

CAT

Critically Appraised Topic

Titel: Procalcitonine: alternatieve/aanvullende marker van CRP ?

Author: Mieke Develter
Supervisor: Dr. J. Billen
Search/methodology verified by: Dr. Johan Frans
Date: 01/02/2005
Expiry date: (2 more years)01/02/2007

CLINICAL BOTTOM LINE

Procalcitonine (PCT) of correcter de voorlopers van calcitonine werden gelanceerd als de langverwachte parameter die uitsluitsel kan geven tussen het verschil van bacteriële versus niet bacteriële oorzaken van inflammatie en bovendien kan differentiëren tussen virale en bacteriële infecties. Gaandeweg werd duidelijk dat PCT ook in andere omstandigheden dan bacteriële infecties kan stijgen. Bovendien is de tot nu toe meest gebruikte assay niet de meest gevoelige. Toch heeft PCT een waarde aangezien het in vergelijking met CRP bij systemische infectie terug sneller zijn normaalwaarden bereikt. Dit kan van belang zijn in een post-chirurgische setting. Ook in de pediatrische setting kan PCT een aanvullende waarde hebben als biomarker. Een nadeel van de PCT analyse is zijn kostprijs en het (voorlopige) gebrek aan terugbetaling.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Gezien het grote aantal publicaties in het laatste decennium omtrent het nut van procalcitonine(PCT) als bijkomende parameter bij de diagnose en behandeling van sepsis, vroegen de clinici zich af of PCT ook in dit ziekenhuis kan ingevoerd worden als parameter. Voorlopig wordt in Gasthuisberg als infectieparameter vooral een beroep gedaan op C-reactive protein (CRP). CRP wordt ook in de meeste artikels als een nuttige parameter beschouwd in de diagnostiek van bacteriële infecties, doch misschien kan PCT hier een aanvullende waarde hebben.

QUESTION(S)

1. Welke zijn de indicaties voor het doseren van procalcitonine ?
2. Hoe wordt procalcitonine geanalyseerd ?
3. Heeft procalcitonine een aanvullende waarde op de bepaling van het C-reactief proteïne ?
4. Hoe worden de bekomen resultaten het best geïnterpreteerd?

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "sepsis ", free text word: "procalcitonin", "Liaison", PCT-Q", Kryptor", "LUMItest", "analyt*"*.
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, etiology + specific, etiology + sensitive)*
- 3) *Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute of Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>,*
- 4) *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; <http://www.ifcc.org/ifcc.asp>),*
- 5) *UpToDate Online version 12.2 (2004)*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES*Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)*

- 1) Bossuyt PM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41-4.
- 2) Bossuyt PM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003; 49:7-18.
- 3) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
- 4) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.

Systematic Reviews and Meta-analyses

- 5) Simon L, Gauvin F, Devendra KA, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206-17.

Reviews

- 6) Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351:17-29.
- 7) Becker KL, Nysten ES, White JC, Muller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1512-1525.
- 8) Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 354-363.
- 9) Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome ? *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86(3): 313-323.
- 10) Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem* 2004 ; 50(8) : 1301-1314.

- 11) Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4(10) :620-630.
- 12) Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med* 2003 ; 348(2) : 138-150.
- 13) Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002; 323(1-2):17-29.
- 14) Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20(1): 1-9.
- 15) Giamarellos-Bourboulis EJ et al. Procalcitonin : a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient ? *Int Care Med* 2002 ; 28 : 1351-1356.
- 16) Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(41-42): 595-602.
- 17) Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(5): 483-493.

Original Articles

- 18) Penel N, Fournier C, Clisant S, N'Guyen M. Causes of fever and value of C-reactive protein and procalcitonin in differentiating infections from paraneoplastic fever. *Support Care Cancer* 2004; 12: 593-598.
- 19) Muñoz P, Simarro N, Rivera M, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49(4): 237-41.
- 20) Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(9): 699-704.
- 21) Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4): R234-242.
- 22) Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, Bonfa A, Hubl W, Demant T, Kulpmann WR, Buchholz J, Schumann G. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(4): 440-9.
- 23) Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem* 2004; 50(10): 1878.
- 24) van der Kaay DCM, de Kleijn ED, de Groot R, Hazelzet JA, de Rijke YB. BRAHMS PCT®-Q semikwantitatieve test voor procalcitoninebepaling bij kinderen met meningokokkenziekte. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 308-313.
- 25) Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(5): 1166-1169.
- 26) Crist-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600-607.
- 27) Prat et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:136-138.

- 28) Hubl W, Krassler J, Zingler C, Perschy A, Hentschel J, Gerhards-Reich C, Mack M, Demant T. Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay. *Clin Lab* 2003; 49(7-8): 319-27.
- 29) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546-1554.
- 30) Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172.
- 31) Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Katanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003; 7(1): 85-90.
- 32) Werner J, Hartwig W, Uhl W, Muller C, Buchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3(2): 115-127.
- 33) Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003; 18(1): 52-8.
- 34) Correspondence
Vallanueva JL, Cervain RJ. Serum procalcitonin levels and empirical antibiotic treatment of patients with community-acquired febrile syndromes. *Clin Inf Dis* 2003;36:822.
Nylen E, Muller B, Becker KL, Snider R. The future diagnostic role of procalcitonin levels: the need for improved sensitivity. *Clin Inf Dis* 2003; 36:823-824.
Van Dissel JT. Procalcitonin: what should be its role in the clinical management of febrile patients admitted to the hospital ? *Clin Inf Dis* 2003;36:824-825.
Debard AL, Vautrin C, Pariset C, Bienvenu J, Monneret G. High serum procalcitonin levels do not predict bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Inf Dis* 2003; 36:825-826.
Chirouze C, Hoen B. Reply. *Clin Inf Dis* 2003; 36:826-827.
- 35) Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002; 48: 263-270.
- 36) Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30(4):757-762.
- 37) López AF, Cubells CL, García JJG, Pou JF and the Spanish Society of pediatric emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 895-903.
- 38) Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, Telci L. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care*. 2002; 30(6): 747-754.
- 39) Chirouze C et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Inf Dis* 2002; 35:156-61.
- 40) Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Bergmann A. Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin. *Clin Chem* 2002; 48(5): 788-790.
- 41) Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia.
- 42) Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; (164) 3: 396-402.

- 43) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7): 1303-1310.
- 44) Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 502-505.
- 45) Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27: 211-5.
- 46) Penel N, Fournier C, Degardin M, Kouto H, N'Guyen M. Fever and solid tumor: diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein. *Rev Med Interne* 2001; 22: 706-14.
- 47) Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 977-983.
- 48) Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(10): 989-995.
- 49) Aouifi et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28(9): 3171-3176.
- 50) Guérin S. Evaluation de la détection de la procalcitonine par technique immunochromatographique: test PCT-Q de Brahms. *Ann Biol Clin* 2000;58: 613-614.
- 51) Lorrot M, Muolin F, Coste J, et al. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections. *Presse Med* 2000; 29: 128-34.
- 52) Schwarz S, Bertrem M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1828-32.
- 53) Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 2793-8.
- 54) Suprin E et al. Procalcitonin : a valuable indicator of infection in a medical ICU ? *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1232-8.
- 55) Viallon A et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis : diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : S148-52.
- 56) Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999;3(1):45-50.
- 57) Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann D, Weinhold C. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (3): 275-279.
- 58) Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Car Med* 1999; 27: 498-504.
- 59) Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
- 60) Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15(2) : 202-209.

- 61) Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin – Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997 ; 35 (8) : 597-601.
- 62) Snider RH, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation : immunochemical characterization. J Investig Med 1997 ; 45 (9) : 552-560.
- 63) Chalmers et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Control Clin Trials 1981 ; 2(1) : 31-49 (abstract).

Reference Works, Handbooks and Databases

- 64) Bijsluiter Brahms
- 65) Meisner M. Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Georg Thieme Verlag 2000, 3rd revised and extended edition.
- 66) Young LS; Sepsis syndrome. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). Fourth Edition. New York, NY, Churchill Livingstone, 1995, pp 690-705.

Posters, “grey literature”, presentations

- 67) Meisner M, Reinhart K. Is procalcitonin really a marker of sepsis ? Int J Int Care 2001; Spring: 1-6.

APPRAISAL

1) Analytical performance characteristics (analytical validation report)

1.1 Preanalytical considerations (patient variables, sample stability)

Patient variables

Er zijn geen speciale voorbereidingen bij de patiënt noodzakelijk. Serum of plasma kan gebruikt worden, arterieel bloed vertoont hogere waarden dan veneus bloed ($\pm 4\%$). (61,64).

De PCT-Q test vereist 200 (6 druppels volgens Meisner et al (47)) - 250 μL serum/plasma, 20 μL voor de LUMItest PCT (37), 75 μL voor de LIAISON[®] BRAHMS[®] PCT (27) en 50 μL is noodzakelijk voor de Kryptor (64). Bij vergelijking van de verschillende concentraties procalcitonine in bloedstalen met verschillende anticoagulantia werd alleen een significant verschil vastgesteld tussen het gebruik van serum en gehepariniseerd plasma. Hubl et al.(28) daarentegen vonden vergelijkbare resultaten voor serum, citraat, EDTA en heparine plasma voor PCT bepaling op LIAISON[®] BRAHMS[®] PCT. Zie attachment 1 (28,61).

Sample stability

Gezien de stabiliteit van PCT in vitro zijn er geen speciale vereisten voor de pre-analytische staalbehandeling en –stockering. Bij bewaring op kamertemperatuur wordt 2% afgebroken gedurende de eerste 2 uur na bloedcollectie, gedurende de eerste 24 uur wordt in totaal 10% afgebroken. Bij bewaring van 0-4°C wordt een stijging van de procalcitonine concentratie vastgesteld gedurende de eerst uren na bloedafname die niet verklaard kan worden op dit moment. Van andere analieten zijn gelijkaardige observaties gekend en “fresh-plasma effect” genoemd. Bij -20°C blijft PCT stabiel gedurende maanden. Bij 3 cycli van invriezen/ontdooien gaat minder dan 2% PCT verloren (61,64).

Gezien bij de Kryptor[®] troebele stalen de meting kunnen belemmeren door verstrooiing en absorptie van het chemiluminescentie signaal, dienen stalen met zichtbare turbiditeit gecentrifugeerd voor analyse (22).

Voor de PCT-Q test moet men zich wel bewust zijn van het feit dat variaties in luchtvochtigheid het resultaat kunnen beïnvloeden en dat men dus best niet te lang op voorhand de sneltest uit de verpakking haalt. Deze test dient bovendien te worden afgelezen niet eerder dan 30 minuten en niet later dan 45 minuten na applicatie van het staal aangezien de kleur van rood naar paars verschiet na meer dan 45 minuten incubatie (48).

