



## CAT

### Critically Appraised Topic

#### De plaats van procalcitonine in de klinische diagnostiek

Auteur: Laura Bogaert

Supervisor: Apr. Wim Laffut

Datum: 28 maart 2017

#### CLINICAL BOTTOM LINE

---

Procalcitonine werd de afgelopen twintig jaar in talrijke studies bestudeerd als biomarker voor bacteriële infecties. Ondanks er in verschillende studies bewezen is dat procalcitonine een meerwaarde kan betekenen in bepaalde klinische settings, is er nog steeds geen terugbetaling voorhanden. Deze CAT werd dan ook gemaakt met als doel te onderzoeken of er voldoende wetenschappelijke evidentie is om een terugbetalingsdossier in te dienen. We kunnen concluderen uit de talrijke studies dat procalcitonine wel degelijk een meerwaarde heeft in de diagnostiek van respiratoire infecties en in de bepaling van de duur van de therapie bij luchtweginfecties. De recente opname van procalcitonine als diagnostische merker aan de laatste Europese richtlijnen voor de diagnose van luchtweginfecties bevestigt deze bevindingen. Wat betreft sepsis, kunnen we stellen dat procalcitonine voornamelijk een plaats heeft in de bepaling van de duur van de antibioticumtherapie. De laatste jaren verschenen verschillende studies die een sterk bewijs vormen dat een procalcitonine-algoritme wel degelijk een plaats kan hebben in het bepalen van de antibioticumduur bij de behandeling van een kritiek zieke patiënt. Ook aan de laatste internationale richtlijnen voor de behandeling van sepsis werd procalcitonine toegevoegd als biomarker. Deze stellen echter wel dat de beslissing voor het stoppen van een antibioticumkuur nooit mag gemaakt worden op basis van de procalcitonine-waarde alleen. Uit onze analyse is gebleken dat terugbetaling van procalcitonine kan aangevraagd worden in kader van de diagnostiek van luchtweginfecties en voor de bepaling van de duur van de antibioticumtherapie bij respiratoire infecties en bij sepsis. Voor alle andere aandoeningen is er nog onvoldoende evidentie om procalcitonine als betrouwbare nieuwe biomarker te includeren in de diagnostiek of voor de bepaling van de antibioticumduur.

#### CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

---

De afgelopen twintig jaar werd zeer veel onderzoek verricht naar de meerwaarde van procalcitonine (PCT) als biomarker voor bacteriële infecties. Talrijke studies werden gepubliceerd over het nut van procalcitonine in een welbepaalde klinische setting. Ondanks de algemeen grotere aandacht voor procalcitonine en de bewezen toegevoegde waarde van een procalcitoninebepaling bij bepaalde pathologieën, is er nog steeds geen terugbetaling voor deze test. Momenteel wordt in de meeste ziekenhuizen voornamelijk het C-reactief

proteïne (CRP) bepaald als infectieparameter. Deze bepaling heeft echter enkele nadelen, met de specificiteit als meest uitgesproken. Een CRP-stijging komt immers niet alleen voor bij de aanwezigheid van een bacteriële infectie. Ook andere pathologieën, zoals onder andere virale infecties, brandwonden en trauma, kunnen een stijging van het CRP veroorzaken. Anderzijds wordt in een aantal geïsoleerde gevallen een sensitiviteitstekort gezien, bijvoorbeeld bij het gebruik van immunosuppressiva. Voor een CRP-bepaling is er terugbetaling door het RIZIV voorzien. De kost van een procalcitoninebepaling daarentegen bedraagt plusminus twintig euro, die volledig ten laste komt van de patiënt, zowel voor de verblijvende als voor de ambulante.

Deze CAT moet de basis vormen voor de mogelijke opstelling van een terugbetalingsdossier dat ingediend zal worden bij de overheid. Vooreerst wordt onderzocht wat de meerwaarde is van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling. Daarna zal een overzicht gemaakt worden van de klinische settings waarin PCT een meerwaarde kan betekenen. Wat betreft dit onderdeel kan de literatuur opgesplitst worden in twee grote delen, die dan ook apart zullen behandeld worden. Het eerste grote aspect beschrijft de diagnostische en prognostische waarde van procalcitonine. In dit onderdeel zal de literatuur samengevat worden per diagnostische indicatie. Het tweede aspect betreft de meerwaarde van procalcitonine in de opvolging van antibioticumtherapie. Tot slot wordt in het laatste deel bondig samengevat voor welke klinische indicaties er eventueel terugbetaling kan aangevraagd worden en in welke landen er reeds terugbetaling voorzien is.

## **QUESTION(S)**

---

- 1) Wat is de meerwaarde van een PCT-bepaling ten opzichte van een CRP-bepaling?
- 2) Bij welke indicaties heeft een procalcitonine-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 procalcitonine? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?

## **SEARCH TERMS**

---

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "procalcitonin"
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters ("procalcitonin and diagnose bacterial infection", "procalcitonin and antibiotic therapy", "procalcitonin and CRP")
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), "procalcitonin", "procalcitonin and diagnosis", "procalcitonin and antibiotic therapy", procalcitonin and CRP".
- 4) UpToDate Online version (2016)

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

Procalcitonine, het precursor peptide van calcitonine, wordt in normale omstandigheden geproduceerd door de C-cellen van de schildklier. De normaalwaarden van procalcitonine in het serum bij een gezond persoon zijn zeer laag, ongeveer 0,01 ng/mL. Bij een microbiële infectie of bij inflammatie stijgen de procalcitonine-spiegels substantieel als gevolg van een vrijstelling uit onder andere de parenchymcellen van de longen, lever, spieren en vetweefsel. In deze situaties gedraagt procalcitonine zich als acutefase-eiwit. Zowel microbiële toxines als bepaalde cytokines, voornamelijk interleukine-1 $\beta$ , tumornecrosefactor- $\alpha$  en interleukine-6, kunnen deze extra productie initiëren. Interferon- $\gamma$  daarentegen, dat vrijgesteld wordt bij een virale infectie, zal de productie van procalcitonine niet kunnen stimuleren (1, 2, 3). Het acutefase-eiwit waar elke clinicus mee vertrouwd is, het C-reactief proteïne, wordt geproduceerd in de lever. In tegenstelling tot procalcitonine, zien we dat CRP-spiegels ook stijgen bij virale infecties. Wanneer we de kinetiek vergelijken van deze twee biomarkers, zien we dat CRP-concentraties pas na 12u verhoogd zijn, met een maximum na 20 tot 72 uur. PCT-spiegels stijgen al na 2 tot 4 uur en bereiken hun maximum na 8 tot 14 uur. Procalcitonine zal tot slot bij herstel opnieuw sneller zijn normaalwaarden bereiken dan CRP (2, 3).

Het grootste nadeel van CRP is de lage specificiteit voor bacteriële infecties. Zoals reeds hierboven aangehaald, zal het CRP bij een virale infectie ook boven de normaalwaarden stijgen. Ook brandwonden, trauma, operaties, cardiale problemen, jicht, systemische ziekten, obesitas, reumatoïde artritis, zwangerschap, menstruatie, ziekte van Kahler, bepaalde vormen van kanker, auto-immuunziekten en tal van andere aandoeningen, kunnen in min of meerdere mate het CRP doen stijgen. CRP moet dus eerder gezien worden als een parameter voor het opsporen van inflammatie in plaats van infectie. PCT is daarentegen een meer specifieke parameter voor het opsporen van infecties. Onderzoek heeft echter aangetoond dat in bepaalde gevallen ook een stijging van het PCT kan voorkomen, zonder de aanwezigheid van een bacteriële infecties. Bij een mechanisch of chirurgisch trauma, cardiogene shock, invasieve fungale infecties, malaria of bij neonaten ziet men een licht gestegen PCT-waarde. Als gevolg van de korte halfwaardetijd, zal deze echter snel terug normaliseren. Anderzijds kan de PCT-waarde laag zijn bij het beginstadium van een infectie of bij een lokale infectie. Op te merken is wel dat steroïden weinig of geen invloed hebben op de procalcitonine-vrijstelling, in tegenstelling tot deze van CRP (4, 5, 6).

In de meeste gerandomiseerde studies die uitgevoerd werden om het nut van procalcitonine als biomarker te bestuderen in verschillende klinische settings, werd geen rekening gehouden met CRP. In twee studies, die in het volgende deel worden besproken, werd naast de waarde van PCT als diagnostische merker voor sepsis ook de waarde van CRP bepaald. Uit deze studie kon geconcludeerd worden dat de diagnostische waarde van CRP lager lag dan deze van PCT (24, 27). Omwille van het beperkt aantal studies waarbij CRP vervat zit in de studieopzet, is het onmogelijk om echte besluiten te trekken over de meerwaarde van PCT als biomarker ten opzichte van CRP (4).

## 2) Bij welke indicaties heeft een procalcitoninebepaling een diagnostische meerwaarde?

### Respiratoire infecties

Infecties van de lage luchtwegen vormen een zeer grote en diverse groep van aandoeningen die voorkomen op alle leeftijden. Jaarlijks, voornamelijk tijdens de wintermaanden, worden dan ook tal van patiënten opgenomen in het ziekenhuis omwille van respiratoire problemen. Onder deze brede groep van aandoeningen kunnen we acute bronchitis, pneumonie en COPD-exacerbaties als de drie voornaamste infecties beschouwen. De meerderheid van de luchtweginfecties worden veroorzaakt door virussen, welke geen antibioticumtherapie vereisen. Nochtans ziet men in de praktijk dat deze infecties vaak met antibiotica behandeld worden. De overconsumptie van antibiotica draagt zeer sterk bij tot het wereldwijde probleem van resistentieontwikkeling. Naast het probleem van resistentie, gaat dit ook gepaard met een hoge kost en een grotere kans op bijwerkingen (7). Een diagnose wordt over het algemeen gesteld op basis van anamnese en klinisch onderzoek. De symptomen die optreden bij een luchtweginfectie hebben echter weinig voorspellende waarde wat betreft de verwekker. In specifieke gevallen, bij een vermoeden van pneumonie of ernstige infecties, kan een RX-thoraxfoto aangewezen zijn om de verdere diagnose te kunnen stellen. (8). Als laatste kan men ook opteren voor het afnemen van een sputum, endotracheaal aspiraat of broncho-alveolaire lavage (BAL) ter microbiologische evaluatie. Men moet er zich van bewust zijn dat men bij de interpretatie van dergelijke stalen steeds bedacht moet zijn op de aanwezigheid van kolonisatie. Zeker bij gekende COPD-patiënten is het onderscheid tussen een infectie en kolonisatie niet altijd gemakkelijk te maken. Naarmate men overgaat naar meer invasieve staalafname (BAL) is de kans op bijmenging met commensalen sterk gereduceerd, wat de interpretatie vergemakkelijkt (9). In de praktijk ziet men echter dat er in de meeste gevallen geen kweek afgenomen wordt, waardoor er dus vaak geen microbiologische diagnose voorhanden is. Een specifieke merker die aangeeft of bacteriën de oorzaak vormen van de infectie zou nuttig zijn voor het stellen van een snelle en accurate diagnose, met een meer gericht antibioticumgebruik als gevolg. Zeer veel onderzoek werd dan ook reeds verricht naar het gebruik van PCT als diagnostische merker bij respiratoire infecties.

