

Procalcitonine als biomarker voor infecties

Jeroen C. de Jonge, Dylan W. de Lange, Elisabeth A. bij de Vaate, Henk van Leeuwen en Joop E. Arends

 **GERELATEERD ARTIKEL** Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D957

Onjuist gebruik van antibiotica bij patiënten zonder bacteriële infectie draagt sterk bij aan de wereldwijde antibioticaresistentie.

In dit artikel vatten wij de gerandomiseerde trials samen waarin de waarde van de biomarker procalcitonine (PCT) werd onderzocht bij patiënten met aanwijzingen voor een bacteriële infectie op de SEH of IC.

Voor patiënten met een luchtweginfectie op de SEH laten RCT's zien dat het weerhouden of verkorten van een antibioticumbehandeling bij patiënten met een lage PCT-waarde niet leidt tot een andere klinische uitkomst. Vergelijkbare resultaten worden gezien op de IC, waar een daling van de PCT-waarde aangeeft dat antibiotica eerder gestaakt kunnen worden.

Het starten of stoppen van antibiotica op basis van de PCT-waarde bij patiënten op de SEH en IC is veilig lijkt kostenbesparend en reduceert het antibioticagebruik omdat het aantal antibioticavoorschriften en de antibiotische behandelduur afnemen.

Een 58-jarige vrouw komt op de SEH omdat zij al 3 weken moet hoesten en sputumproductie heeft. Sinds een aantal dagen heeft zij ook herhaaldelijk hoge koorts. Bij lichamelijk onderzoek wordt een matig zieke vrouw gezien met een lichaamstemperatuur van 38,6°C en ongestoorde vitale functies. Bij auscultatie van de longen worden geen afwijkingen gevonden. Laboratoriumonderzoek toont een CRP-waarde van 74 mg/l en een procalcitonine(PCT)-waarde van 0,10 µg/l. Er is geen infiltraat op de röntgenfoto van de thorax. Is hier sprake van een virale of bacteriële bovensteluchtweginfectie? Moet deze patiënte worden behandeld met antibiotica? En zo ja, hoelang? Kan een PCT-bepaling bijdragen aan deze besluitvorming?

Infectieziekten zijn een van de meest voorkomende aandoeningen op de SEH en een frequente reden voor een ziekenhuis- of IC-opname.¹ Een adequate en snelle antibiotische behandeling is belangrijk voor de prognose van deze patiënten. Maar het zo spoedig mogelijk starten met antibiotica staat op gespannen voet met het bestrijden van antibioticaresistentie, aangezien de onjuiste toepassing van antibiotica gepaard gaat met de toenemende antibioticaresistentie.² Omdat de klinische verschijnselen van infectie met een bacteriële verwekker en die met een niet-bacteriële ver-

UMC Utrecht, Utrecht.

Afd. Neurologie en Neurochirurgie: drs. J.C. de Jonge, aios.

Afd. Vitale Functies: dr. D.W. de Lange, internist-intensivist.

Afd. Interne Geneeskunde en Infectieziekten: dr. J.E. Arends, internist-infectioloog.

Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Woerden.

Drs. E.A. bij de Vaate, internist-infectioloog.

Rijnstate Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Arnhem.

Dr. H. van Leeuwen, internist-intensivist.

Contactpersoon: dr. J.E. Arends (j.e.arends@umcutrecht.nl).

TABEL 1 Overzicht van PCT-gestuurde RCT's naar luchtweginfecties op de SEH

studie (naam 1e auteur), jaar, locatie; referentie	aandoening	follow-upduur in dagen	patiëntengroep	patiënten; n	antibioticagebruik	
					voorschriften; %	behandelduur in dagen; gemiddelde
Branche, 2015, VS ¹³	LWI	90	controle	149		4,0
			PCT	151		3,0
						-25%
						p = ns
Verduri, 2015, Italië ^{12†}	COPD	180	controle	90		10,0
			PCT	93		6,4
						-36%
						p = ns
Long, 2011, China ⁹	CAP	28	controle	81	97,5	7
			PCT	81	84,4	5
					-13,4%	-28,6%
					p = 0,004	p < 0,001
Schuetz, 2009, Zwitserland ¹⁰	LWI	30	controle	688	87,7	8,7
			PCT	671	75,4	5,7
					-14,0%	-34,5%§
					p < 0,05	p < 0,05
Kristoffersen, 2009, Denemarken ^{14¶}	LWI		controle	107	79	6,8
			PCT	103	85	5,1
					+7,6%	-25%
					p = 0,25	p = 0,007
Stolz, 2007, Zwitserland ¹¹	COPD	180	controle	106	72	
			PCT	102	40	
					-44,4%	
					p < 0,001	
Christ-Crain, 2006, Zwitserland ⁸	CAP	42	controle	151	99	12
			PCT	151	85	5
					-14,1%	-58,3%
					p < 0,001	p < 0,001
Christ-Crain, 2004, Zwitserland ⁷	LWI	14	controle	119	83	12,8
			PCT	124	44	10,9
					-47,0%	-14,8%
					p < 0,001	p = 0,03

PCT = procalcitonine; RR = relatief risico; LWI = luchtweginfectie; CAP = community-acquired pneumonie; ns = niet significant.

