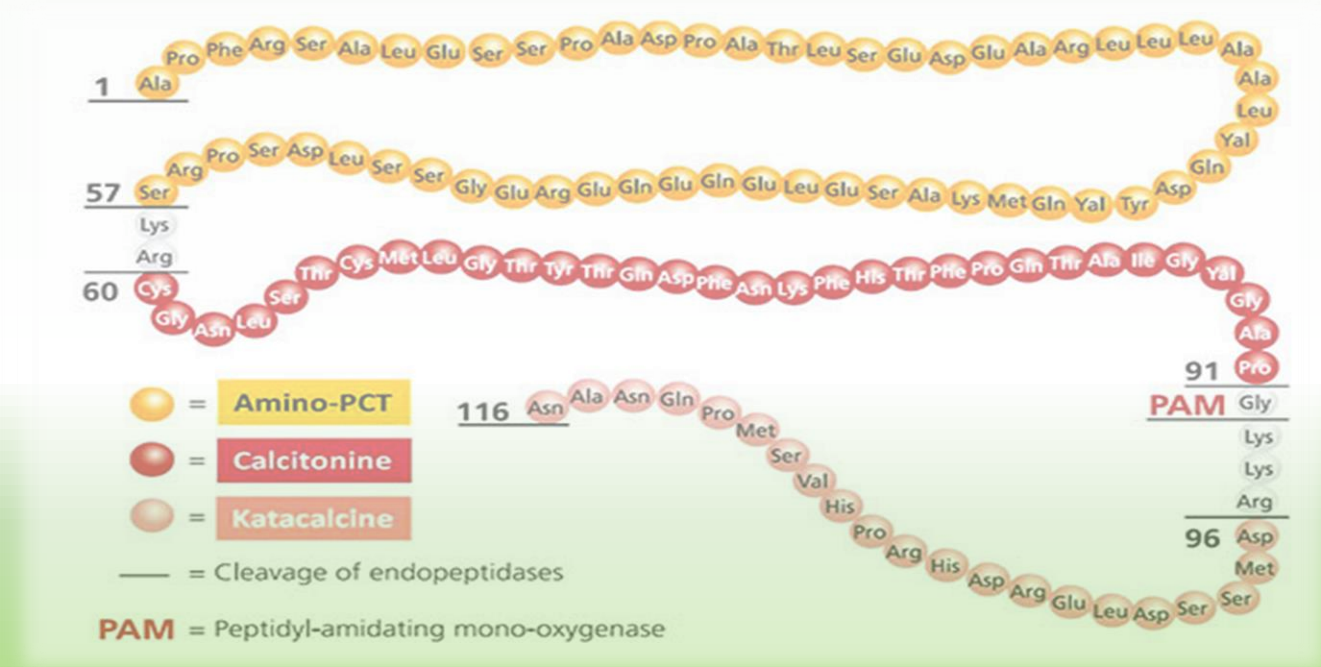


De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek



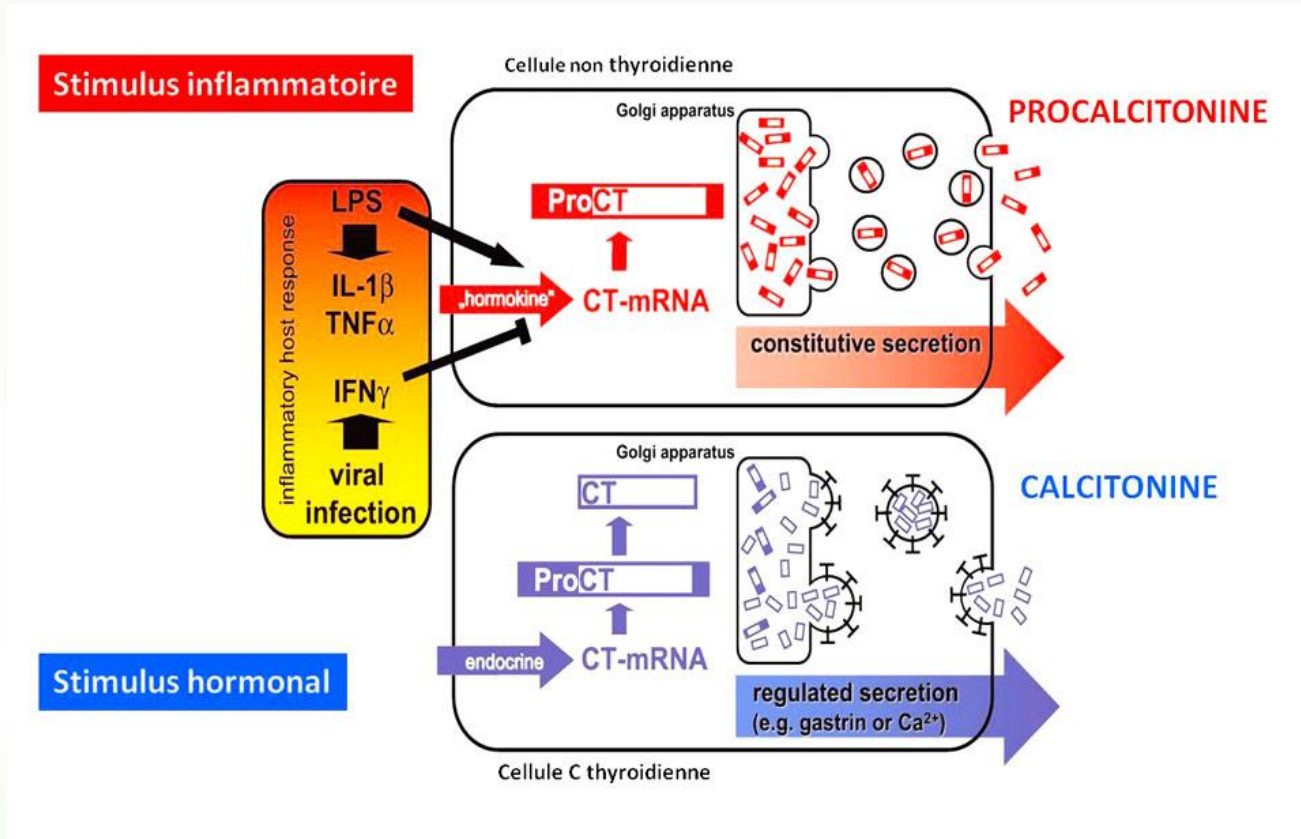
- Procalcitonine
 - Biomarker voor bacteriële infecties
 - Geen terugbetaling



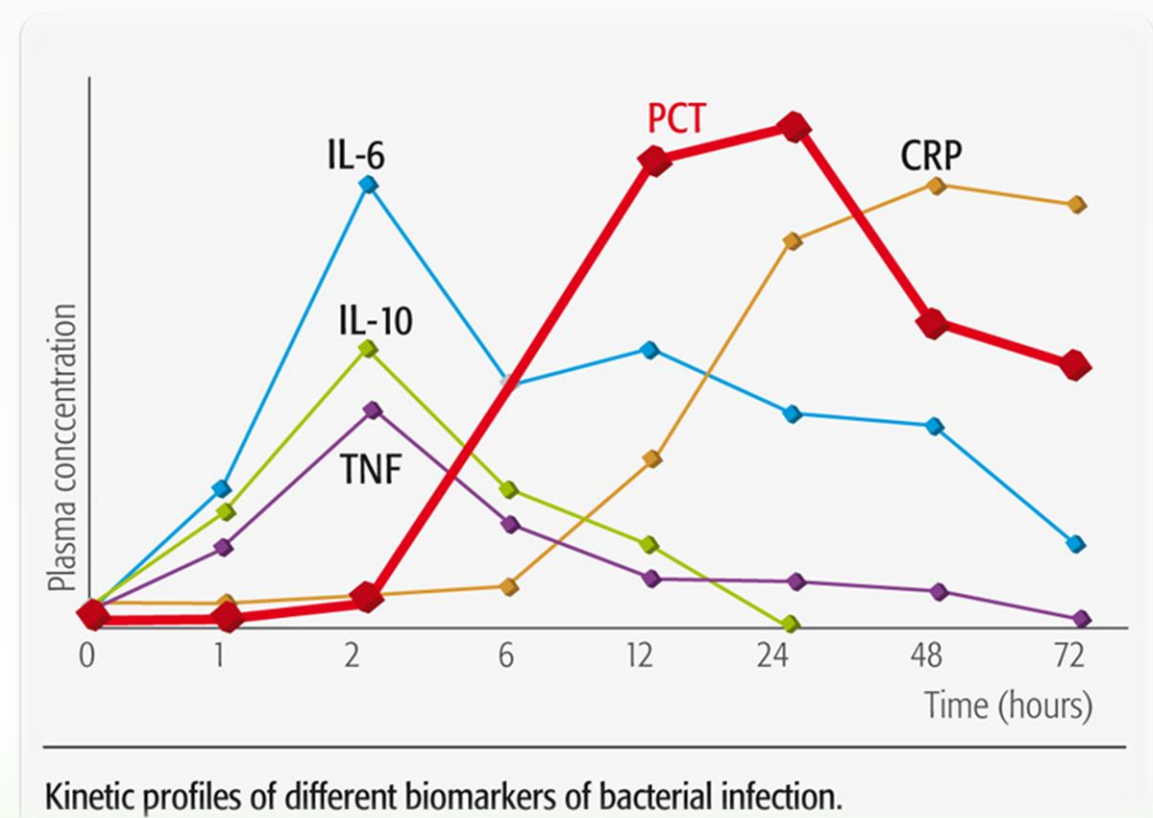
1. Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?
2. Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?
3. Wat is de plaats van een dosage van procalcitonine voor de bepaling van de duur van een antibioticumtherapie?
4. In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

1. Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?
2. Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?
3. Wat is de plaats van een dosage van procalcitonine voor de bepaling van de duur van een antibioticumtherapie?
4. In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?



Linscheid, P., et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003; 144: 5578–84.

