

Documento di consenso SIBioC-Medicina di Laboratorio e Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC) sull'utilizzo in Pronto Soccorso dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi batterica

Giuseppe Lippi¹, Martina Montagnana¹, Fiamma Balboni², Andrea Bellone³, Ivo Casagrande⁴, Mario Cavazza⁵, Giorgio Da Rin⁶, Daniele Coen³, Davide Giavarina⁷, Fabrizio Giostra⁸, Stefano Guzzetti⁹, Paola Pauri¹⁰, Rodolfo Sbrojavacca¹¹, Tommaso Trenti¹², Marcello Ciaccio¹³, Gianfranco Cervellin¹⁴

¹Sezione di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Verona, Verona

²Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza, Firenze

³Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁴Dipartimento di Emergenza ed Accettazione, Azienda Ospedaliera di Alessandria, Alessandria

⁵Pronto Soccorso, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna, Bologna

⁶Struttura Complessa di Medicina di Laboratorio, AULSS 7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI)

⁷Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale "San Bortolo", Vicenza

⁸Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, ASUR Marche, Area Vasta 4 Fermo, Fermo

⁹Pronto Soccorso, Ospedale L. Sacco, Milano

¹⁰Unità Operativa Complessa Patologia Clinica, Presidio Ospedaliero Carlo Urbani, Jesi

¹¹Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, ASUI Udine, Udine

¹²Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, AUSL ed AOU di Modena, Modena

¹³Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Palermo, Palermo

¹⁴Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

ABSTRACT

Biomarkers for diagnosing sepsis in the emergency department: a consensus document by SIBioC-Medicina di Laboratorio and the Academy of Emergency Medicine and Care. This article is drafted as a consensus document involving eight members of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine (SIBioC) and eight members of the Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC), to whom a questionnaire was submitted for obtaining opinions on some recommendations about the use of biomarkers for diagnosing sepsis and managing antibiotic therapy in the emergency department. These recommendations were drafted following the National Guidelines Program (PNLG). According to the cumulative consent, three "A" recommendations (strongly recommended indication) emerged, which include biomarker availability (always available on prescription), clinical use (always interpreted in according to clinical data) and timing of the request based on half-life of the analyte. Recommendations of type "B" (indications carefully considered) included a general agreement about the clinical usefulness of sepsis biomarkers, the combination of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), the possibility to be free on prescription to the laboratory, the use of cut-offs favoring a high negative predictive value, the use of more analytically sensitive assays and the possibility of using PCT for monitoring antibiotic therapy, with timing of ordering defined according to the metabolism of the analyte. As regards the specific biomarkers, a similar "B" consensus has been reached for measuring both PCT and CRP, and for measuring lactic acid. The measurement of other biomarkers is discouraged except for presepsin, for which there is still substantial uncertainty in favor or against.

*Questo articolo è pubblicato simultaneamente da *Biochimica Clinica* ed *Emergency Care Journal*.

Corrispondenza a: Giuseppe Lippi, Section of Clinical Biochemistry, University Hospital of Verona, Piazzale LA Scuro, 37100 Verona. E-mail giuseppe.lippi@univr.it; ulippi@tin.it

Ricevuto: 31.08.2017

Accettato: 06.09.2017

Pubblicato on-line: 25.01.2018

DOI: 10.19186/BC_2018.006

INTRODUZIONE

All'incirca nel 700 avanti Cristo gli antichi greci identificarono con il termine σήψις (sepsi), inteso come decomposizione o marcescenza, una grave condizione clinica, ad alto rischio di morte, correlata a un'infezione (1). Malgrado questa lunga storia, solo nelle ultime decadi del secolo scorso i clinici hanno avvertito la necessità di una più precisa definizione della sindrome, e tre fondamentali – anche se non del tutto concordanti – pietre miliari sono state poste nel 1992, 2003 e 2016 (2). In seguito alla terza conferenza internazionale sulla definizione di sepsi e shock settico, la sepsi è stata definita come una “disfunzione organica pericolosa per la vita, causata da una disordinata risposta dell'ospite a una infezione” (3). È singolare che tale definizione riconduca sostanzialmente all'illuminante intuizione di William Osler, il quale, già all'inizio del '900, scrisse che “con rare eccezioni, sembra che il paziente muoia a causa della reazione del corpo all'infezione, piuttosto che a causa dell'infezione stessa” (4). Con il termine di shock settico si intende invece “un particolare tipo di sepsi, le cui profonde anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche si associano a un maggior rischio di mortalità rispetto alla sepsi da sola”.