De eerste interventionele prospectieve gerandomiseerde studie, de ProRESP-studie, waarbij het effect van procalcitonine-gestuurde behandeling nagegaan werd op het uiteindelijk antibioticumgebruik en de klinische uitkomst bij lage luchtweginfecties, werd gepubliceerd in 2004 (10). In deze studie werden 243 patiënten die zich aanmeldten op spoedgevallen met een vermoeden van een lage luchtweginfectie, geïncludeerd en verdeeld over een controlegroep en een procalcitoninegroep. In de procalcitoninegroep werd op basis van onderstaand algoritme (Tabel 1) beslist of de patiënten al dan niet een antibioticum toegediend kregen.

Tabel 1. Algoritme procalcitonine-gestuurde behandeling lage luchtweginfecties. (10)

| 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 <b>afgeraden</b> | Antibioticum <b>aangeraden</b> | Antibioticum sterk <b>aangeraden</b> |

Uit deze studie bleek dat het antibioticumgebruik in de procalcitoninegroep (44%) ongeveer de helft bedroeg van deze in de controlegroep (83%). De grootste relatieve reductie werd waargenomen bij patiënten met een COPD-exacerbatie (56%,  $p < 0,001$ ) en bij acute bronchitis (73%,  $p = 0,003$ ). Bij de patiënten met een pneumonie werd een relatieve reductie van 10% ( $p = 0,03$ ) bekomen. Het lagere antibioticumgebruik in de procalcitoninegroep had geen nadelig effect op de uiteindelijke klinische uitkomst, welke tijdens een follow-up afspraak 10-14 dagen na inclusie werd bepaald aan de hand van vooropgestelde parameters. De klinische uitkomst was in beide groepen gelijkaardig. Er kon besloten worden dat procalcitonine-gestuurde antibioticumtherapie het algemene gebruik veilig en substantieel kon verminderen.

Al snel na de publicatie van deze resultaten, werden talrijke andere gerandomiseerde gecontroleerde studies opgezet met een grotendeels gelijkaardig protocol. Studies werden uitgevoerd voor de diverse respiratoire aandoeningen, met name voor lage luchtweginfecties (11, 12), community-acquired pneumonie (13, 14) en COPD-exacerbaties (15). Deze studies bevestigden de resultaten van de PRORESP-studie. In 2012 verscheen een meta-analyse van de belangrijkste tot dusver gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde studies (16). Er werden in deze meta-analyse veertien studies overschouwd, waarbij telkens het effect van een procalcitonine-geleide antibioticumtherapie werd bestudeerd ten opzichte van een controlegroep bij patiënten met een bepaalde acute luchtweginfectie in een specifieke klinische setting. Een overzicht van de karakteristieken van de studies die in deze meta-analyse werden bestudeerd, wordt weergegeven in bijlage I. De verschillende studies vonden plaats in verschillende klinische settings, van de huisartsenpraktijk, ziekenhuisafdelingen tot spoed en intensieve zorgen. Elke studie had op zich onvoldoende power om het mortaliteitsrisico en de complicaties van ernstige infectieziekten geassocieerd aan procalcitonine-geleide beslissingen in te schatten. De primaire eindpunten van de meta-analyse waren de algemene mortaliteit en het falen van de behandeling na 30 dagen. Afhankelijk van de klinische setting werd gedefinieerd wat men verstond onder falen van de behandeling na 30 dagen. Ook secundaire eindpunten werden bekeken, met name het antibioticumgebruik (initiatie, duur, totale blootstelling), de ligduur in het ziekenhuis, de ligduur op intensieve zorgen en het aantal dagen waarin slechts beperkt activiteiten konden uitgeoefend worden. De beoordeling van de secundaire eindpunten in deze meta-analyse was uiteraard afhankelijk van de klinische setting waarin de oorspronkelijke studie plaatsgevonden had.

Slechts tien van de veertien geïncludeerde studies evalueerden het gebruik van procalcitonine als beslissende parameter voor het al dan niet initiëren van een behandeling met een antibioticum. De overige vier studies hadden een andere opzet, namelijk de lengte van de therapie bepalen op geleide van procalcitonine. In acht studies werden de beide aspecten bestudeerd. De antibioticumduur bepalen aan de hand van procalcitonine-metingen wordt in deze CAT in het derde deel behandeld. In de meta-analyse werd geen verschil in mortaliteit waargenomen tussen de procalcitonine- (5,7%) en de controlegroep (6,3%). Algemeen werd een significant lager risico gezien op therapiefalen bij de procalcitoninegroep (19,1%) ten opzichte van de controlegroep (21,9%) met een p-waarde van 0,02. Volgens de auteurs is dit mogelijks te verklaren door het feit dat procalcitonine bijkomende informatie verleent aan de clinicus welke kon gebruikt worden bij het nemen van beslissingen, zoals bijvoorbeeld het veilig en snel ontslaan uit het ziekenhuis. Een andere mogelijke verklaring van de auteurs is dat de grotere mate van therapiefalen in de controlegroep gerelateerd zou zijn aan de

verlengde antibioticumblootstelling. Verdere analyse gaf aan dat dit voornamelijk significant was voor de patiënten die zich op spoed presenteren en/of voor patiënten met een community-acquired pneumonie.

De resultaten van de meta-analyse betreffende het gebruik van procalcitonine als beslissende parameter voor het al dan niet initiëren van een behandeling met een antibioticum, worden in onderstaande tabel (Tabel 2) samengevat. Samenvattend kunnen we stellen dat het grootste voordeel van een procalcitoninebepaling voor de start van een antibioticum wordt gezien bij de diagnose van een bovenste luchtweginfectie, een acute bronchitis en een COPD-exacerbatie. Echter het grote nadeel van al de studies in deze meta-analyse betreft de compliance ten opzichte van het vooropgestelde procalcitonine-algoritme. Clinici konden voor patiënten gerandomiseerd in de procalcitoninegroep, indien ze dit nodig achten, toch afwijken van het vooropgestelde algoritme. Deze afwijkingen werden voornamelijk gevonden bij patiënten op intensieve zorgen. In de grootste studie die op intensieve zorgen had plaatsgevonden werd slechts bij 47% van de patiënten in de procalcitoninegroep een strikte naleving van het algoritme gezien. Op basis van deze studie kan men dus nog niet met zekerheid concluderen dat het gebruik van procalcitonine voor het nemen van beslissingen op intensieve zorgen veilig is. Verdere studies zijn nodig om dit verder uit te klaren.

*Tabel 2. Resultaten meta-analyse: PCT als beslissende parameter voor het al dan niet initiëren van antibioticum, uitgedrukt in absoluut aantal patiënten waarbij antibiotica geïnitieerd werden en het percentage ten opzichte van het totaal aantal patiënten in de desbetreffende groep (16).*

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

Recent (jan 2017) verscheen in de European Respiratory Review een meta-analyse gebaseerd op acht studies betreffende antibioticumgebruik op geleide van een procalcitoninebepaling bij COPD-exacerbaties (17). Net zoals in de andere meta-analyse werden hier ook studies geïnccludeerd waarbij procalcitonine gebruikt werd voor de beslissing tot opstart van een antibioticumtherapie (drie studies), voor het sneller stopzetten van de therapie (twee studies), alsook drie studies waarbij beide aspecten bestudeerd werden. Ook in deze meta-

analyse werd geconcludeerd dat een procalcitonine-gebaseerd protocol het gebruik van antibioticum vermindert zonder enig significant effect op de klinische uitkomst. In deze analyse werd de klinische uitkomst gescoord op basis van volgende factoren, namelijk de mate van therapiefalen, de ligduur in het ziekenhuis, het voorkomen van nieuwe exacerbaties en de mortaliteit.

De ProREAL-studie, gepubliceerd in 2012, is een internationale, observationele studie waaraan 14 ziekenhuizen uit Zwitserland, Frankrijk en de US deelnamen. De opzet van deze studie bestond erin het antibioticumgebruik te evalueren bij gebruik van procalcitonine protocollen in 'real life', los van enig studieverband (18). 86,4% van de geïncludeerde 1759 patiënten werden gediagnosticeerd met een lage luchtweginfectie. In 68,2% van de gevallen werd het vooropgestelde algoritme (Bijlage 2) gevolgd. Verschillende percentages van compliance werden waargenomen afhankelijk van de diagnose van de luchtweginfectie (community-acquired pneumonie, COPD-exacerbatie en acute bronchitis), tussen opgenomen en niet opgenomen patiënten, tussen clinici met en zonder ervaring met het algoritme, en tussen de verschillende landen. In deze studie werd geconcludeerd dat het volgen van het PCT-algoritme, het effectieve antibioticumgebruik reduceert zonder verhoogd risico op complicaties.

Tot op heden werd minder onderzoek verricht naar het gebruik van procalcitonine bij een acute astma-opstoot. De meeste astma opstoten zijn geassocieerd met virale infecties en in mindere mate is een bacterie de oorzaak. Nochtans wordt ook bij deze vorm van respiratoire infecties vaak onnodig een antibioticum gestart. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie in Shanghai includeerde 225 patiënten met een vermoeden van een acute astma-opstoot. Naast de standaardtherapie kregen de patiënten in de controlegroep afhankelijk van het oordeel van de clinicus al dan niet een antibioticum toegediend. Bij de personen in de procalcitoninegroep, werd afhankelijk van de gemeten PCT al dan niet met een antibioticumtherapie gestart. Hetzelfde algoritme werd gebruikt als voor alle andere luchtweginfecties (Tabel 1). Het algemene antibioticumgebruik bedroeg 46,1% in de procalcitoninegroep, ten opzichte van 74,8% in de controlegroep. Dit resultaat kon als significant beschouwd worden ( $p < 0,001$ ) (19). Een andere gerandomiseerde gecontroleerde studie includeerde enkel patiënten met ernstige acute opstoten. Ook in deze setting werd een significante reductie waargenomen qua gebruik van antibiotica bij de procalcitoninegroep (48,9%) ten opzichte van de controlegroep (87,8%) zonder verschillend eindresultaat (20).