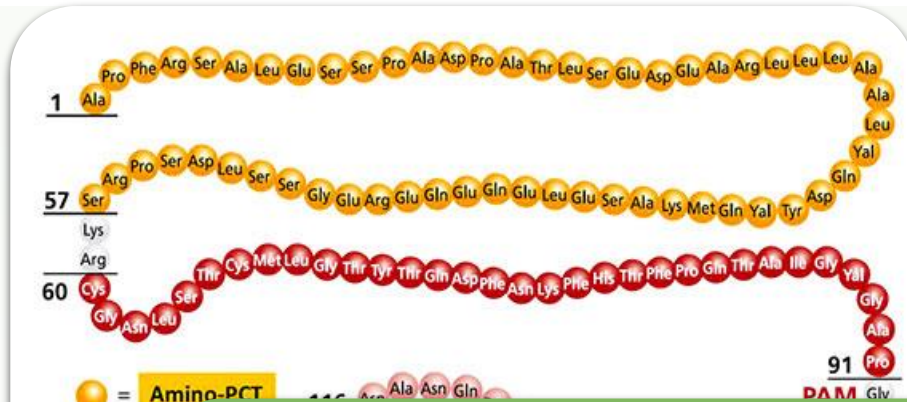


Meisner, M. 2000. *Procalcitonine. A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

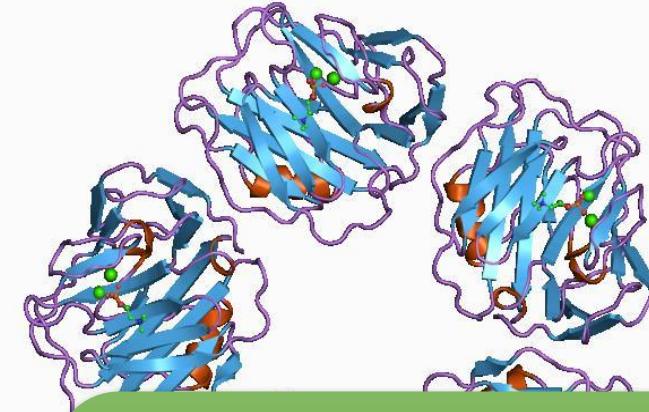
Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?



Procalcitonine

- Bacteriële infecties
- Trauma
- Operaties
- Cardiogene shock
- Invasieve fungale infectie
- Malaria
- Neonaten



C-reactief proteïne

- Bacteriële infecties
- Virale infecties
- Brandwonden
- Trauma
- Operaties
- Cardiale pathologie
- Jicht
- Systemische ziekten
- obesitas
- Reumatoïde artritis
- Zwangerschap
- Menstruatie
- Ziekte van Kahler
- Kanker
- Auto-immuunziekten
- ...

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?

- Beperkt aantal studies

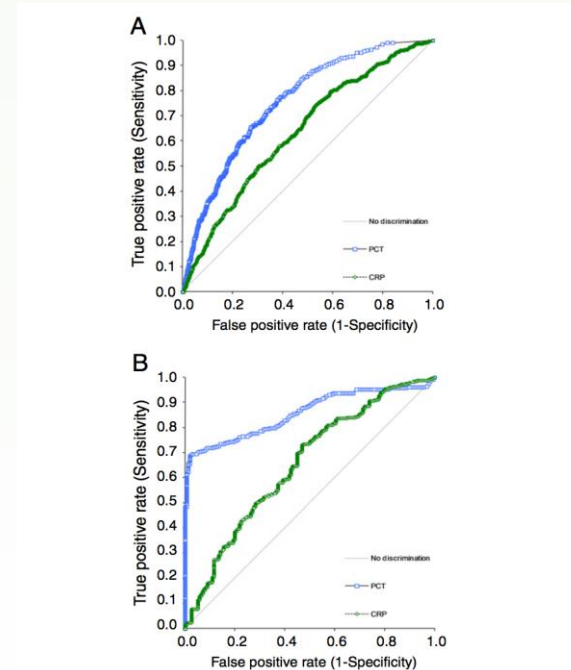
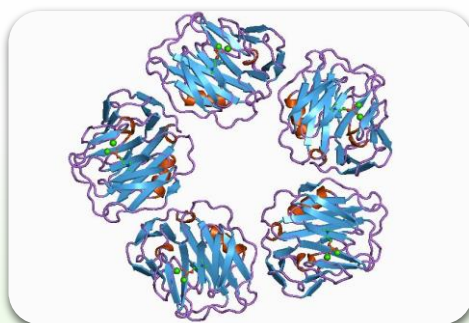
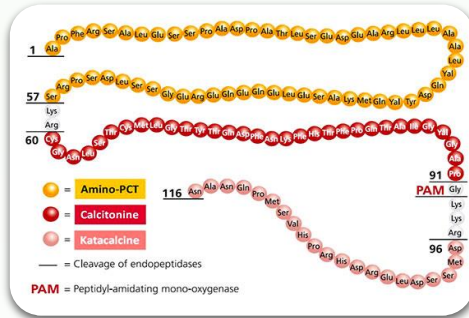


Fig. 2. Diagnostic performances of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) for predicting blood culture positive patients. (A) Receiver operating characteristic (ROC) curves of PCT and CRP for discriminating blood culture positive patients ($n=331$) from negative patients ($n=2856$). The areas under the ROC curves (AUCs) for PCT and CRP were 0.76 (95% confidence interval [CI]=0.73 to 0.78, $P<0.0001$) and 0.64 (95% CI=0.61 to 0.67, $P<0.0001$), respectively, with a significant difference ($P<0.0001$). (B) ROC curves for PCT and CRP in discriminating patients with blood culture positive results ($n=331$) from those with contaminated blood culture results ($n=156$). The AUCs for PCT and CRP were 0.86 (95% CI=0.83 to 0.89, $P<0.0001$) and 0.65 (95% CI=0.60 to 0.71, $P<0.0001$), respectively, and they were statistically different ($P<0.0001$).

Jeong, S., et al. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 413: 1731-1736.

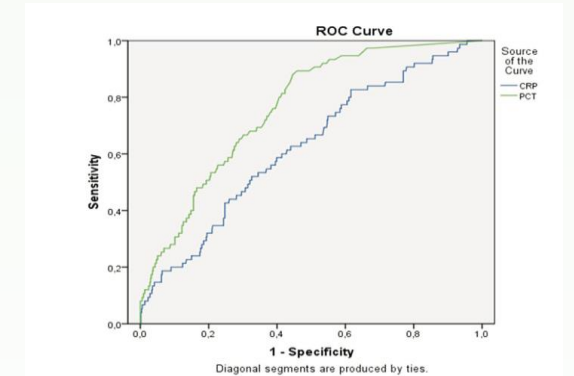


Figure 1 - The ROC curve of the PCT and CRP for discriminating between bacteremia group and non bacteremia group.

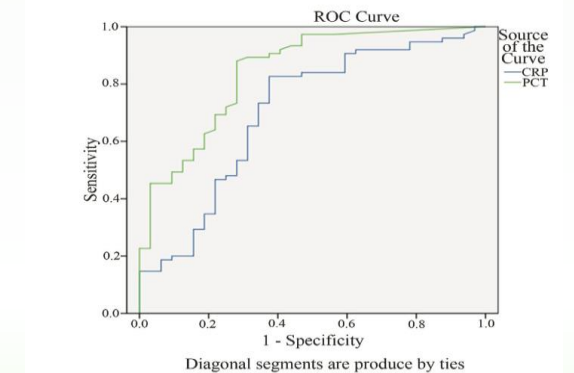


Figure 2 - The ROC curve of the PCT and CRP for discriminating between bacteremia group and contamination group.

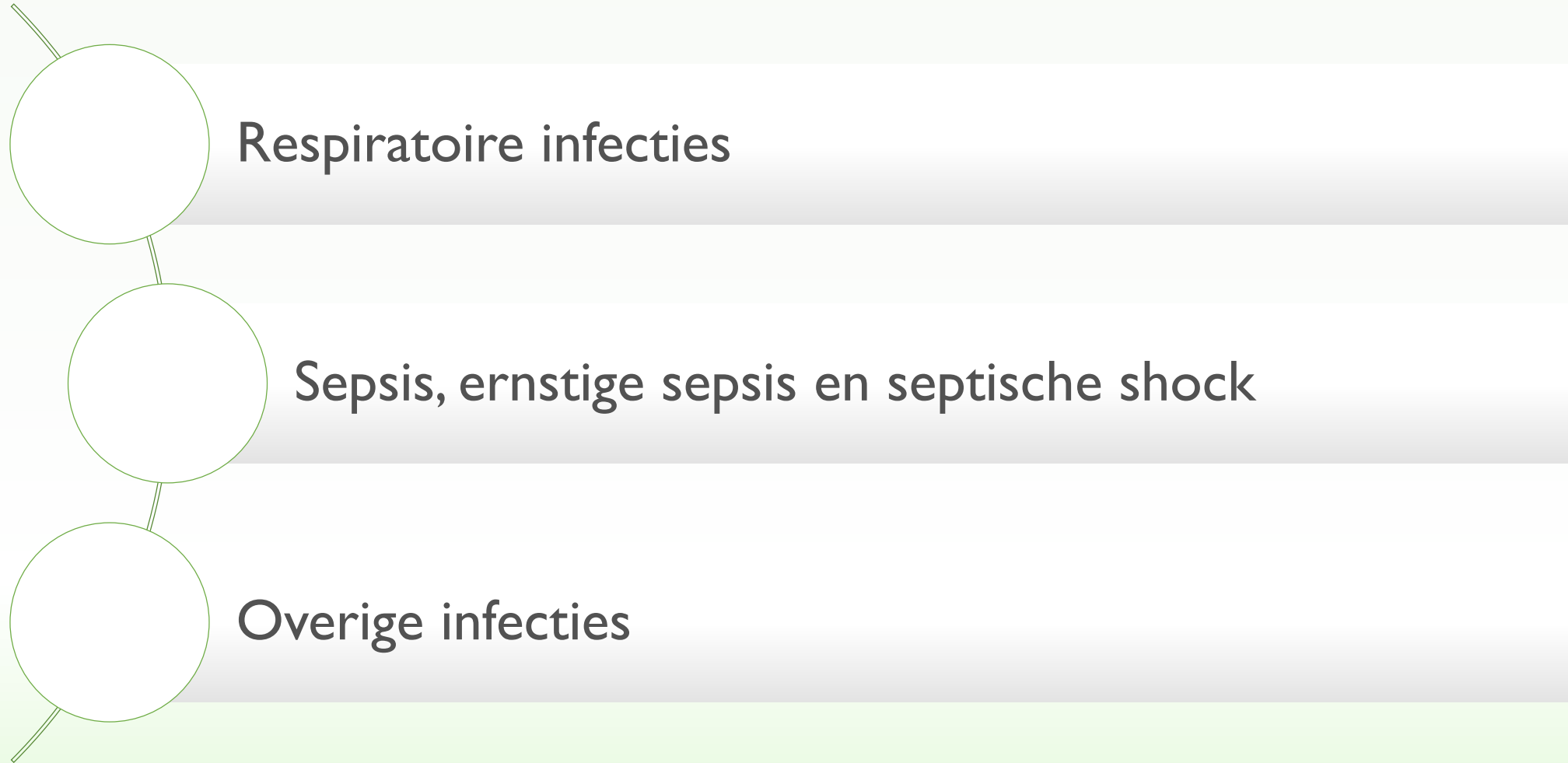
Oksuz, L., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2014; 45(4): 1415-1421.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

