

PART III
CONCLUSIONS

CHAPTER 10

**NEDERLANDSE
SAMENVATTING**

Yuri van der Does MD

SAMENVATTING

Deel I Procalcitonine-geleide therapie

Hoofdstuk 2: In deze systematische review beschrijven we de prospectieve studies over PCT-geleide antibiotische therapie. In de zes onderzoeken in volwassen patiënten met luchtwegklachten, werd het percentage patiënten dat antibiotica kreeg kleiner door PCT-geleide therapie. In drie onderzoeken bij pediatrie patiënten was er geen afname van antibiotica, als gevolg van het niet volgen van het PCT-advisie door de artsen. PCT-geleide therapie leidde niet tot meer morbiditeit of mortaliteit. Hoofdstuk 3: In deze pilotstudie hebben wij 106 patiënten met koorts op de SEH gerandomiseerd tussen PCT-geleide antibiotische therapie en standaardzorg. Er was geen significante afname van antibiotica in de PCT-geleide groep, hoewel er wel een trend werd opgemerkt (92% versus 80% van de patiënten kreeg antibiotica). De PCT-groep had statistisch significant minder IC-opnames en mortaliteit. We concludeerden dat de steekproefomvang onvoldoende was en veronderstelden dat effecten konden worden aangetoond in een onderzoek met voldoende power. Hoofdstuk 4: Dit hoofdstuk is het protocol van de HiTEMP-studie: Higher diagnostic accuracy and cost-effectiveness using procalcitonin in the treatment of emergency medicine patients with fever. Hoofdstuk 5: In de HiTEMP-studie werden 551 patiënten geïncludeerd. We vonden geen significante vermindering van antibiotica in de PCT-geleide groep (73% versus 77%, $p = 0.28$). PCT-geleide therapie was niet-inferieur in termen van veiligheid. De nauwkeurigheid van $PCT \geq 0,5 \mu\text{g/l}$ voor bewezen bacteriële infecties was laag, met een sensitiviteit van 0,52 (95% BI 0,45-0,60) en een specificiteit van 0,74 (95% CI 0,68-0,78). Echter, de nauwkeurigheid voor bewezen bacteriële infecties was hoger voor PCT dan voor CRP. De behandelingskosten waren gelijk voor beide groepen, € 5386 voor patiënten in de controlegroep en € 4853 voor patiënten in de PCT-begeleide groep, met een gemiddeld verschil van - € 533 (95% BI -€ 1570 tot € 505). Onze hypothese was dat een lage nauwkeurigheid van PCT voor bacteriële infecties het gebrek aan effect van PCT-geleide therapie verklaarde.

Deel II Additionele biomarker strategieën

Hoofdstuk 6: In deze pilotstudie onder 54 patiënten met bewezen infecties toonden wij aan dat de bloedconcentraties van biomarkers TRAIL en IP-10 significant hoger waren bij patiënten met een virale ziekte, in vergelijking met patiënten met niet-virale aandoeningen (TRAIL: $p < 0,001$) (IP-10: $p = 0.05$). Een gecombineerd model van PCT, TRAIL en IP-10 resulteerde in een area-under-curve (AUC) van 0,84 (95% CI 0,72 - 0,97) voor het identificeren van bewezen virale ziekte. Hoofdstuk 7: In deze studie onder 315 patiënten uit het HiTEMP-cohort gebruikten we een gecombineerd biomarkermodel van CRP, PCT, TRAIL en IP-10 voor de predictie van vermoedelijke en bewezen bacteriële infecties. Dit model resulteerde in een AUC van

0,77 (95% CI 0,70 - 0,83). Hoofdstuk 8: In een onderzoek naar ernst van ziekte bij 353 patiënten van het HiTEMP-cohort, ontdekten wij dat de biomarkers proADM, proET-1 en suPAR ICU-opnames voorspelden met dezelfde nauwkeurigheid als de klinische score SIRS en qSOFA. Daarnaast voorspelden deze biomarkers mortaliteit met een hogere nauwkeurigheid dan de klinische scores. CRP en PCT hadden beperkte voorspellende waarde voor ICU-opname. CRP en PCT voorspelden mortaliteit minder nauwkeurig dan proADM, proET-1 en suPAR, maar alle biomarkers voorspelden mortaliteit nauwkeuriger dan SIRS en qSOFA.

Deel III Conclusies

Hoofdstuk 9: In dit laatste deel vatten we de bevindingen van de studies in dit proefschrift samen. PCT-geleide therapie verminderde antibiotica niet bij een algemene patiëntenpopulatie met koorts op de SEH. Combinaties van biomarkers (CRP, PCT, TRAIL en IP-10) waren nauwkeuriger in het maken van een onderscheid tussen bacteriële en niet-bacteriële ziekte dan individuele markers. Biomarkers (CRP, PCT, proADM, proET-1 en suPAR) konden patiënten identificeren die het risico liepen op een ernstige ziekte en sterfte.

Verder worden in dit laatste deel twee nieuwe toekomstige onderzoeksprojecten beschreven. Het eerste project zal verder gaan op de vraag hoe bacteriële en niet-bacteriële ziekten van elkaar onderscheiden kunnen worden, met behulp van het gecombineerde biomarkermodel van CRP, PCT, TRAIL en IP-10. Deze studie zal op de spoedeisende hulp worden uitgevoerd. Het tweede project heeft als doel om de kennis over ernst van ziekte bij patiënten met infecties in de acute zorg verder verdiepen. Aan het einde van het hoofdstuk worden toekomstige diagnostische modaliteiten van systeembioïologie en toekomstige behandelingen, waaronder bacteriofaagtherapie, beschreven.