* Non-compliance met protocol: toediening van antibiotica bij patiënten met lage PCT-waarden (< 0,25 µg/l) of weerhouden van antibiotica bij hoge PCT-waarden (> 0,25 µg/l).

† De studie van Verduri et al. had onvoldoende power: slechts 183 van de 400 beoogde patiënten werden geïncludeerd.

wekker veel overlap vertonen, is er behoefte aan een betrouwbare biomarker die aangeeft of moet worden begonnen met antibiotica. Als een patiënt eenmaal behandeld wordt met antibiotica, is de behandelduur in de huidige richtlijnen veelal niet evidencebased en is

deze vooral gebaseerd op de ernst, de locatie en de verwekker van de infectie.³ Een biomarker die aangeeft wanneer het veilig is om antibiotica te staken, kan onnodig lang antibioticagebruik voorkomen.

klinische uitkomst							
RR antibioticablootstelling (95%-BI)	non-compliance met protocol; %*	klinisch succes; %	opname; %	opnameduur in dagen	mortaliteit; %	heropname; %	recidief; %
	36			4,0 4,0 p = ns	0 0 p = ns		
		65,9 56,7	- -	5 5	3,4 2,2	11,1 17,1	27,8 31,8
0,55 (0,51-0,60) p = 0,003		88,9‡ 85,2 p = ns					
	9,2	81,1 84,6 p = ns		9,2 9,4 p = ns	4,8 5,1 p = ns		6,5 3,7
	41			5,9 6,7 p = 0,22	1 2 p = 0,54		
0,56 (0,43-0,73) p < 0,001		83,9‡ 82,4 p = 0,853		10 9 p = 0,960	8,5 4,9 p = 0,409	20,8 17,7 p = 0,51	40,1 43,1 p = 0,61
0,52 (0,48-0,55) p < 0,001	8	84‡ 82 p = 0,65	97 97 p = 1,0	13 12 p = 0,35	13 12 p = 0,73		
0,49 (0,44-0,55) p < 0,001	10,4		74 81 p = 0,16	11,2 10,7 p = 0,89	3,4 3,2 p = 0,85		

‡ Percentage patiënten met volledig herstel of vermindering van klachten (geen sterfte, recidief, persistentie, of klinische of radiologische aanwijzingen of aanwijzingen op basis van laboratoriumonderzoek voor infectie).

§ Deze getallen gelden voor de hele studiepopulatie; in de tekst worden percentages van patiënten met een CAP genoemd.

|| Geen sterfte, IC-opname, complicaties – zoals persistentie, 'acute respiratory distress syndrome', abces – of recidief waarvoor antibiotica of opname nodig was.

¶ De studie van Kristoffersen wordt niet in de tekst genoemd, omdat de patiëntenpopulatie heterogeen was (COPD, CAP, bronchitis).

PROCALCITONINE

CRP is de meest gebruikte parameter om een infectie te diagnosticeren in de klinische praktijk. Dit heeft echter wel een aantal nadelen. Zo vertoont CRP een vertraagde respons op een infectie (stijging na 6-12 h, piekconcentratie na 24-48 h). Ook heeft de CRP-bepaling een

beperkte specificiteit (fout-positieve uitslagen bij andere vormen van systemische inflammatie) en een beperkte sensitiviteit (fout-negatieve uitslagen bij bijvoorbeeld immuunsuppressiva-gebruik).⁴

UITLEG

RCT's naar PCT-gestuurde antibiotische therapie

In deze studies worden patiënten gerandomiseerd tussen een controlegroep, die antibiotica krijgt volgens de reguliere richtlijnen, en een PCT-groep, waarvoor het starten of stoppen van antibiotica wordt bepaald op basis van de PCT-concentratie (antibiotische behandeling wordt sterk aangeraden: PCT > 0,50 µg/l; aangeraden: > 0,25 µg/l; afgeraden: < 0,25 µg/l; of sterk afgeraden: < 0,10 µg/l). Artsen mogen dit advies echter negeren en bijvoorbeeld antibiotica voorschrijven aan een zieke patiënt met een lage PCT-concentratie. Bovendien is een klinische herbeoordeling met PCT-meting mogelijk binnen 6-24 h. Het doel van deze studies is te toetsen of het antibioticagebruik in de PCT-groep verminderd kan worden, zonder dat dit leidt tot een verslechtering van de klinische uitkomsten, zoals mortaliteit, opnameduur, recidiepercentage en klinisch succes van de behandeling, vergeleken met de controlegroep.