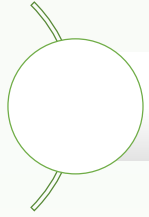
Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

1. Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?
- 2. Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?**
3. Wat is de plaats van een dosage van procalcitonine voor de bepaling van de duur van een antibioticumtherapie?
4. In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



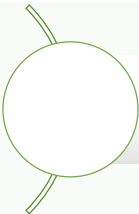
Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties

- Diagnose
 - Anamnese
 - Klinisch onderzoek
 - RX-thoraxfoto
 - Microbiologische kweek
- Nood aan biomarker
 - Virale of bacteriële infectie
 - Snelle en accurate diagnose
 - Gericht antibioticumgebruik

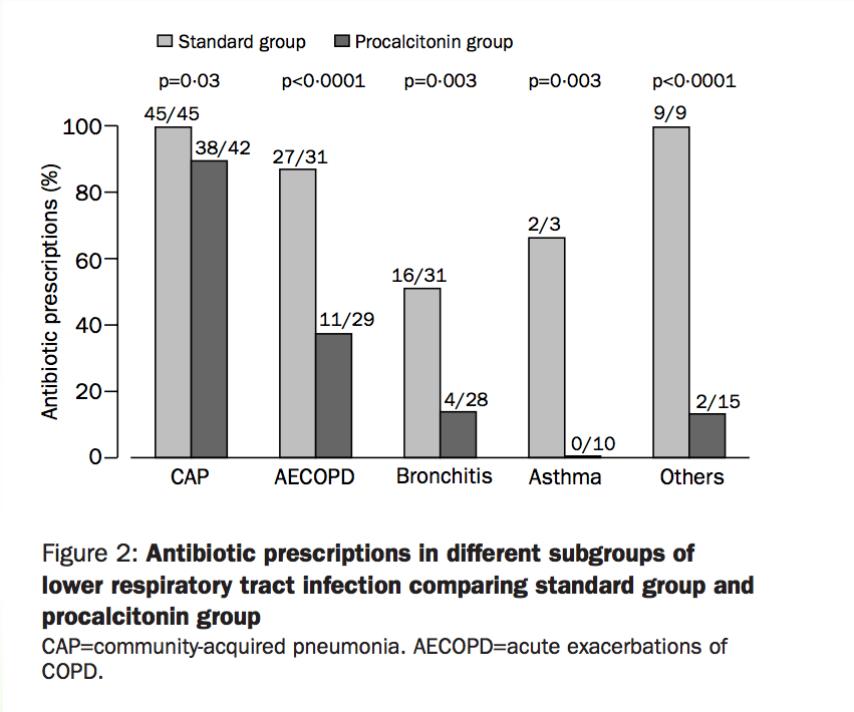
Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties – ProRESP-studie

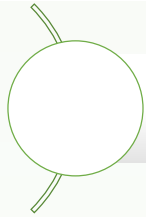
- 243 patiënten met vermoeden lage luchtweginfectie
 - 119 controlegroep => standaard care
 - 124 PCT-groep => gebruik algoritme
- Uiteindelijk antibioticumgebruik

Serum procalcitonine concentratie			
< 0,1 ng/mL	0,1 – 0,25 ng/mL	0,25 – 0,50 ng/mL	> 0,50 ng/mL
Antibioticum sterk afgeraden	Antibioticum afgeraden	Antibioticum aangeraden	Antibioticum sterk aangeraden



Christ-Crain, M., et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet*. 2004; 363: 600-607.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties

Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia

WEI LONG,¹ XINGQI DENG,² YU ZHANG,¹ GANG LU,¹ JUAN XIE² AND JIANGUO TANG¹
Departments of ¹Emergency Medicine and ²Pulmonary Medicine, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai, China

Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections

The ProHOSP Randomized Controlled Trial

Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission—a randomized trial

K. B. Kristoffersen¹, O. S. Sogaard¹, C. Wejse¹, F. T. Black¹, T. Greve², B. Tarp², M. Storgaard³ and M. Sodemann⁴

1) Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital, Skejby, Aarhus N., 2) Silkeborg Regionshospital, Silkeborg, 3) Randers Regionshospital, Randers and 4) University of Southern Denmark, Odense C., Denmark

Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia

A Randomized Trial

Mirjam Christ-Crain, Daiana Stolz, Roland Bingisser, Christian Müller, David Miedinger, Peter R. Huber, Werner Zimmerli, Stephan Harbarth, Michael Tamm, and Beat Müller

Departments of Internal Medicine, Endocrinology, Pneumology, Emergency Medicine, and Clinical Chemistry, University Hospital, Basel; Medical University Clinic, Kantonsspital, Liestal; and Division of Hospital Epidemiology, University Hospital, Geneva, Switzerland

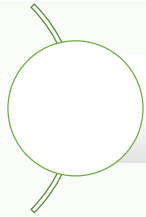
Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD*: A Randomized, Controlled Trial Comparing Procalcitonin-Guidance With Standard Therapy

Daiana Stolz, MD; Mirjam Christ-Crain, MD; Roland Bingisser, MD; Jörg Leuppi, MD; David Miedinger, MD; Christian Müller, MD; Peter Huber, PhD; Beat Müller, MD; Michael Tamm, MD

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

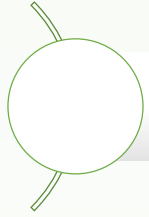
First Author (Year)	Country	Setting, Type of Trial	Clinical Diagnosis	Type of PCT Algorithm (PCT Cut-offs Used to Recommend Initiation and Duration [$\mu\text{g/L}$])	No. of ARI Patients (Study Total)	Primary Endpoint	Follow-up Time
Briel (2008) [9]	Switzerland	Primary care, multicenter	Upper and lower ARIs	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	458 (458)	Days with restricted activities	1 mo
Burkhardt (2010) [10]	Germany	Primary care, multicenter	Upper and lower ARIs	Initiation; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25	550 (571) ^a	Days with restricted activities	1 mo
Christ-Crain (2004) [11]	Switzerland	ED, single center	Lower ARI with x-ray confirmation	Initiation; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	243 (243)	AB use	2 wk
Christ-Crain (2006) [12]	Switzerland	ED, medical ward, single center	CAP with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	302 (302)	AB use	6 wk
Stolz (2007) [13]	Switzerland	ED, medical ward, single center	Exacerbated COPD	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	208 (226) ^b	AB use	2–3 wk
Kristoffersen (2009) [14]	Denmark	ED, medical ward, multicenter	Lower ARI without x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25 (>0.5)	210 (223) ^c	AB use	Hospital stay
Long (2009) [16]	China	ED, outpatients, single center	CAP with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25	127	AB use	1 mo
Schuetz (2009) [17]	Switzerland	ED, medical ward, multicenter	Lower ARI with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	1359 (1381) ^d	AB use	1 mo
Long (2011) [15]	China	ED, outpatients, single center	CAP with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25	156 (172) ^e	AB use	1 mo
Nobre (2008) [18]	Switzerland	ICU, single center	Suspected severe sepsis or septic shock	Duration; R against AB: <0.5 (<0.25) or $>80\%$ drop; R for AB: >0.5 (>1.0)	52 (79) ^f	AB use	1 mo
Schroeder (2009) [21]	Germany	Surgical ICU, single center	Severe sepsis following abdominal surgery	Duration; R against AB: <1 or $>65\%$ drop over 3d	8 (27) ^g	AB use	Hospital stay
Hochreiter (2009) [22]	Germany	Surgical ICU, single center	Suspected bacterial infections and >1 SIRS criteria	Duration; R against AB: <1 or $>65\%$ drop over 3d	43 (110) ^h	AB use	Hospital stay
Stolz (2010) [19]	Switzerland, United States	ICU, multicenter	Clinically diagnosed VAP	Duration; R against AB: <0.5 (<0.25) or $>80\%$ drop; R for AB: >0.5 (>1.0)	101 (101)	AB-free days alive	1 mo
Bouadma (2010) [20]	France	ICU, multicenter	Suspected bacterial infections during ICU stay without prior AB (>24 h)	Initiation and duration; R against AB: <0.5 (<0.25); R for AB: >0.5 (>1.0)	394 (630) ⁱ	All-cause mortality	2 mo

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?

