

Uit de laboratoriumpraktijk

BRAHMS PCT[®]-Q semi-kwantitatieve test voor procalcitoninebepaling bij kinderen met meningokokkenziekte

D.C.M. van der KAAJ¹, E.D. de KLEIJN¹, R. de GROOT¹, J.A. HAZELZET¹ en Y.B. de RIJKE²

Doel: Evaluatie van de bruikbaarheid van de BRAHMS PCT[®]-Q test in vergelijking met de kwantitatieve PCT-test bij kinderen met septische shock t.g.v. meningokokkenziekte.

Methoden: Retrospectief onderzoek. Van twintig patiënten werden 24 monsters gebruikt voor het uitvoeren van de semi-kwantitatieve test. De ernst van meningokokkenziekte werd bepaald door bepaling van lactaat, fibrinogeen, leukocyten, trombocyten, CRP, PRISM-score en tijd tussen ontstaan van petechiën en tijdstip van eerste bloedafname.

Resultaten: In de beschreven vergelijking is bij 3 patiënten een discrepantie in uitslag waargenomen. In de kwantitatieve test werd respectievelijk 4,1 µg/l, 3,6 µg/l en 1,6 µg/l gemeten, terwijl met de PCT[®]-Q test respectievelijk 0,5-2 µg/l, 0,5-2 µg/l en <0,5 µg/l werd gemeten. Het betrof 2 klinisch herstelde patiënten en 1 klinisch zieke patiënt.

Conclusie: Hoewel de PCT[®]-Q test geschikt is als diagnostische parameter bij patiënten die verdacht worden van meningokokkenziekte, is de test niet geschikt als parameter voor de follow-up.

Trefwoorden: Meningokokkenziekte; procalcitonine; PCT[®]-Q

Ondanks verbeterde therapeutische interventies bij sepsis en/of septische shock veroorzaakt door meningokokken, is de mortaliteit onder kinderen met een meningokokkenziekte hoog. Dit kan deels verklaard worden door een progressief klinisch beloop, wat een snelle diagnose en behandeling vraagt. Omdat kinderen zich in de vroege fase vaak met niet-specifieke symptomen presenteren, is het belangrijk dat de klinische diagnose ondersteund wordt door biochemische en microbiologische laboratoriumresultaten. Traditionele laboratoriumparameters voor ontsteking en infectie missen vaak een goede, voorspellende waarde van ziekte of progressie tot ernstige

sepsis of septische shock (1-5). Sinds 1983 wordt onderzoek gedaan naar de prognostische waarde van procalcitonine als maat voor de ernst van sepsis. In de literatuur wordt PCT zowel genoemd als een diagnostische parameter als een parameter voor de follow-up van een ontstekingsactiviteit.

Procalcitonine (PCT) bestaat uit 116 aminozuren met een molecuulgewicht van ongeveer 13 kDa. PCT is een precursor van calcitonine en kan enzymatisch gesplitst worden in vrij aminoprocalcitonine en het calcitonine:calcitonine-carboxypeptide-I (CT:CCP-I). Het CT:CCP-I kan verder gemetaboliseerd worden in vrij CCP-I en het immature calcitonine van 33 aminozuren (calcitonine bestaat uit 32 aminozuren) (6, 7). Tijdens sepsis worden deze 3 eiwitten uitgescheiden door macrofagen, monocyten en leukocyten. Uit onderzoek is gebleken dat PCT de inflammatoire reactie op een sepsis zou kunnen mediëren en daarmee een rol speelt in de ontwikkeling van en progressie tot multipel orgaanfalen (8, 9). Experimenten met hamsters hebben de functionele rol van procalcitonine bij de immuunreactie aangetoond (9). Procalcitonine is bijna onmeetbaar onder fysiologische condities, maar stijgt tot hoge waarden in reactie op systemische bacteriële infectie, sepsis, septische shock en multipel orgaanfalen (tabel 1). PCT-productie wordt niet geïnduceerd door virale infecties, auto-immuunziekten, neoplasmata en niet-systemische bacteriële infecties.