Riguardo all'epidemiologia, dati recenti attestano come la frequenza della sepsi sia ~2% nella popolazione generale ospedalizzata, ma possa aumentare fino al 6-30% nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (5). Queste stime sono tuttavia influenzate da una considerevole eterogeneità in funzione dell'area geografica, della tipologia di presidio e dei reparti ospedalieri. In alcune realtà infatti oltre il 50% dei pazienti con sepsi grave è ricoverato in terapia intensiva, con un tasso di mortalità molto alto (28-50%) (6). Di particolare rilievo sono le conclusioni di uno studio osservazionale negli Stati Uniti, secondo cui la frequenza di sepsi nei pazienti ospedalizzati manifesterebbe un incremento prossimo al 9% per anno (7). Per quanto concerne il pronto soccorso, uno studio prospettico australiano ha recentemente dimostrato come la maggior parte (oltre il 97%) dei pazienti ricoverati con sepsi severa in terapia intensiva transitò per il pronto soccorso (8). Di particolare rilievo è il riscontro che in solo il 53% di questi pazienti la sepsi sia identificata durante il triage, enfatizzando pertanto la necessità di affinare ulteriormente gli strumenti diagnostici a disposizione della medicina d'urgenza.

Le conclusioni del gruppo Sepsis-3 semplificano sostanzialmente la classificazione rispetto a quanto stabilito in precedenza, così eliminando i sottogruppi della “Systemic Inflammatory Response Syndrome” (SIRS) e della sepsi grave, e mantenendo solo le due categorie della sepsi e dello shock settico (3). La SIRS è così scomparsa come condizione autonoma, venendo di fatto considerata una risposta fisiologica appropriata a un gran numero di condizioni infettive e non. Essa rimane quindi come insieme di segni e sintomi che caratterizzano la sepsi solo quando sia contemporaneamente presente un danno d'organo,

identificato con l'attribuzione di almeno due punti al “Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (SOFA) score” (3). Poiché l'insieme dei parametri contemplati da SIRS e SOFA score prevedono l'utilizzo di esami di laboratorio, gli autori hanno cercato e identificato un sistema clinico semplificato che consenta di formulare un alto grado di sospetto e di attenzione, già dal momento del triage. Questo sistema semplificato prevede la valutazione di tre semplici parametri: frequenza respiratoria, alterato stato mentale, pressione arteriosa. L'insieme dei tre parametri è stato incorporato in uno score semplificato di rapida applicazione, denominato quick-SOFA (qSOFA). La task force suggerisce che i criteri qSOFA debbano indurre, se positivi, a iniziare precocemente indagini volte alla ricerca di un eventuale danno d'organo, di una sorgente di infezione, nonché a iniziare o potenziare precocemente la terapia (3). Secondo le conclusioni della task force è quindi evidente che il qSOFA non rappresenti un criterio diagnostico, ma piuttosto una sorta di “bandiera rossa” di triage.

Sembra che la definizione di sepsi subisca ironicamente la stessa sorte della definizione di tempo; quanto più ci si avvicina, tanto più ci si sfugge. Le conclusioni della task force Sepsis-3 hanno già sollevato critiche e richieste di revisione e/o ulteriore validazione. Una delle maggiori critiche consiste nel fatto che la validazione dei criteri qSOFA è stata ricavata retrospettivamente in pazienti ricoverati in terapia intensiva, mancando quindi dati attendibili su ampie popolazioni di pazienti valutati in pronto soccorso e ricoverati nei reparti di degenza. Si rende pertanto necessaria una validazione prospettica in questi ambiti assistenziali (9). Un primo studio osservazionale condotto in ambiti esterni alla terapia intensiva non sembra sostenere l'utilità del qSOFA, che risulta avere una performance diagnostica decisamente inferiore a quelle dei criteri di MEWS e NEWS già diffusamente impiegati in molti dipartimenti di emergenza (10). In base alle nuove definizioni, sepsi e shock settico sono trattati come sindromi, non come malattie specifiche. Una limitazione maggiore all'utilizzo clinico nel singolo paziente rimane la difficoltà di determinare se la sepsi sia realmente secondaria a un'infezione, e quali siano l'eziologia e la sede dell'infezione.