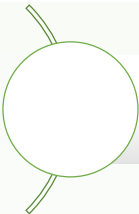


Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

- 14 studies
 - 10 studies voor het initiëren van antibiotica
- Primaire eindpunten
 - Algemene mortaliteit
 - Falen van behandeling na 30 dagen
- Secundaire eindpunten
 - Antibioticumgebruik (initiatie, duur, totale blootstelling)
 - Ligduur ziekenhuis
 - Ligduur intensieve zorgen
 - Aantal dagen met beperkte activiteit

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



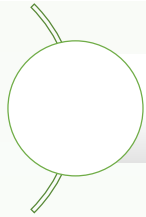
Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

- Primaire eindpunten

	PCT Group	Control Group	Adjusted OR (95% CI) ^a	P Value
Overall	n = 2085	n = 2126	...	...
Mortality, No. (%)	118 (5.7)	134 (6.3)	0.94 (.71–1.23)	.75
Treatment failure, No. (%) ^b	398 (19.1)	466 (21.9)	0.82 (.71–.97)	.02
Setting specific				
Primary care	n = 507	n = 501		
Mortality, No. (%)	0 (0)	1 (0.2)	...	...
Treatment failure, No. (%) ^c	159 (31.4)	164 (32.7)	0.95 (.73–1.24)	.69
Days with restricted activities, median (IQR)	9 (6–14)	9 (5–14)	0.05 (–.46 to .56) ^d	.85
Emergency department	n = 1291	n = 1314		
Mortality, No. (%)	61 (4.7)	59 (4.5)	1.03 (.7–1.5)	.90
Mortality or ICU admission, No. (%)	126 (9.8)	147 (11.2)	0.83 (.64–1.08)	.16
Treatment failure, No. (%) ^e	182 (14.1)	228 (17.4)	0.76 (.61–.95)	.01
Length of hospital stay, median (IQR) ^f	8 (4–13)	8 (4–13)	–0.42 (–1.2 to .35) ^d	.28
Intensive care unit	n = 287	n = 311		
Mortality, No. (%)	57 (19.9)	74 (23.8)	0.84 (.54–1.31)	.44
Length of ICU stay, median (IQR)	12 (6–23)	12 (6–22)	1.01 (–1.26 to 3.28) ^d	.39
Length of hospital stay, median (IQR)	21 (11–38)	24 (14–38)	–1.36 (–4.5 to 1.77) ^d	.39

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



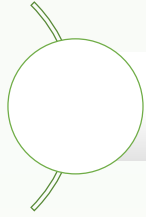
Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

- Primaire eindpunten

	PCT Group	Control Group	Adjusted OR (95% CI) ^a	P Value
Overall	n = 2085	n = 2126	...	...
Mortality, No. (%)	118 (5.7)	134 (6.3)	0.94 (.71–1.23)	.75
Treatment failure, No. (%) ^b	398 (19.1)	466 (21.9)	0.82 (.71–.97)	.02
Disease specific				
Upper ARI	n = 282	n = 267		
Mortality, No. (%)	0 (0)	1 (0.4)	...	...
Treatment failure, No. (%) ^c	93 (33.0)	92 (34.5)	0.95 (.73–1.24)	.69
Community-acquired pneumonia	n = 999	n = 1028		
Mortality, No. (%)	92 (9.2)	111 (10.8)	0.89 (.64–1.23)	.47
Treatment failure, No. (%) ^b	190 (19.0)	240 (23.4)	0.77 (.62–.96)	.02
Ventilator-associated pneumonia	n = 126	n = 116		
Mortality, No. (%)	8 (6.3)	12 (10.3)	0.69 (.25–1.94)	.49
Treatment failure, No. (%) ^b	8 (6.3)	12 (10.3)	0.69 (.25–1.94)	.49
Acute bronchitis	n = 249	n = 282		
Mortality, No. (%)	0 (0)	2 (0.8)	...	...
Treatment failure, No. (%) ^b	51 (20.5)	54 (19.2)	1.09 (.70–1.70)	.71
Exacerbation of COPD	n = 288	n = 296		
Mortality, No. (%)	9 (3.1)	8 (2.7)	1.15 (.43–3.09)	.77
Treatment failure, No. (%) ^b	35 (13.7)	45 (15.2)	0.75 (.46–1.22)	.25

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



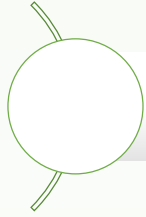
Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

- Secundaire eindpunten

	PCT-groep	Controlegroep	P-waarde
Totaal	1341 (64%)	1778 (84%)	< 0,0001
<u>Setting</u>			
Huisartspraktijk	116 (23%)	316 (63%)	< 0,0001
Spoed	939 (73%)	1151 (88%)	< 0,0001
Intensieve zorgen	286 (100%)	311 (100%)	/
<u>Aandoening</u>			
Bovenste luchtweginfectie	43 (15%)	129 (48%)	< 0,0001
Community-acquired pneumonie	898 (90%)	1019 (99%)	< 0,0001
Ventilator-associated pneumonie	125 (99%)	116 (100%)	/
Acute bronchitis	61 (24%)	185 (66%)	< 0,0001
COPD-exacerbatie	137 (48%)	216 (73%)	< 0,0001

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?

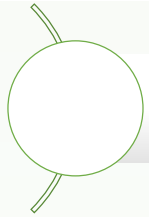


Respiratoire infecties – meta-analyse 2017

- 8 studies
 - 1062 patiënten met COPD-exacerbaties
- Procalcitonine-gebaseerd protocol
 - Lager aantal antibioticumvoorschriften
 - Lagere totale antibioticumblootstelling
 - Geen effect op de klinische uitkomst

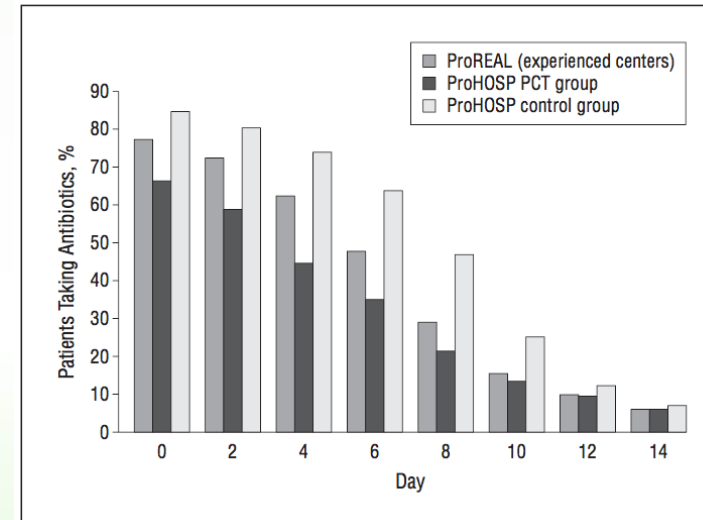
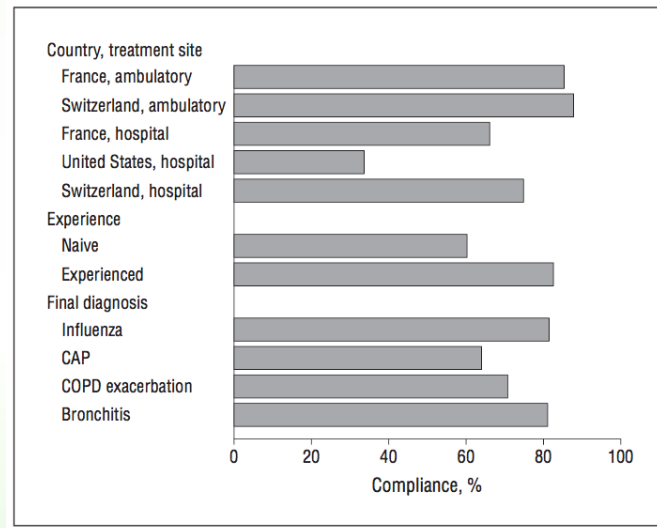
Mathioudakis, A.G., et al. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(143).

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties – ProREAL-studie

- Internationale, observationele studie
- 14 ziekenhuizen (Zwitserland, Frankrijk, USA)
- 1759 geïncubeerde patiënten

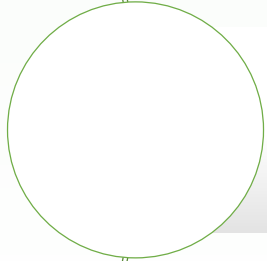


Albrich, W. C., et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”. An international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med.* 2012; 172(9): 715-722.

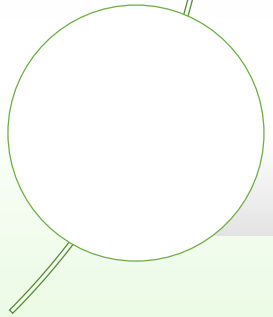
Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties

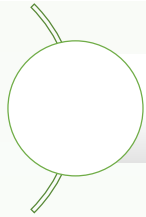


Sepsis, ernstige sepsis en septische shock



Overige infecties

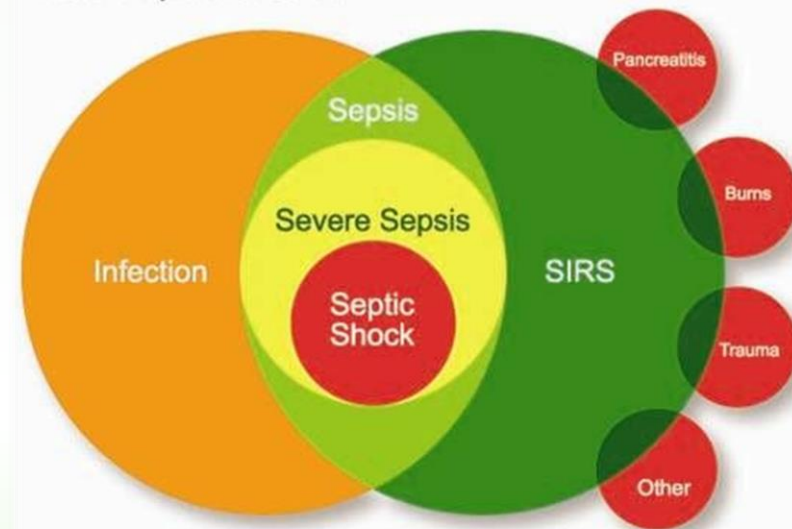
Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

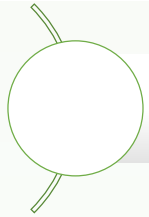
- Diagnose
 - Klinische symptomen
 - Bloedculturen
 - Identiteit micro-organisme
 - Gevoeligheidsbepaling
- Snelle diagnose en therapie essentieel!