Zoals hierboven beschreven is talrijk onderzoek uitgevoerd naar de bruikbaarheid van procalcitonine in de diagnostiek van luchtweginfecties. Uit de vele publicaties blijkt dat het bepalen van procalcitonine een meerwaarde kan betekenen bij de diagnostiek van een respiratoire infectie. Een lage procalcitonine-waarde wijst over het algemeen niet op de aanwezigheid van een bacteriële infectie, die dan ook geen antibioticumtherapie vereist. Uiteraard kan men niet op basis van deze parameter alleen een diagnose stellen. Deze bepaling dient geïnterpreteerd te worden samen met alle andere diagnostische aanwijzingen en parameters (16). Een procalcitoninebepaling werd dan ook toegevoegd als diagnostisch merker aan de laatste richtlijnen voor de diagnose van luchtweginfecties, die opgesteld zijn door de European Respiratory Society en de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (8).

## Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

Sepsis wordt gedefinieerd als een vermoeden van een infectie in combinatie met minstens 2 van de systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria (tachycardie, leukocytose, koorts of hypothermie en tachypnoe). Indien een sepsis gepaard gaat met orgaanfalen spreekt men van een ernstige sepsis. Een septische shock wordt gekenmerkt door sepsis met hypotensie ondanks adequate volume resuscitatie en met blijvende symptomen van hypoperfusie. Een diagnose van sepsis ten gevolge van een bacteriëmie kan gesteld worden aan de hand van de klinische symptomen en positieve bloedculturen. Een bloedcultuur is nog steeds de gouden standaard voor de diagnose van een sepsis en is nodig om de identiteit van het micro-organisme en zijn gevoeligheid aan anti-infectieuze middelen te kunnen bepalen. Het resultaat van een bloedcultuur is echter niet onmiddellijk gekend. Gezien bacteriëmie gepaard gaat met een aanzienlijke mortaliteit, is een snelle diagnose en therapie van essentieel belang. Ook virussen of schimmels kunnen de oorzaak zijn van een sepsis. (21). Een systemic inflammatory response syndrome kan echter ook optreden zonder dat een infectie aanwezig is. Dit ziet men onder andere bij een trauma of bij brandwonden. Een specifieke parameter die aangeeft of er sprake is van sepsis, zou nuttig zijn voor het stellen van een snelle diagnose en het instellen van de therapie (22). De meerwaarde van procalcitonine als snelle diagnostische merker voor sepsis werd in talrijke klinische studies bestudeerd.

In 2013 verscheen in de Lancet een meta-analyse van dertig studies, die procalcitonine bestudeerden als diagnostische merker voor sepsis (23). Vier van de dertig studies hadden plaatsgevonden in een pediatrische setting. 57% van de in de totaal 3244 kritiek zieke geïnccludeerde patiënten had een sepsis en 43% een systemic inflammatory response syndrome van niet-infectieuze oorsprong. De prevalentie van sepsis varieerde sterk tussen de verschillende studies, namelijk van 34% tot 88%. Het geheel aan studies bevatte een ruim aanbod aan infectiebronnen en infectieplaatsen. De verschillende studies hanteerden sterk verschillende cutoff waarden voor procalcitonine. De mediaan van alle cutoff-waarden bedroeg 1,1 ng/mL met een kwartielbereik van 0,5 tot 2,0. Er werd een gepoolde sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 0,77 (95% CI 0,72-0,81) en 0,79 (95% CI 0,74-0,84) bekomen in deze meta-analyse met een oppervlakte onder de receiver operating characteristic (ROC) curve van 0,85. Men concludeerde dan ook dat procalcitonine effectief kan helpen in de differentiatie tussen sepsis en SIRS zonder infectieuze oorsprong. Deze meta-analyse had echter enkele tekortkomingen met als voornaamste de grote heterogeniteit tussen de studies, die niet volledig kon verklaard worden door één van de karakteristieken van de studies. Volgend op deze meta-analyse verschenen enkele grote retrospectieve studies waarin overeenstemmende resultaten werden gevonden. In de eerste, die plaatsvond in Korea, en waarin 3343 patiënten geïnccludeerd werden, bekam men een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,76 (24). Later, in 2016 volgde een tweede grote studie in China met 2952 patiënten, waarin men een oppervlakte van 0,71 vond (25).

In een studie uitgevoerd in Australië in 2014 werden 898 patiënten met SIRS geïnccludeerd waarvan 666 personen positieve hemoculturen hadden (26). Het doel van deze studie was de sensitiviteit van verschillende procalcitonine cutoff-waarden evalueren voor de diagnose van bloedstroominfecties. De oppervlakte onder de ROC-curve die in deze studie bekomen werd voor de differentiatie tussen patiënten met en zonder sepsis,

bedroeg slechts 0,675. In onderstaande tabel (Tabel 3) worden de verschillende sensitiviteiten weergegeven per cutoff-waarde. Bij 46 patiënten met sepsis (7%) was de PCT echter kleiner dan 0,1 ng/mL. Met dit laatste in het achterhoofd werd dan ook geconcludeerd dat het al of niet afnemen van bloedculturen niet bepaald mag worden aan de hand van de procalcitonine-waarde alleen.

*Tabel 3. Bekomen sensitiviteit per cutoff-waarde PCT (26).*

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

Het is algemeen geweten dat er bij het afnemen van hemoculturen een reële kans bestaat op contaminatie van de flessen. Bij het positief worden van een hemocultuur met een typische huidcontaminant stelt zich steeds de vraag of men te maken heeft met een echte bacteriëmie, dan wel met een gecontamineerde fles. Om deze afweging te objectiveren kan men voor het stellen van de diagnose ook andere parameters mee in rekening brengen. In de studie van Jeong et al., die hierboven al reeds werd aangehaald, werd enerzijds de waarde van procalcitonine in de diagnostiek van een bacteriëmie bestudeerd, anderzijds werd ook de waarde voor de differentiatie tussen bacteriëmie en contaminatie geëvalueerd. Voor dit laatste aspect van de studie werd een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,86 bekomen (24). Identiek dezelfde waarde werd gevonden in een tweede studie waarin 809 mensen geïncludeerd werden (27). Deze laatste twee studies bestudeerden naast procalcitonine ook de waarde van het C-reactief proteïne in de diagnostiek van sepsis. In beide studies lag de oppervlakte onder de ROC-curve van CRP een stuk lager dan deze van procalcitonine. In bijlage 3 worden de ROC-curves van PCT en CRP van beide studies weergegeven, zowel voor de differentiatie tussen positieve en negatieve bloedculturen, als voor de differentiatie tussen positieve bloedculturen en contaminatie.

Het onderzoek naar de mogelijke diagnostische voordelen van procalcitonine in het kader van sepsis ligt absoluut niet stil. Dit bewijzen de vele publicaties die de laatste twee jaar verschenen over de correlatie tussen de procalcitonine-waarde en het type pathogeen verantwoordelijk voor de sepsis (28, 29, 30, 31). Onderstaande tabel (Tabel 4) geeft een overzicht van de belangrijkste conclusies uit enkele kleine studies. Alle studies concluderen dat de PCT-waarde bij een sepsis, veroorzaakt door gram negatieve bacteriën, significant hoger ligt in vergelijking met sepsis veroorzaakt door een gram positieve bacterie. De verschillende studies vinden echter wel totaal andere waarden voor procalcitonine bij een sepsis met een fungus. Het gebruik van procalcitonine als diagnostische merker voor het soort sepsis dient dus zeker in vraag gesteld te worden. Verder onderzoek kan hier eventueel meer duidelijkheid brengen.

Tabel 4. Samenvatting resultaten studies correlatie procalcitonine en type pathogeen (29, 30, 31).

| Studie                            | Aantal gram negatieve sepsis | PCT gram negatieve sepsis (ng/mL) | Aantal gram positieve sepsis | PCT gram positieve sepsis (ng/mL) | Aantal fungi sepsis | PCT fungi sepsis (ng/mL) |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------------|
| <i>Friend, K.E., et al (2014)</i> | 39                           | 32,75                             | 31                           | 23,10                             | 10                  | 42,90                    |
| <i>Guo, S.Y., et al (2015)</i>    | 65                           | 26,7 (0,09-188,3)                 | 36                           | 0,84 (0,05-18,8)                  | 11                  | 1,12 (0,07-49,7)         |
| <i>Li, S., et al (2016)</i>       | 158                          | 7,47 (1,09-41,26)                 | 140                          | 0,48 (0,15-2,16)                  | 30                  | 0,60 (0,14-2,06)         |

In alle hierboven vermelde studies wordt weinig aandacht besteed aan het feit dat bij 40% van de sepsispatiënten de culturen negatief blijven (32). Bij een sterk vermoeden van een sepsis door de aanwezigheid van duidelijke klinische aanwijzingen en bij het negatief blijven van alle afgenomen culturen, is het extra moeilijk om een beslissing te nemen over het al of niet toedienen van antibiotica. Een eerste prospectieve, observationele studie rond procalcitonine die een onderscheid maakte in cultuur-negatieve en cultuur-positieve sepsis, verscheen in 2015 (33). In deze studie werden 208 patiënten geïncludeerd waarbij ze bij 46 patiënten de uiteindelijke diagnose van niet-infectieuze SIRS stelden, bij 90 patiënten cultuur-negatieve sepsis en bij 72 cultuur-positieve sepsis. De diagnose van niet-infectieuze SIRS of sepsis werd gesteld door vier artsen op het moment dat de patiënt geïncludeerd werd. Van zodra de microbiologische kweken gekend waren kon men ook het onderscheid maken tussen cultuur-negatieve en cultuur-positieve sepsis. Tot de groep van niet-infectieuze SIRS behoorden patiënten met twee of meer tekenen van SIRS met pancreatitis of trauma, zonder dat er evidentie was dat een infectie aanwezig was. De groep met cultuur-positieve sepsis omvatte de patiënten die twee of meer tekenen van SIRS hadden samen met een gedocumenteerde bron van een infectie. Tot de laatste groep, de cultuur-negatieve sepsis, behoorden de patiënten met twee of meer tekenen van SIRS en een sterk klinische vermoeden van een infectie waarbij alle culturen negatief bleven. De diagnose van sepsis werd dan gesteld op basis van andere relevante bevindingen. Een pneumonie werd dan bijvoorbeeld bevestigd op basis van een thoraxfoto waarop infiltraten aanwezig waren. De studie toonde aan dat de procalcitonine-waarden bij de patiënten met een cultuur-negatieve en cultuur-positieve sepsis significant hoger lagen in vergelijking met de procalcitonine-waarden bij niet-infectieuze SIRS patiënten. De oppervlakte onder de ROC-curve bedroeg 0,892 voor cultuur-negatieve sepsis en 0,959 voor cultuur-positieve sepsis. Procalcitonine kwam dus in deze studie naar boven als een goede predictor voor sepsis. De ideale cutoff-waarde voor PCT bij cultuur-negatieve sepsis patiënten bedroeg 1,43 ng/mL. Aangezien deze studie echter een klein aantal patiënten includeerde, zijn grotere studies noodzakelijk om deze preliminaire positieve resultaten te bevestigen.