E' noto come condizioni di shock che mimano la sepsi possano in realtà essere conseguenti a condizioni non infettive, quali la pancreatite acuta, i traumi maggiori, le ustioni, il tromboembolismo venoso (9). La ricerca della fonte settica, quando non immediatamente evidente, è dunque una priorità, che può essere sostenuta dall'impiego abituale della ecografia al letto del paziente (11). Continua quindi la ricerca di altri strumenti che aiutino il clinico, non solo a identificare i pazienti che presentano la sindrome clinica della sepsi, ma anche e soprattutto a definirne la potenziale eziologia e a stratificarne più accuratamente e nel più breve tempo possibile il rischio, giacché l'esito è fortemente influenzato dalla precocità di diagnosi e terapia conseguente (12, 13). Tra gli strumenti più

efficaci sono emersi, nelle ultime decadi, alcuni biomarcatori. Con il termine biomarcatore s'intende convenzionalmente un'analisi quantificabile in laboratorio, che consenta di migliorare l'accuratezza diagnostica, di semplificare algoritmi complessi e migliorare il processo decisionale clinico (14). Nell'ambito specifico della sepsi, un marcatore ideale dovrebbe consentire una diagnosi precoce (essere quindi misurabile prima, o contestualmente alla comparsa dei segni clinici), essere molto sensibile e specifico anche nella diagnosi differenziale fra forme infettive e non infettive, consentire di ottenere valide informazioni cliniche sul decorso e la prognosi della sepsi e fornire indicazioni attendibili per guidare l'eventuale terapia antibiotica.

STRATEGIA DI RICERCA

La strategia di ricerca si è svolta utilizzando i tre principali database di comprovato valore scientifico (Medline con interfaccia PubMed, Scopus e Web of Science) (15), utilizzando le parole chiave "sepsis" AND "biomarker(s)" AND "meta-analysis", senza restrizioni di lingua e/o data (Figura 1). La possibile esistenza di ulteriori meta-analisi pubblicate su riviste scientifiche

sull'argomento è stata accertata mediante valutazione della lista dei riferimenti bibliografici. Il titolo, il sommario e, quando necessario, il testo completo dei documenti identificati dalla ricerca sono stati valutati indipendentemente da due autori (GL e MM), escludendo tutte le meta-analisi in cui non fossero disponibili dati relativi alle prestazioni diagnostiche dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi e la gestione della terapia antibiotica. Dei documenti selezionati, quando disponibili, sono state quindi riportate le informazioni relative a: (a) ambito clinico di utilizzo dei biomarcatori; (b) numero di studi inclusi nella meta-analisi; (c) numero totale di pazienti inclusi nella meta-analisi e caratteristiche degli studi inclusi (prospettici e/o caso-controllo); (d) eterogeneità degli studi (significativa, >50%); (e) performance diagnostiche espresse in termini di area sotto la curva (AUC), sensibilità e specificità o efficacia clinica nel caso della gestione terapeutica; (f) valori soglia dei biomarcatori.

Il documento di consenso è stato redatto previa identificazione da parte di entrambe le Società scientifiche SIBioC e Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC) di otto rappresentanti ciascuna, ai quali è stato somministrato un questionario con richiesta di esprimere un parere in merito ad alcune raccomandazioni per l'utilizzo dei biomarcatori in pronto soccorso per la diagnosi di sepsi e la gestione della terapia antibiotica. In accordo con il Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG) (16), le raccomandazioni sono state quindi formulate con un sistema di "grading" relativo alla forza delle raccomandazioni che da esse possono essere derivate, espresso in lettere (decrescenti da A a E), come riassunto in Tabella 1. Il questionario contenente le raccomandazioni è stato inviato mediante posta elettronica ai partecipanti, ai quali è stato richiesto di indicare la definizione della forza delle raccomandazioni secondo la Tabella 1 in merito alle singole raccomandazioni. Il grado finale della raccomandazione è stato espresso come media (e deviazione standard;