Relationship of Infection, SIRS, Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock



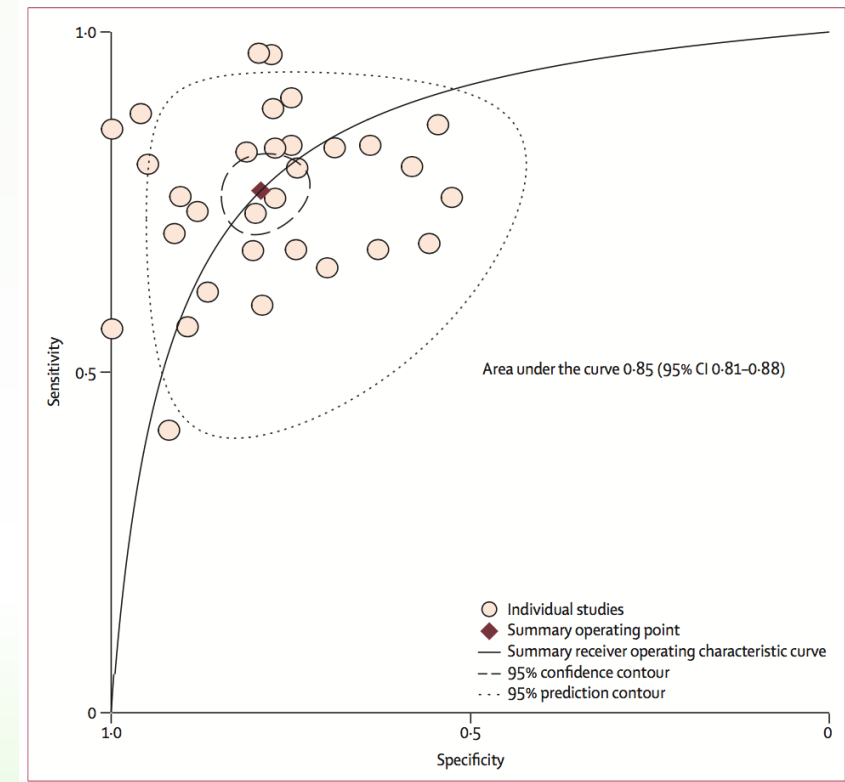
Bone et al. Chest 1992; 101:1644

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



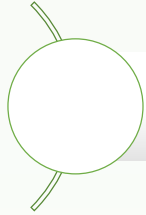
Sepsis, ernstige sepsis en septische shock – meta-analyse

- 30 studies
 - 3244 geïnccludeerde patiënten
 - 57% sepsis
 - 43% SIRS van niet-infectieuze oorsprong
 - Verschillende cutoff-waarde PCT
 - Mediaan: 1,1 ng/mL
 - Oppervlakte onder ROC 0,85



Wacker, C., et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 426-435.

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

- 2 grote retrospectieve studies
 - Korea
 - 3343 patiënten
 - Oppervlakte onder ROC 0,76
 - China
 - 2952 patiënten
 - Oppervlakte onder ROC 0,71

Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture

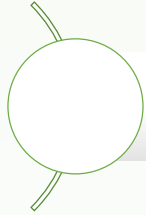
Seri Jeong, Yongjung Park, Yonggeun Cho, Hyon-Suk Kim *

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study

Ying Yu, Xia-Xi Li, Ling-Xiao Jiang, Meng Du, Zhan-Guo Liu, Zhong-Ran Cen, Hua Wang, Zhen-Hui Guo & Ping Chang

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

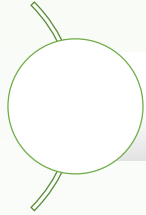
- Australië
 - 898 patiënten
 - Oppervlakte onder ROC 0,68

Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study

M. Hoenigl,^{1,2} R. B. Raggam,³ J. Wagner,¹ F. Pruessler,³ A. J. Grisold,⁴ E. Leitner,⁴ K. Seeber,¹ J. Prattes,¹ T. Valentin,¹ I. Zollner-Schwetz,¹ G. Schilcher,⁵ R. Krause¹

Cutoff-waarde PCT	Bekomen sensitiviteit
> 0,5 ng/mL	64%
> 0,4 ng/mL	69%
> 0,1 ng/mL	93%

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

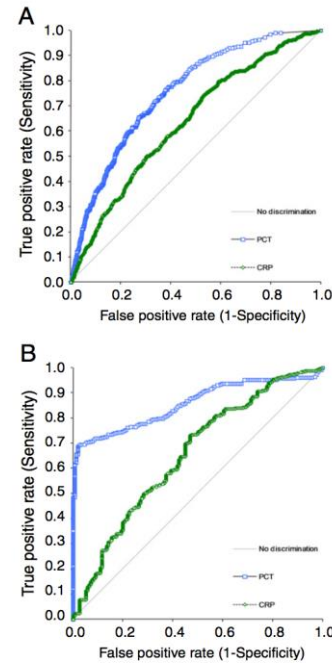


Fig. 2. Diagnostic performances of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) for predicting blood culture positive patients. (A) Receiver operating characteristic (ROC) curves of PCT and CRP for discriminating blood culture positive patients ($n=331$) from negative patients ($n=2856$). The areas under the ROC curves (AUCs) for PCT and CRP were 0.76 (95% confidence interval [CI]=0.73 to 0.78, $P<0.0001$) and 0.64 (95% CI=0.61 to 0.67, $P<0.0001$), respectively, with a significant difference ($P<0.0001$). (B) ROC curves for PCT and CRP in discriminating patients with blood culture positive results ($n=331$) from those with contaminated blood culture results ($n=156$). The AUCs for PCT and CRP were 0.86 (95% CI=0.83 to 0.89, $P<0.0001$) and 0.65 (95% CI=0.60 to 0.71, $P<0.0001$), respectively, and they were statistically different ($P<0.0001$).

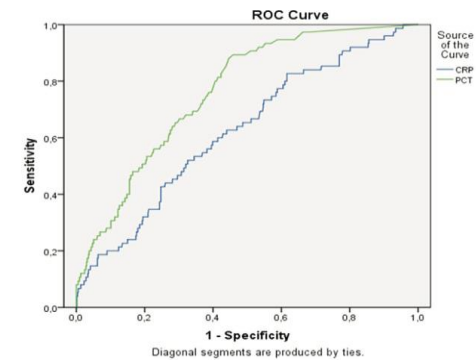


Figure 1 - The ROC curve of the PCT and CRP for discriminating between bacteremia group and non bacteremia group.

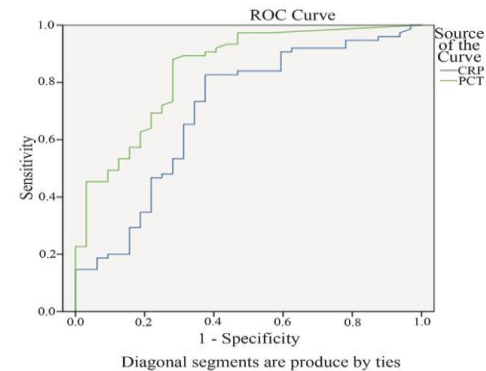


Figure 2 - The ROC curve of the PCT and CRP for discriminating between bacteremia group and contamination group.

Jeong, S., et al. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 413: 1731-1736.

Oksuz, L., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2014; 45(4): 1415-1421.

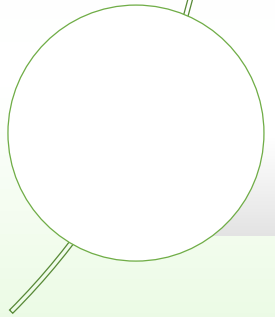
Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties

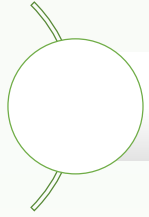


Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

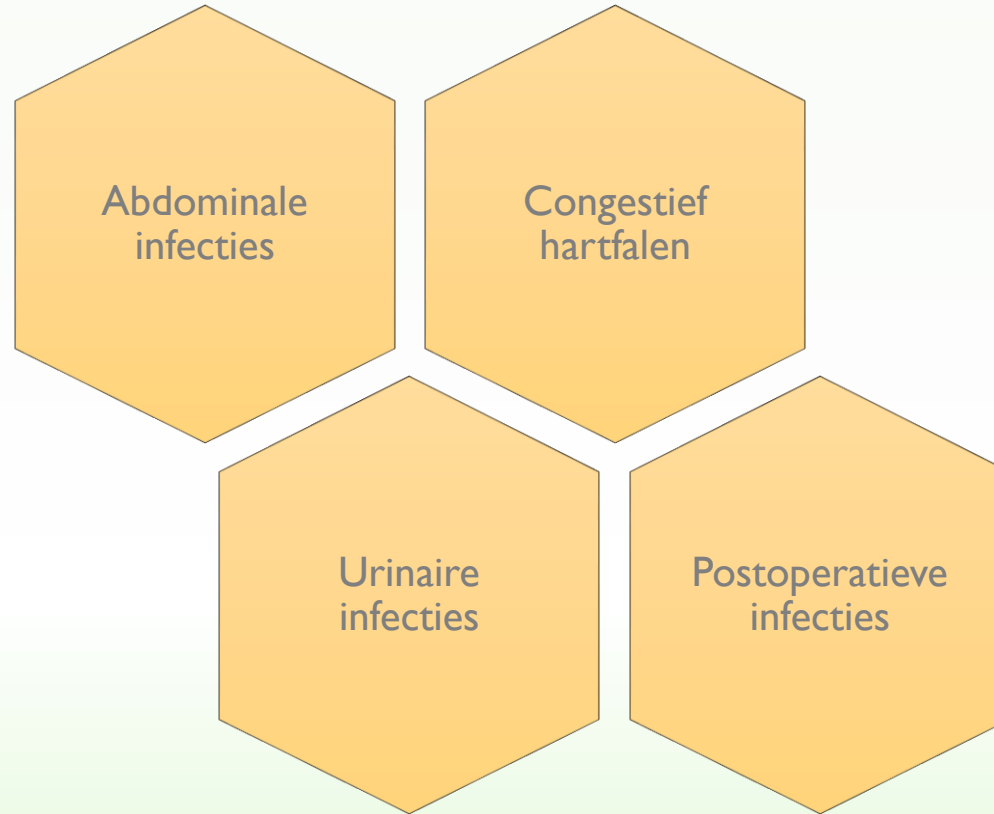


Overige infecties

Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Overige infecties



Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?