Uit voorgaande alinea's is duidelijk dat het bepalen van procalcitonine een toegevoegde waarde kan hebben bij het stellen van de diagnose van sepsis, ernstige sepsis of septische shock. De studies tonen echter wel aan dat deze paramater steeds dient geïnterpreteerd te worden samen met andere klinische bevindingen. Het al dan niet afnemen van hemoculturen op basis van een procalcitonine-waarde of het op voorhand voorspellen van de

aard van de bacteriëmie aan de hand van de hoogte van de procalcitonine-waarde is minder aangewezen. De laatste internationale richtlijnen voor sepsis van de Surviving Sepsis Campaign geven aan dat procalcitonine ondersteunende en aanvullende informatie kan verschaffen bovenop het klinisch onderzoek. Er wordt duidelijk gesteld dat de beslissing voor het starten van een antibioticum nooit mag genomen worden op basis van de procalcitonine-waarde alleen. Aangezien een goede klinische beoordeling essentieel blijft voor de diagnostiek van sepsis en een snelle therapie noodzakelijk is, blijft de meerwaarde van procalcitonine in deze setting eerder beperkt. Zoals hieronder uitvoerig besproken wordt, is een initiële procalcitonine-waarde bij sepsis wel nuttig voor de opvolging van de antibioticumtherapie (34).

### Overige infecties

De meerwaarde van procalcitonine in de diagnostiek van andere infecties dan respiratoire infecties en sepsis is nog onvoldoende bestudeerd om echt harde besluiten te kunnen trekken. Procalcitonine zou wel een meerwaarde kunnen hebben in tal van andere klinische settings. Patiënten met congestief hartfalen vertonen vaak ernstige verschijnselen van dyspnoe. Deze symptomen treden ook op bij longinfecties. Bij patiënten met ernstige dyspnoe kan het dus nuttig zijn om snel een procalcitonine-waarde te bepalen om uit te sluiten of een infectie aanwezig is. De beperkte studies die in kader van congestief hartfalen reeds uitgevoerd zijn, maken het nog niet mogelijk om echte conclusies te trekken. Verdere studies zijn zeker aangewezen (35).

Ook wat betreft urineweginfecties, kan procalcitonine aanvullende informatie verschaffen. De studies die tot nu toe reeds zijn uitgevoerd, focusten voornamelijk op de waarde van een procalcitoninebepaling bij het vermoeden van een urineseptis (36, 37). De conclusies die uit deze studies werden gehaald, komen dan ook grotendeels overeen met de bovenstaande bevindingen rond procalcitonine in de diagnostiek van sepsis.

Wat betreft abdominale infecties tonen enkele studies aan dat procalcitonine een goede diagnostische parameter kan zijn bij de diagnose van acute pancreatitis en voor het opsporen van complicaties door bacteriële infecties bij levercirrose (35). Deze preliminaire data dienen echter opnieuw nog verder bevestigd te worden met behulp van grotere studies.

Een laatste belangrijke infecties die frequent voorkomt, is een postoperatieve infectie. Net zoals bij CRP ziet men ook bij PCT een stijging van de waarde tot twee dagen na de ingreep. Een piekconcentratie wordt bereikt op dag twee na de ingreep en vertoont nadien in normale omstandigheden een snelle daling. Zeer hoge initiële PCT-waarden of niet dalende PCT-waarden zijn dan ook suggestief voor een postoperatieve infectie (38). Ook wat betreft deze infecties, zijn grotere studies noodzakelijk om echte statements te kunnen maken. Aangezien procalcitonine, net zoals de andere infectieparameters ook postoperatief een stijging kent, dienen in de komende studies ook de andere parameters, zoals CRP, mee in rekening gebracht te worden om aan te tonen welke parameter nu de beste diagnostische waarde heeft (35).

## Besluit

We kunnen concluderen dat procalcitonine enkel bij respiratoire infecties een echte diagnostische meerwaarde heeft. De studies rond sepsis toonden goede resultaten voor procalcitonine als diagnostische merker maar de beslissing voor het starten van een antibioticum mag nooit genomen worden op basis van de procalcitonine-waarde alleen. Een goede klinische beoordeling blijft in deze setting essentieel waardoor een procalcitoninebepaling enkel ondersteunende en aanvullende informatie kan verschaffen bovenop het klinisch onderzoek. Een initiële procalcitonine-waarde bij sepsis is wel nuttig voor de opvolging van de antibioticumtherapie. Voor alle andere infecties is er nog onvoldoende evidentie is om procalcitonine als betrouwbare nieuwe biomarker te betrekken bij de diagnostiek. Belangrijk op te merken is dat CRP vaak niet meegenomen werd in de studieopzet van de studies waardoor de meerwaarde van PCT ten opzichte van CRP nog onduidelijk is.

### **3) Wat is de plaats van een dosage van procalcitonine voor de bepaling van de duur van een antibioticumtherapie?**

#### Respiratoire infecties

De duur van een antibioticumbehandeling bij een bacteriële luchtweginfectie wordt over het algemeen bepaald aan de hand van vooropgestelde richtlijnen. De optimale duur van een therapie is echter niet rechtlijnig en is afhankelijk van de ernst van de ziekte, het type pathogeen en het immuunsysteem van de patiënt. Dit heeft als gevolg dat de therapieduur idealiter individueel bepaald dient te worden (8, 39). De duur van de therapie kan bepaald worden op geleide van de klinische symptomen, bijvoorbeeld afname van sputumproductie, verbeteren van de algemene toestand, enzovoort. Een interpretatie van de klinische toestand van een patiënt gaat echter gepaard met een gebrek aan standaardisatie en een grote interobserver variabiliteit (40). Vandaar werd gedurende de laatste jaren aan de hand van verschillende studies gekeken of procalcitonine ook in deze context een meerwaarde kan betekenen.

In een studie, verschenen in 2006 in de *Am J Respir Crit Care Med* (13) werd procalcitonine bestudeerd als biomarker voor het veilig stoppen van een behandeling bij community-acquired pneumonie. Voor de patiënten die geïnccludeerd werden in de procalcitoninegroep, werd op dag 4, dag 6 en dag 8 van de antibioticumtherapie een extra procalcitoninemeting uitgevoerd. De cutoff waarde voor het verderzetten of stoppen van de behandeling werd vastgelegd op 0,25 ng/mL. Bij een waarde hoger dan 0,50 ng/mL werd het continueren van de therapie sterk aangeraden. Een waarde kleiner dan 0,10 ng/mL spoorde sterk aan tot stopzetten van de behandeling. Wanneer de waarde gemeten op dag 4, 6 of 8 minder was dan 10% van de initiële meting werd eveneens sterk aangeraden de therapie te beëindigen. Uit deze studie bleek dat bij het gebruik van procalcitonine als opvolgparameter, de totale antibioticaduur met 55% kan gereduceerd worden, zonder een verschillende klinisch uitkomst tot gevolg.

Een gelijkaardige studie waarbij zowel patiënten met een community-acquired pneumonie, een COPD-exacerbatie als een acute bronchitis werden geïnccludeerd toonde dezelfde conclusie (11). In deze studie werd procalcitonine gemeten op dag 3, 5 en 7. Hetzelfde procalcitonine-algoritme werd gebruikt als in de hierboven vermelde studie. De relatieve reductie voor alle patiënten bedroeg 34,8%, met de grootste reductie in de groep met de COPD-exacerbaties (50,4%) en in de groep met acute bronchitis (65,0%).

Zoals hierboven reeds aangehaald werd in de meta-analyse van Scheutz, et al. (2012) naast de evaluatie van procalcitonine als beslissende parameter voor het al dan niet initiëren van een behandeling met een antibioticum, ook de focus gelegd op de bepaling van de lengte van de therapie op geleide van procalcitonine (16). 12 studies werden geanalyseerd om dit laatste te kunnen beoordelen (Bijlage I). Om te bepalen of een antibioticum kan gestopt worden werd hetzelfde algoritme gebruikt als voor het eerste deel van de studie (Tabel I). In onderstaande tabel (Tabel 5) worden de belangrijkste resultaten samengevat. De data in de tabel geven het aantal dagen weer dat de patiënt, bij wie antibiotica geïnitieerd werd, een therapie kreeg uitgedrukt in mediaan en de kwartielafstand (Q1-Q3).

Tabel 5. Resultaten meta-analyse: PCT voor de bepaling van de duur van de antibioticumtherapie, uitgedrukt in aantal dagen (16)

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

Uit deze resultaten kan men besluiten dat de duur van een antibioticumbehandeling in de procalcitoninegroep significant korter is dan de duur in de controlegroep. Voornamelijk voor de ernstigere infecties, waarbij antibioticum noodzakelijk is, zien we een verkorte duur van de therapie in de procalcitoninegroep. Ook hier dient de opmerking gemaakt te worden dat klinici konden afwijken van het vooropgestelde algoritme. Lage naleving van het algoritme werd voornamelijk gezien bij patiënten op intensieve zorgen. In de recente richtlijnen voor luchtweginfecties opgesteld door de European Respiratory Society en de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, wordt aangehaald dat een biomarker zoals procalcitonine wel degelijk kan gebruikt worden voor de bepaling van de duur van de antibioticumtherapie.

*"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."* (8).

In bijlage 4 wordt tot slot de totale antibioticumblootstelling van de meta-analyse (2012) grafisch weergegeven voor alle patiënten die geïncludeerd werden in de studie. Deze gegevens vormen een samenvatting van de resultaten die in het eerste en tweede deel behandeld werden.

#### Sepsis, ernstige sepsis en septische shock

De antibioticaduur wordt bij kritiek zieke patiënten met sepsis veelal bepaald op empirische basis. Net zoals bij respiratoire infecties is de nood aan antibiotica echter sterk individueel verschillend. Bij een ernstig zieke patiënt is men echter meer terughoudend om de antibioticumkuur snel te stoppen. Indien men een

betrouwbare biomarker zou hebben om de beslissing tot het stoppen van een antibioticum te ondersteunen, zou onnodig lang gebruik tegengegaan worden (41). De eerste kleinere gerandomiseerde studies waarbij de rol van procalcitonine in deze setting onderzocht werd, toonden aan dat procalcitonine mogelijks een ondersteunende rol kan hebben in de beslissing voor het staken van een antibioticum en dus het verkorten van de duur van de antibioticumkuur. De studies toonden aan dat de antibioticumduur met 25-40% daalde ten opzichte van de controlegroep wanneer een procalcitonine-gebaseerd algoritme werd gevolgd (41, 42, 43). In deze studies werd het stoppen van een antibioticum geadviseerd wanneer de waarde van procalcitonine met 80 tot 90% gedaald was ten opzichte van de initiële waarde, of wanneer de waarde onder een bepaalde cutoff gezakt was. Deze cutoff-waarde varieerde tussen de verschillende studies (0,50 tot 1,0 ng/mL). Deze studies werden echter uitgevoerd op een beperkt aantal patiënten, waardoor ze onvoldoende power hadden om echt harde besluiten te kunnen trekken.