PCT is een alternatieve biomarker, die al meer dan 20 jaar op de markt is.⁵ Het is een voorloper van calcitonine en wordt geproduceerd door de C-cellen van de schildklier. Door bacteriële toxinen en inflammatoire cytokinen stijgt de PCT-concentratie binnen 2-4 h; binnen 8-24 h is er een piekconcentratie > 0,25 µg/l bij een bacteriële infectie en bij klaring van de infectie daalt de concentratie weer snel, met een halfwaardetijd van 22,5 h.^{4,6} De PCT-concentratie stijgt minder bij een virale infectie en wordt niet beïnvloed door het gebruik van immuunsuppressiva.⁵ Een aanzienlijk deel van de antibiotische behandelingen wordt geïnitieerd op de SEH, zowel voor de patiënt die naar huis gaat als voor de patiënt die wordt opgenomen. In dit artikel bespreken we de waarde van een PCT-bepaling bij aanvang van een antibiotische behandeling bij patiënten die op de SEH gezien worden vanwege een vermoeden van een bacteriële infectie en het stoppen van een antibiotische behandeling bij patiënten die zijn opgenomen met een bacteriële infectie.

ZOEKSTRATEGIE

We zochten in de onlinedatabases PubMed, Embase en de Cochrane Library naar relevante artikelen. We beschouwden PCT-gestuurde RCT's als het best beschikbare bewijs (zie uitleg), en includeerden studies waarin de waarde van PCT- versus niet-PCT-gestuurd (determinant) was onderzocht bij patiënten met aanwijzingen voor een infectieziekte (domein). Als uitkomstmaat namen we het wel of niet starten met antibiotica en de verkorting van de antibioticumduur. We excludeerden studies waarin de PCT-waarde was onderzocht in een specifieke subpopulatie, bijvoorbeeld kinderen of patiënten met kanker of auto-immuunziekten, en studies over de prognostische waarde van PCT. De zoekstrategie staat in het supplement op www.ntvg.nl/D282.

INFECTIES OP DE SEH**LUCHTWEGINFECTIES**

Een van de meest voorkomende redenen om antibiotica voor te schrijven zijn luchtweginfecties, ondanks dat de meeste van deze infecties worden veroorzaakt door een virus. De onderzoekers van de eerste PCT-gestuurde RCT, ProRESP-trial, includeerden 243 patiënten met aanwijzingen voor een lagere-luchtweginfectie op de SEH; in de PCT-groep werd het starten met antibiotica aangeraden bij een PCT-waarde > 0,25 µg/l. Zij zagen dat 83% van de patiënten in de controlegroep behandeld werd met antibiotica, vergeleken met 44% in de PCT-gestuurde groep (relatieve reductie: 47%; $p < 0,001$). De afname was het evidentst bij patiënten met een COPD-exacerbatie (relatieve reductie: 56%; $p < 0,001$) of acute bronchitis (relatieve reductie: 73%; $p = 0,003$), vergeleken met patiënten met een pneumonie (relatieve reductie: 10%; $p = 0,03$). Na een follow-upduur van 14 dagen waren de klinische uitkomsten en laboratoriumuitslagen gelijk in beide groepen.⁷ In tabel 1 staan de kenmerken en resultaten van deze en 7 andere PCT-gestuurde RCT's.

Daarop volgden 5 PCT-gestuurde studies met soortgelijke inclusiecriteria en vergelijkbare resultaten: niet-inferieure klinische uitkomsten na een follow-upduur van 28-180 dagen, met een relatieve reductie van de antibioticumbehandeling in de PCT-groep van 8,5-14,1% bij pneumonie,⁸⁻¹⁰ 30,3-44,4% bij een COPD-exacerbatie,¹⁰⁻¹² en 53,6% bij acute bronchitis (zie tabel 1).¹⁰ 1 studie had voldoende 'power' om een verschil in het aantal antibioticagerelateerde bijwerkingen aan te tonen en de onderzoekers observeerden significant minder bijwerkingen in de PCT-groep (19,8 vs. 28,1%; verschil: 8,2%; 95%-BI: 3,7-12,7).¹⁰

In 1 Amerikaanse PCT-gestuurde RCT werd geen vermindering van de duur van het antibioticagebruik gevonden bij patiënten met een luchtweginfectie (3,0 dagen in PCT-groep vs. 4,0 dagen in controlegroep; $p = 0,71$).¹³ Maar het antibioticagebruik in de controlegroep verschilde wel significant van dat direct voorafgaand aan de studieperiode (6,0 dagen voor historische controles vs. 4,0 dagen in de studieperiode; $p < 0,001$); dit impliceert dat er sprake was van een studie-effectbias (Hawthorne-effect). Een lage PCT-waarde kan dus die patiënten met luchtweginfecties identificeren die geen antibiotica nodig hebben, met name patiënten met een COPD-exacerbatie of acute bronchitis.