Respiratoire infecties



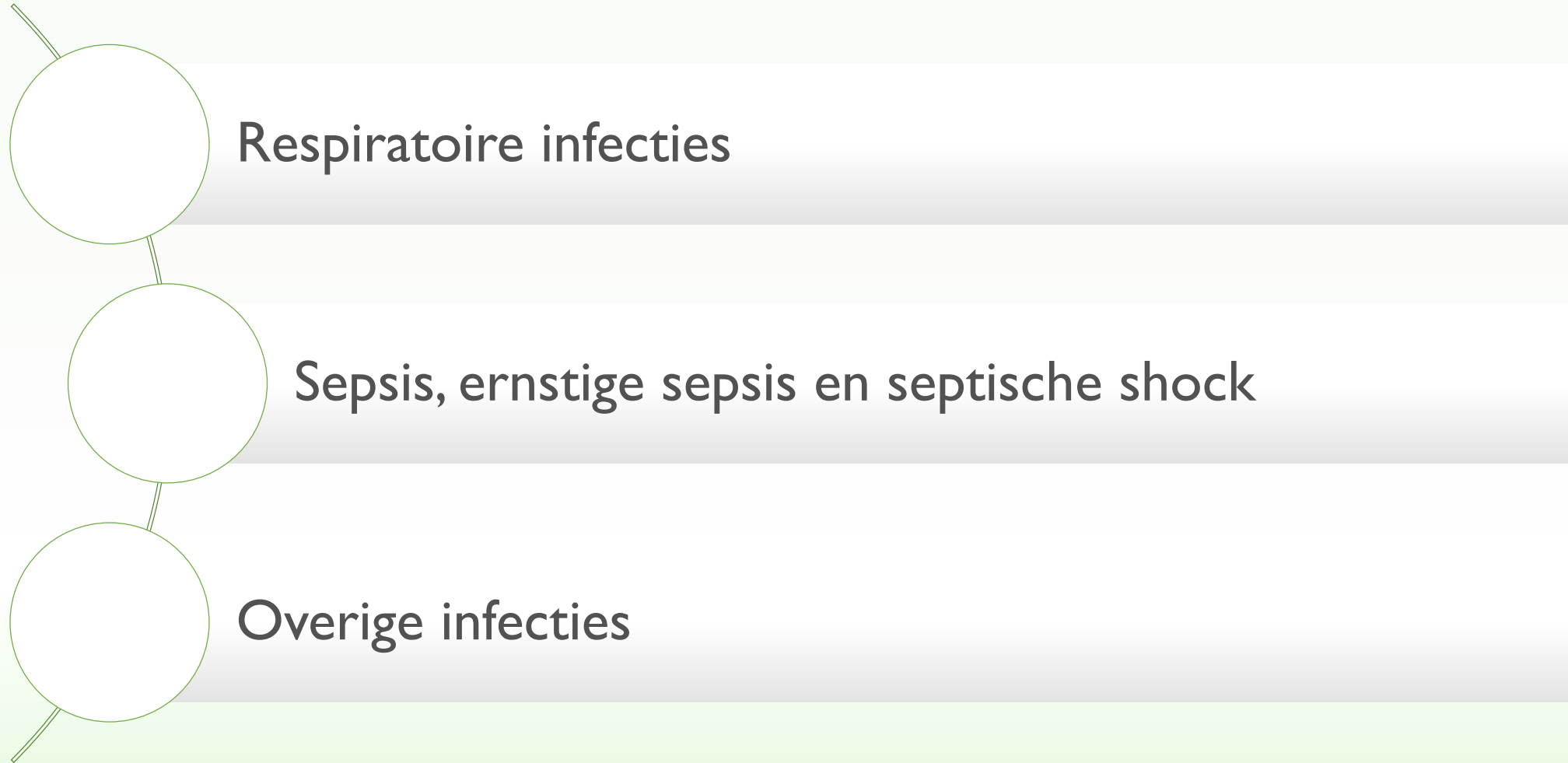
Sepsis, ernstige sepsis en septische shock



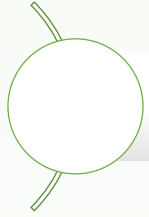
Overige infecties

1. Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?
2. Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?
3. Wat is de plaats van een dosage van procalcitonine voor de bepaling van de duur van een antibioticumtherapie?
4. In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?

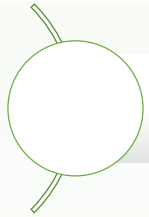


Respiratoire infecties

- Duur antibioticumbehandeling
 - Richtlijnen
 - Individuele bepaling noodzakelijk
 - Ernst ziekte
 - Type pathogeen
 - Immuunsysteem patiënt
 - Op basis van klinische toestand
 - Gebrek aan standaardisatie
 - Grote interobserver variabiliteit



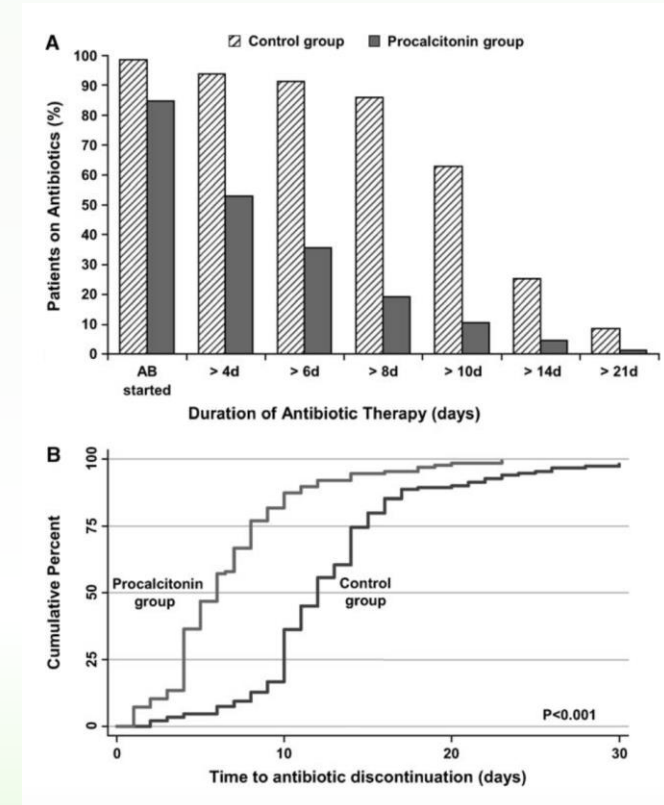
Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties

- Community-acquired pneumonie
 - Meting op dag 4, 6 en 8
 - Beslissing AB-therapie
 - Op basis van algoritme
 - Gemeten waarde <10% initiële PCT-waarde
 - 55% reductie totale AB-duur

Serum procalcitonine concentratie			
< 0,1 ng/mL	0,1 – 0,25 ng/mL	0,25 – 0,50 ng/mL	> 0,50 ng/mL
<u>Stopzetten</u> antibioticum sterk aangeraden	<u>Stopzetten</u> antibioticum aangeraden	<u>Verderzetten</u> antibioticum aangeraden	<u>Verderzetten</u> antibioticum sterk aangeraden

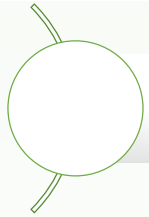


Christ-Crain, M., et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 84-93.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

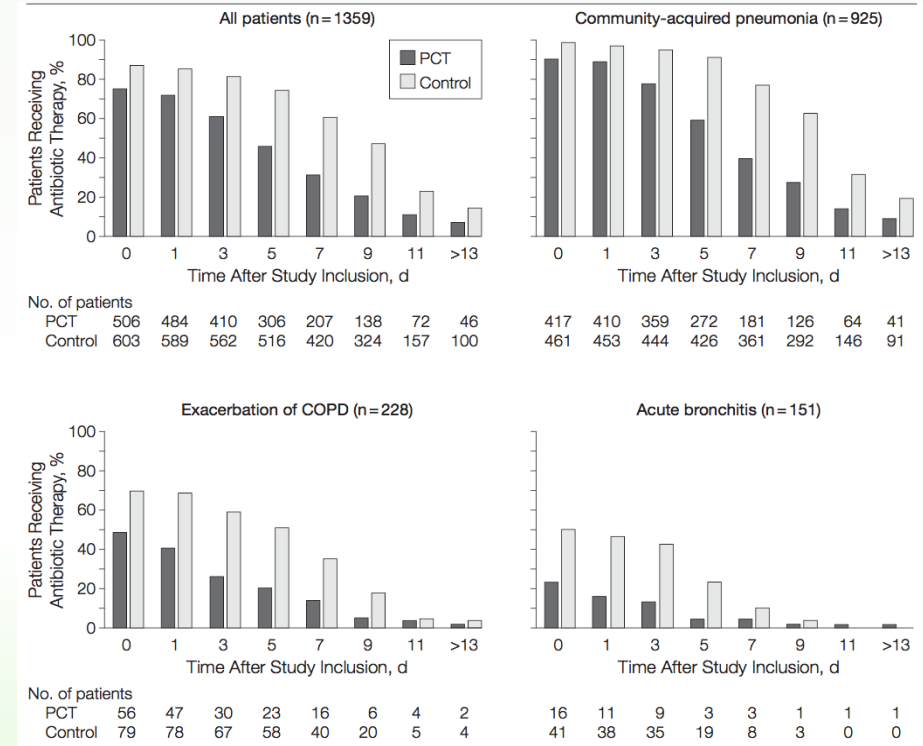
Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties

- Community-acquired pneumonie, COPD-exacerbatie, acute bronchitis

- Meting op dag 3, 5 en 7
- 35% reductie totale AB-duur
 - 50,4% COPD-exacerbatie
 - 65,0% acute bronchitis

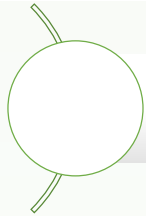


Scheutz, P., et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections. The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302: 1059-1066.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