Een eerste grote multicenter gerandomiseerde studie, de PRORATA studie, werd opgezet in 2010 in Frankrijk waarin 631 patiënten geïnccludeerd werden (44). In de controlegroep (319 patiënten) werd antibiotica toegediend op basis van empirische richtlijnen. De antibioticumduur in de procalcitoninegroep (311 patiënten) werd bepaald aan de hand van dagelijkse procalcitonine-metingen. De cutoff-waarde voor het stoppen van een antibioticum bedroeg 0,50 ng/mL. Indien de PCT-waarde gedaald was tot minder dan 80% van de initiële PCT-waarde, diende de antibioticumkuur eveneens gestaakt te worden. Een relatieve reductie in antibioticumduur van 23% werd waargenomen bij het gebruik van een procalcitonine-gebaseerd protocol (10,3 dagen in de PCT-groep ten opzichte van 13,3 dagen in de controlegroep). Echter in 53% van de gevallen werd afgeweken van het vooropgestelde procalcitonine-algoritme, voornamelijk bij klinisch niet stabiele patiënten met een lage PCT-waarde. Zowel de 28-dagen als de 60-dagen mortaliteit bleek statistisch niet verschillend te zijn tussen de twee groepen. De 60-dagen mortaliteit bedroeg in de procalcitoninegroep 30%, in tegenstelling tot 26% in de controlegroep. Verder onderzoek toonde aan dat de hogere mortaliteit in de procalcitoninegroep niet te wijten was aan een terugval of een terugkerende infectie. Deze cijfers veroorzaakten enige argwaan bij sommige artsen voor het gebruik van procalcitonine in de klinische praktijk (45).

In 2013 verscheen een meta-analyse gebaseerd op zeven studies, waarbij 1075 patiënten geïnccludeerd werden met sepsis of septische shock (46). Uit deze meta-analyse werd geconcludeerd dat zowel de mortaliteit in het ziekenhuis, als de 28 dagen mortaliteit niet verschillend was tussen de procalcitoninegroep en de controlegroep. De antibioticumduur was echter significant lager in de procalcitoninegroep (6 dagen) ten opzichte van de controlegroep (8 dagen). Hier dient opgemerkt te worden dat de verschillende studies een verschillend procalcitonine-algoritme met een verschillende cutoff-waarde voor procalcitonine hanteerden.

De volgende multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie vond plaats in elf intensieve eenheden in Australië (47). 400 patiënten met een vermoeden van sepsis namen deel aan de studie. In deze studie werd een strenger algoritme gehanteerd dan in de voorgaande studies. Antibioticumtherapie mocht gestaakt worden indien de cutoff waarde van 0,10 ng/mL bereikt werd of indien de PCT-waarde meer dan 90% gezakt was ten opzichte van de initiële waarde. Het verschil in antibioticumduur tussen de procalcitoninegroep (9 dagen) en de controlegroep (11 dagen) kon in deze studie als niet significant beschouwd worden. Het was opmerkelijk dat in

deze studie in 97% van de gevallen het procalcitonine-algoritme gevolgd werd. De strengere stopcriteria voor antibiotica in de procalcitoninegroep zorgden ervoor dat een antibioticum minder snel gestopt kon worden, wat mogelijks de verklaring kan zijn voor het niet significante verschil in antibioticumduur tussen de twee groepen.

De recent gepubliceerde, grootste multicenter gerandomiseerde studie, de SAPS-trial, vond in vijftien ziekenhuizen in Nederland plaats (48). In deze studie werden uiteindelijk 1575 kritiek zieke patiënten met een bacteriële infectie op intensieve zorgen, gerandomiseerd over enerzijds de procalcitoninegroep (761) en de controlegroep (785). Bij de patiënten in de procalcitoninegroep werd een initiële procalcitonine-waarde bepaald bij de start van een antibioticumkuur, gevolgd door een dagelijkse opvolgmeting. Hetzelfde algoritme dat gebruikt werd in de PRORATA-studie werd in deze studie gehanteerd. Artsen werden geadviseerd om de antibioticumkuur te stoppen indien de procalcitonine-waarde onder de cutoff-waarde van 0,5 ng/mL gezakt was of indien de waarde minder dan 80% bedroeg van de initiële waarde. In deze studie werd slechts in 53% van de gevallen het procalcitonine-algoritme strikt nageleefd. Opnieuw zag men afwijkingen van het protocol bij klinisch niet stabiele patiënten met een lage procalcitonine-waarde. De behandelduur, uitgedrukt als de mediaan, daalde significant van 7 dagen in de controlegroep naar 5 dagen in de procalcitoninegroep. Daarenboven vond men in deze studie dat de mortaliteit na 28 dagen en na 1 jaar significant lager lag in de procalcitoninegroep (20% en 36%) dan in de controlegroep (28% en 43%). De auteurs suggereerden zelf dat dit het gevolg is van het feit dat artsen sneller denken aan andere diagnoses bij een lage procalcitonine-waarde. Deze studie vormt een sterk bewijs dat procalcitonine-algoritmen wel degelijk een plaats kunnen hebben in het bepalen van de antibioticumduur bij de behandeling van een kritiek zieke patiënt.

Ondanks deze positieve bevindingen, moet men er zich toch van bewust zijn dat slechts bij 53% van de patiënten het procalcitonine-algoritme strikt werd gevolgd. Daarenboven is niet geweten hoe goed procalcitonine protocollen in 'real life', los van enig studieverband zouden gevolgd worden door artsen. Grote, prospectieve studies zijn hier nodig om het effectieve voordeel van procalcitonine in de klinische praktijk te evalueren (49). Belangrijk op te merken is dat in de meeste van bovenstaande studies immuungecompromitteerde patiënten geëxcludeerd werden waardoor het dus onmogelijk is om voor deze patiëntenpopulatie aanbevelingen te maken. Ook wat betreft deze patiënten zouden extra studies nuttige informatie kunnen opleveren (45). In de laatste internationale richtlijnen voor de behandeling van sepsis van de Surviving Sepsis Campaign wordt procalcitonine vermeld als mogelijke ondersteunende en aanvullende parameter voor het bepalen van de antibioticumduur. Ook hier wordt duidelijk gesteld dat het besluit voor het stoppen van een antibioticumkuur nooit enkel en alleen op basis van de procalcitonine-waarde mag gemaakt worden (34).

## Overige infecties

Wat betreft dit onderdeel zal hier enkel ingegaan worden op urineweginfecties. Dit omwille van het beperkt aantal studies gepubliceerd in het kader van procalcitonine-geleide antibioticumtherapie bij andere infecties dan respiratoire infecties en sepsis. In 2015 werd in Zwitserland de eerste gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd om de meerwaarde van een algoritme op basis van procalcitonine en pyurie na te gaan bij 125 patiënten met een lage urineweginfectie (50). De patiënten die geïnccludeerd werden in de controlegroep kregen afhankelijk van hun symptomen volgens de richtlijnen een vaste antibioticumkuur toegediend. Bij de patiënten in de procalcitoninegroep werd dagelijks het PCT gemeten en op basis van deze waarde werd de duur van de antibioticumkuur bepaald. Het uitgebreide algoritme wordt weergegeven in Bijlage 5. Het primaire eindpunt van deze studie, namelijk de totale antibioticumblootstelling, bedroeg 7 dagen in de procalcitoninegroep in tegenstelling tot 10 dagen in de controlegroep. De relatieve reductie van 30% die bekomen werd door het volgen van een procalcitonine-pyurie algoritme, kon als statistisch significant beschouwd worden. De klinische uitkomsten, met name het aantal recidieven, persisterende infecties, heropname en sterfte, waren in beide groepen gelijkaardig. Aangezien dit de enige studie is, waar slecht 125 patiënten geïnccludeerd werden, dienen deze resultaten opnieuw nog bevestigd te worden in grotere gerandomiseerde gecontroleerde studies.

## Besluit

Zowel voor de bepaling van de duur van de antibioticumtherapie bij respiratoire infecties als bij sepsis heeft procalcitonine zijn meerwaarde bewezen in talrijke studies. Ook hier is het belangrijk op te merken dat in al deze studies CRP nooit betrokken werd in de studieopzet waardoor geen besluiten kunnen gemaakt worden over de meerwaarde van PCT ten opzichte van CRP. Procalcitonine-geleide antibioticumtherapie bij andere infecties dan respiratoire infecties en sepsis werd tot op heden nog maar zeer beperkt bestudeerd.

**4) In welke indicaties kan er eventueel terugbetaling aangevraagd worden voor procalcitonine? In welke landen is er reeds terugbetaling voorzien?**

Zoals duidelijk uit de voorgaande twee delen, werd de laatste jaren voornamelijk onderzoek verricht naar de waarde van procalcitonine bij respiratoire infecties en sepsis. We kunnen dan ook stellen dat voor alle andere infecties er nog onvoldoende evidentie is om procalcitonine als betrouwbare nieuwe biomarker te includeren in de diagnostiek of voor de bepaling van de antibioticumduur. Grote gecontroleerde gerandomiseerde studies zijn hier noodzakelijk om preliminaire data te kunnen bevestigen (35, 51).

Zowel voor de diagnostiek van respiratoire infecties, als voor de bepaling van de duur van de therapie bij voornamelijk ernstige luchtweginfectie, heeft procalcitonine zijn meerwaarde in talrijke studies wel bewezen. Belangrijk op te merken is dat CRP vaak niet meegenomen werd in het studieopzet van deze studies waardoor de meerwaarde van PCT ten opzichte van CRP nog onduidelijk is. De recente opname van procalcitonine als diagnostische merker in de laatste richtlijnen voor de diagnose van luchtweginfecties van de European Respiratory Society en de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, bevestigt deze bevindingen. In deze richtlijnen wordt ook het gebruik van procalcitonine voor de bepaling van de duur van de antibioticumtherapie gepromoot (35, 45, 51). Deze beide situaties zijn potentiële indicaties waar een eventuele terugbetaling van de test aangewezen kan zijn.