1.2 Analytical considerations (reproducibility, accuracy, correlation, linearity, reference range)

Reproducibility

Reproduceerbaarheid PCT volgens methode				
		LUMItest	Liaison Brahms	Kryptor
CV intra-run	Lage waarden	7-14% (16, 25, 45)	7% (28)	6% (35)
	Hoge waarden	4-7% (16,23,25,45)	2% (28)	1.6% (35)
CV inter-run	Lage waarden	7-25% (16,17,45)	10% (28)	6% (35)
	Hoge waarden	6-8% (16,17,23,45)	3% (28)	3.5% (35)

Voor de LUMItest® PCT wordt een intra-assay gerapporteerd van minder als 7% en een interassay van 6,28 voor hogere waarden van PCT (15,77 ng/mL) tot 16,44% voor lage waarden (0,32 ng/mL) (23). Whicher et al. vermelden een interassay CV van 7,2% tot 3,2% bij PCT waarden van respectievelijk 1,2 ng/mL en 52 ng/mL (17). Harbarth et al. geven ongeveer dezelfde waarden weer voor de CV: 9% bij een PCT plasma concentratie van 1,2 ng/mL en 4,4% bij een PCT concentratie van 56 ng/mL(42). Bij Müller et al. blijven zowel de inter- als intra- assay variaties bij hoge en lage concentraties onder de 8% en 7% respectievelijk (16). Clec'h rapporteert een intra-assay variatie coëfficiënt bij lage concentraties van 12% en bij hoge concentraties van 5% (25). Aouifi et al. geven een cijfer van 6 – 10% voor de interassay precisie (49). De detectielimiet van deze methode wordt door verschillende auteurs anders beoordeeld: van 0,08 ng/mL (5) tot 0,3 – 0,5 ng/mL (47) met tussenliggende waarden: 0,24 ng/mL (17) en 0.3 ng/mL (7). Bij de lagere waarden worden ook erg hoge CV's gerapporteerd: 13.8% voor de intra-run tot 25.9% voor de interrun (45).

Voor de LIAISON® BRAHMS® PCT vonden Hubl et al. een intra-assay CV van 1.93% tot 7.10% voor PCT waarden van respectievelijk 97.20 en 0.46 ng/mL (28). De gerapporteerde inter assay CV bedroeg respectievelijk 9.93% en 3.06% voor PCT concentraties van 0.4 ng/mL en 14.29 ng/mL. De functionele sensitiviteit (interassay CV<20%) werd vastgelegd op 0.2 ng/mL.

Morgenthaler et al. (35) vonden voor de Kryptor een intra-assay CV van <8% in stalen met 0.008 – 4 ng/mL en < 15% in stalen met <0,008 ng/mL. De functionele assay sensitiviteit was 0.06 ng/mL PCT. De Kryptor assay heeft een lagere detectielimiet in vergelijking met de LUMItest PCT van 0,02 ng/mL (64).

Accuracy (bias)

Barassi et al. (23) hebben de biologische variatie van procalcitonine eens van nabij bekeken, aan de hand van hetzelfde protocol dat ze gebruikten om de biologische variatie van het N-terminale pro-B-type natriuretische peptide te bepalen. Aan de hand van 80 stalen van gezonde personen gerund op de Kryptor werden met behulp van ANOVA de analytische (CVA), intra- (CVI) en interindividuele (CVG) componenten van variatie berekend. De reference change value (RCV) voor sinificante veranderingen in seriële resultaten ($P < 0.05$), de index van individualiteit en de wenselijke kwaliteitsspecificaties voor imprecisie (I), bias (B) en total error (TE) werden berekend adhv de volgende formules:

$$RCV = 2^{1/2} \times 1.96 \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

$$I < 0.5 (CV_I)$$

$$B < 0.25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

$$TE < 1.65 I + B (\alpha < 0.05)$$

Het aantal noodzakelijk gecollecteerde stalen om de homeostatische set point van een individu te schatten ($P < 0.05$) binnen de 10% [$1.96^2 \times (CV_A^2 + CV_I^2)/100$] werd eveneens berekend. Hun resultaten worden weergegeven in de tabel hieronder.

Groep	Gemiddelde (ng/mL)	CV _A , %	CV _I , %	CV _G , %	II ^a	RCV, %	N ^b	Imprecisie, %	Bias, %	TE, %
Alle	0.040	15	16	22	0.7	60.6	18	8.1	6.9	20.3
Mannen	0.043	14	19	21	0.9	65.5	21	9.4	7.1	22.6
Vrouwen	0.038	15	14	23	0.6	57.0	16	7.0	6.7	18.3
^a II, index van individualiteit										
^b aantal stalen dat zou moeten gecollecteerd worden om het homeostatische set point van een individu te schatten										

Correlation with current method

In de meeste studies worden CRP en PCT met elkaar vergeleken in de mate dat zij de etiologie (bacterieel versus viraal/niet-bacterieel) kunnen onderscheiden en bovendien een prognostische waarde hebben (61). Rothenburger et al. (57) onderzochten een populatie patiënten na hartchirurgie (n=563), daarvan ontwikkelden er 7 een systemische infectie en 8 hadden een lokale wondinfectie die chirurgische therapie vereisten, 44 patiënten at random geselecteerd na hartchirurgie zonder complicaties fungeerden als controlepopulatie. In de groep met de systemische infectie werd een correlatie tussen CRP en PCT gevonden met een correlatiecoëfficiënt $r=0.48$ ($p < 0.001$), in de controlegroep werd een zwakke correlatie tussen beide parameters gevonden ($r=0.27$ $p=0.002$), maar in de groep met lokale infectie kon geen correlatie tussen beide markers worden vastgesteld. Claeys et al. (36) onderzochten een populatie (n = 53) patiënten met septische shock (gedefinieerd volgens de guidelines van Bone et al. (4) (zie attachment 2), sepsis bevestigd via cultuur, klinisch of bij autopsie) en vonden een goede correlatie tussen PCT en CRP (Pearson correlation coefficient 0.45, $p = 0.001$) en bovendien correleerde PCT (Pearson correlation coefficient 0.26 $p =$

0.05) ook met de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, dit in tegenstelling tot CRP. Deze graad van correlatie werd ook door anderen teruggevonden: $r = 0.23$ (29). Ook Meisner et al. (56) vonden een correlatie tussen PCT resultaten en APACHE II score, zij het met een lagere graad van correlatie ($r = 0.17$, $r = 0.07$ voor CRP). Hun onderzoek betrof de relatie tussen PCT, CRP en de ernst van sepsis en multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Zij vonden ook een correlatie met de sepsis-related/sequential organ failure assessment (SOFA) score, maar dan ook een lage score: $r = 0.2$, maar die was wel vergelijkbaar met de correlatie van CRP met de SOFA-score: $r = 0.19$. Alhoewel, de correlatie coëfficiënten tussen PCT en klinische scores blijven laag, hierdoor wordt het gebruik van PCT als surrogaat van deze scoring systemen gedevalueerd (36,56). Bovendien wordt deze correlatie niet steeds bevestigd (15).

In vergelijking met CRP heeft PCT wel een grotere range, vooral tijdens ernstige stadia van MODS en systemische inflammatie (56).

Over het algemeen kan men ook een snellere stijging van PCT verwachten in vergelijking met CRP na het begin van ernstige inflammatie (56).

In de meta-analyse van Simon et al. (5) komt PCT naar voor als een marker met een significant hogere accuraatheid dan CRP voor het onderscheid tussen bacteriële infecties versus niet-infectieuze oorzaken van inflammatie, ook in het onderscheid tussen bacteriële versus virale infecties scoort PCT beter dan CRP (zie SROC curve).

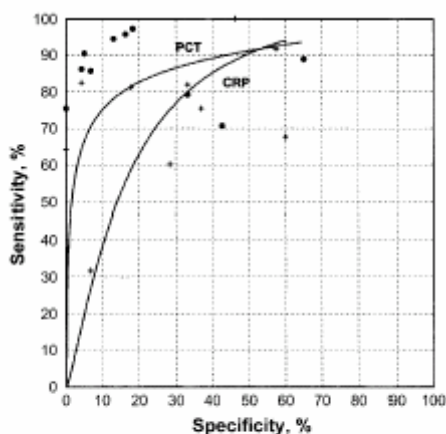


Figure 1. Summary receiver operating characteristic (SROC) curves comparing serum procalcitonin (PCT; ●) and C-reactive protein (CRP; +) markers for detection of bacterial infections versus noninfective causes of inflammation. Each point contributing to the SROC curve represents 1 study.

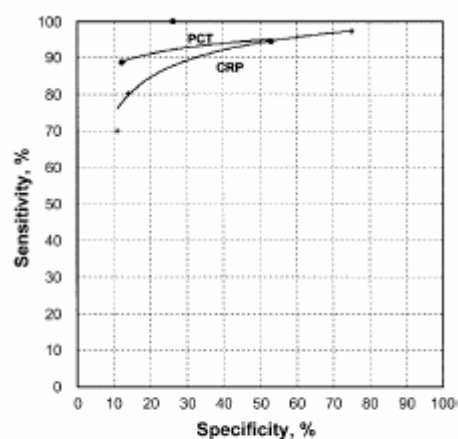


Figure 2. Summary receiver operating characteristic (SROC) curves comparing serum procalcitonin (PCT; ●) and C-reactive protein (CRP; +) markers for bacterial infections versus viral infections. Each point contributing to the SROC curve represents 1 study.

Linearity

Voorlopig ontbreekt een goede referentiemethode en worden de meeste vergelijkingen dan ook gedaan ten opzichte van de LUMItest (24). De LUMItest PCT is vergeleken met een RIA die aminoPCT en PCT detecteert, wat een goede correlatie gaf ($r = 0.98$ met $p < 0.0001$) (61).

De LIAISON[®] BRAHMS[®] PCT assay werd bevestigd als lineair tussen 35 - 445 ng/mL op basis van een recovery acceptatie range van $100\% \pm 10\%$ van de verwachte concentratie in de meerderheid van de dilutieseries (10/12). Grotere concentraties dan 445 ng/mL werden niet getest op lineariteit. Er werd uitgegaan van de resultaten verkregen met de LUMItest PCT ter vergelijking met de resultaten van de LIAISON[®] BRAHMS[®] PCT (28). Zie attachment 3.

Ook de Kryptor werd met de LUMItest vergeleken, stalen boven een PCT-concentratie van 0.25ng/mL vertoonden een excellente correlatie met deze test ($r = 0.98$, $p < 0.0001$). Aan de hand van verdunningen van 5 stalen met gekende hoge concentraties aan PCT werd de lineariteit nagegaan. Tot een concentratie van 21.3 ng/mL werd geen hook effect vastgesteld. Hogere concentraties aan PCT (tot 531 ng/mL) gaven niet-lineaire resultaten, maar de resultaten bekomen, vertoonden steeds hoge waarden (boven 50 ng/mL). Ook hier werd uitgegaan van de resultaten verkregen met de LUMItest PCT ter vergelijking met de resultaten van de Kryptor (35).

De PCT-Q test wordt meestal ook met de LUMItest vergeleken, over het algemeen werd een correlatie van ongeveer 85% gevonden (24,35,50), maar ook een lagere graad van correlatie (75%) werd gerapporteerd (48). Wat betreft de misclassificatie is er geen eenduidigheid, vooral onderschatting (24,50) maar ook vooral overschatting (48) van de PCT concentratie door de snelst worden vastgesteld. Echter, in de hoge range kan niet gediscrimineerd worden tussen 15 en 600 ng/mL, terwijl dit voor de kliniek van groot belang is als PCT gebruikt wordt als een prognostische factor of wanneer PCT gecorreleerd wordt met de ernst van de ziekte (24).