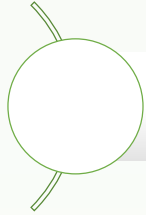
First Author (Year)	Country	Setting, Type of Trial	Clinical Diagnosis	Type of PCT Algorithm (PCT Cut-offs Used to Recommend Initiation and Duration [$\mu\text{g/L}$])	No. of ARI Patients (Study Total)	Primary Endpoint	Follow-up Time
Briel (2008) [9]	Switzerland	Primary care, multicenter	Upper and lower ARIs	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	458 (458)	Days with restricted activities	1 mo
Burkhardt (2010) [10]	Germany	Primary care, multicenter	Upper and lower ARIs	Initiation; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25	550 (571) ^a	Days with restricted activities	1 mo
Christ-Crain (2004) [11]	Switzerland	ED, single center	Lower ARI with x-ray confirmation	Initiation; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	243 (243)	AB use	2 wk
Christ-Crain (2006) [12]	Switzerland	ED, medical ward, single center	CAP with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	302 (302)	AB use	6 wk
Stolz (2007) [13]	Switzerland	ED, medical ward, single center	Exacerbated COPD	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	208 (226) ^b	AB use	2–3 wk
Kristoffersen (2009) [14]	Denmark	ED, medical ward, multicenter	Lower ARI without x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25 (>0.5)	210 (223) ^c	AB use	Hospital stay
Long (2009) [16]	China	ED, outpatients, single center	CAP with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25	127	AB use	1 mo
Schuetz (2009) [17]	Switzerland	ED, medical ward, multicenter	Lower ARI with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 (<0.1); R for AB: >0.25 (>0.5)	1359 (1381) ^d	AB use	1 mo
Long (2011) [15]	China	ED, outpatients, single center	CAP with x-ray confirmation	Initiation and duration; R against AB: <0.25 ; R for AB: >0.25	156 (172) ^e	AB use	1 mo
Nobre (2008) [18]	Switzerland	ICU, single center	Suspected severe sepsis or septic shock	Duration; R against AB: <0.5 (<0.25) or $>80\%$ drop; R for AB: >0.5 (>1.0)	52 (79) ^f	AB use	1 mo
Schroeder (2009) [21]	Germany	Surgical ICU, single center	Severe sepsis following abdominal surgery	Duration; R against AB: <1 or $>65\%$ drop over 3d	8 (27) ^g	AB use	Hospital stay
Hochreiter (2009) [22]	Germany	Surgical ICU, single center	Suspected bacterial infections and >1 SIRS criteria	Duration; R against AB: <1 or $>65\%$ drop over 3d	43 (110) ^h	AB use	Hospital stay
Stolz (2010) [19]	Switzerland, United States	ICU, multicenter	Clinically diagnosed VAP	Duration; R against AB: <0.5 (<0.25) or $>80\%$ drop; R for AB: >0.5 (>1.0)	101 (101)	AB-free days alive	1 mo
Bouadma (2010) [20]	France	ICU, multicenter	Suspected bacterial infections during ICU stay without prior AB (>24 h)	Initiation and duration; R against AB: <0.5 (<0.25); R for AB: >0.5 (>1.0)	394 (630) ⁱ	All-cause mortality	2 mo

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?

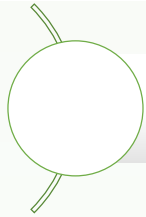


Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

- 14 studies
 - 12 studies voor het bepaling duur AB-therapie
- Primaire eindpunten
 - Algemene mortaliteit
 - Falen van behandeling na 30 dagen
- Secundaire eindpunten
 - Antibioticumgebruik (initiatie, duur, totale blootstelling)
 - Ligduur ziekenhuis
 - Ligduur intensieve zorgen
 - Aantal dagen met beperkte activiteit

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

- Secundaire eindpunten

	PCT-groep	Controlegroep	P-waarde
Totaal	7 (4-10)	10 (7-13)	< 0,0001
<u>Setting</u>			
Huisartspraktijk	7 (5-8)	7 (6-8)	0,04
Spoed	7 (4-10)	10 (7-12)	< 0,0001
Intensieve zorgen	8 (5-15)	12 (8-18)	< 0,0001
<u>Aandoening</u>			
Bovenste luchtweginfectie	7 (5-8)	7 (6-7)	0,01
Community-acquired pneumonie	7 (5-10)	10 (8-14)	< 0,0001
Ventilator-associated pneumonie	11 (6-17)	14 (9-19,5)	0,02
Acute bronchitis	7 (4-9)	7 (5-8)	0,38
COPD-exacerbatie	6 (3-9)	8 (6-10)	< 0,0001

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?

Respiratoire infecties – meta-analyse 2012

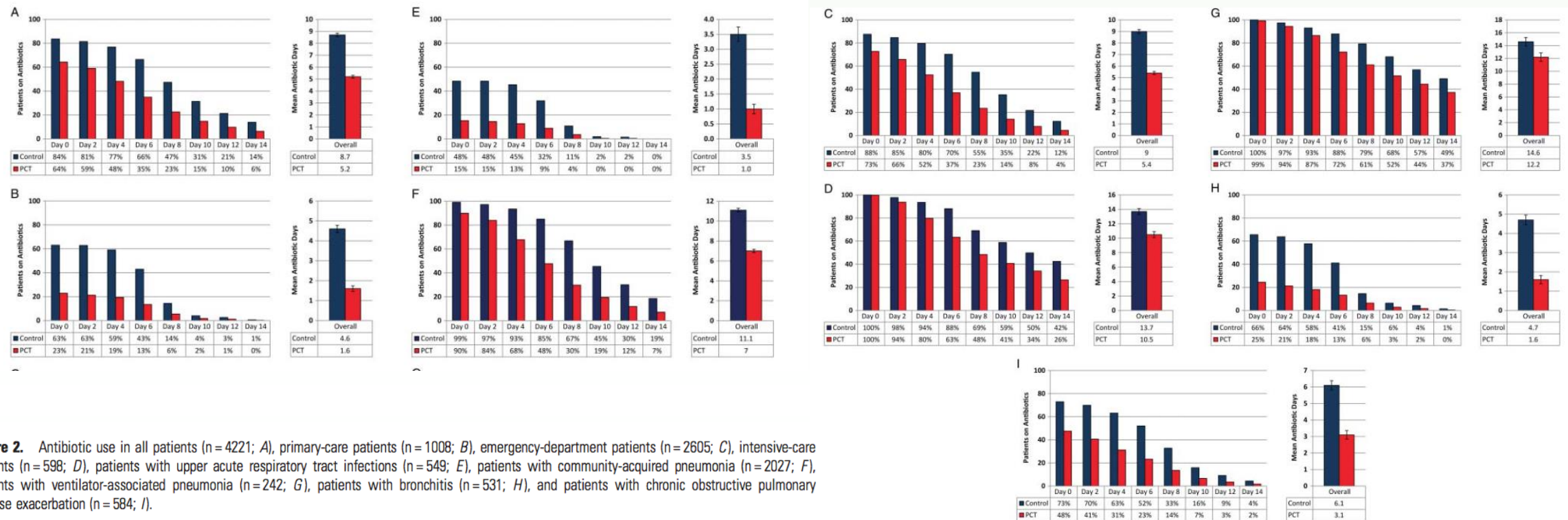


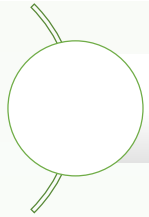
Figure 2. Antibiotic use in all patients (n=4221; A), primary-care patients (n=1008; B), emergency-department patients (n=2605; C), intensive-care patients (n=598; D), patients with upper acute respiratory tract infections (n=549; E), patients with community-acquired pneumonia (n=2027; F), patients with ventilator-associated pneumonia (n=242; G), patients with bronchitis (n=531; H), and patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation (n=584; I).

Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 651-662.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties

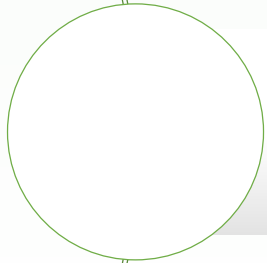
"Biomarkers can guide treatment duration by the application of predefined stopping rules for antibiotics. It has been shown that such rules work even in most severe cases, including pneumonia with septic shock, and even if clinicians are allowed to overrule the predefined stopping rule."

Woodhead, M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17(6): E1-E59.

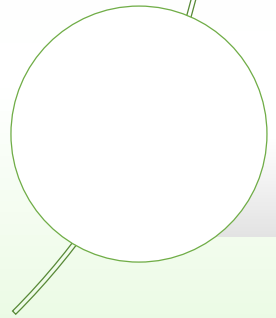
Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties

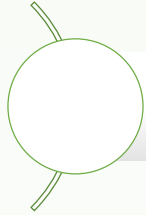


Sepsis, ernstige sepsis en septische shock



Overige infecties

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



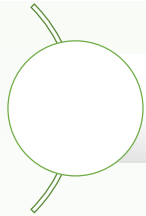
Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

- Duur antibioticumbehandeling
 - Empirische basis
 - Individuele verschillend
 - Terughoudend om snel te stoppen
- Eerste kleinere studies
 - Ondersteunende rol PCT voor het nemen van de beslissing
 - 25-40% daling AB-duur



Nobre, V., et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 498-505.
Deliberato, R.O., et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 76: 266-271.
Hochreiter, M., et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 2009; 13.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



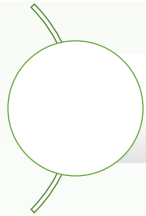
Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

- Multicenter gerandomiseerde studie (Australië)
 - 400 geïncludeerde patiënten
 - Stoppen AB-therapie
 - Cutoff-waarde PCT 0,10 ng/mL
 - PCT < 90% initiële PCT-waarde

Population	All Cohort (n = 394)	PCT Guided (n = 196)	Standard Care (n = 198)	P Value
Primary outcome, primary population, d at 28 d, median (IQR)				
Time to antibiotic cessation, n = 394	10 (6–21)	9 (6–20)	11 (6–22)	0.58
Antibiotic free days at day 28, n = 94	19 (9–22)	20 (11–22)	17 (7–22)	0.18

Shehabi, Y . , et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(10): 1102-1110.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Sepsis, ernstige sepsis en septische shock – SAPS-trial

- Multicenter gerandomiseerde studie (Nederland)
 - 1575 geïncludeerde patiënten
 - Stoppen AB-therapie
 - Cutoff-waarde PCT 0,50 ng/mL
 - PCT < 80% initiële PCT-waarde

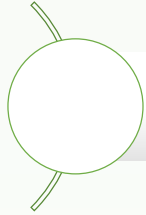
	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
Antibiotic consumption (days)				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
Mortality (%)				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158

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: 819- 827.