Wat betreft sepsis, heeft procalcitonine voornamelijk een plaats in de bepaling van de duur van de antibioticumtherapie. De laatste internationale richtlijnen voor sepsis stellen dat een initiële procalcitoninebepaling ondersteunende en aanvullende informatie kan verschaffen bovenop het klinisch onderzoek. Uiteraard mag bij een vermoeden van een sepsis het starten van een antibioticum niet alleen bepaald worden op basis van de gemeten procalcitonine-waarde, alsook mag het starten niet uitgesteld worden bij het wachten op deze resultaten. De laatste jaren verschenen verschillende studies die een sterk bewijs vormen dat een procalcitonine-algoritme wel degelijk een plaats kan hebben in het bepalen van de antibioticumduur bij de behandeling van een kritiek zieke patiënt (35, 45, 51). De internationale richtlijnen voor de behandeling van sepsis van de Surviving Sepsis Campaign stellen wel dat de beslissing voor het stoppen van een antibioticumkuur nooit mag gemaakt worden op basis van de procalcitonine-waarde alleen. De klinische toestand van de patiënt primeert uiteraard bij het nemen van dergelijke beslissingen (34).

In bijlage 6 wordt een procalcitonine-algoritme weergegeven dat gebruikt kan worden bij respiratoire infecties en sepsis. Deze beide algoritmen werden talrijke keren in gerandomiseerde studies gebruikt en kunnen dan ook naar voor geschoven worden als standaard algoritmen voor respiratoire infecties en sepsis (45).

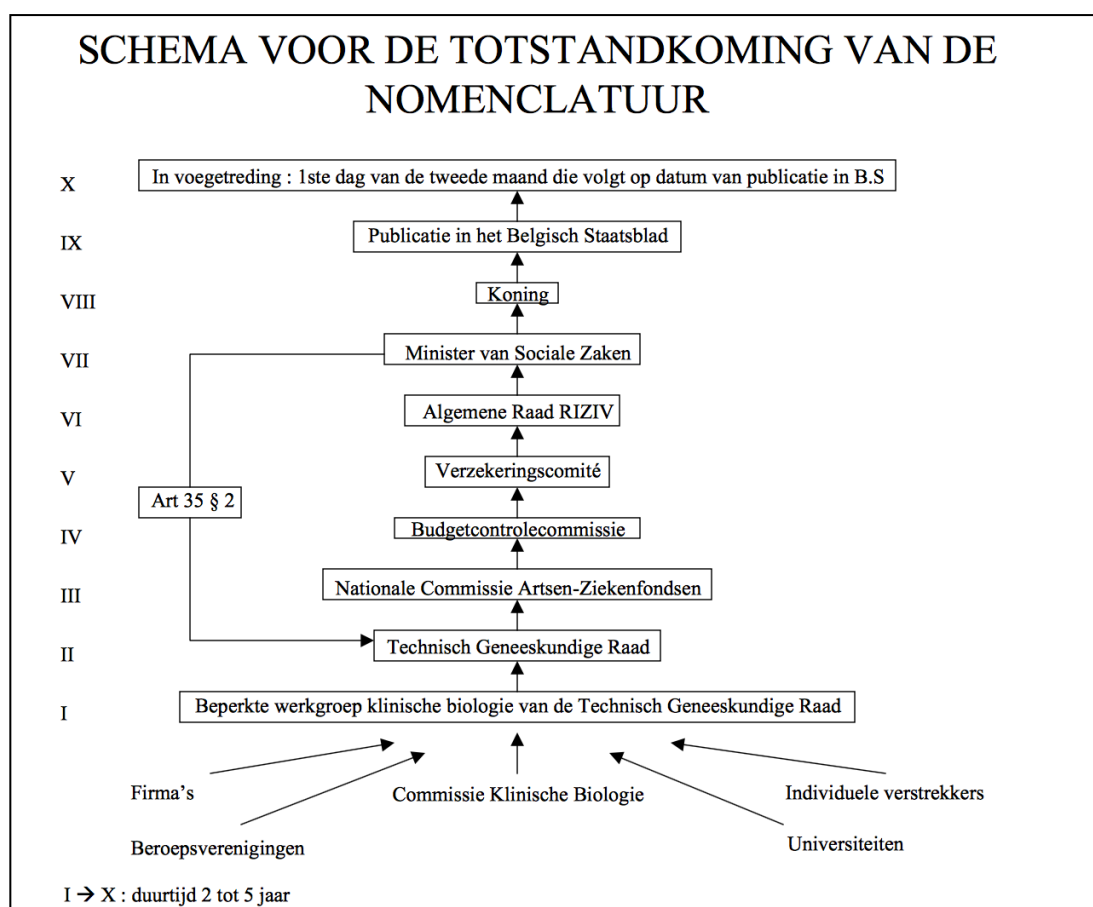
Als laatste is het belangrijk te vermelden dat procalcitonine in heel wat Europese landen wel al reeds terugbetaald wordt. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de terugbetaling in de verschillende Europese landen.

Tabel 6. Terugbetaling procalcitonine in de verschillende Europese landen

| Land               | Eerstelijnsgezondheidszorg | Ziekenhuis |
|--------------------|----------------------------|------------|
| <i>Nederland</i>   | Neen                       | Ja         |
| <i>Engeland</i>    | Neen                       | Neen       |
| <i>Frankrijk</i>   | Ja                         | Ja         |
| Land               | Eerstelijnsgezondheidszorg | Ziekenhuis |
| <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       |

1. Eerst en vooral dient in de werkgroep microbiologie van de Commissie klinische biologie het nut van procalcitonine voor de verschillende indicaties besproken te worden. Deze CAT zal op de volgende vergadering van de werkgroep gepresenteerd worden, gevolgd door een grondige discussie. Vervolgens dient men na te denken of en hoe men de terugbetaling concreet zal aanvragen. Dit houdt in dat men moet nadenken over eventuele beperkende maatregelen om efficiënt gebruik van PCT te waarborgen.
2. Indien er effectief indicaties weerhouden worden waarvoor men terugbetaling wenst aan te vragen, zal een kostenestimatie op basis van de verwachte test aantallen gemaakt worden. Daarnaast moet er ook een terugbetalingsbedrag voorgesteld worden.
3. Vervolgens dient de werkgroep microbiologie van de Commissie klinische biologie een aanvraagdossier voor terugbetaling op te stellen. Dit wordt dan ingediend bij de Beperkte werkgroep klinische biologie van de Technisch Geneeskunde Raad waarna bij goedkeuring door hen het dossier doorgaat naar de Technisch Geneeskundige Raad. Vervolgens moet het terugbetalingsdossier nog tal van andere commissies en raden passeren vooraleer er een effectieve terugbetaling komt (Figuur I). Het uiteindelijke proces voor de goedkeuring van een terugbetaling, kan twee tot vijf jaar in beslag nemen.

Figuur I. Schema voor de totstandkoming van de nomenclatuur (52)



## Bijlage 1: Geïnccludeerde studies meta-analyse 2012.

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): 653.

Table 1. Characteristics of Included Trials

| 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 ARI                                                        | 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 ARI                                                        | Initiation: R against AB: $<0.25$ ; R for AB: $>0.25$                                             | 550 (571) <sup>a</sup>            | 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: $>0.25$ ( $>0.5$ )           | 322 (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) <sup>b</sup>            | 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: $>0.25$ ( $>0.5$ )                     | 216 (223) <sup>c</sup>            | 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) <sup>d</sup>          | 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) <sup>e</sup>            | AB use                          | 1 mo           |
| Noble (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: $>0.5$ ( $>1$ )             | 52 (79) <sup>f</sup>              | AB use                          | 1 mo           |
| Schneider (2009) [21]     | Germany                    | Surgical ICU, single center     | Severe sepsis following abdominal surgery                                  | Duration: R against AB: $<1$ or $>85\%$ drop over 3d                                              | 8 (27) <sup>g</sup>               | AB use                          | Hospital stay  |
| Hoernster (2009) [22]     | Germany                    | Surgical ICU, single center     | Suspected bacterial infections and $>1$ SIRS criteria                      | Duration: R against AB: $<1$ or $>85\%$ drop over 3d                                              | 43 (110) <sup>h</sup>             | 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: $>0.5$ ( $>1$ )             | 101 (101)                         | AB free days alive              | 1 mo           |
| Sousanna (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: $>0.5$ ( $>1$ )              | 334 (550) <sup>i</sup>            | All-cause mortality             | 2 mo           |

Abbreviations: ARI, acute respiratory infection; CAP, community-acquired pneumonia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ED, emergency department; ICU, intensive care unit; PCT, procalcitonin; R, recommendation for or against antibiotic use; SIRS, systemic inflammation response system; VAP, ventilator-associated pneumonia.

<sup>a</sup> Twenty-one postrandomization exclusions due to loss of consent, 15 with autoimmune, inflammatory, or systemic disease, 2 with advanced renal disease, 1 with prior use of antibiotics.

<sup>b</sup> Eighteen postrandomization exclusions due to absence of CO<sub>2</sub> testing, 5 not meeting inclusion criteria, 1 with withdrawn consent.

<sup>c</sup> Twelve postrandomization exclusions due to withdrawal of consent.

<sup>d</sup> Two twelve postrandomization exclusions due to withdrawal of consent.

<sup>e</sup> Sixteen postrandomization exclusions due to loss of follow-up, 2 withdrawal of consent, 3 with final diagnosis other than CAP.

<sup>f</sup> Twenty-one postrandomization exclusions due to loss of consent, 1 due to loss of sample, 15 with autoimmune, inflammatory, or systemic disease, 2 with advanced renal disease, 1 with prior use of antibiotics.