Reference range

De door de firma gehanteerde referentieranges (gebaseerd op M. Meisner PCT A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects, referentie 65) zijn als volgt:

Patiënten	PCT (ng/mL)
Gezonde individuen (≥ 3 dagen oud)	<0.05
Chronische inflammatoire processen en auto-immune aandoeningen	<0.5
Virale infecties	<0.5
Mild tot matig ernstige gelokaliseerde bacteriële infecties	<0.5
SIRS, multipale traumata, brandwonden	0.5-2
Ernstige bacteriële infecties, sepsis, multipel orgaan falen	>2 (frequent 10-100)

“The diagnostic accuracy of procalcitonin and its optimum cut-offs are completely dependent on use of a sensitive assay in an appropriate clinical setting.” Christ-Crain et al. (26).

“If the PCT concentration is to be considered a good marker for the diagnosis of bacterial infection, as was reported by Chirouze et al, it must be kept in mind that PCT cutoff values used for clinical decision making must be context specific.” Debard et al. (34).

Dit is echter niet verschillend met CRP, waarbij ook verschillende waarden als ideale cutoff worden voorgesteld naargelang de klinische situatie (5)

Procalcitonine waarden tot 8 ng/mL werden gerapporteerd bij patiënten met een normaal postoperatief verloop. Dus, de beste cutoff waarde voor de diagnose van septische shock moet nog steeds worden vastgelegd, maar kan verschillen afhankelijk van het feit of medische of chirurgische patiënten worden bekeken (26).

Bovendien vertonen leukopene patiënten significant lagere concentraties van PCT tijdens sepsis, met concentraties die niet boven de 2 ng/mL uitstijgen, zelfs bij septische shock (10).

1.3 Analytical range

test	PCT-Q test (ng/mL)	test LUMItest [®] (ng/mL)	LIAISON [®] BRAHMS [®] PCT (ng/mL)	Kryptor PCT (ng/mL)
Range	<0,5 → ≥ 10 0,1 → 500	0,3 → 500 (22)	0,2 → 500 (28)	0,06 → 50 tot 5000 met automatische dilutie (22,28)

1.4 Turn around time (TAT)

test	PCT-Q test	LUMItest [®]	LIAISON [®] BRAHMS [®] PCT	Kryptor
TAT	30 minuten	1 uur, volledige procedure duurt 2.5u (48)	32 minuten (28)	19 minuten

1.5 KAL (clinical tolerance limits)

Niet van toepassing

2) Diagnostic performance

2.1 Sensitivity, specificity

Een meta-analyse werd uitgevoerd aan de hand van 12 studies (5). Studies van patiënten van alle leeftijdsgroepen die prospectief en simultaan PCT en CRP als diagnostische markers voor bacteriële infectie in gehospitaliseerde patiënten bekeken, werden geëvalueerd. Uit de voorhanden zijnde gegevens werden 2x2 tabellen geconstrueerd, de auteurs van de individuele artikels werden gecontacteerd om de data die uit het originele artikel werden geëxtraheerd te verifiëren en supplementaire informatie te voorzien. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd geëvalueerd door toepassing van de criteria voor schatting van “design-related bias in randomized clinical trials” zoals beschreven door Chalmers et al (63). De 25-item criteria ontwikkeld door “the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) committee” werden ook toegepast (1,2) zie attachment 4. Op basis van de bekomen gegevens werden specificiteit, sensitiviteit berekend om dan de summary receiver operating characteristic (SROC) curve te kunnen tekenen (SROC curve cfr supra – correlatie). Zowel voor de differentiatie tussen bacteriële en niet-infectieuze oorzaken van inflammatie als voor de differentiatie tussen bacteriële en virale infecties berekenden zij –aan de hand van de voorhanden zijnde studies- de totale sensitiviteit en specificiteit voor PCT en CRP.

Sensitiviteit en specificiteit van CRP en PCT voor bacteriële infecties versus niet-infectieve oorzaken van inflammatie								
Studie	Populatie/studie setting	Score op STARD criteria (max 25)	Cutoff PCT (ng/mL)	Cutoff CRP (mg/L)	Sens. PCT (95% CI)	Sens. CRP (95% CI)	Spec. PCT (95% CI)	Spec. CRP (95% CI)
Aouifi et al. (49)	Volwassenen na cardiale chirurgie	17	1	15	96 (85-99)	60 (49-71)	84 (70-92)	71 (42-90)
Enguix et al (45)	Neonati en kinderen ICU	12	6.1	23.1	86 (64-96)	83 (61-94)	96 (77-100)	96 (76-100)
Hatherill et al. (59)	Kinderen ICU	15	5	20	97 (91-99)	100 (95-100)	82 (68-91)	54 (42-65)
Muller et al. (47)	Volwassenen op ICU	17	1	100	95 (84-99)	82 (68-91)	87 (73-95)	67 (52-79)
Penel et al. (46)	Volwassenen op oncologie	16	1	6	75 (62-85)	64 (52-75)	100 (48-100)	100 (3-100)
Rothenburger et al. (57)	Volwassenen na cardiale chirurgie	15	4	18	86 (56-97)	32 (19-48)	93 (81-98)	93 (66-100)
Selberg et al. (53)	Volwassenen op ICU	16	3.3	60	79 (57-92)	68 (48-83)	67 (31-91)	40 (7-83)
Suprin et al. (54)	Volwassenen op ICU	15	3.32	100	89 (77-95)	92 (81-97)	35 (21-52)	42 (26-61)
Ugarte et al. (58)	Volwassenen op ICU	18	0.6	79	71 (61-79)	75 (66-83)	57 (46-68)	63 (52-73)
Viallon et al. (55)	Volwassenen met cirrhose verwezen naar spoedgevallen	16	0.75	80	90 (68-98)	81 (54-95)	95 (82-99)	82 (67-91)

Sensitiviteit en specificiteit van PCT & CRP voor differentiatie bacteriële versus niet-infectieve oorzaken van inflammatie			
PCT		CRP	
Sensitiviteit in % (95% CI)	Specificiteit in % (95% CI)	Sensitiviteit in % (95% CI)	Specificiteit in % (95% CI)
88 (80-93)	81 (67-90)	75 (62-84)	67 (56-77)

Sensitiviteit en specificiteit van CRP en PCT voor bacteriële versus virale infecties								
Studie	Populatie/studie setting	Score op STARD criteria (max 25)	Cutoff PCT (ng/mL)	Cutoff CRP (mg/L)	Sens. PCT (95% CI)	Sens. CRP (95% CI)	Spec. PCT (95% CI)	Spec. CRP (95% CI)
Hatherill et al. (59)	Kinderen ICU	15	5	20	94 (88-98)	97 (90-100)	47 (24-71)	25 (14-40)
Lorrot et al. (51)	Kinderen gehospitaliseerd vanaf spoedgevallen	15	1	40	89 (82-93)	80 (73-86)	88 (83-91)	86 (81-90)
Schwarz et al. (52)	Volwassenen met meningitis	18	0.5	8	100 (72-100)	70 (46-87)	74 (49-90)	89 (51-99)

Sensitiviteit en specificiteit van PCT & CRP voor differentiatie bacteriële versus virale oorzaken van inflammatie			
PCT		CRP	
Sensitiviteit in % (95% CI)	Specificiteit in % (95% CI)	Sensitiviteit in % (95% CI)	Specificiteit in % (95% CI)
92 (86-95)	73 (42-91)	86 (65-95)	70 (19-96)

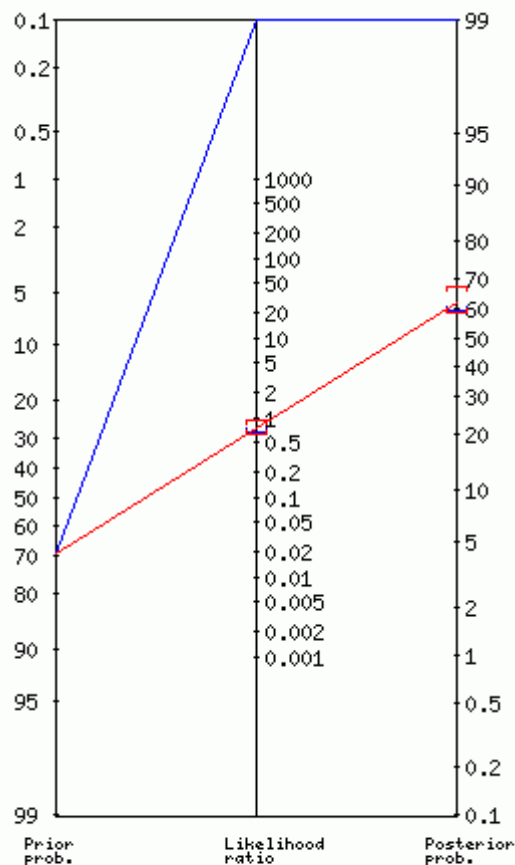
Uit de meta-analyse van Simon et al. komt PCT naar voor als de beste parameter, zowel voor de differentiatie van bacteriële versus niet-infectieve oorzaken van inflammatie als voor de differentiatie van bacteriële versus virale infecties bij gehospitaliseerde patiënten.

“When performing a literature review, one must always consider some degree of publication bias, studies have a higher likelihood of being published when they show encouraging results” Simon et al (5).

2.2 Likelihood ratio's (LR)

Uit de meta-analyse komen LR's naar voor die beter zijn voor PCT dan voor CRP.

Likelihood ratio (LR)			
PCT		CRP	
Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)	Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)
3,58 (2,99 – 4,28)	0,18 (0,15 – 0,23)	2,43 (2,03 – 2,92)	0,42 (0,36 – 0,49)

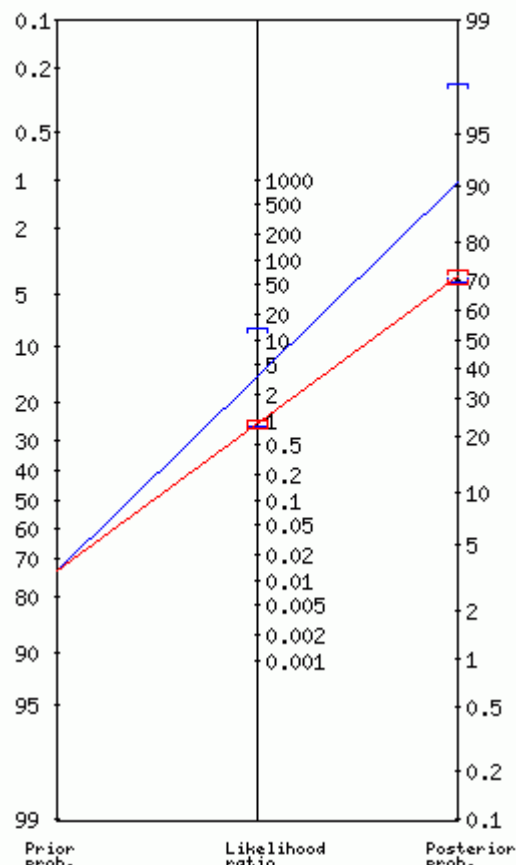


Prior probability (odds): 0.69 (2.3)

POSITIVE TEST:
 Positive Likelihood ratio: Inf
 Est. 95% confidence interval: [0.65,169]
 Posterior probability (odds): 1.00 (226797)
 Est. 95% confidence interval: [0.60,1.00]

NEGATIVE TEST:
 Negative Likelihood ratio: 0.74
 Est. 95% confidence interval: [0.63,0.92]
 Posterior probability (odds): 0.63 (1.7)
 Est. 95% confidence interval: [0.59,0.68]

Odds = Probability / (1-Probability)
 +LR = Sensitivity / (1 - Specificity)
 -LR = (1 - Sensitivity) / Specificity
 Posterior Odds = Prior Odds x LR
 Added 0.5 to cells to estimate CI's



Prior probability (odds): 0.73 (2.8)

POSITIVE TEST:
 Positive Likelihood ratio: 3.42
 95% confidence interval: [0.83,14]
 Posterior probability (odds): 0.90 (9.5)
 95% confidence interval: [0.70,0.97]

NEGATIVE TEST:
 Negative Likelihood ratio: 0.88
 95% confidence interval: [0.79,0.98]
 Posterior probability (odds): 0.71 (2.4)
 95% confidence interval: [0.69,0.73]

Odds = Probability / (1-Probability)
 +LR = Sensitivity / (1 - Specificity)
 -LR = (1 - Sensitivity) / Specificity
 Posterior Odds = Prior Odds x LR

Hier is schematisch weergegeven, de LR's van PCT bij koorts bij patiënten met vaste tumoren, gebaseerd op beide studies van Penel et al.