Tabel 1. Referentiewaarden van procalcitonine (PCT) concentraties in serum (7, 12-16)

Patiënten	PCT (µg/l)
Gezonde personen	< 0,5
Chronische, inflammatoire processen en auto-immuunziekten	< 0,5
Virale infecties	< 0,5
Minimale tot gemiddelde bacteriële, locale infecties	< 0,5
SIRS ('severe inflammatory response syndrome'), polytrauma, brandwonden	0,5-2
Ernstige bacteriële infecties, sepsis, multi-orgaanfalen	> 2 (frequent 10-100)

Erasmus MC - Sophia, Afdeling Kindergeneeskunde¹, Klinische Chemie², Rotterdam

Correspondentie: Yolanda B. de Rijke, Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC - Sophia, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam. E-mail: y.derijke@erasmusmc.nl

Daarentegen is er sprake van een niet-specifieke inductie van PCT bij traumata, operatie en transplantatie. Ook bij neonaten is er sprake van een niet-specifieke inductie van PCT. De procalcitonineconcentratie stijgt binnen 2-6 uur als reactie op endotoxinen en wordt voorafgegaan door de productie van cytokines (9). De halfwaardetijd van PCT is 25-30 uur (6). Naast een kwantitatieve PCT-test bestaat er sinds enkele jaren een immunochromatografische test voor een semi-kwantitatieve detectie van procalcitonine in serum, waarmee reeds na 30 minuten een resultaat verkregen kan worden. Dit heeft logistieke voordelen wanneer een PCT-bepaling in een cito-pakket opgenomen wordt. Fernandez Lopez et al. hebben bij kinderen tussen 1 en 36 maanden oud, die werden gezien op de eerste hulp in verband met koorts, aangetoond dat de semi-kwantitatieve PCT[®]-Q test een goede correlatie heeft met de kwantitatieve uitslag (10). In de literatuur worden verschillende concentraties (0,56 tot 2 µg/l) voorgesteld als afkappunt om met een hoge sensitiviteit bacteriële infecties te detecteren, waarbij een uitslag > 2 µg/l past bij een ernstige ziekte (6, 10, 11). In geval van traumata, operatie of transplantatie wordt 10 µg/l als afkappunt aangehouden. Dit geldt ook voor neonaten.

In dit artikel worden 20 kinderen met meningokokkensepsis gepresenteerd die tevens een septische shock hebben. Retrospectief is op het moment van opname op de pediatrie intensive care van Erasmus MC-Sophia de kwantitatieve PCT-test ingezet. Om meer inzicht te krijgen in het gebruik van de PCT[®]-Q-test in het lage concentratiegebied (0,5-2 µg/l) en om te beoordelen of de semi-kwantitatieve test bruikbaar is in de follow-up van deze patiënten, zijn in de hier beschreven pilotstudie ook PCT-concentraties (met zowel de kwantitatieve als de semi-kwantitatieve test) bepaald in plasma dat is afgenomen tijdens de herstelperiode van de patiënt en/of bij ontslag.

Materiaal en methoden

Patiënten

De patiënten in deze vergelijkende studie zijn afkomstig uit de Proteïne-C-studie. Dit betrof een studie waarbij een behandeling met proteïne-C-contraat werd geëvalueerd bij patiënten met een klinisch beeld van een meningokokkenziekte (Ceprotin[®], Baxter) (17-19).

In de betreffende studie werden patiënten geïncludeerd wanneer zij aan de volgende criteria voldeden: 1) veronderstelde klinische diagnose van meningokokkensepsis; 2) purpura en/of petechiën; 3) leeftijd tussen 3 maanden en 18 jaar; 4) een hartfrequentie van 2 standaarddeviaties (sd) boven de leeftijdsgecorrigeerde gemiddelde waarde; 5) ademhalingsfrequentie + 2sd; 6) rectale temperatuur <36 °C of >38,5 °C. Septische shock werd gekarakteriseerd door of een persisterende hypotensie (bij 2 opeenvolgende metingen met volumetherapie tussen de metingen in) of twee of meer tekenen van slechte eindorgaanperfusie gedefinieerd als: a) onverklaarbare metabole acidose, gedefinieerd als pH ≤ 7,3, of een 'base deficit' ≥ 5, of

plasmalactaatwaarden > 2,0 mmol/l; b) arteriële hypoxie (pO₂ < 75 mmHg, een pO₂/FiO₂-ratio < 250 of transcutane zuurstofsaturatie < 96%); c) acute renale insufficiëntie, gedefinieerd als een oligurie met een urineproductie van minder dan 0,5 ml/kg/uur gedurende tenminste 1 uur, ondanks volumetherapie of tekenen van een adequaat intravasculair volume en zonder bekende nierziekte; d) plotselinge achteruitgang van de mentale status, die niet enkel door meningitis verklaard kon worden. De exclusiecriteria waren: 1) diagnose septische shock ≥ 6 uur voor inclusie in de studie; 2) behandeling met hoge dosis heparine (>5 units/kg/uur); 3) deelname in een andere klinische trial; 4) positieve zwangerschapstest.