Volgens de Nederlandse richtlijn hoeven patiënten met acute bronchitis niet met antibiotica behandeld te worden.¹⁵ Studies laten echter zien dat dit wel gebeurt bij 68-74% van deze patiënten.^{16,17} Daarom zijn PCT-bepalingen ook voor deze patiëntengroep van toegevoegde waarde en kunnen hiermee patiënten worden geïdentifi-

ceerd die geen bacteriële infectie, een bacteriële infectie die vanzelf geneest of een niet-infectieus ziektebeeld hebben.

Aangezien de meeste patiënten met een pneumonie in deze studies hoge PCT-concentraties hadden, was de daling van het aantal antibioticavoorschriften bij hen minder uitgesproken. Reductie van het antibioticagebruik kan echter alsnog gerealiseerd worden door de behandelduur te verkorten. In 2 studies werden de PCT-metingen herhaald gedurende de klinische opname in het ziekenhuis.^{8,10} Er werd geadviseerd de antibiotica te staken als de PCT-waarde daalde tot $\leq 0,25 \mu\text{g/l}$ of met 80-90% ten opzichte van de uitgangswaarde. De behandelduur voor patiënten met een pneumonie daalde van 10,7 naar 7,2 dagen (-32,4%) in de controlegroep en van 12 naar 5 dagen (-58,3%) in de PCT-groep ($p < 0,001$), zonder verandering in de klinische uitkomst (zie tabel 1).^{8,10} Blijkbaar is de daling van de PCT-waarde gerelateerd aan een adequate behandeling van bacteriële verwekkers.

In de Nederlandse richtlijn is de geadviseerde behandelduur voor patiënten met een – al dan niet community-acquired – pneumonie 5-7 dagen.¹⁸ Een recente Nederlandse retrospectieve studie bij meer dan 7000 patiënten laat echter zien dat de mediane behandelduur bij patiënten met een pneumonie 11 dagen bedraagt.¹⁹ Bovenstaande resultaten laten zien dat met PCT-bepalingen de discrepantie tussen de richtlijnen en de praktijk vermindert kan worden.

De resultaten die hierboven werden genoemd, werden bevestigd door 2 meta-analyses.^{20,21} Daarnaast werd in 2 prospectieve studies het antibioticagebruik in Zwitserse ziekenhuizen onderzocht wanneer PCT-gebaseerde protocollen worden gebruikt buiten studieverband.^{22,23} Het bleek dat ook in de reguliere klinische praktijk een significante reductie (18-24%) van de antibiotische behandelduur vergeleken met de controlegroepen kan worden behaald.^{22,23}

OVERIGE INFECTIES

Urineweginfecties zijn ook een veelvoorkomende reden voor ziekenhuisopname en antibioticagebruik.¹ Dit vormde de aanleiding tot de eerste in Zwitserland uitgevoerde PCT-gestuurde RCT bij 125 patiënten met een urineweginfectie.²⁴ In de controlegroep kregen patiënten met een simpele urineweginfectie fosfomycine gedurende 1 dag, patiënten met een urineweginfectie en koorts of flankpijn kregen ciprofloxacine gedurende 7 dagen en patiënten met een 'complicerende factor', zoals een hoge leeftijd of diabetes mellitus, werden behandeld met ciprofloxacine gedurende 7-10 dagen. In de PCT-groep was de antibioticumduur gebaseerd op de PCT-waarde bij presentatie en werden de antibiotica gestaakt bij een daling van de PCT-waarde. Dit beleid

resulteerde in de PCT-groep in een totale behandelduur van 7,0 dagen, vergeleken met 10,0 dagen in de controlegroep (relatieve reductie: 30%; $p = 0,011$).²⁴ Deze reductie was het meest uitgesproken bij patiënten met een urineweginfectie en koorts (7,5 vs. 11,0 dagen; $p = 0,002$). Na een follow-upduur van 90 dagen waren de klinische uitkomsten hetzelfde voor de PCT- en controlegroep, wat betreft recidiepercentage (25 vs. 22%), persisterende infectie (6 vs. 6%), heropname (25 vs. 27%) en sterfte (2 vs. 6%). Ondanks dat deze resultaten bevestigd moeten worden in studies met grotere patiëntenaantallen lijkt gebruik van de PCT-waarde de behandelduur van urineweginfecties te kunnen verkorten.