Waar aanvankelijk de +LR nog oneindig groot is, verschuift die naar 3,42 en ook de -LR verschuift naar een minder geprefereerde waarde (van 0,74 naar 0,88).

2.3 NND (number needed to diagnose)

Vertrekkende van de waarden (sensitiviteit en specificiteit) verkregen in de meta-analyse worden volgende NND bekomen:

NND (PCT) = 1,45

NND (CRP) = 2,27

3) Clinical impact

3.1 *Diagnostic aspect*

Uit de meta-analyse van Simon et al. blijkt PCT de beste parameter ter differentiaite bacteriële versus niet-bacteriële en bacteriële versus virale infecties.

Alhoewel, bij vermoeden van bacteriëmie (al dan niet bij gehospitaliseerde patiënten), lijkt PCT niet zoveel beter dan CRP.

Muñoz et al. (19) onderzochten prospectief bij 103 gehospitaliseerde patiënten met koorts het PCT-gehalte. Liaudat et al. (41) bekeken retrospectief het PCT-gehalte bij patiënten waarbij de hemoculturen positief bleken (n=50) en vergeleken dat met het PCT-gehalte van patiënten waarbij de hemoculturen negatief bleven (n=150). Aalto et al. (20) bekeken prospectief de PCT-waarde bij 121 patiënten door hun behandelende dokter doorverwezen voor de afname van hemoculturen. Chirouze et al. (39) onderzochten de PCT-waarde bij 165 patiënten opgenomen voor acute koorts.

Sensitiviteit en specificiteit van PCT voor de diagnostiek van bacteriëmie bij acuut zieke patiënten					
Studie	PCT cut-off	PCT-/CRP-sensitiviteit (%)	PCT-/CRP-specificiteit (%)	PCT/CRP PPV (%)	PCT/CRP NPV (%)
Muñoz et al. (19)	0.1 ng/mL	65	67	38	87
Liaudat et al. (41)	0.2 ng/mL	92 76	43 46	12 11	99 96
Aalto et al. (20)	0.4 ng/mL	92 85	70 81	33 42	98 97
Chirouze et al. (39)	0.4 ng/mL	95.2	57.4	25.0	98.8

Dus, in de studies waar ook CRP werd onderzocht, was wat betreft PPV en NPV niet echt een noemenswaardig verschil te vermelden.

“The good negative predictive value found in this study, however, could be misleading, because it primarily reflects the low prevalence (low “pretest” probability) of bacteremia among hospitalized patients rather the test’s intrinsic characteristics. This value might thus not be relevant at the individual level.” Liaudat et al. (41)

“...I could not confirm the very high negative predictive value of low PCT levels for determining the absence of bacteremia in acutely febrile patient...” van Dissel J. (34)

Bij de differentieel diagnose van Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) op zich en SIRS met infectie bij kritiek zieke patiënten, is de literatuur niet eenduidig. Tegenstrijdige resultaten worden bekomen.

Harbarth et al. (42) onderzochten 78 patiënten verwezen naar de medische/chirurgische intensieve dienst met vermoeden van sepsis (vermoeden van sepsis berustte op een expliciete “statement” van de behandelende geneesheer), hiervan bleken er 18 enkel SIRS te hebben, 14 sepsis, 21 ernstige sepsis en 25 septische shock. De classificatie in SIRS, sepsis, ernstige sepsis en septische shock gebeurde retrospectief adhv de criteria van Bone et al. (4) door 2 onafhankelijke onderzoekers op basis van de review van de volledige patiëntendossiers, resultaten van microbiologische culturen, longfoto’s en indien

beschikbaar, postmortem onderzoek. De bepaling van PCT gebeurde binnen de 12 uur na admisie op de ICU en daarna dagelijks tot ontslag van ICU of overlijden.

Selberg et al. (53) bestudeerden 33 patiënten van de medisch intensieve dienst met SIRS of sepsis (22 met sepsis en 11 met SIRS). Voor het vaststellen van SIRS deden ook zij een beroep op de criteria opgesteld door Bone et al (4). Sepsis werd bevestigd adhv microbiologische evidentie voor een focale infectie en/of een positieve hemocultuur. De stalen voor analyse van PCT werden eenmalig per patiënt genomen binnen de 8u na het begin van de symptomen.

Balci et al. (31) bestudeerden eveneens 33 patiënten, van de medisch/chirurgisch intensieve dienst. Hiervan namen zij bloedstalen op de eerste, tweede dag van hospitalisatie en op de dag van ontslag of overlijden. In totaal bekwamen zij zo'n 89 stalen, waarvan ze retrospectief de klinische status van de patiënt op het moment van afname bepaalden. Ook zij hanteerden de criteria van Bone et al. (4) voor de diagnostiek van SIRS en sepsis adhv infectiefocus of positieve hemoculturen.

Suprin et al. (54) namen 95 patiënten van de medisch/chirurgisch intensieve dienst onder de loupe. SIRS werd vastgesteld bij 20 onder hen, de combinatie met infectie bij de andere 75 en wel als volgt: sepsis (n=24), ernstige sepsis (n=27) en septische shock (n=24). Sepsis en zijn gradaties werden vastgesteld adhv infectiefocus en/of positieve hemoculturen. Op dag 0 (diagnose van infectie of admisie op intensieve dienst in geval van SIRS) werd bloed afgenomen ter bepaling van PCT.

Müller et al. (47) namen 101 patiënten van de medisch intensieve dienst onder hun hoede. SIRS werd gedefinieerd volgens de criteria van Bone et al. (4) en infectie adhv tekstboek standaard criteria (65). In geval van onzekerheid over het al of niet voorkomen van infectie, werd dit bepaald door een infectioloog. Bloedstalen voor CRP bepaling werden afgenomen bij admisie (binnen 24 u), op dag 2 en op de dag van ontslag van ICU of de dag van overlijden.

Ugarte et al. (58) tenslotte onderzochten 190 patiënten op de medisch/chirurgisch intensieve dienst. Zij includeerden ook patiënten zonder SIRS, definities van SIRS volgens de criteria van Bone et al. (4) , bepaling van infectie adhv een infectiefocus en/of positieve hemoculturen. Dagelijks werden bloedstalen afgenomen. Dag 0 komt overeen met de admisie bij niet-geïnfecteerde patiënten en met de start van antibiotica therapie bij geïnfecteerde patiënten.

Sensitiviteit en specificiteit van PCT & CRP voor het bepalen van het voorkomen van infectie op intensieve eenheden									
Studie	PCT & CRP cut-off	PCT-/CRP-sensitiviteit (%)	PCT-/CRP-specificiteit (%)	PCT/CRP PPV (%)	PCT/CRP NPV (%)				
Harbarth et al. (42)	1.1 ng/mL 150 mg/L	97	68	78	73	94	88		
Selberg et al. (53)	3.3 ng/mL 60 mg/L	86	86	54	18	79	68	67	40
Balci et al. (31)	2.415 ng/mL 14.5 mg/L	85	58	91	58	89	53	95	68
Suprin et al. (54)	2 ng/mL 100 mg/L	65	74	70	74	89	91	35	44
Müller et al. (47)	1 ng/mL 100mg/L	89	71	94	78	94	75	90	74
Ugarte et al. (58)	0.6 ng/mL 79 mg/L	68	72	61	67	71	75	58	63

“Hence , there is no gold standard to accurately diagnose sepsis, and all definitions and classifications are limited.” Muller et al. (47).

In de meta-analyse is een artikel over spontane bacteriële peritonitis (=SBP) bij patiënten met cirrhose opgenomen (55).

Sensitiviteit en specificiteit van PCT & CRP voor het bepalen van het voorkomen van SBP bij patiënten met cirrhose									
Studie	PCT/CRP cut-off	PCT-/CRP-sensitiviteit (%)	PCT-/CRP-specificiteit (%)	PCT/CRP PPV (%)	PCT/CRP NPV (%)				
<i>Viallon et al. (55)</i>	0,76 ng/mL 80 mg/L	95	62	98	92	95	81	98	82

Van de 21 patiënten met SBP hadden alle sepsis, ernstige sepsis of septische shock, in de groep met steriele ascites (n=40) hadden er slechts 9 SIRS. Zij vonden slechts één overlappende waarde voor PCT.

Dit staat enigszins in contrast met een studie van Spahr et al. (44) die 20 patiënten met cirrhose onderzochten, 10 hadden SBP, de 10 overige steriele ascites. Geen van allen hadden symptomen van SIRS. Zij vonden daarentegen wel overlappende waarden van PCT tussen beide groepen, alhoewel zij ook een significant verschil vonden tussen de waarden van de patiënten met SBP en de waarden van de patiënten met SA.

Een probleem op de cardiale intensieve diensten na cardiale chirurgie met cardiopulmonale bypass (CBP), is het voorkomen van infectie. Immers, infectie na cardiale chirurgie is een majeure complicatie met serieuze impact op outcome en kosten. (49) De parameters die normaal gebruikt worden om infectie vast te stellen, zijn dan niet betrouwbaar. Een substantieel aantal patiënten ontwikkelt koorts en leucocytose na cardiale chirurgie, ook serum CRP waarden stijgen in de postoperatieve periode na chirurgie, zelfs in afwezigheid van infectie. (49,57)

Aouifi et al. (49) onderzochten 20 patiënten na CBP om de normale perioperatieve kinetieken van PCT na te gaan. Daarnaast bestudeerden zij 97 patiënten met vermoeden van infectie (lichaamstemperatuur van >38°C meer dan 48u na heekunde) na CBP. Post hoc werden zij onderverdeeld in een groep met bewezen infectie (n=54) en een groep waarbij dat niet bewezen was (n=43). Bovendien werden 26 patiënten met postoperatief circulatoir falen vergeleken om de capaciteit van PCT om te differentiëren tussen patiënten met septische en cardiogene shock.

Rothenburger et al. (57) bestudeerden 563 patiënten na CBP, daarvan ontwikkelden er 7 systemische infecties en 8 lokale wondinfecties die chirurgische therapie vereisten. Uit de groep patiënten met een onverwikkeld post-operatief verloop werden er 44 at random geselecteerd. Bloedstalen werden afgenomen pre-operatief, op dag 1, dag 3 en dag 5 en dag 7 na het diagnosticeren van infectie. Bij de patiënten zonder infecties werd eveneens pre-operatief en verder post-operatief op dag 1, dag 3 en dag 5 bloed afgenomen ter bepaling van de PCT spiegel.