Uit de totale groep (n=38) werden 24 monsters gebruikt van 20 patiënten (12 jongens, 8 meisjes) voor het bepalen van PCT. De leeftijd varieerde tussen 4 maanden en 16 jaar met een mediaan van 5,5 jaar. De geselecteerde patiënten voor deze vergelijkende studie hadden bij opname een septische shock, of ontwikkelden die binnen enkele uren.

Laboratoriumdiagnostiek

Van iedere patiënt werden bloedbuizen afgenomen voor, tijdens en na therapie, waarna plasma volgens studieprotocol werd opgeslagen bij -80°C (17, 18, 19). Bij opname van de patiënten is tevens een kweek afgenomen. De ernst van de meningokokkenziekte werd vastgesteld door middel van bepaling van lactaat, fibrinogeen, leukocyten, trombocyten en C-reactief proteïne (CRP). Voor deze vergelijkende studie werd in het ontdooide plasma, afgenomen op 2 of 3 verschillende dagen (t=0: tijdstip van opname/inclusie van patiënt met septische shock in het Erasmus MC-Sophia en t=4-30 dagen), de concentratie van procalcitonine bepaald met een kwantitatieve immunoluminometrische assay (LUMI-test[®], BRAHMS Diagnostika, Berlijn, Duitsland). Deze test heeft een bepalingssrange van 0,1 tot 1000 µg/l. In het 2^e monster, afgenomen op dag 4-30, werd de kwantitatieve test vergeleken met de semi-kwantitatieve immunochromatografische test (BRAHMS PCT[®]-Q) met een bepalingssrange van 0,1-500 µg/l. In deze test wordt gebruik gemaakt van een monoklonaal muis-anticatacalcine-antilichaam, geconjugeerd met colloïdaal goud (tracer) en een polykloonaal schaap-anticatacalcine-antilichaam (solid phase). Niet gebonden tracer diffundeert naar de controleband, waar het wordt gefixeerd en een intens gekleurde rode controleband vormt. De kleurintensiteit van de band is gerelateerd aan verschillende PCT-concentratieranges die zijn weergegeven op een referentiekaart: <0,5 µg/l; ≥0,5 µg/l; ≥2 µg/l en ≥10 µg/l (figuur 1). De kleurintensiteit (klasse-indeling) is beoordeeld door 1 arts en 1 analist, onafhankelijk van elkaar. C-reactief proteïne werd nefelometrisch gemeten op een Hitachi 912 (Tina-quant, Roche Diagnostics).

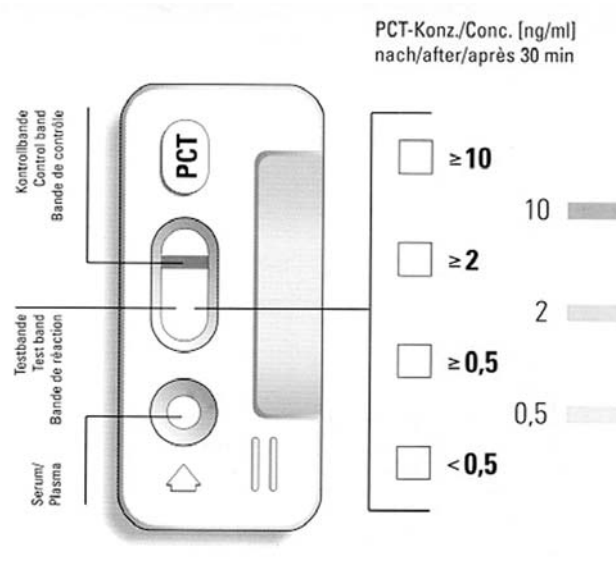
Klinische score

De ernst van de meningokokkenziekte werd ook bepaald door middel van de 'pediatric risk of mortality' (PRISM)-score (20) en de tijd tussen het ontstaan van petechiën en het tijdstip van eerste bloedafname.

Resultaten

In tabel 2 zijn de klinische scores en de laboratoriumgegevens vermeld van 20 patiënten met meningokokkenziekte. Hiernaast zijn de klinische scores en concentraties van lactaat, fibrinogeen, leukocyten, trombocyten en CRP weergegeven. Bij 4 patiënten werden monsters op 3 verschillende dagen afgenomen: bij patiënt 4 bij inclusie en op dag 4 en dag 8; bij patiënt 6 bij inclusie en op dag 4 en dag 7; bij patiënt 8 bij inclusie en op dag 7 en na 1 maand.