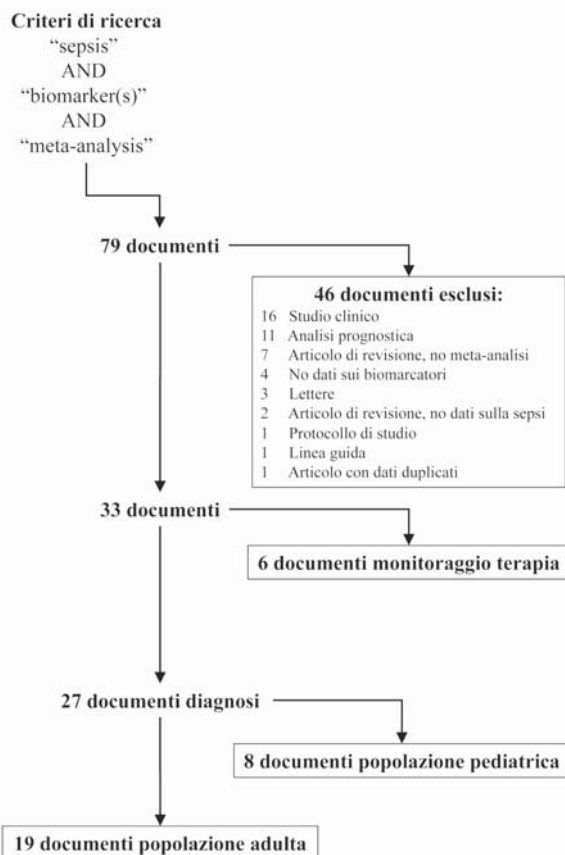


Figura 1
Strategia di ricerca.

Tabella 1

Definizione della forza delle raccomandazioni, in accordo il Programma Nazionale per le Linee Guida

- L'esecuzione di quella particolare procedura è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità.
- Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- Si sconsiglia vivamente l'esecuzione della procedura.

Tabella 2*Meta-analisi relative all'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi*

Autori (rif)	Biomarcatori	Valore soglia	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
<i>Adulti</i>						
Uzzan et al, 2006 (17)	PCT, PCR	PCT: 0,6-5,0 ng/mL; PCR: 39-180 mg/L	33 studi, 3943 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Pazienti in terapia intensiva per traumi e/o chirurgia	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,78 (95% CI, 0,71-0,84); sensibilità, 0,42-1,00; specificità, 0,48-1,00 • PCR: AUC, 0,71 (95% CI, 0,64-0,76); sensibilità, 0,35-1,00; specificità, 0,18-0,85
Tang et al, 2007 (18)	PCT	0,50-20 ng/mL	18 studi, 2097 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Pazienti in terapia intensiva (14 studi) e/o pronto soccorso (4 studi)	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,78; sensibilità, 0,71 (95% CI, 67-76); specificità, 0,71 (95% CI, 67-76)
Wu et al, 2012 (19)	sTREM-1	40-3500 pg/mL	11 studi, 1795 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Pazienti con infiammazione sistemica	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • sTREM-1: AUC, 0,87 (95% CI, 0,84 to 0,89); sensibilità, 0,79; specificità, 0,80 (sensibilità, 0,83 e specificità, 0,68 nei pazienti del pronto soccorso)
Wacker et al, 2013 (20)	PCT	0,10-15,75 ng/mL	30 studi, 3244 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Pazienti con infiammazione sistemica	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,85 (95% CI, 0,81-0,88); sensibilità, 0,77; specificità, 0,79
Lee et al, 2013 (21)	PCT, PCR	PCT: 0,20-0,51 ng/mL; PCR: 30-175 mg/L	4 studi, 760 pazienti (solo studi prospettici)	Popolazione anziana (≥65 anni)	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,89 (95% CI, 0,86-0,92); sensibilità, 0,83; specificità, 0,83 (sensibilità, 0,97 e specificità, 0,61 nei pazienti del pronto soccorso) • PCR: AUC, non calcolata; sensibilità, 0,91; specificità, 0,36
Hoeboer et al, 2015 (22)	PCT	0,15-17 ng/mL (ottimale: 0,5 ng/mL)	58 studi, 16514 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Popolazione non selezionata	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,79; sensibilità, 0,76; specificità, 0,80 (AUC 0,78, sensibilità, 0,76 e specificità, 0,68 nei pazienti del pronto soccorso)
Ren et al, 2015 (23)	PCT	0,5-30 ng/mL	8 studi, 566 pazienti (tipologia degli studi non specificata)	Pazienti ustionati	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,92 (95% CI, 0,81-0,88); sensibilità, 0,74; specificità, 0,88
Wang et al, 2015 (24)	nCD64	Arbitrario	8 studi, 1986 pazienti (tipologia degli studi non specificata)	Popolazione non selezionata	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • nCD64: AUC, 0,95 (±0,02); sensibilità, 0,76; specificità, 0,85
Wu et al, 2015 (25)	Presepsina	317-700 pg/mL	9 studi, 2159 pazienti (solo studi prospettici)	Popolazione non selezionata	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • Presepsina: AUC, 0,89 (95% CI, 0,84-0,94); sensibilità, 0,78; specificità, 0,83