Sensitiviteit en specificiteit van PCT & CRP voor het bepalen van het voorkomen van ernstige infectie op cardiale intensieve eenheden na CBP					
Studie	PCT/CRP cut-off	PCT-/CRP-sensitiviteit (%)	PCT-/CRP-specificiteit (%)	PCT/CRP PPV (%)	PCT/CRP NPV (%)
<i>Aouifi et al. (48)</i>	1 ng/mL 50 mg/L	85 84	95 40	96	84
<i>Rothenburger et al. (56)</i>	4 ng/mL 180 mg/L	86 100	98 75	86 35	98 100

Het verschil van cutoff kan misschien te wijten zijn aan het feit dat Aouifi et al. (49) pas na 48 u na de operatie de spiegel van procalcitonine bepaalden waar Rothenburger et al. (57) al vanaf de eerste dag post-operatief overgingen tot de bepaling van de spiegels van PCT. Gezien het gekende stijgen van PCT post-operatief, zoals ook aangetoond door Aouifi et al. (49) (zie attachment 4), is het misschien logisch dat de cutoff bij Rothenburger et al. (57) dan ook hoger ligt.

In de meta-analyse wordt ook het artikel van Penel et al. daterend van 2001 (46) opgenomen. Zij onderzochten de diagnostische capaciteit van PCT om het onderscheid tussen infectie en paraneoplastische koorts te maken bij patiënten met een vaste tumor. Hierbij includeerden zij 62 gevallen van koorts bij mensen met vaste tumoren, waarbij “infectie” bevestigd werd en “paraneoplastische koorts” als uitsluitingsdiagnose werd gehanteerd. Echter, dezelfde groep publiceerde in 2004 een meer uitgebreide studie (ditmaal met 155 gevallen), nog steeds handelend over hetzelfde onderwerp met echter tegenstrijdige resultaten:

Sensitiviteit en specificiteit van PCT voor het bepalen van het voorkomen van infectie bij patiënten met een vaste tumor: differentieel diagnose infecties versus paraneoplastische koorts.					
Studie	PCT cut-off	PCT-sensitiviteit (%)	PCT-specificiteit (%)	PCT PPV (%)	PCT NPV (%)
<i>Penel et al. 2000 (46)</i>	2 ng/mL	26	100	100	37
<i>Penel et al. 2004 (18)</i>	2 ng/mL	16	95	90	29

Waar de auteurs in de eerste publicatie nog een statistisch significant verschil vinden tussen de PCT waarden van de groep met een infectie versus de groep met paraneoplastische koorts, konden zij dit niet langer bevestigen in hun meer recente studie. Ook voor de CRP waarde vonden zij geen significant verschil.

Voor de diagnostiek bij kritiek zieke kinderen is de literatuur over het algemeen wel enthousiast.

Lorrot et al. (51) onderzochten 436 kinderen (1 maand – 15 jaar) met koorts (>38.5°C), daarvan bleken er 53 invasieve bacteriële infectie te hebben (meningitis/sepsis), 109 gelokaliseerde bacteriële infecties en 274 virale infecties. Alleen kinderen met microbiologisch bevestigde infecties werden geïncludeerd in de studie. De bepaling van PCT gebeurde op het staal afgenomen voor de routine parameters (CRP inclusief).

Hatherill et al. (59) onderzochten 169 kinderen (0.03 – 193 maand) opgenomen op de pediatrie intensieve afdeling. Deze kinderen werden geclassificeerd als: niet-

geïnficeerde controles (n=43, toxine ingestie, trauma of stuipen), virale infecties (n=14), gelokaliseerde bacteriële infectie zonder shock (n=25), bacteriële meningitis/encephalitis (n=10) en septische shock (n=77). Deze laatste twee groepen werden als “ernstige bacteriële infectie groep” aanzien. Bij admisie op de intensieve dienst werd bloed afgenomen voor bepaling van PCT.

Enguix et al. (45) bekeken 70 kinderen (2 - 12jaar) van nabij die op de pediatrie intensieve diensten waren opgenomen. Zij werden onderverdeeld in kinderen met sepsis (n=32) en kinderen zonder sepsis (n=38), deze laatste groep bevatte kinderen met traumata, na chirurgie, respiratoir falen (virale infecties), stuipen of diabetische keto-acidose. Bij opname op de intensieve dienst of bij vermoeden van sepsis werd een bloedstaal afgenomen.

Fernández López et al (37) onderzochten 352 kinderen (1 – 36 maand) opgenomen op de pediatrie spoedgevallen omwille van koorts (> 38°C), hiervan hadden 150 kinderen een invasieve bacteriële infectie, 80 een gelokaliseerde bacteriële infectie en 122 een virale infectie. Zij sloten ook 93 controlepatiënten in de studie (vergelijkbare leeftijd). Bloedstalen werden afgenomen binnen een evolutie van < 12u koorts.

Prat et al. (27) bestudeerden 65 kinderen (1 maand – 12 jaar) opgenomen op de pediatrie spoedgevallen met koorts van minder dan 12 u evolutie. Van 25 kinderen met ongeveer dezelfde leeftijd, opgenomen voor electieve chirurgie werd PCT bepaald om een normaalwaarde voor die leeftijd te bekomen. De 65 kinderen in de studie vevat werden onderverdeeld in drie groepen: systemische bacteriële infectie (bacteriële sepsis en/of meningitis adhv cultuur van bloed- en/of cerebrospinaal vocht staal), aseptische meningitis (herstel zonder antibiotica) en gelokaliseerde bacteriële infectie (cultuur van de plaats van infectie en negatieve hemoculturen). Bloedstalen werden afgenomen op het tijdstip van opname.

Sensitiviteit en specificiteit van PCT & CRP voor het bepalen van het voorkomen van ernstige bacteriële infectie bij kinderen									
Studie	PCT & CRP cut-off	PCT-/CRP-sensitiviteit (%)	PCT-/CRP-specificiteit (%)	PCT/CRP PPV (%)	PCT/CRP NPV (%)				
Lorrot et al.(51)	2 ng/mL	94	86		99				
Hatherill et al.(59)	2 ng/mL	100	70	78	100				
Enguix et al.(45)	8.1 ng/mL	100	100	100	100				
Fernández López et al. (37)	0.59 ng/mL 27.5 mg/L	91	78	94	75	91	69	90	81
Prat et al. (27)	2 ng/mL 40mg/L	100	88	100	72	100	64	100	91

“We conclude that PCT is as sensitive and more specific than CRP as a marker of systemic bacterial infection in children. However, PCT is not an etiologic diagnostic method. Therefore, the results still have to be interpreted together with careful clinical examination before microbiological results are available.” Prat et al.(27).

Naar aanleiding van de goede resultaten van PCT bekomen bij kinderen, wordt ook PCT bepaald bij volwassenen in de differentiatie tussen bacteriële en niet-bacteriële meningitis. Ook hier is men optimistisch over de waarde van PCT in de diagnostiek.

Schwarz et al. (52) onderzochten 30 volwassenen met meningitis (op basis van kliniek en cerebrospinaal vocht onderzoek gediagnosticeerd). Hiervan leden er 16 aan bacteriële en 14 aan niet-bacteriële meningitis. Bij opname en na 48 ± 12 u werden stalen afgenomen ter bepaling van PCT.

Viallon et al. bekeken 105 volwassen patiënten met vermoeden van meningitis, hiervan hadden 23 bacteriële, 57 virale en 25 geen meningitis. Bacteriële meningitis werd gediagnosticeerd op basis van gramkleuring en/of cultuur, virale meningitis werd gediagnosticeerd adhv cultuur, serologische testing of RT-PCR.

Sensitiviteit van PCT & CRP voor de differentiatie tussen bacteriële versus virale meningitis									
Studie	Cutoff PCT/CRP	Sensitiviteit PCT/CRP (%)	Specificiteit PCT/CRP (%)	Positief predictieve waarde PCT/CRP (%)	Negatief predictieve waarde PCT/CRP(%)				
<i>Schwarz et al. (52)</i>	0,5 ng/mL 8 mg/L	69	94	100	57	100	71	74	89
Viallon et al.	0,5 ng/mL	91		100		100		97	

3.2 Treatment

De meeste studies richten zich op de diagnostische capaciteit van PCT om bacteriële versus niet-bacteriële etiologie te differentiëren. Vaak wordt ook het PCT-gehalte pas in batch bepaald, zodat het niet direct een richtende parameter is.

Indien PCT toch onmiddellijk na afname wordt bepaald, kan het ook de therapie leiden:

Chirst-Crain et al. (26) keken de populatie op de spoedgevallen na, van de 4119 patiënten die zich gedurende een bepaalde periode presenteerden, hadden 597 (14%) dyspnoe, hoest of beide als voornaamste symptoom en werden gescreend voor de studie. Van deze patiënten werden er 243 geïncludeerd in deze studie. Deze patiënten werden volgens week verdeeld in een groep waarbij PCT al of niet werd bepaald (zie attachment 6). PCT werd bepaald met de Kryptor, wat toeliet subtiele verhogingen van PCT te detecteren. In de groep met PCT bepaling, werd op geleide van PCT het antibioticabeleid gestuurd. Namelijk, het gebruik van antibiotica werd meer of min afgeraden (<0.1 ng/mL of <0.25 ng/mL PCT) of meer of min aangeraden (≥ 0.5 ng/mL of ≥ 0.25 ng/mL PCT) respectievelijk. De behandelende arts had –vanzelfsprekend - het recht om tegen dit PCT-gestuurd antibioticabeleid in te gaan. Bij de patiënten waar antibiotica werd weerhouden, werd bij ongeveer één op drie een reëvaluatie gedaan 6-24u na opname. In de groep waar PCT werd bepaald, kregen 10 additionele patiënten antibiotica toegediend, vijf omwille van oplopend PCT-gehalte, 5 op beslissing van de behandelende arts.

Daar waar normaal gezien 83% van de patiënten opgenomen op spoedgevallen voor ernstige symptomen van lage luchtweginfecties antibiotica toegediend krijgen, kon dit teruggebracht worden op geleide van PCT tot 44% en dit zonder nadelige effecten op de outcome van de patiënten (bepaald adhv een follow-up visite 10 tot 14 dagen na inclusie, bij patiënten met acute exacerbatie van COPD werd het aantal re-exacerbaties en het aantal

heropnames en consulten op spoedgevallen telefonisch nagevraagd na 4 à 6 maand) (zie attachment 6). De artsen waren niet bevooroordeeld omdat ze al of niet in de procalcitonine groep aan het werk waren, want antibiotica voorzien door de arts alvorens het resultaat van procalcitonine gekend was, was gelijk in beide groepen (PCT en niet-PCT).

Zij merken op dat antibiotica gebruik bij lagere luchtweginfecties eveneens zou gereduceerd kunnen worden op basis van CRP-geleiding, maar dat hun zo geen studie bekend is. De waarden van CRP zijn niet weergegeven in de studie.

Ook Chirouze et al. (38) roepen op om op geleide van PCT antibiotica al of niet te weerhouden bij patiënten met koorts, aangezien zij een hoge NPV vinden voor PCT. (cfr supra).

“...the use of serum PCT levels as guidance for clinical management is premature because I could not confirm the very high negative predictive value of low PCT levels for determining the absence of bacteremia in acutely febrile patients...We reported that clinical data (e.g., patient age, underlying disease, and recent history with respect to the febrile episode) outweighed the predictive value of laboratory markers like cytokine and PCT levels. High levels of circulating markers of infection (e.g., cytokines, C-reactive protein, and PCT) and a high erythrocyte sedimentation rate are generally associated with the severity of the inflammatory response and any adverse outcomes, and, thus, they may be useful for the stratification of patients in clinical studies...” van Dissel J. (33).