Er is 1 PCT-gestuurde RCT uitgevoerd bij een ongedifferentieerde patiëntenpopulatie met koorts op de SEH van een Nederlands ziekenhuis.²⁵ Hierin werden 107 patiënten geïncludeerd (46% luchtweginfectie, 18% urineweginfectie, 9% huidinfectie en 2% meningitis). In de PCT-groep werd een trend gezien richting minder antibioticavoorschriften dan in de controlegroep (80 vs. 92%, $p = 0,08$), terwijl de gemiddelde opnameduur 8 dagen betrof voor beide groepen. Uit de gegevens bij aanvang van de studie bleek echter dat de PCT-groep zieker was,²⁵ wat mogelijk heeft geleid tot onderschatting van het effect van de PCT-waarde.

De invloed van de PCT-waarde op het antibioticagebruik bij een ongedifferentieerde populatie met koorts op de SEH, zonder aanwijzingen voor een specifieke weefselinfectie, zal verder worden geëvalueerd in de recent begonnen HiTEMP-studie, een PCT-gestuurde trial, die recent werd aangekondigd in het *NTvG*.²⁶

INFECTIES OP DE IC

Bacteriële infecties en sepsis zijn verantwoordelijk voor meer dan 50% van de IC-opnames.²⁷ Het stoppen van antibiotica bij ernstig zieke patiënten met sepsis kan een uitdaging zijn en juist bij deze populatie kan het gebruik van een betrouwbare biomarker deze beslissing ondersteunen.

De rol van de PCT-waarde wordt ondersteund door de bevindingen van 5 kleinere gerandomiseerde studies waarin werd onderzocht of antibiotica eerder gestopt kunnen worden aan de hand van het beloop van de PCT-waarde bij patiënten op de IC met een bacteriële infectie of met aanwijzingen daarvoor.²⁸⁻³² Er werd geadviseerd antibiotica te staken als de PCT-waarde daalde met 80 of 90% ten opzichte van de hoogste PCT-waarde of als de PCT-waarde onder een bepaalde afkapwaarde daalde (variërend van 0,10-1,0 $\mu\text{g/l}$). De duur van de antibioticumbehandeling daalde met 25-40% in 4 studies, zonder verschil in klinische uitkomsten (tabel 2).^{28-30,32} In 1 studie werd geen verschil gevonden in de behandelduur (9

TABEL 2 Overzicht van PCT-gestuurde RCT's naar infecties op de IC

studie (naam 1e auteur), jaar, locatie; referentie	infecties met SIRS- criteria?	follow- upduur in dagen	patiënten- groep	patiënten; n	antibioticagebruik		klinische uitkomst			
					behandel- duur in dagen; gemiddelde	non- compliance met proto- col; %*	opname- duur in dagen	IC-opname- duur in dagen	mortaliteit bij einde follow-up; %	recidief; %
De Jong, 2016, Nederland ³⁴	nee	365	controle	785	7	3	22,0	8,5	41	2,9
			PCT	761	5		22,0	9,0	35	5,0
					$p < 0,001$		$p = 0,77$	$p = 0,56$	$p = 0,016$ ‡	$p = 0,049$
Shebabi, 2014, Australië ³¹	ja	90	controle	198	11	< 3	17	6,0	16	
			PCT	196	9		15	6,0	18	
					$p = 0,58$		$p = 0,19$	$p = 0,87$	$p = 0,60$	
Bouadma, 2010, Frankrijk ³³	nee	60	controle	314	13,3	53	26,4	14,4	26,1	5,1
			PCT	307	10,3		26,1	15,9	30	6,5
					$p < 0,001$		$p = 0,87$	$p = 0,23$	§	$p = 0,45$
Deliberato, 2013, Brazilië ^{28†}	ja		controle	39	13		14	3,5	0	3,2
			PCT	42	9		10,5	4,0		5,0
					$p = 0,008$		$p = 0,34$	$p = 0,60$	$p = 0,42$	$p = 0,99$
Hochreiter, 2009, Duitsland ²⁹	ja		controle	53	7,9			17,7		
			PCT	57	5,9			15,5		
					$p < 0,001$		$p = 0,046$			
Stolz, 2009, Zwitserland ³²	nee	28	controle	50	15	16	26		24	
			PCT	51	10		26		16	
					$p = 0,038$		$p = 0,15$		$p = 0,33$	
Nobre, 2008, Zwitserland ^{30†}	nee	28	controle	40	10	19	21	5	16,2	2,7
			PCT	39	6,0		14	3	16,1	3,2
					$p = 0,003$		$p = 0,16$	$p = 0,03$	$p = 0,74$	$p = 0,74$

PCT = procalcitonine; SIRS = systemisch inflammatoir responsyndroom.