De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

- Afwijking procalcitonine-algoritme
- ‘Real life’ situatie
- Exclusie immuungecompromitteerde patiënten

“We suggest that measurement of procalcitonin levels can be used to support shortening the duration of antimicrobial therapy in sepsis patients”

Rhodes, A., et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Medicine*. 2017; 45(3): 486-552.

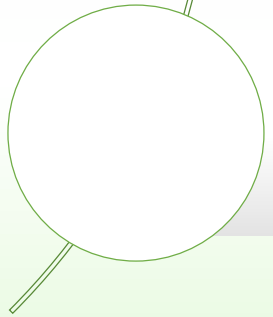
Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties

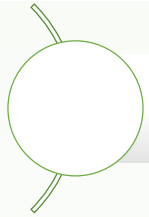


Sepsis, ernstige sepsis en septische shock



Overige infecties

Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Overige infecties

- Urineweginfecties
 - Beperkt aantal studies
 - Grote gerandomiseerde gecontroleerde studies noodzakelijk

Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial

Daniel Drozdov^{1,6}, Stefanie Schwarz¹, Alexander Kutz¹, Eva Grolimund¹, Anna Christina Rast¹, Deborah Steiner¹, Katharina Regez¹, Ursula Schild¹, Merih Guglielmetti¹, Antoinette Conca², Barbara Reutlinger², Cornelia Ottiger³, Florian Buchkremer⁴, Sebastian Haubitz¹, Claudine Blum¹, Andreas Huber³, Ulrich Buergi⁵, Philipp Schuetz¹, Andreas Bock⁴, Christoph Andreas Fux⁶, Beat Mueller¹ and Werner Christian Albrich^{1,6,7*}



Wat is de plaats van PCT voor de bepaling van de duur van een AB-therapie?



Respiratoire infecties



Sepsis, ernstige sepsis en septische shock



Overige infecties

1. Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?
2. Bij welke indicaties heeft een PCT-bepaling een diagnostische meerwaarde?
3. Wat is de plaats van een dosage van procalcitonine voor de bepaling van de duur van een antibioticumtherapie?
4. In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

- Voornamelijk onderzoek in kader van respiratoire infecties en sepsis
- **Respiratoire infecties**
 - Diagnostiek
 - Bepaling duur antibioticumtherapie
 - Meerwaarde PCT t.o.v. CRP??
 - Richtlijnen European Respiratory Society & European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- **Sepsis**
 - Bepaling duur antibioticumtherapie
 - Initiële PCT-waarde noodzakelijk
 - Richtlijnen Surviving Sepsis Campaign



In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

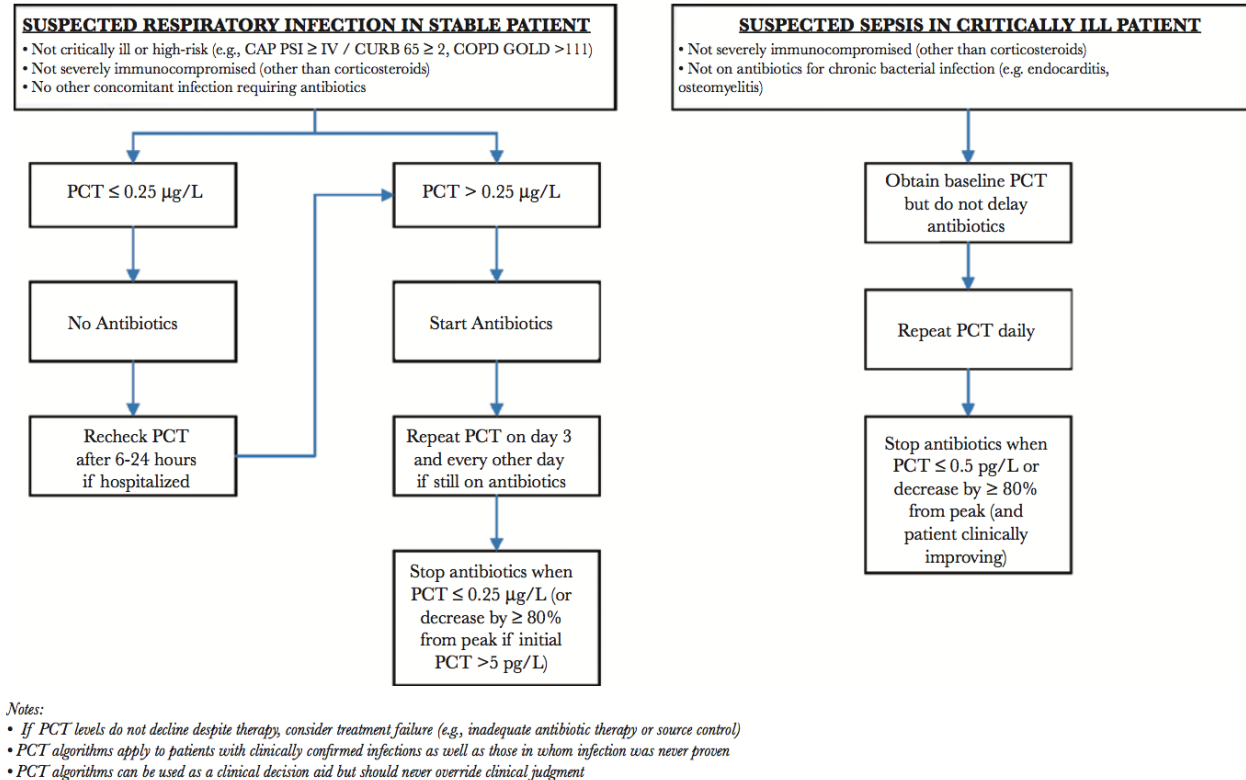


Figure 1. Suggested algorithms for using procalcitonin to guide antibiotic therapy in stable patients with respiratory infections and critically ill patients with sepsis. CAP, community-acquired pneumonia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; PCT, procalcitonin; PSI, Pneumonia Severity Index.

Rhee, C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(1).

In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor PCT? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

Land	Eerstelijnsgezondheidszorg	Ziekenhuis
<i>Nederland</i>	Neen	Ja
<i>Engeland</i>	Neen	Neen
<i>Frankrijk</i>	Ja	Ja
<i>Duitsland</i>	Neen (in aanvraag)	Ja
<i>Spanje</i>	Neen	Neen
<i>Portugal</i>	Neen	Neen
<i>Zwitserland</i>	Neen	Ja
<i>Oostenrijk</i>	Neen	Ja
<i>Italië</i>	Neen	Ja
<i>Denemarken</i>	Neen	Neen
<i>Zweden</i>	Neen	Neen
<i>Noorwegen</i>	Neen	Neen
<i>Finland</i>	Neen	Neen

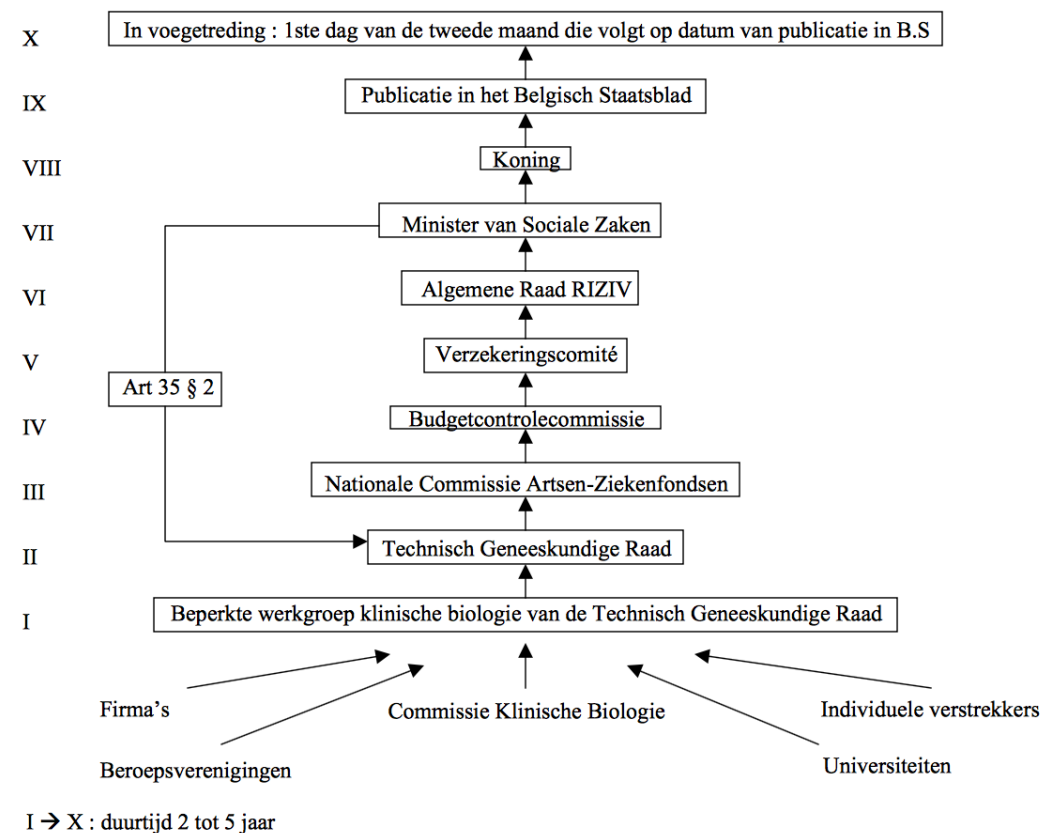


De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.

1. Discussie meerwaarde PCT in de werkgroep microbiologie van de Commissie Klinische Biologie
2. Kostenestimatie & terugbetalingsbedrag voorstellen
3. Aanvraagdossier voor terugbetaling opstellen en indienen

SCHEMA VOOR DE TOTSTANDKOMING VAN DE NOMENCLATUUR





De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Laura Bogaert
Supervisor: Apr. Biol. W.