3.3 Health outcome

Volgens sommigen zakt de PCT-waarde onder invloed van antibiotica (Gendrel, Raymond et al., Viallon, Zeni et al.), sommige studies nemen dan ook als exclusiecriteria het voorafgaand gebruik van antibiotica (52,59,37).

Heeft de PCT-waarde iets te maken met de ernst van infectie ?

Het niveau van PCT is volgens sommigen ook indicatief voor de ernst van sepsis, zo wordt er een significant verschil gevonden tussen PCT waarden bij patiënten met septische shock versus patiënten met SIRS, sepsis of ernstige sepsis, bovendien wordt ook een correlatie gevonden tussen het niveau van PCT en het aantal falende organen (54,58). Voor CRP stelt men eveneens vast dat er een significant verschil is tussen de CRP-waarde bij patiënten met septische shock versus patiënten met SIRS, sepsis en ernstige sepsis. Daarnaast is CRP ook significant verschillend tussen ernstige sepsis en SIRS, en is het verschil bijna significant tussen SIRS en sepsis (54).

“...Pro-CT is not a better marker of infection than CRP in critically ill patients, but it can represent a useful adjunctive parameter to identify infection and is a useful marker of the severity of infection...” Ugarte et al.(58).

Kan de PCT waarde een uitspraak doen over de overlevingskansen van de kritiek zieke patiënt ?

De PCT-waarde op dag 0 (dag van begin van sepsis) lijkt niet direct een parameter te zijn die een voorspelling van de overlevingskansen kan doen (53,54). Zowel de CRP als de PCT-waarden waren hoger bij niet-overlevenden dan bij overlevenden, maar dit hield eerder verband met de verhoging van de parameters naargelang de ernst van de aandoening dan de kans op overleving (54). In de meest ernstige gevallen (septische shock) kan PCT op dag 0 eventueel een uitspraak doen over de overlevingskansen, hoe hoger PCT, hoe lager de kans op overleving (25).

Doch, vooral het verloop van de PCT-waarde in functie van de tijd, lijkt eventueel een uitspraak te kunnen doen over de overlevingskansen. Bij patiënten die overleden, lijkt PCT niet die neerwaartse trend te maken, dit in tegenstelling tot patiënten die wel overleefden (15,36,42,47,56,58). Die neerwaartse trend lijkt zich in te zetten vanaf 48 u na het optreden

van infectie bij kritiek zieke patiënten (15,36,42,58). Over het feit of CRP eveneens zo'n voorspellende parameter is, heerst wat onenigheid, sommigen beweren van wel, maar dan na 120 u (36), anderen van niet, maar geven deze parameter dan wel niet weer over 120u (58).

4) Organizational impact

4.1 *Impact in the hospital*

Bij de eventuele invoering van PCT, moet het mogelijk zijn PCT aan te vragen, de bepaling kan zowel gebeuren op serum als op plasma, wat de meeste afnames niet zal beïnvloeden. Daar voor CRP ook reeds een plasmatube wordt afgenomen, zou de invoering niet zozeer een verschil bewerkstelligen

4.2 *Is Procalcitonin incorporated in Clinical Practice Recommendations/Guidelines?*

In het finaal rapport van de "International Sepsis Definitions Conference" wordt PCT, net als CRP toegevoegd als één van de mogelijke criteria voor de diagnostiek van sepsis (in de categorie inflammatoire variabelen) (zie attachment 3). Toch blijven de meeste studies de criteria hanteren die in 1992 zijn vastgelegd, zonder de inclusie van biomarkers voor de verschillende diagnoses.

"... In addition to the previous criteria, the 2001 conference added several new diagnostic criteria for sepsis. Of particular interest was the inclusion of the biomarkers procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), despite the overall conclusion that it was premature to use biomarkers for sepsis diagnosis..." Carrigan, Scott et al. (10).

5) Cost impact: in and outside the laboratory

5.1 *Actual cost*

Actueel wordt alleen CRP-bepaling uitgevoerd. De kostprijs daarvan bedraagt in totaal 1.03 €.

Voor de PCT bepaling moet geen nieuw toestel worden aangekocht, alleen de kit, deze kost 400€ en bevat 50 tests, evenwel zonder controle materiaal (ongeveer 80€, afhankelijk van de frequentie waarmee controles worden uitgevoerd kan dit dus oplopen) en zonder calibratie materiaal (40€, waarschijnlijk een 4-tal keer nodig op jaarbasis).

Ruwweg, als we ervan uitgaan dat ongeveer een 70-tal tests kunnen worden uitgevoerd voor 800€ kosten van de kit, met toevoeging van kwaliteitscontrole en calibratie in totaal zo'n 920€, dan bekomen we een 13 € per test, met toevoeging van BTW zo'n 16€. Als we de loonkost op de werkvloer en de support toevoegen komen we rond een 20-tal €/test.

Test	Verbruiksgoederen (€)	Loonkost (€)	Support (€)	Totaalbedrag (€)	Tussenkomst RIZIV (B-waarde in €)
CRP	0.66	0.17	0.2	1.03	3.5
PCT	16	0.17	0.2	± 17	nihil

5.2 Reimbursement

De terugbetaling (B-waarde) van CRP bedraagt 3.5€/test

→ *in onderaanneming: 84% - 100% bij respectievelijk ambulante/opgenomen patiënt*

→ *eigen patiënt: 25 % + forfait bedrag*

Voor PCT is geen terugbetaling voorzien door het RIZIV.

5.3 Profit elsewhere in the hospital

Indien PCT inderdaad het gebruik van antibiotica kan terugschroeven, kan dit leiden tot een kostenreductie op dat vlak. Het is nu nog voorbarig om hierover conclusies te kunnen trekken, gezien het beperkte aantal publicaties rond deze afzonderlijke topic.

6) Decision making

6.1 *Impact of Procalcitonin on the clinical decision making process and patient management*

Cfr. Supra

6.2 *Overexploitation/underutilization of the procalcitonin assay*

Niet van toepassing

COMMENTS

Ik heb gepoogd een overzicht te geven van de voor handen zijnde literatuur rond dit onderwerp. Aangezien mijns inziens geen eenduidige conclusie uit de gegevens kan worden gedistilleerd, lijkt het mij niet zo evident om één duidelijke uitspraak te doen.

TO DO/ACTIONS

1) Is er (voldoende) interesse vanuit de kliniek voor deze parameter ?

Indien wel, dan kan aanvankelijk kan misschien best in studieverband worden gewerkt, zodat de stalen kunnen worden ingevroren en dan later in batch uitgevoerd vooraleer we op een eventuele routine uitvoering van PCT overgaan.

ATTACHMENTS

Attachment 1 Invloed van anticoagulans en afname plaats op PCT concentratie (Meisner et al. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997)

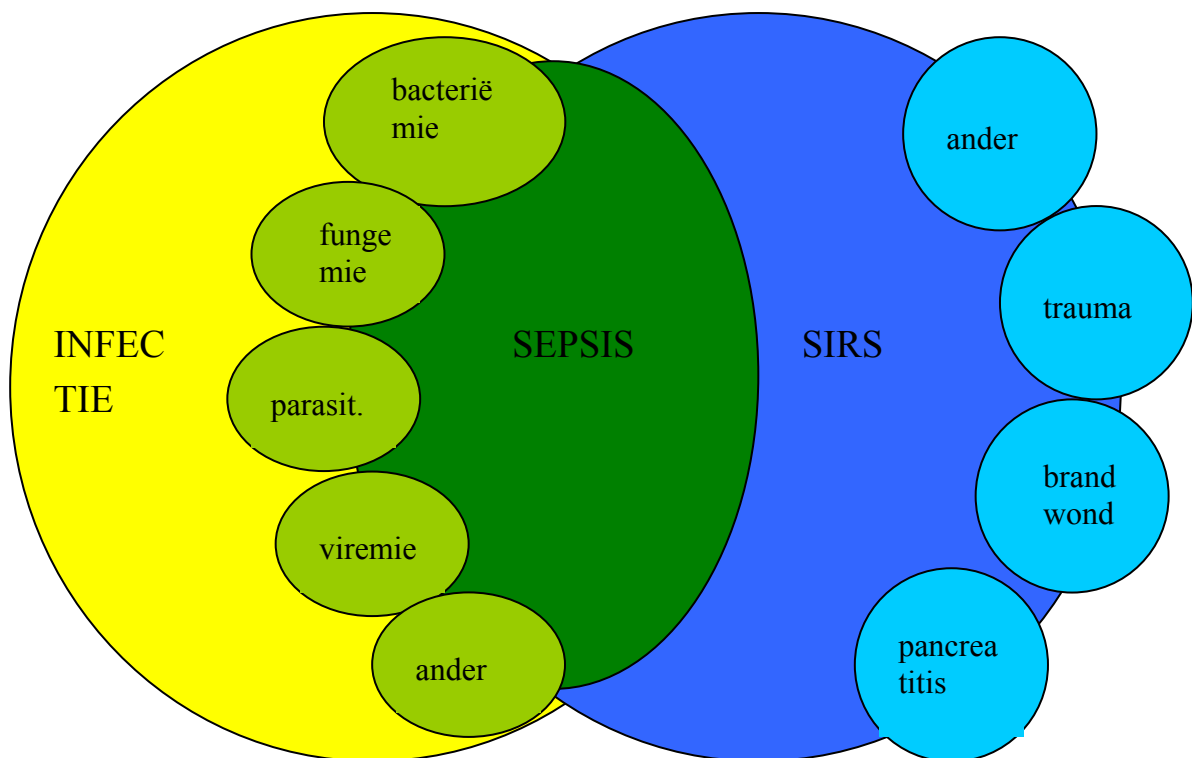
Staalsoort	Procalcitonine gemiddelde (% van controle)
Serum (controle, n=24)	100
Citraat plasma (n=24)	95.95
EDTA plasma (n=24)	100.33
Lithium heparine plasma (n=24)	107.6
Natrium fluoride plasma (n=24)	104.38
Veneus EDTA plasma (controle, n=12)	100
Arterieel EDTA plasma (n=12)	104.09

Invloed van anticoagulans op PCT concentratie (Hubl et al.)

Plasma (y)	Regressie vergelijking (x = serum)	r	n
Citraat	$y = 0.984x - 0.097$	0.997	39
EDTA	$y = 0.931x + 0.073$	0.997	39
Heparine	$y = 1.01x + 0.115$	0.991	27

Attachment 2 Criteria voor SIRS, sepsis, ernstige sepsis en septische shock

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovatieve therapies in sepsis (Crit Care Med 1992, vol. 20, no. 6: p864-874)



Infection: microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms

Bacteremia: the presence of viable bacteria in the blood

Systemic Inflammatory Response Syndrome: The systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults. The response is manifested by two or more of the following conditions:

Temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$

Heart rate > 90 beats/min

Respiratory Rate > 20 breaths/min or $\text{PaCO}_2 < 32$ torr ($< 4.3\text{kPa}$)

White blood cell count $> 12.0 \times 10^9/\text{L}$ or $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ or > 0.1 immature forms (bands)

Sepsis: the systemic response to infection. This systemic response is manifested by two or more of the following conditions as a result of infection:

Temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$

Heart rate > 90 beats/min

Respiratory Rate > 20 breaths/min or $\text{PaCO}_2 < 32$ torr ($< 4.3\text{kPa}$)

White blood cell count $> 12.0 \times 10^9/\text{L}$ or $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ or > 0.1 immature forms (bands)

Severe sepsis: sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension. Hypoperfusion and perfusion abnormalities may include, but are not limited to lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status

Septic shock :sepsis with hypotension, despite adequate fluid resuscitation, along with the presence of perfusion abnormalities that may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status. Patients who are on inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time that perfusion abnormalities are measured.