In 15 van de 24 plasmamonsters werd met de PCT®-Q-test een concentratie van <10 µg/l gemeten. Deze uitslagen werden vergeleken met de uitslag verkregen met de kwantitatieve PCT-test. Wanneer 0,56 tot 2 µg/l als afkappunt wordt aangehouden, is er in deze groep patiënten een discrepantie in uitslag waar te nemen voor de patiënten 18 en 19 en 20. Met behulp van de kwantitatieve test werd een concentratie gemeten van respectievelijk 4,1 µg/l, 3,6 µg/l en 1,6 µg/l terwijl de concentraties in de plasmamonsters met behulp van de semi-kwantitatieve test werden geclassificeerd in respectievelijk de semi-kwantitatieve categorieën 0,5-2 µg/l, 0,5-2 µg/l en <0,5 µg/l (patiënten 18, 19 en 20). Overigens werd bij 4 van de 20 patiënten een negatief kweekresultaat voor *Neisseria meningitidis* gevonden.



Figuur 1. De PCT®-Q test wordt afgelezen aan de hand van een referentiekaart, waarop de kleurintensiteiten te zien zijn die passen bij 3 referentieconcentraties (0,5 µg/l, 2 µg/l en 10 µg/l) welke van belang zijn in de differentiële diagnose van sepsis en ernstige infecties. De kleurintensiteit is direct evenredig met de concentratie PCT in het serum/plasma. De PCT-concentratie in het serum van de patiënt kan in één van de vier semi-kwantitatieve categorieën liggen.

Tabel 2. Klinische scores en laboratoriumgegevens van 20 patiënten met meningokokkenziekte.

Patiënt	PRISM score ¹	Kweek- resultaat	Duur petechiën (uren)	Opname (t=0)						Follow-up (dagen)				
				PCT µg/l	CRP mg/l	Lactaat mmol/l	Fibrinogeen g/l	WBC x10 ⁹ /l	Trombo's x10 ⁹ /l	Dag	PCT µg/l	PCT-Q	CRP mg/l	Trombo's x10 ⁹ /l
1	14	Pos	8,3	84	88	1,7	2,4	26	272	4	29	≥ 10	65	120
2	25	Pos	5,7	592	80	7,4	0,4	6,7	85	4	72	≥ 10	174	58
3	16	Pos	8,8	78	64	4,4	n.b.	21,7	89	4	7,8	≥ 2	149	79
4	25	Pos	9,3	413	81	2,0	2,3	1,8	129	4	66	≥ 10	118	23
										8	6,1	≥ 2	26	253
5	24	Pos	4,2	243	167	5,7	n.b.	1,3	41	4	36	≥ 10	98	32
										8	4,0	≥ 2	n.b.	n.b.
6	18	Pos	6,5	474	52	6,5	2,5	33	121	4	58	10	71	94
										7	5,1	2	19	338
7	23	Pos	6,5	142	118	3,2	2,3	3,3	96	4	26	≥ 10	265	35
8	20	Neg	5,5	418	51	4,7	0,8	6,2	40	7	12	≥ 10	n.b.	278
										31	0,1	< 0,5	2	286
9	35	Pos	5,3	440	130	3,9	2,1	17,2	84	7	12	≥ 10	148	486
10	12	Pos	4,5	20	68	5,3	2,9	12,7	149	8	6,2	≥ 2	n.b.	414
11	16	Neg	4,0	13	74	3,6	2,5	12,8	116	8	0,3	< 0,5	2	440
12	19	Pos	8,8	18	144	2,3	3,3	13,5	112	8	0,6	< 0,5	11	414
13	4	Pos	9,5	10	259	7,4	2,8	17,3	225	8	0,4	< 0,5	n.b.	n.b.
14	18	Neg	7,8	40	103	5,4	2,4	14,6	138	8	0,8	0,5-2	51	383
15	12	Neg	6,2	61	89	2,9	3,0	3,7	104	8	0,8	0,5-2	21	262
16	30	Pos	14,5	623	92	6,9	0,6	6,3	16	8	42	≥ 10	166	26
17	34	Pos	7,6	574	60	2,3	2,4	8,0	141	8	6,9	≥ 2	8	539
18	33	Pos	9,8	318	92	2,0	0,9	7,7	95	8	4,1	0,5-2	5	423
19	24	Pos	8,0	322	67	3,5	1,2	6,1	21	8	3,6	0,5-2	225	122
20	17	Pos	3,3	401	26	3,7	n.b.	4,5	163	10	1,6	< 0,5	n.b.	n.b.