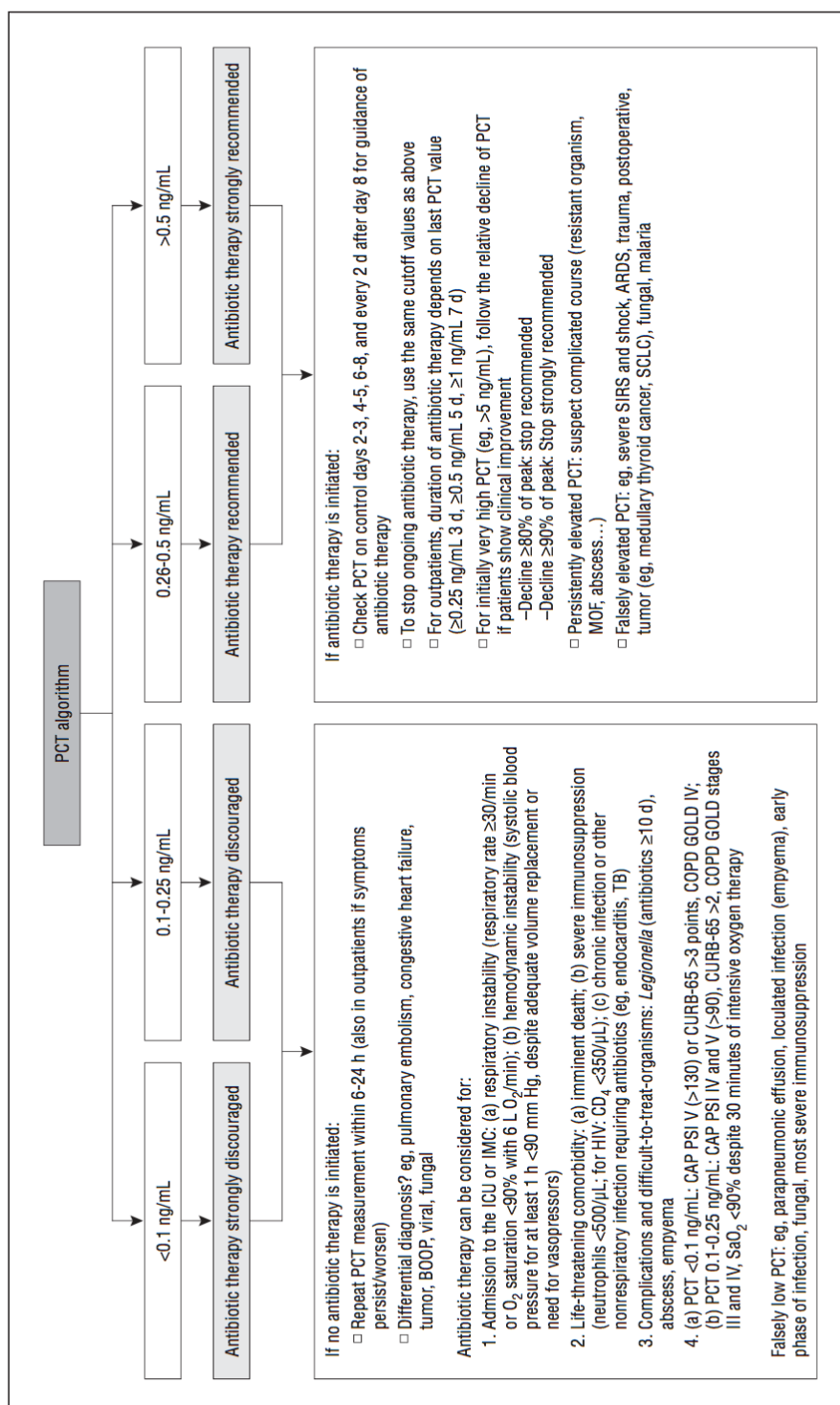
<sup>g</sup> Nineteen not considered for this analysis due to diagnosis other than AB.

<sup>h</sup> Nineteen not considered for this analysis due to diagnosis other than AB.

<sup>i</sup> Nine postrandomization exclusions (6 withdrawn consent, 1 randomized twice), 227 not considered for this analysis due to diagnosis other than ARI.

## Bijlage 2: Algoritme procalcitonine-gestuurde antibioticumtherapie (ProREAL) 2012.

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.

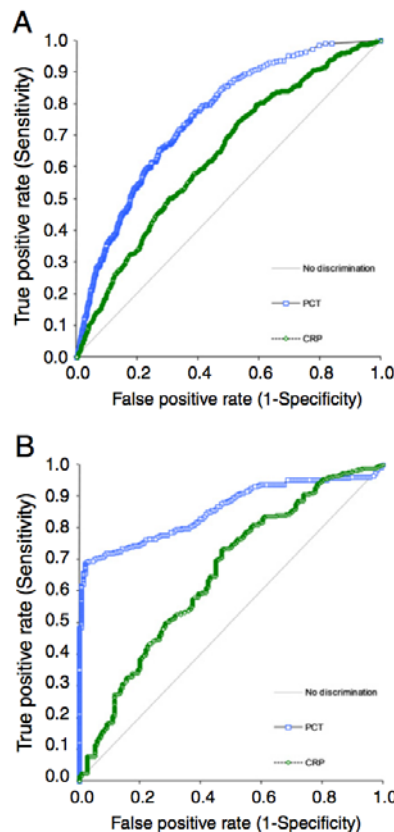


**Figure 1.** Algorithm for procalcitonin (PCT)-guided antibiotic therapy. This algorithm was available on a password-secured website to all the physicians and study personnel. ARDS indicates acute respiratory distress syndrome; BOOP, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia; CAP, community-acquired pneumonia; COPD GOLD, chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CURB-65, confusion, serum urea nitrogen, respiratory rate, blood pressure, and age 65 years or older; HIV, human immunodeficiency virus; ICU, intensive care unit; IMC, intermediate care unit; MOF, multiple organ failure; PSI, Pneumonia Severity Index; SCLC, small-cell lung cancer; SIRS, sepsis inflammatory response syndrome; and TB, tuberculosis.

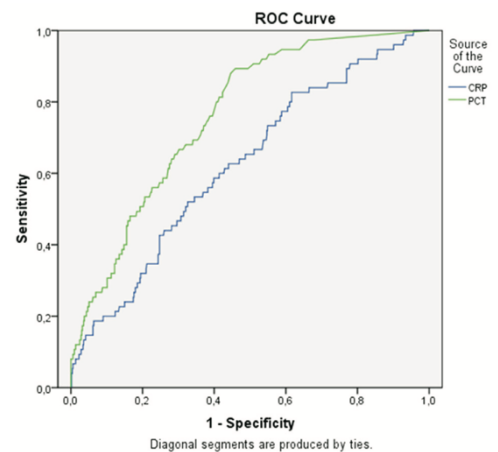
**Bijlage 3:** ROC-curves PCT en CRP voor zowel de differentiatie tussen positieve en negatieve bloedculturen, als voor de differentiatie tussen positieve bloedculturen en contaminatie.

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.

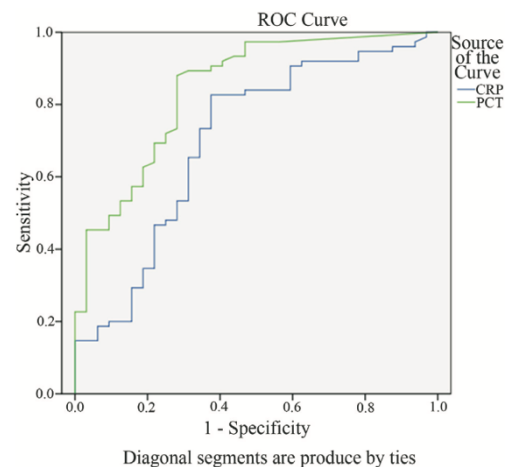
Oksuz, L., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2014; 45(4): 1415-1421.