Tabella 2*Meta-analisi relative all'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi*

Autori (rif)	Biomarcatori	Valore soglia	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
<i>Adulti</i>						
Tong et al, 2015 (26)	Presepsina	317-864 pg/mL	11 studi, 3106 pazienti (10 studi prospettici, 1 studio caso-controllo)	Popolazione non selezionata	Significativa	• Presepsina: AUC, 0,89 (95% CI, 0,86-0,92); sensibilità, 0,83; specificità, 0,81
Chengfen et al, 2015 (27)	PCT	0,1-15,75 ng/mL	24 studi, 3107 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Popolazione non selezionata	Significativa	• PCT: AUC in pazienti non-chirurgici, 0,80 (95% CI, 0,75-0,85); AUC in pazienti chirurgici, 0,71 (95% CI, 0,65-0,81); sensibilità, 0,74; specificità, 0,70
Zhang et al, 2015 (28)	Presepsina	317-729 pg/mL	8 studi, 1815 pazienti (solo studi prospettici)	Pazienti con infiammazione sistemica	Significativa	• Presepsina: AUC, 0,89 (95% CI, 0,86-0,92); sensibilità, 0,86; specificità, 0,78 (sensibilità, 0,85 e specificità, 0,79 nei pazienti del pronto soccorso)
Zhang et al, 2015 (29)	Presepsina	317-729 pg/mL	11 studi, 3052 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Popolazione non selezionata	Significativa	• Presepsina: AUC, 0,88 (95% CI, 0,84-0,90); sensibilità, 0,83; specificità, 0,78 (lievemente inferiore nei pazienti del pronto soccorso; dati non presentati)
Zheng et al, 2015 (30)	Presepsina	317-729 pg/mL	8 studi, 1757 pazienti (solo studi prospettici)	Pazienti con infiammazione sistemica	Significativa	• Presepsina: AUC, 0,86 ($\pm 0,02$); sensibilità, 0,77; specificità, 0,73
Chen et al, 2016 (31)	LBP	27,3-64,4 μ g/mL	8 studi, 1684 pazienti (solo studi prospettici)	Popolazione non selezionata	Significativa	• LBP; AUC, 0,68 (95% CI, 0,64-0,72); sensibilità, 0,64; specificità, 0,63 (sensibilità, 0,70 e specificità, 0,56 in pazienti di pronto soccorso o medicina generale)
Ma et al, 2016 (32)	IL-6, PCT, PCR	IL-6, 0,02-1000 pg/mL; PCT, 0,1-6,0 ng/mL; PCR, 11-400 mg/L	22 studi, 2680 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Pazienti con infiammazione sistemica	Significativa	• IL-6: AUC, 0,80 ($\pm 0,03$); sensibilità, 0,68; specificità, 0,73 • PCT: AUC, 0,83 ($\pm 0,03$); sensibilità, 0,78; specificità, 0,67 • PCR: AUC, 0,71 ($\pm 0,02$); sensibilità, 0,78; specificità, 0,67

Tabella 2*Meta-analisi relative all'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi*