¹ PRISM-score bij opname. Punten onder te verdelen in 3 groepen: < 14 punten: milde meningokokkenziekte; 15-26 punten: matig ernstige meningokokkenziekte; > 27 punten: ernstige meningokokkenziekte. PCT: procalcitonine (kwantitatieve test); CRP: C-reactief proteïne; WBC: 'white blood cell count'; PCT-Q: semi-kwantitatieve procalcitoninetest; n.b.= niet bepaald; kweekresultaat: pos = positieve kweek (*Neisseria meningitidis*), neg = negatief.

Klinische beschrijving van patiënten 18 en 19

Figuur 2 toont bij patiënten 18 en 19 het tijdsverloop van de plasmaconcentraties van procalcitonine en CRP.

Patiënt A (18) is een 11-jarige jongen. Hij is bekend met een ontwikkelingsachterstand met gedragsstoornissen, waarvoor Risperidon, en astma, waarvoor Ventolin en Lomudal Forte. Hij werd in de nacht van 29 op 30 december ziek met koorts (tot 41°C) en braken. Hij ontwikkelde op 30 december rond 14.00 uur petechiën. Hij werd rond 18.00 uur opgenomen in een perifeer ziekenhuis waar een tensiedaling optrad en hij, na intubatie, vulling en inotropica, rond 19.30 uur overgeplaatst werd naar de intensive care van het Erasmus MC - Sophia. De bloedkweek op meningokokken was positief. Klinische diagnose: septische shock met purpura. Zie voor laboratoriumuitslagen tabel 2. De patiënt ontwikkelde een hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie waarvoor werd gesuppleerd en er traden nierfunctiestoornissen op. Op 1 januari vond extubatie plaats, waarna de patiënt op 2 januari overgeplaatst werd naar een perifeer ziekenhuis en daar (op dag 8) ontslagen werd. De nierfunctiestoornissen zijn volledig hersteld.

Laboratoriumuitslagen patiënt A (18) op dag 8 van opname

PCT 4,1 µg/l, PCT[®]-Q 0,5-2 µg/l, CRP 5 (referentiewaarde: <10 mg/l), trombocyten 423 (4-SD-range-referentiewaarden: 150-450 x10⁹/l), fibrinogeen 3,8 (4-SD-range-referentiewaarden: 1,5-3,6 g/l), WBC 7,8 (4-SD-range-referentiewaarden: 4-10 x10⁹/l), Hb 7,8 (4-SD-range-referentiewaarden: 6,6-9,3 mmol/l). Er was op het moment van deze bloedafname geen sprake meer van een ziek kind, de acute fase was voorbij. De patiënt werd op deze dag ook naar huis ontslagen.

Patiënt B (19) is een 2^{1/2}-jarige jongen met een blanco voorgeschiedenis. Hij werd op 1 februari 's avonds ziek met koorts (tot 40 °C) en braken. In een perifeer ziekenhuis waren 's avonds om 22.00 uur kleine echymosen gezien. De patiënt ontwikkelde toenemend respiratoire problemen met saturatiedaling en tensie-