* Non-compliance met protocol: toediening van antibiotica bij patiënten met lage PCT-waarden of weerhouden van antibiotica bij hoge PCT-waarden.

† 'Per-protocol'-analyse vanwege vroege exclusies. 'Intention-to-treat'-analyse toonde geen significante verschillen tussen beide groepen.

‡ Mortaliteit na 28 dagen in SAPS-trial: 19,6% in PCT-groep versus 25% in controlegroep.

§ Mortaliteit na 28 dagen in PRORATA-trial: 21,2% in PCT-groep versus 20,4% in controlegroep.

dagen in de PCT-groep vs. 11 dagen in de controlegroep; $p = 0,58$),³¹ maar in deze studie werd een strengere afkapwaarde (0,10 µg/l) gehanteerd dan in de andere studies (0,25-1,0 µg/l), waardoor de antibiotica lastiger gestopt konden worden in de PCT-groep. Een groot nadeel van deze studies was dat ze onvoldoende power hadden om een verschil in secundaire veiligheidsuitkomsten aan te tonen, wat in deze klinische setting juist van belang is.

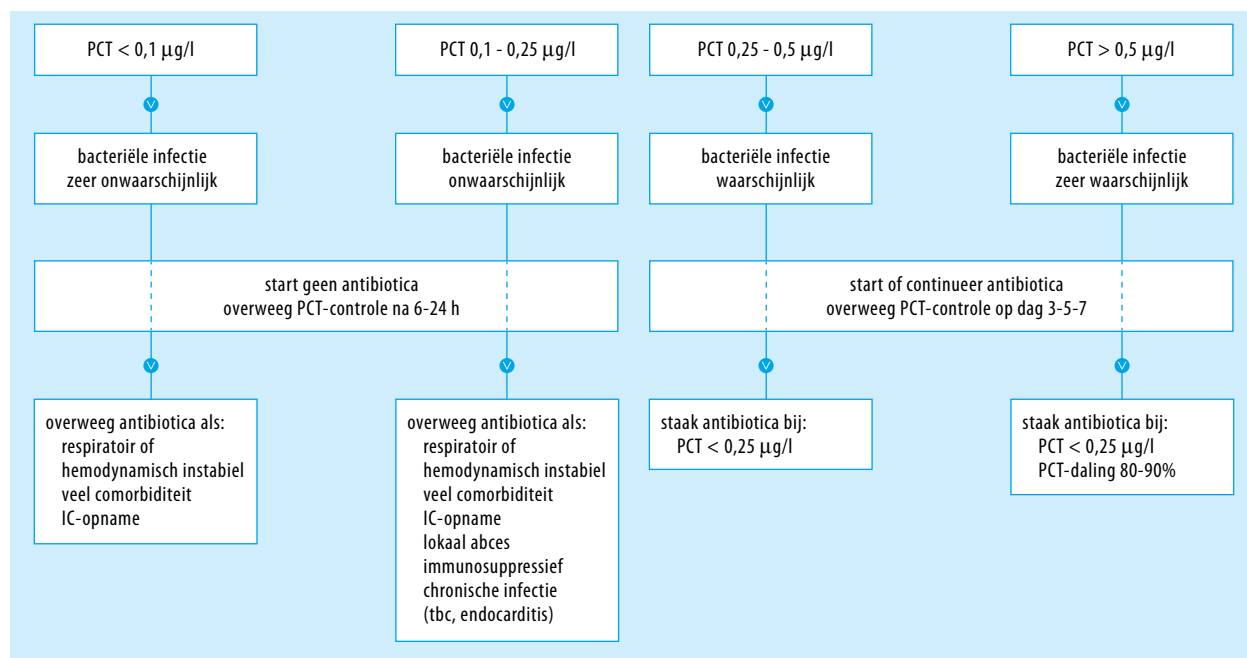
Dit kon echter wel in de PRORATA-trial uit 2010 ($n = 630$) en de Nederlandse SAPS-trial uit 2016 ($n = 1546$).^{33,34}

In beide trials werden patiënten geïncludeerd met bacteriële infecties op de IC en werden de antibiotica gestopt als de PCT-waarde daalde tot $< 0,50$ µg/l of met 80-90% ten opzichte van de piekwaarde. De behandelduur daalde

met 23% in de PRORATA-studie (van 13,3 naar 10,3 dagen; $p < 0,001$) en met 29% in de SAPS-studie (van 7 naar 5 dagen; $p < 0,001$). De veiligheidsuitkomsten waren gelijk tussen beide groepen (zie tabel 2). In de SAPS-trial werd bovendien juist een significant lagere mortaliteit in de PCT-groep gezien na 28 dagen (20 vs. 25%; $p = 0,01$) en na 1 jaar (36 vs. 43%; $p = 0,02$).³⁴ De lagere mortaliteit werd mogelijk veroorzaakt doordat artsen sneller andere diagnoses overwogen bij een lagere PCT-waarde.