Hypotension: a systolic BP of < 90 mm Hg or a reduction of > 40 mmHg from baseline in the absence of other causes for hypotension

Multiple organ dysfunction syndrome: presence of altered organ function in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention

**2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference
(Crit Care Med 2003, vol. 31, no. 4: p1250-1256)**

Table 1. Diagnostic criteria for sepsis

Infection,^a documented or suspected, and some of the following:^b

General variables

Fever (core temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$)

Hypothermia (core temperature $<36^{\circ}\text{C}$)

Heart rate $>90\text{ min}^{-1}$ or >2 SD above the normal value for age

Tachypnea

Altered mental status

Significant edema or positive fluid balance ($>20\text{ mL/kg}$ over 24 hrs)

Hyperglycemia (plasma glucose $>120\text{ mg/dL}$ or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

Leukocytosis (WBC count $>12,000\ \mu\text{L}^{-1}$)

Leukopenia (WBC count $<4000\ \mu\text{L}^{-1}$)

Normal WBC count with $>10\%$ immature forms

Plasma C-reactive protein >2 SD above the normal value

Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value

Hemodynamic variables

Arterial hypotension^b (SBP $<90\text{ mm Hg}$, MAP <70 , or an SBP decrease $>40\text{ mm Hg}$ in adults or <2 SD below normal for age)

$\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2 >70\%^b$

Cardiac index $>3.5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{M}^{-2.3}$

Organ dysfunction variables

Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)

Acute oliguria (urine output $<0.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ or 45 mmol/L for at least 2 hrs)

Creatinine increase $>0.5\text{ mg/dL}$

Coagulation abnormalities (INR >1.5 or aPTT $>60\text{ secs}$)

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count $<100,000\ \mu\text{L}^{-1}$)

Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $>4\text{ mg/dL}$ or 70 mmol/L)

Tissue perfusion variables

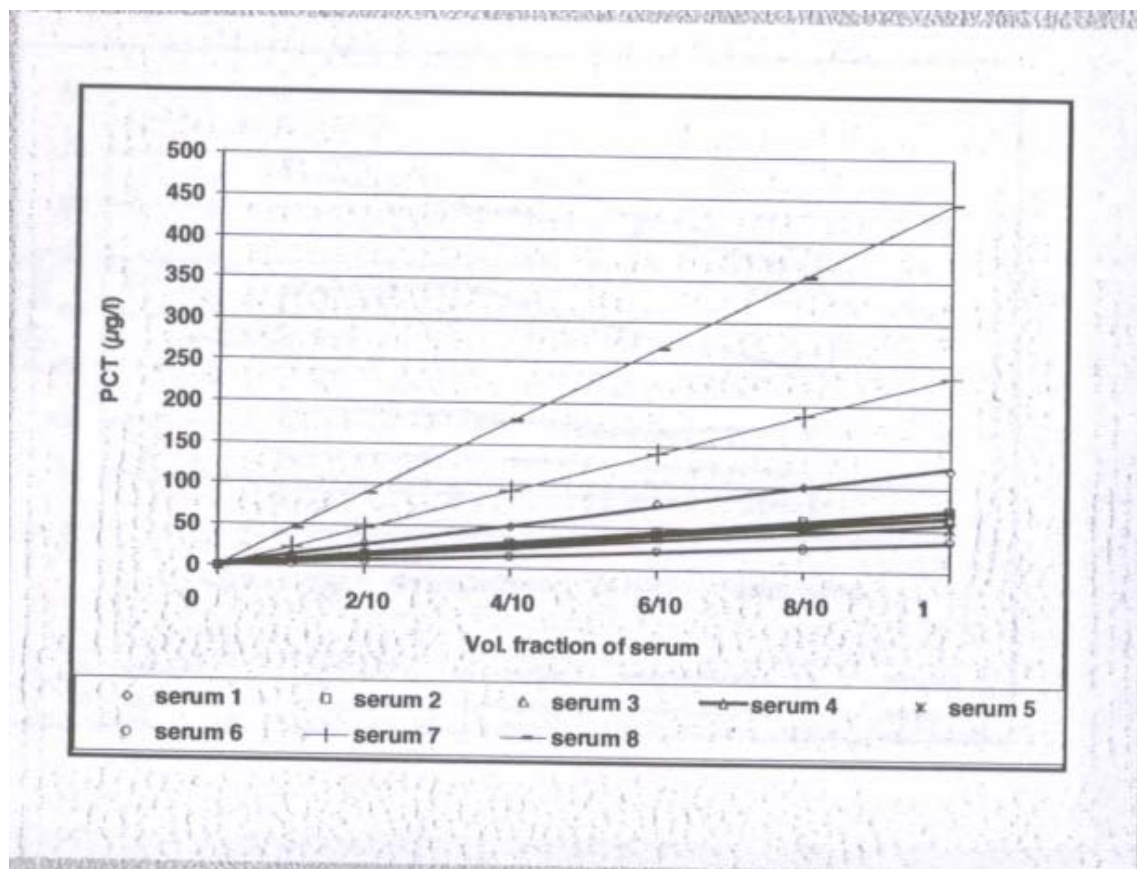
Hyperlactatemia ($>1\text{ mmol/L}$)

Decreased capillary refill or mottling

WBC, white blood cell; SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$, mixed venous oxygen saturation; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

^aInfection defined as a pathologic process induced by a microorganism; ^b $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ sat $>70\%$ is normal in children (normally, 75–80%), and CI 3.5–5.5 is normal in children; therefore, NEITHER should be used as signs of sepsis in newborns or children; ^cdiagnostic criteria for sepsis in the pediatric population are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature >38.5 or $<35^{\circ}\text{C}$), tachycardia (may be absent in hypothermic patients), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.

Attachment 3 Dilutiekarakteristieken van LIAISON® BRAHMS® PCT (Hubl et al.)



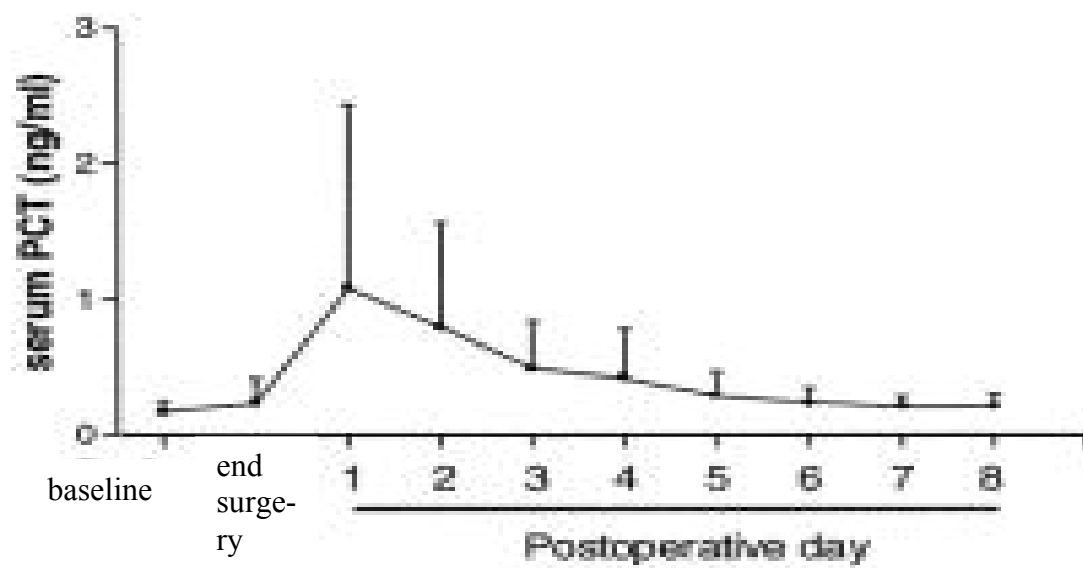
Attachment 4 STARD checklist

Table 1. STARD checklist of items to improve the reporting of studies on diagnostic accuracy.
Test version, November 2001. *For evaluation purposes only.*

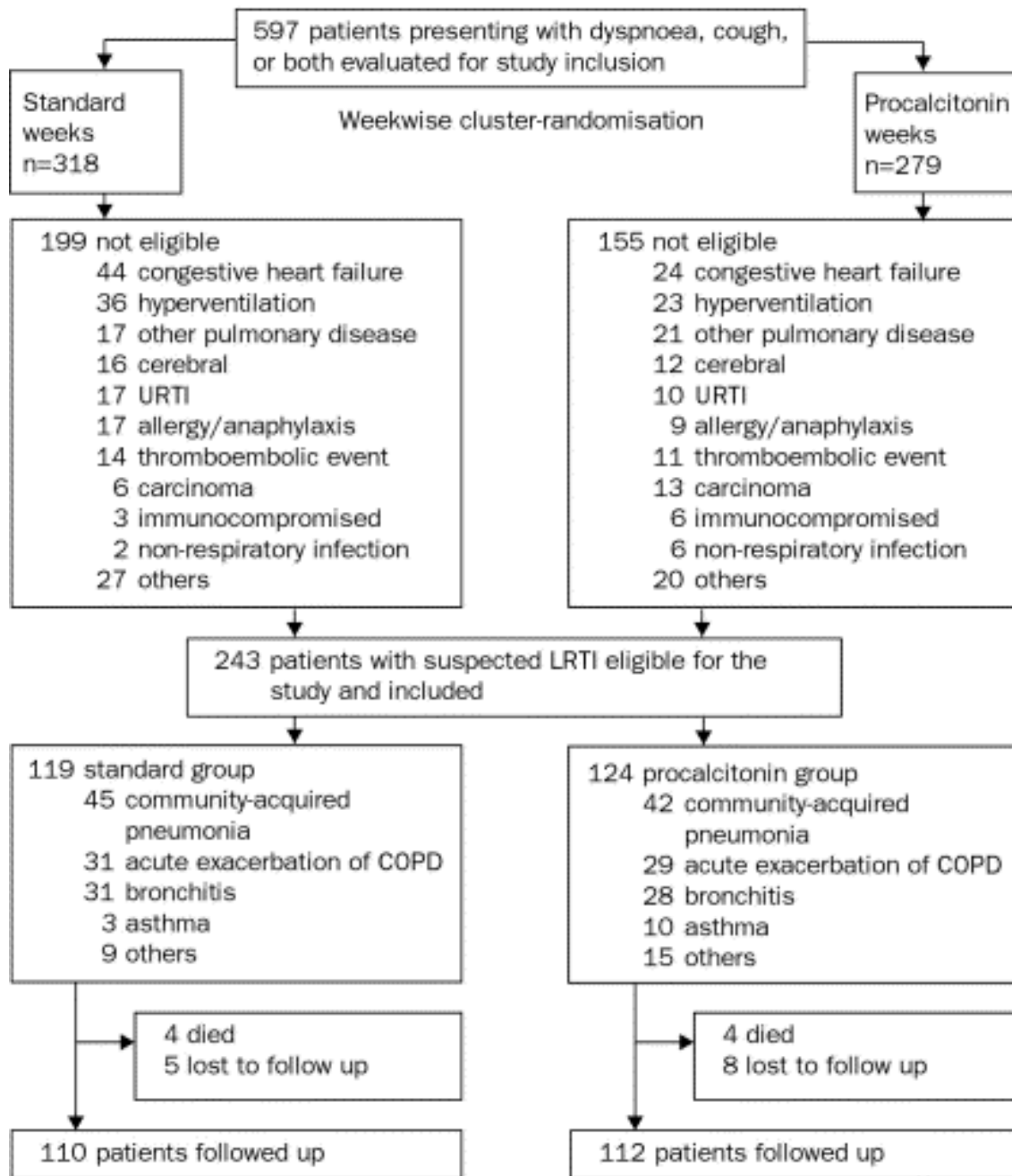
Section and topic	Item	Describe	Reported on page #
TITLE/ABSTRACT/KEYWORDS	1	The article as a study on diagnostic accuracy (recommend MeSH heading 'sensitivity and specificity')	
INTRODUCTION	2	The research question(s), such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups	
METHODS			
<i>Participants</i>	3	The study population: the inclusion and exclusion criteria, setting(s) and location(s) where the data were collected	
	4	Participant recruitment: was this based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index test(s) or the reference standard?	
	5	Participant sampling: was this a consecutive series of patients defined by selection criteria in (3) and (4)? If not specify how patients were further selected.	
	6	Data collection: were the participants identified and data collected before the index test(s) and reference standards were performed (prospective study) or after (retrospective study)?	
<i>Reference standard</i>	7	The reference standard and its rationale	
<i>Test methods</i>	8	Technical specification of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index test(s) and reference standard	
	9	Definition and rationale for the units, cutoffs and/or categories of the results of the index test(s) and the reference standard	
	10	The number, training and expertise of the persons (a) executing and (b) reading the index test(s) and the reference standard	
	11	Whether or not the reader(s) of the index test(s) and reference standard were blind (masked) to the results of the other test(s) and describe any information available to them	
<i>Statistical methods</i>	12	Methods for calculating measures of diagnostic accuracy or making comparisons, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals)	
	13	Methods for calculating test reproducibility, if done	