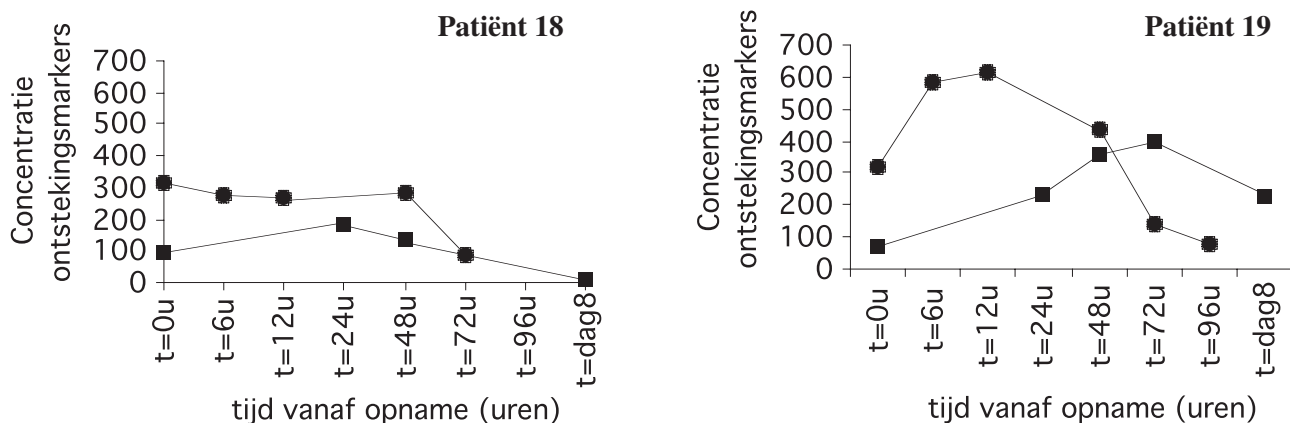
daling, waarop intubatie plaatsvond en hij op 2 februari om 0.30 uur werd overgeplaatst naar de intensive care van het Erasmus MC - Sophia. De bloedkweek op meningokokken was positief. Klinische diagnose: septische shock met purpura. Zie voor laboratoriumresultaten tabel 2. De patiënt ontwikkelde een hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie en metabole acidose, waarvoor hij werd behandeld. Hiernaast werd hij behandeld met inotropica. Er trad een diffuse intravasale stolling op met trombopenie, anemie en necroseplekken. Uiteindelijk vond op 12 februari (t=11 dagen) extubatie plaats, waarna de patiënt 3 dagen later naar een perifeer ziekenhuis werd overgeplaatst en daar op 2 maart is ontslagen.

Laboratoriumuitslagen patiënt B (19) op dag 8 van opname

PCT 3,6 µg/l, PCT[®]-Q 0,5-2 µg/l, CRP 225 (referentiewaarde: <10 mg/l), trombocyten 122 (4-SD-range-referentiewaarden: 150-450 x10⁹/l), fibrinogeen 5,0 (4-SD-range-referentiewaarden: 1,5-3,6 g/l), WBC 34 (4-SD-range-referentiewaarden: 4-10 x10⁹/l), Hb 7,0 (4-SD-range-referentiewaarden: 6,6-9,3 mmol/l). Er was sprake van een goede diurese en een normale tensie. De patiënt was op het moment van deze bloedafname nog duidelijk ziek en in de acute fase van de ziekte.

Discussie en conclusie

Meningokokkenziekte blijft een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen. Patiënten presenteren zich vaak met aspecifieke symptomen. Deze aspecificiteit kan resulteren in een initiële foute diagnose zoals griep met als gevolg dat behandeling met antibiotica wordt uitgesteld. Standaard laboratoriumonderzoek mist vaak een goede, voorspellende waarde van ziekte of progressie tot ernstige sepsis of septische shock (21, 22). Procalcitonine is een acuut-fase-eiwit dat wordt uitgescheiden als reactie op ernstige bacteriële infecties, sepsis en multipel orgaanfalen (23). Uit onderzoek is gebleken dat procalcitonine een goede voorspeller is voor de ernst van de meningokokkenziekte. Bovendien differentieert procalcitonine tussen bacteriële en virale infecties, hetgeen van



Figuur 2. Het tijdsverloop (0-8 dagen) van de plasmaconcentraties van procalcitonine (● = PCT) (µg/l) en C-reactief proteïne (■ = CRP) (mg/l) in patiënten 18 en 19.

groot belang is wanneer kinderen zich initieel presenteren met een griepbeeld en antibioticatoediening wordt uitgesteld (10). In geval van screenend onderzoek zou een PCT-bepaling de liquorpunctie kunnen vervangen. Sinds enkele jaren bestaat er een immunochromatografische test voor een semi-kwantitatieve detectie van procalcitonine.