**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 ( $P<0.0001$ ).

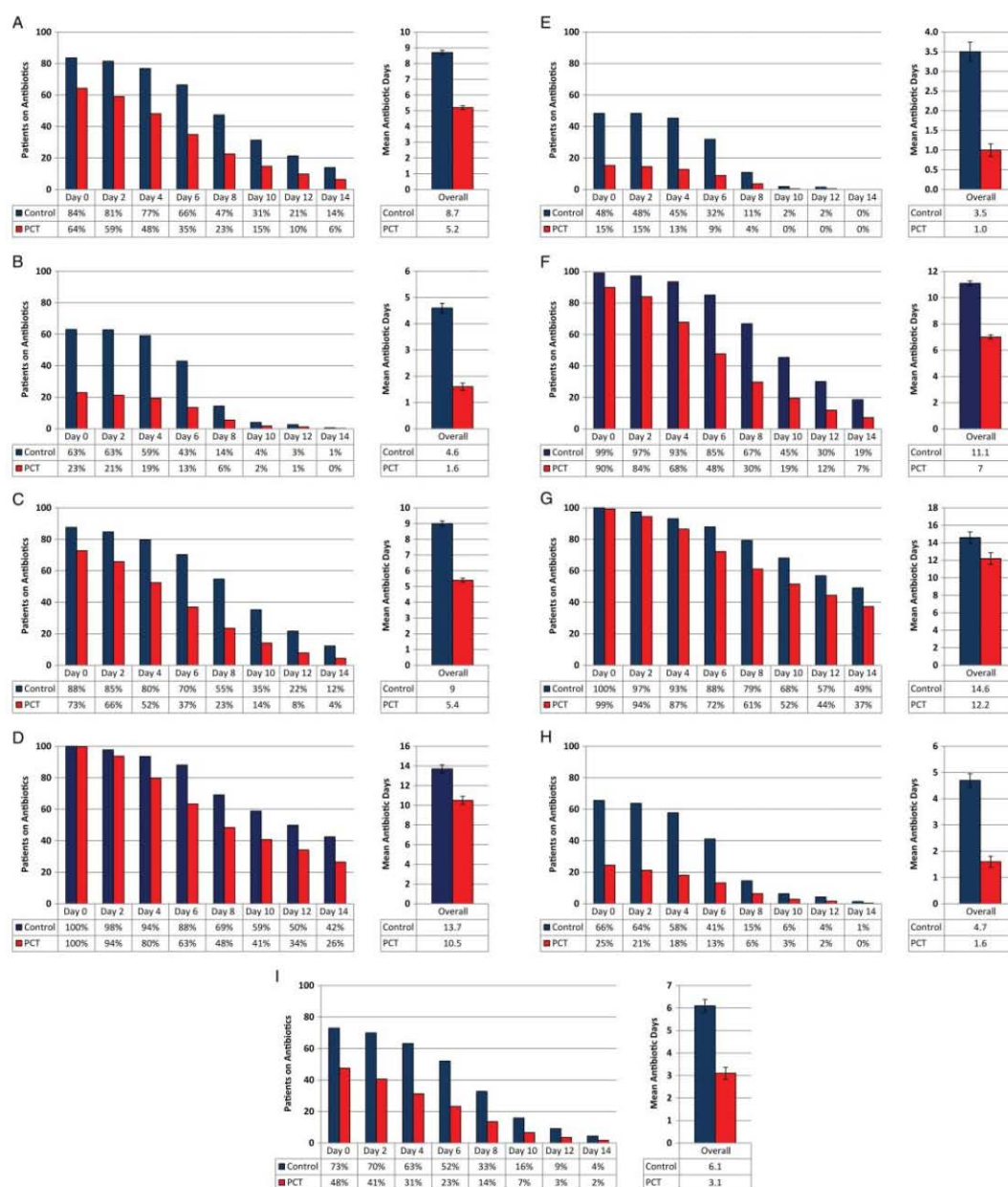


**Figure 1** - The ROC curve of the PCT and CRP for discriminating between bacteremia group and non bacteremia group.



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

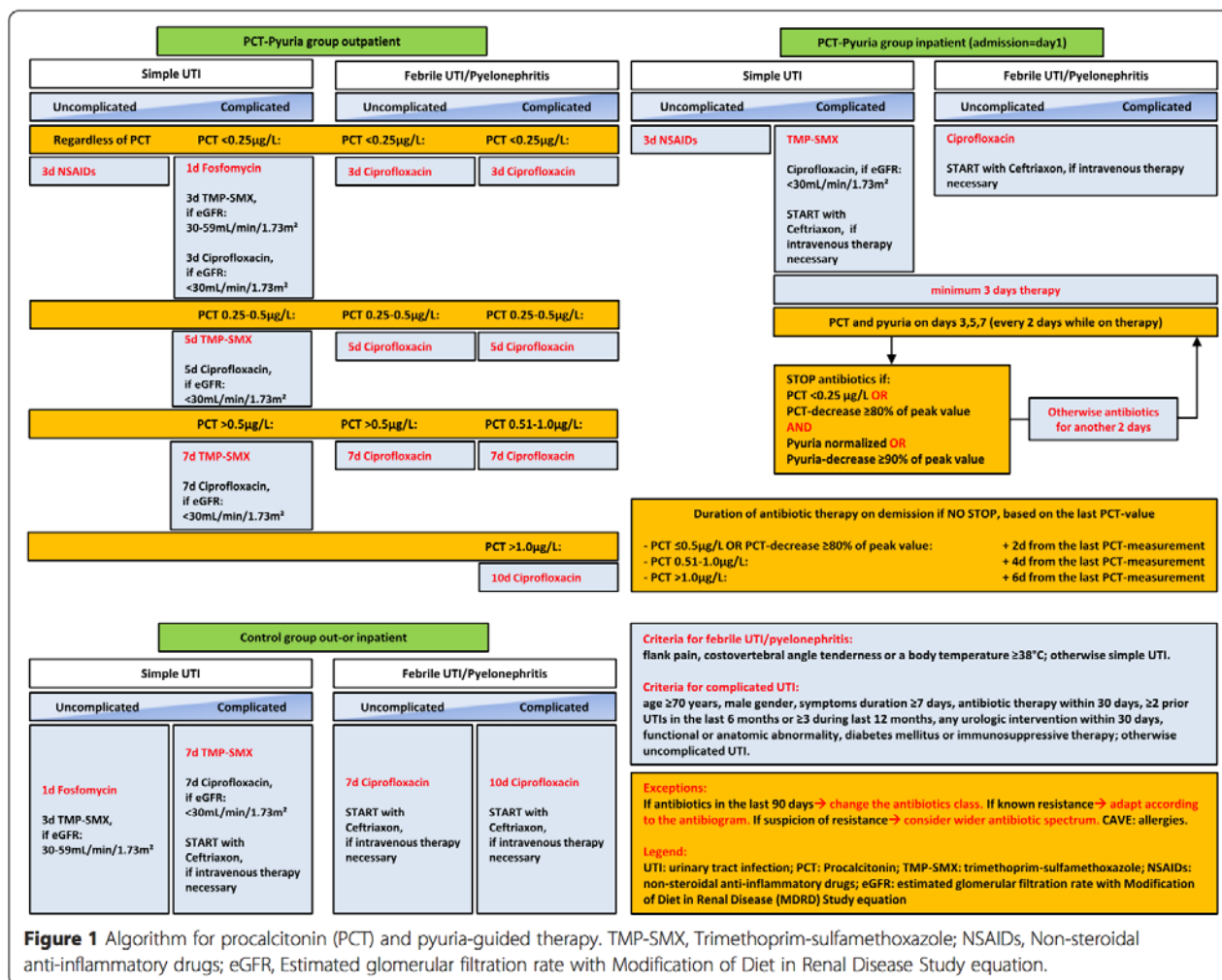
**Bijlage 4:** Antibioticumgebruik in alle patiënten opgedeeld over de verschillende categorieën, meta-analyse 2012.  
 Schuetz, P., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5): 653.



**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).

**Bijlage 5: Algoritme procalcitonine-geleide antibioticumtherapie, Drozdov 2015.**

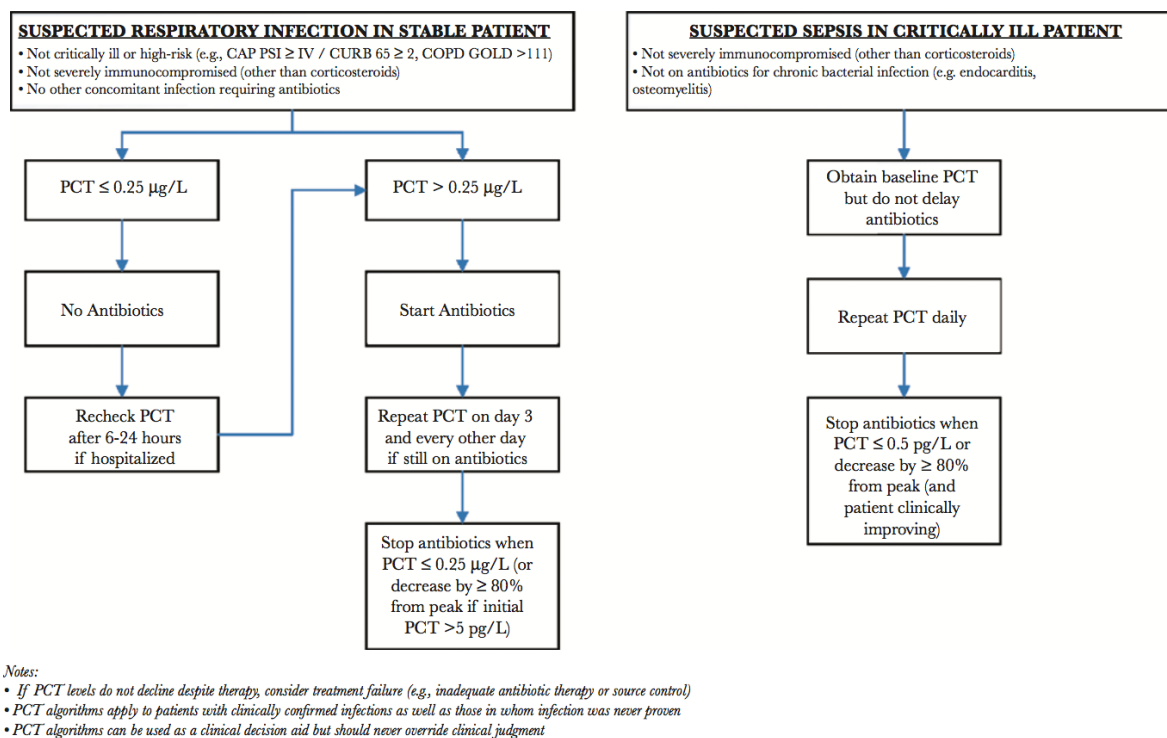
Drozdov, D., et al. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Medicine*. 2015; 13(104)



**Figure 1** Algorithm for procalcitonin (PCT) and pyuria-guided therapy. TMP-SMX, Trimethoprim-sulfamethoxazole; NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs; eGFR, Estimated glomerular filtration rate with Modification of Diet in Renal Disease Study equation.

**Bijlage 6: Procalcitonine-algoritme respiratoire infecties en sepsis.**

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



**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.

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

- (1) Christ-Crain, M., et al. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005; 135: 451-460.
- (2) Meisner, M. 2000. *Procalcitonine. A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (3) Biomérieux, Clinical guide to use of procalcitonin for diagnosis and guidance of antibiotic therapy.
- (4) Hohn, A., et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2017; 402: 1-13.
- (5) Van Leeuwen, H.J., et al. Procalcitonineconcentraties als diagnosticum bij acute ontstekingsreacties. *Ned Tijdsch Geneesk.* 2002; 146: 55-59.
- (6) Koch, A., Gebruik van procalcitonine in de praktijk, enkele case-reports.
- (7) Hoepelman, A.I.M., et al. 2016. *Leerboek microbiologie en infectieziekten.* Bohn Stafleu van Loghum, Houten, p 76-85.
- (8) Woodhead, M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011; 17(6): E1-E59.
- (9) Garcia, L.S., et al. 2010. *Clinical Microbiology Procedures Handbook.* ASM Press, Washington DC, 323-342.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Kristoffersen, K.B., et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission – a randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 481-487.
- (13) 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.
- (14) Long, W., et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2011; 16: 819-824.
- (15) Stolz, D., et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007; 131: 9-19.
- (16) 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.
- (17) Mathioudakis, A.G., et al. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(143).
- (18) 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.

- (19) Tang, J., et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13(596).
- (20) Long, W., et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Critical Care*. 2014; 18(471).
- (21) Stehouwer, C.D.A., et al. 2010. *Interne geneeskunde*. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, p 148-150.
- (22) Baumgarten, R., et al. Is procalcitonine van additionele waarde bij de diagnostiek van sepsis? *Ned Tijdschr Klin Chem*. 2002; 27: 32-35.
- (23) Wacker, C., et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 426-435.
- (24) 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.
- (25) Yu, Y., et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study. *Infect Dis (Lond)*. 2016; 48(1): 63-69.
- (26) Hoenigl, M., et al. Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(10): 1278-1281.
- (27) Oksuz, L., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2014; 45(4): 1415-1421.
- (28) Watanabe, Y., et al. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *International Journal of General Medicine*. 2016; 9: 325-331.
- (29) Friend, K.E., et al. Procalcitonin elevation suggests a septic source. *Am. Surg*. 2014; 80(9): 906-909.
- (30) Guo, S.Y., et al. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015; 349(6): 499-504.
- (31) Li, S., et al. Serum procalcitonine levels distinguish gram-negative bacterial sepsis from gram-positive bacterial and fungal sepsis. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016; 21:39
- (32) Vincent, J.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit care Med*. 2006; 34: 344-353.
- (33) Anand, D., et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *Journal of Critical Care*. 201; 30(218): 7-12.
- (34) 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.
- (35) Sager, R., et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine*. 2017; 15(15).
- (36) Julian-Jimenez, A., et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas Urol Esp*. 2015; 39(8): 502-510.
- (37) Lee, H., et al. Predictive factors of bacteremia in patients with febrile urinary tract infection: an experience at a tertiary care center. *Infection*. 2014; 42(4): 669-674.
- (38) Bouaicha, S., et al. Early serum procalcitonine level after primary total hip replacement. *Mediators Inflamm*. 2013.

- (39) Mandell, L.A., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1405-1433.
- (40) Wipt, J.E., et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1082-1087.
- (41) 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.
- (42) 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.
- (43) Hochreiter, M., et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 2009; 13.
- (44) Bouadma, L., et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *The Lancet.* 2010; 375: 463-474.
- (45) Rhee, C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(1).
- (46) Prkno, A., et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* 2013; 17(6).
- (47) 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.
- (48) 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.
- (49) Schuetz, P., et al. Procalcitonin in critically ill patients: time to change guidelines and antibiotic use in practice. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(7): 758-760.
- (50) Drozdov, D., et al. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Medicine.* 2015; 13(104).
- (51) De Jonge, J.C., et al. Procalcitonine als biomarker voor infecties. 2016; 160.
- (52) Moens, M. Nomenclaturisering moleculaire diagnostiek: een processie van Echternach. VAKB-symposia 2004.