RESULTS			
<i>Participants</i>	14	When study was done, including beginning and ending dates of recruitment	
	15	Clinical and demographic characteristics (e.g. age, sex, spectrum of presenting symptom(s), comorbidity, current treatment(s), recruitment center)	
	16	How many participants satisfying the criteria for inclusion did or did not undergo the index test and/or the reference standard; describe why participants failed to receive either test (a flow diagram is strongly recommended)	
<i>Reference standard</i>	17	Time interval and any treatment administered between index and reference standard	
	18	Distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; describe other diagnoses in participants without the target condition	
<i>Test results</i>	19	A cross tabulation of the results of the index test(s) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results by the results of the reference standard	
	20	Indeterminate results, missing responses and outliers of index test(s) stratified by reference standard result and how they were handled	
	21	Adverse events of index test(s) and reference standard	
<i>Estimation</i>	22	Estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e.g. 95% confidence intervals)	
	23	Estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants, readers or centers, if done	
	24	Measures of test reproducibility, if done	
DISCUSSION	25	The clinical applicability of the study findings	

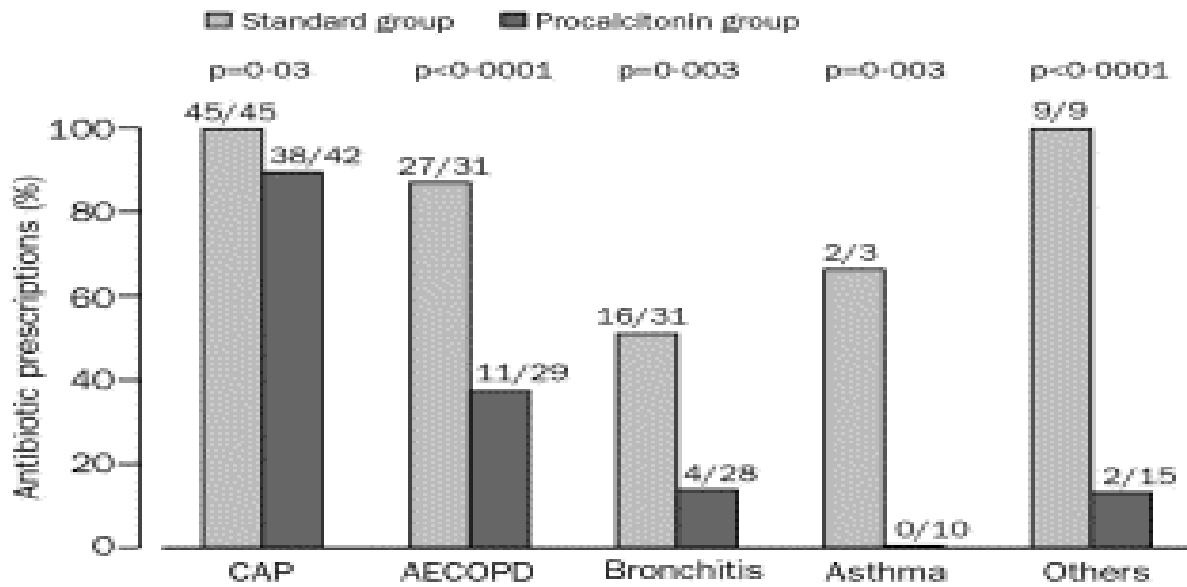
Attachment 5 Postoperatieve serum procalcitonine kinetieken (gemiddelde \pm SD) (Aouifi et al.)



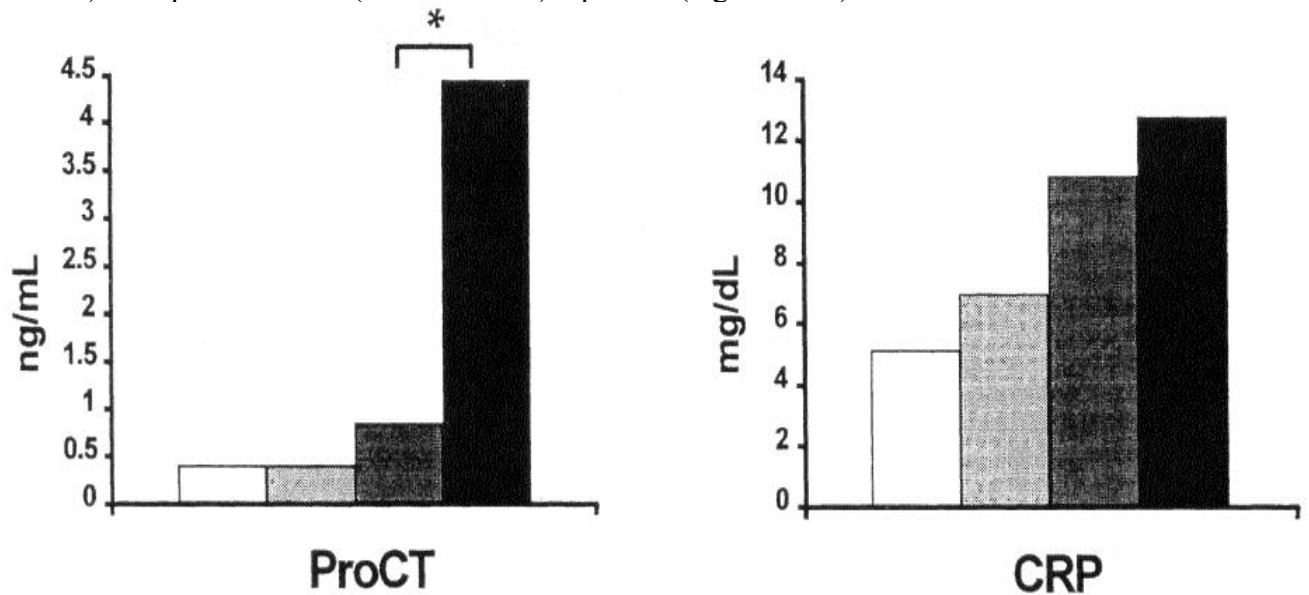
Attachment 6 Trial profiel



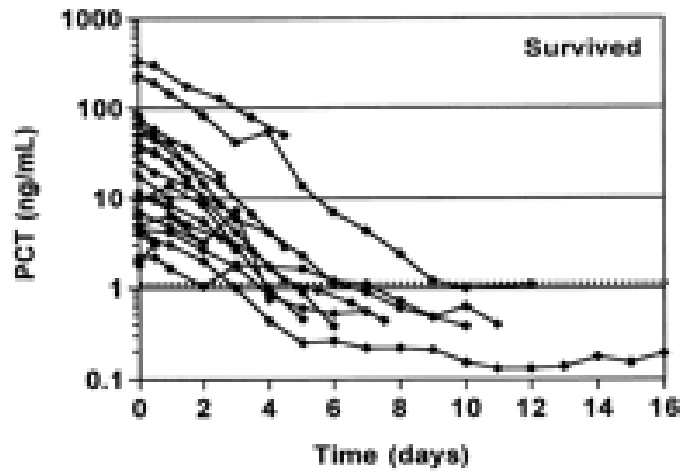
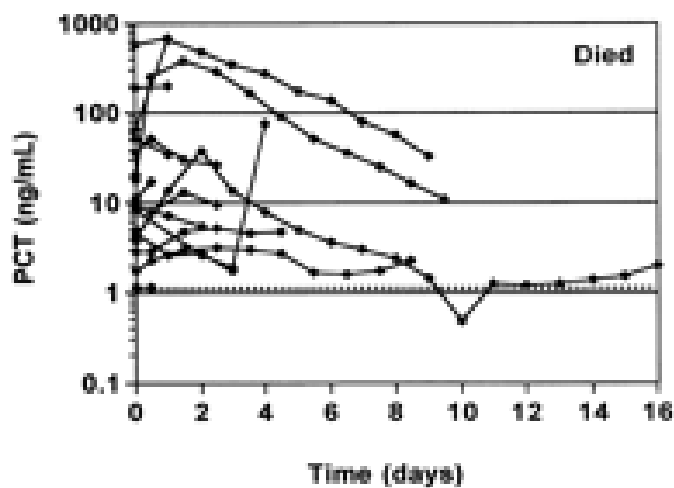
Attachment 7 Antibiotica voorschriften in verschillende subgroepen van lage luchtweginfecties vergelijkend standaardgroep en procalcitoninegroep



Attachment 8: Staafdiagram van mediane PCT en CRP gedurende de eerste 96 u in 4 subgroepen: niet-geïnficeerd (witte staven), SIRS (licht grijze staven), sepsis (donker grijze staven) en septische shock (zwarte staven). *p<0.05 (Ugarte et al)



Attachment 9: Dagelijkse variaties van PCT waarden gedurende ICU hospitalisatie. A: patiënten opgenomen met ernstige sepsis en septische shock die overleefden. B: Patiënten opgenomen met ernstige sepsis en septische shock die overleden. C: controlepatiënten opgenomen met SIRS en intiële verdenking van infectie. (Harbarth et al.)

A**B****C**