De bepaling van de semi-kwantitatieve PCT-test is snel (30 minuten) en eenvoudig, terwijl er bij de kwantitatieve test eerst een standaardlijn gemaakt dient te worden met een incubatieduur van 60 minuten. In de pilotstudie die hier gepresenteerd is zijn de resultaten van de semi-kwantitatieve methode vergeleken met de resultaten verkregen met de kwantitatieve methode. De lage concentraties van < 0,5 tot 1,0 µg/l die gemeten werden met de kwantitatieve PCT-test werden ook gemeten met de PCT[®]-Q test. Echter, in het hogere concentratiegebied was er wel sprake van 3 discrepante uitslagen: met de kwantitatieve test werden er concentraties > 2 µg/l (boven afkappunt) gemeten terwijl de uitslagen verkregen met de PCT[®]-Q-test geïnterpreteerd werden in de range < 0,5-2 µg/l. Klinisch zijn dit significante verschillen. Omdat een goede referentiemethode ontbreekt is in de studie een poging gewaagd om de waarde van de beide testen te interpreteren aan de hand van de kliniek van de patiënten waarbij discrepante uitslagen werden gevonden. Bij 1 patiënt (patiënt 19) was er nog sprake van een klinisch zieke patiënt. Dit werd bevestigd met een verhoogd CRP. Bij deze patiënt werd tevens een verlaagd aantal trombocyten, een verhoogd fibrinogeen en een verhoogd aantal witte bloedcellen gemeten. De PCT[®]-Q-test gaf een uitslag van 0,5-2 µg/l terwijl in de kwantitatieve test een concentratie 3,6 µg/l werd gemeten. In dit geval wordt de uitslag verkregen met de PCT[®]-Q-test geïnterpreteerd als foutief. Vergeleken met een CRP-concentratie van 225 mg/l is de concentratie PCT laag. Dit kan wellicht verklaard worden door een kortere halfwaardetijd van PCT ten opzichte van CRP. Bij een andere patiënt (patiënt 18) was er sprake van een patiënt die hersteld was. De PCT[®]-Q test gaf een uitslag van 0,5-2 µg/l terwijl in de kwantitatieve test een concentratie 4,1 µg/l werd gemeten. Overige laboratoriumuitslagen pasten echter wel bij een herstelde patiënt. De uitslag verkregen met de kwantitatieve test is moeilijk interpreteerbaar. Bij een derde patiënt gaf de PCT[®]-Q test een uitslag van <0,5 µg/l terwijl in de kwantitatieve test een concentratie van 1,6 µg/l werd gemeten. Ook hier was er sprake van een herstelde patiënt. Bij deze patiënt paste de PCT[®]-Q-uitslag beter bij de kliniek van de patiënt. Conform de resultaten van Fernandez López et al. (11) lijkt de PCT[®]-Q tevens goed bruikbaar te zijn in het concentratiegebied tussen 2 en 10 µg/l.

Omdat procalcitonine een kortere halfwaardetijd heeft dan CRP, welke concentratie gedurende een langere tijd verhoogd blijft tijdens de herstelperiode van de patiënt, lijkt PCT een waardevolle parameter te zijn in zowel de diagnose als in de follow-up van een patiënt (25). CRP mist de specificiteit om te differentiëren tussen virale en bacteriële infecties. Van belang is om te weten of de semi-kwantitatieve PCT-test ge-

bruikt kan worden bij het initiële opnamebeleid, bij de eerste presentatie van een ziek kind en de vroege ontwikkeling van het ziektebeeld. Met name voor de vroege ontwikkeling van meningitis is het concentratiegebied 0,5-2 µg/l belangrijk. De auteurs zijn van mening dat deze test daarvoor geschikt is. Voor de verdere follow-up is er een belangrijke kanttekening te maken bij het gebruik van de PCT[®]-Q-test.

In het hoge gebied kan niet gediscrimineerd worden tussen 15 en 600 µg/l, terwijl dit voor de kliniek van groot belang is wanneer de PCT-bepaling gebruikt wordt als een prognostische factor of wanneer PCT gerelateerd wordt met de ernst van de ziekte (12-16, 23).

Literatuur

1. Kleijn E de, Hazelzet J, Kornelisse R, Groot R de. Pathophysiology of meningococcal sepsis in children. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 869-880.
2. Kornelisse RF, Hazelzet JA, Savelkoul HF, et al. The relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and proinflammatory and counterinflammatory mediators in children with meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1996; 173: 1148-1156.
3. Hergert M, Lestin H, Scherkus M, et al. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 1998; 44: 659-670.
4. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K. Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Int Care* 1996; 7: 46.
5. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363-368.
6. Dandona P, Nix D, Wilson M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.
7. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26: S146-S147.
8. Hatherill M, Tibby S, Turner C, Ratnavel N, Murdoch I. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2591-2594.
9. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *JCEM* 2004; 89: 1512-1525.
10. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez Pou J. 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.
11. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-881.
12. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr., Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006.
13. Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G, Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* 1998; 26: 236-241.
14. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-672.

15. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.
16. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-1200.
17. Vincent J-L, Mercan D. Dear Sirs, what is your PCT? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1170-1171.
18. Hazelzet JA, Groot R de, Mierlo G van, et al. Complement activation in relation to capillary leakage in children with septic shock and purpura. *Infect Immun* 1998; 66: 5350-5356.
19. Hazelzet JA, Kleijn ED de, Groot R de. Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1776-1777.
20. Kleijn ED de, Groot R de, Hack CE, et al. Activation of Protein C following infusion of Protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double blinded, placebo controlled dose finding study. *Crit Care Med* 2003; 31: 1839-1847.
21. Pollack M, Ruttimann U, Getson P. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-1116.
22. Deuren M van, Brandtzaeg P, Meer J van der. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-166.
23. Klein N, Heyderman R, Levin M. Management of meningococcal infections. *Br J Hosp Med* 1993; 50: 42-49.
24. Kaay DC van der, Kleijn ED de, Rijke YB de, Hop WC, Groot R de, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Int Care Med* 2002; 28: 1606-1612.
25. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmers T, Höfig J, Schüttler J. Procalcitonin and CRP in septic shock: inflammatory parameters with different kinetics. *Int Care Med* 1996; 22, Suppl 1: 13.

Summary

BRAHMS PCT[®]-Q semi-quantitative test method to determine procalcitonin in children with meningococcal disease. Kaay DCM van der, Kleijn ED de, Groot R de, Hazelzet JA and Rijke YB de. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 308-313.

Objective: To assess the value of the BRAHMS PCT[®]-Q test method in clinical practice in relation to the quantitative test in children with meningococcal disease.

Design: Retrospective study. Twenty patients with septic shock were included; 24 samples were used to perform the PCT[®]-Q. Severity of meningococcal disease was determined using lactate, fibrinogen, leucocytes, thrombocytes, CRP, the PRISM-score and time between development of petechiae and the first blood sample.

Results: Comparing the two PCT tests, we found a discrepancy in results in 3 patients. In the quantitative test we measured 4.1 µg/l, 3.6 µg/l and 1.6 µg/l respectively while in the PCT[®]-Q test concentrations were classified as 0.5-2 µg/l, 0.5-2 µg/l and <0.5 µg/l respectively. Clinically, two patients were recovered and one patient was still ill.

Conclusions: Although the PCT[®]-Q test is a valuable tool in the diagnosis of meningococcal disease, it's a poor parameter in the clinical course of the sepsis.

Keywords: Meningococcal disease; procalcitonin; PCT[®]-Q

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 313-316

De virtuele differentiatie van bloedcellen als hulpmiddel om de controverse van de beoordeling van de staafkernige granulocyt te toetsen

W. van der MEER¹, F.L.A. WILLEKENS², W. van GELDER³ en J.L. WILLEMS¹

De differentiatie van witte bloedcellen (dif) is een wereldwijd geaccepteerd diagnosticum. Het hier beschreven onderzoek behelst enerzijds de beschrijving van de virtuele dif als kwaliteitsinstrument en anderzijds het vaststellen van de controverse met betrekking tot de beoordeling van de staafkernige granulocyt. De virtuele dif kan als aanvulling op de bestaande bloedcelmorfologierondzending een bruikbaar middel zijn om de kwaliteit van de beoordeling van bloedcellen te testen. Van een gekleurd (May-Grünwald-Giemsa) bloeduitstrijkje werden 100 microfoto-opnamen gemaakt en naar de 157 deelnemers

van de SKML-bloedcelmorfologie rondzending gestuurd met het verzoek deze te beoordelen. 106 deelnemende laboratoria (756 individuele beoordelingen) hebben resultaten ingestuurd. Het gemiddelde aantal staafkernige granulocyten was 31% met een spreiding tussen 11 en 52% voor de deelnemende laboratoria. Voor de individuele waarden was het gemiddelde ook 31%, maar lag de spreiding tussen 4 en 64%. Deze enorme variatie van het aantal staafkernige granulocyten is aanleiding om de staafkernige granulocyten niet meer kwantitatief maar kwalitatief te beoordelen.

Trefwoorden: staafkernige granulocyt; bloedcelmorfologie rondzending; virtuele dif

Nog steeds geldt de differentiatie van witte bloedcellen (dif) als een wereldwijd geaccepteerd diagnosticum. De microscopische dif is een dure routinetest met een slechte statistische betrouwbaarheid (1). Desalniettemin kan de dif een belangrijke rol spelen bij

Afdeling Klinische chemie, UMCN St Radboud, Nijmegen¹, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem² en Klinisch Chemisch Laboratorium, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht³

Correspondentie: Ing. W. van der Meer, 564 AKC, UMCN St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
E-mail: w.vandermeer@akc.umcn.nl