯例治疗）		
2	4	4	干预组（PCT检测）		

期中分析



ProShort Study



初步結果

- 加護病房膿毒症患者第5、7、9日使用降鈣素原指導抗生素停藥可以減少20%抗生素使用
- 使用降鈣素原指導縮短抗生素療程不影響死亡率

Conclusion

結論

- 診斷性研究是急診床青年學者重要的臨床研究議題
- 提升診斷的目的是改善病人治療成果，需要介入性研究驗證
- 兩岸三地應該組織多中心研究平台，推展臨床試驗

問題與討論