PCT-BEPALING IN DE PRAKTIJK

Het betrekken van PCT-metingen in de klinische besluitvorming kan extra informatie opleveren over of een



FIGUUR Algoritme van een procalcitonine (PCT)-gebaseerd antibioticaprotocol voor luchtweginfecties.³⁵

antibioticumbehandeling moet worden gestart, maar met name wanneer deze kan worden gestopt (figuur).

Bij patiënten met een luchtweginfectie op de SEH werd het aantal antibioticumbehandelingen gereduceerd met 9-14% voor patiënten met een pneumonie, met 30-56% voor diegenen met COPD en met 53-73% voor diegenen met acute bronchitis, zonder dat de prognose van deze patiënten veranderde. Met herhaalde PCT-metingen kan de behandelduur van patiënten met een pneumonie met 32-58% (ongeveer 3 dagen) verkort worden.

Vergelijkbare verschillen werden gezien op de IC. Aan de hand van de PCT-waarde werd de behandelduur met antibiotica bij patiënten met een bacteriële infectie op de IC verkort met 23-40%.

De waarde van een PCT-bepaling in de eerstelijns populatie is niet voldoende aangetoond.^{36,37} Daarnaast is het belangrijk om te benadrukken dat op basis van deze resultaten geen aanbeveling gedaan kan worden voor immuungecompromitteerde patiënten, omdat zij veelal werden geëxcludeerd uit bovenstaande RCT's.

Desalniettemin lijkt PCT op basis van bovenstaande resultaten een betrouwbare nieuwe biomarker voor het maken van onderscheid tussen infectieuze en niet-infectieuze aandoeningen. Dit wordt ook ondersteund door het feit dat de PCT-bepaling al is opgenomen in een recente Europese richtlijn voor luchtweginfecties.³⁸

De gevoeligste technologische assay voor de PCT-bepa-

ling is de KRYPTOR PCT (Brahms AG, onderdeel van ThermoFisher Scientific, Hennigsdorf, Duitsland), met een gevoeligheid van 0,05 ng/ml.³⁹ Zowel plasma als serum kan worden gebruikt en de bepaling duurt 30-60 min. De kosten zijn 15-45 euro per bepaling.^{40,41} In een recente studie, die werd gesponsord door ThermoFisher Scientific, werd op basis van een rekenmodel gesuggereerd dat het gebruik van de PCT-bepaling op een Nederlandse IC zou leiden tot een besparing van 3503 euro per patiënt; dat was 9,2% van de totale kosten.³⁹

Bovenstaande studies moeten worden geïnterpreteerd in het licht van enkele beperkingen. Ten eerste komen er in enkele studies 'fout-positieve' PCT-waarden voor, zoals na een ernstig trauma, bij cardiogene shock of na een grote operatie.³⁴

Ten tweede werd een groot deel van de RCT's gesponsord of uitgevoerd door een of meer auteurs die in het verleden een vergoeding hebben gehad van de producent van de PCT-bepaling.^{7,8,11,29,30,32-34}

Ten derde werden de meeste studies verricht in Zwitserland, wat de generaliseerbaarheid van de bevindingen kan beperken naar landen met andere gewoonten omtrent antibioticagebruik en met een andere prevalentie van antibioticaresistentie.

In een prospectieve studie waarin het antibioticagebruik volgens PCT-gebaseerde protocollen in de reguliere praktijk werd onderzocht, werden ook centra uit Frank-

LEERPUNTEN

- Er is behoefte aan een biomarker die bijdraagt aan de beslissing of antibiotica gestart dienen te worden en wanneer ze gestopt kunnen worden.
- Procalcitonine (PCT) is een relatief nieuwe biomarker, waarvan de concentratie snel stijgt (binnen 2-4 h) na het ontstaan van een bacteriële infectie.
- Bij patiënten met een luchtweginfectie leidt het verkorten of weerhouden van een antibioticumbehandeling bij diegenen met een lage PCT-waarde niet tot een slechtere klinische uitkomst.
- Een daling van de PCT-waarde bij patiënten met een luchtweginfectie op de SEH of een bacteriële infectie op de IC geeft aan dat de antibioticumbehandeling eerder gestaakt kan worden.
- De waarde van een PCT-bepaling bij patiënten met ziektebeelden als koorts zonder focus of een urineweginfectie moet nog verder onderzocht worden.

rijk en de Verenigde Staten geïncludeerd.²² Daaruit bleek dat als artsen zich minder goed aan het PCT-protocol houden, de antibioticareductie ook minder uitgesproken is.²²

Daarnaast werd de rol van PCT-bepaling op de Neder-

landse IC's duidelijk door de eerder genoemde PCT-gestuurde SAPS-trial.³⁴ Hierdoor is er ook voor de Nederlandse situatie bewijs dat het gebruik van de PCT-bepaling kan leiden tot een aanzienlijke daling van het antibioticagebruik.

CONCLUSIE

Het starten of stoppen van antibiotica op basis van de procalcitoninewaarde bij patiënten met een luchtweg- of urineweginfectie op de IC of de SEH is veilig, lijkt kostenbesparend en reduceert het antibioticagebruik door een vermindering van het aantal antibioticavoorschriften en van de antibiotische behandelduur. Voor andere ziektebeelden, zoals koorts zonder focus of urineweginfecties, zijn meer gegevens nodig om de waarde van de PCT-bepaling te kunnen inschatten.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 28 juli 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D282

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D282**

LITERATUUR

- 1 Thijssen WA, van Mierlo E, Willekens M, et al. Complaints and diagnoses of emergency department patients in the Netherlands: A comparative study of integrated primary and emergency care. *PLOS ONE*. 2015;10:e0129739.
- 2 Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369:482-90.
- 3 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-72.
- 4 Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1605-8.
- 5 Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-8.
- 6 Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24:888-9.
- 7 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600-7.
- 8 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84-93.
- 9 Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011;16:819-24.
- 10 Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-66.
- 11 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131:9-19.
- 12 Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al; FARM58j2XH Study Group. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLOS ONE*. 2015;10:e0118241.
- 13 Branche AR, Walsh EE, Vargas R, et al. Serum Procalcitonin measurement and viral testing to guide antibiotic use for respiratory infections in hospitalized adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2015;212:1692-700.
- 14 Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, 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;15:481-7.

- 15 Richtlijn Antibiotische behandeling acute bronchitis. Rotterdam: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid; 2015.
- 16 Kroening-Roche JC, Soroudi A, Castillo EM, Vilke GM. Antibiotic and bronchodilator prescribing for acute bronchitis in the emergency department. *J Emerg Med.* 2012;43:221-7.
- 17 Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talan DA; EMERGENCY ID NET Study Group. Antibiotic use for emergency department patients with upper respiratory infections: prescribing practices, patient expectations, and patient satisfaction. *Ann Emerg Med.* 2007;50:213-20.
- 18 Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al; Dutch Working Party on Antibiotic Policy; Dutch Association of Chest Physicians. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med.* 2012;70:90-101.
- 19 Van de Garde EM, Natsch S, Prins JM, van der Linden PD. Antibiotic prescribing on admission to patients with pneumonia and prior outpatient antibiotic treatment: a cohort study on clinical outcome. *BMJ Open.* 2015;5:e006892.
- 20 Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55:651-62.
- 21 Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013;8:530-40.
- 22 Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al; ProREAL Study Team. 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;172:715-22.
- 23 Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, et al. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:269-77.
- 24 Drozdov D, Schwarz S, Kutz A, et al. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2015;13:104.
- 25 Limper M, van der Does Y, Brandjes DP, De Kruif MD, Rood PP, van Gorp EC. Procalcitonin guided antibiotic therapy in patients presenting with fever in the emergency department. *J Infect.* 2014;69:410-2.
- 26 Van der Does Y. Procalcitoninebepaling bij koorts op de SEH. De HiTEMP-trial en de strijd tegen antibioticaresistentie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A8901.
- 27 Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-9.
- 28 Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, 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.* 2013;76:266-71.
- 29 Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 2009;13:R83.
- 30 Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498-505.
- 31 Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al; ProGUARD Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1102-10.
- 32 Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J.* 2009;34:1364-75.
- 33 Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.
- 34 De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, 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;16:819-27.
- 35 Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107.
- 36 Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168:2000-7.
- 37 Van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al; GRACE consortium. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ.* 2013;346:f2450.
- 38 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl 6):E1-59.
- 39 Nylen E, Muller B, Becker KL, Snider R. The future diagnostic role of procalcitonin levels: the need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis.* 2003;36:823-4.
- 40 Kip MM, Kusters R, IJzerman MJ, Steuten LM. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ.* 2015;18:944-53.
- 41 Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:583-92.