Autori (rif)	Biomarcatori	Valore soglia	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
<i>Adulti</i>						
Liu et al, 2016 (33)	PCT, PCR, IL-6, sTREM-1, presepsina, LBP, nCD64	IQR: PCT, 0,5-1,7 g/mL; PCR, 38-140 mg/L; IL-6, 75-220 pg/mL; sTREM-1, 35-594 pg/mL; presepsina, 415-647 pg/mL; LBP, 24,3-32 µg/mL; nCD64, non specificati	86 studi, 10438 pazienti (tipologia degli studi non specificata)	Pazienti con infiammazione sistemica	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,85 (0,82-0,88); sensibilità, 0,79; specificità, 0,78 • PCR: AUC, 0,77 (0,73-0,81); sensibilità, 0,75; specificità, 0,67 • IL-6: AUC, 0,79 (0,75-0,82); sensibilità, 0,72; specificità, 0,73 • sTREM-1: AUC, 0,85 (0,82-0,88); sensibilità, 0,78; specificità, 0,78 • Presepsin: AUC, 0,88 (0,85-0,90); sensibilità, 0,84; specificità, 0,77 • LBP: AUC, 0,71 (0,67-0,75); sensibilità, 0,62; specificità, 0,70 • nCD64: AUC, 0,96 (0,94-0,97); sensibilità, 0,87; specificità, 0,93
Ni et al, 2016 (34)	suPAR	2,7-9,5 ng/mL	7 studi, 1062 pazienti (4 studi e 4812 pazienti con infiammazione sistemica; 6 studi prospettici e 1 studio caso-controllo)	Pazienti con e senza infiammazione sistemica	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • suPAR: AUC, 0,82 (95% CI, 0,78-0,85); sensibilità, 0,67; specificità, 0,80 (per diagnosi di sepsi in pazienti con infiammazione sistemica: AUC, 0,68 e 95% CI, 0,64-0,72; sensibilità, 0,61; specificità, 0,82)
Cabral et al, 2016 (35)	PCT	0,5-5,0 ng/mL	14 studi, 830 pazienti (studi prospettici/caso-controllo)	Pazienti ustionati	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,87 (±0,04); sensibilità, 0,77; specificità, 0,65
<i>Neonati</i>						
Yu et al, 2010 (36)	PCT, PCR	Non specificati	22 studi, 2836 pazienti	Neonati	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT per sepsi neonatale certa: AUC, 0,77; sensibilità, 0,72; specificità, 0,77. • PCT per sepsi neonatale probabile: AUC, 0,88; sensibilità, 0,81; specificità, 0,92 • PCR per sepsi neonatale certa: AUC, 0,75; sensibilità, 0,55; specificità, 0,85. • PCR per sepsi neonatale probabile: AUC, 0,81; sensibilità, 0,77; specificità, 0,79
Vouloumanou et al, 2011 (37)	PCT	0,50-5,75 ng/mL	16 studi, 1959 pazienti	Neonati	Significativa	<ul style="list-style-type: none"> • PCT: AUC, 0,87 (95% CI, 0,84-0,90); sensibilità, 0,81; specificità, 0,79

Tabella 2*Meta-analisi relative all'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi*

Autori (rif)	Biomarcatori	Valore soglia	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
<i>Neonati</i>						
Yuan et al, 2013 (38)	SAA, PCR	Non specificati	9 studi, 823 pazienti	Neonati	Significativa	• SAA: AUC, 0,90 (95% CI, 0,87-0,93); sensibilità, 0,84; specificità, 0,89 • PCR: AUC, 0,92 (0,87-0,93); (95% CI, to); sensibilità, 0,67; specificità, 0,92
Lv et al, 2014 (39)	TNF- α	0,18-20000 pg/mL	15 articoli e 23 trials	Neonati	Significativa	• TNF- α negli articoli: AUC, 0,74 (95% CI, 0,70-0,78); sensibilità, 0,66; specificità, 0,76 • TNF- α nei trials: AUC, 0,87 (95% CI, 0,85-0,89); sensibilità, 0,68; specificità, 0,73
Zhou et al, 2015 (40)	IL-8	0,6-300 pg/mL	8 studi, 548 pazienti	Neonati	Significativa	• IL-8: AUC, 0,89 (\pm 0,05); sensibilità, 0,78; specificità, 0,83
Xu et al, 2016 (41)	PCR	2,5-21,0 mg/L	31 studi, 5698 pazienti	Neonati	Significativa	• PCR: AUC, 0,85 (\pm 0,05); sensibilità, 0,69; specificità, 0,77
Shi et al, 2016 (42)	nCD64	1,63-6136 (unità di misura arbitraria)	17 studi, 3478 pazienti	Neonati	Significativa	• PCR: AUC, 0,87 (\pm 0,02); sensibilità, 0,77; specificità, 0,74
Pontrelli et al, 2017 (43)	PCT	0,28-14,0 ng/mL	17 studi, 1408 pazienti	Popolazione pediatrica	Non significativa	• PCT: AUC, non calcolata; sensibilità, 0,85; specificità, 0,54

IL-6, interleuchina 6; IL-8, interleuchina 8; IQR, range interquartile; LBP, "lipopolysaccharide-binding protein"; nCD64, "neutrophil CD64"; PCR, proteina C reattiva; PCT, procalcitonina; SAA, siero amiloide A; suPAR, "serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor"; sTREM-1, "soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1"; TNF- α , "tumor necrosis factor- α ".

DS) dei singoli giudizi, dopo riconversione del livello di grading in risultato numerico (A=1; B=2; C=3; D=4; E=5). Nello specifico, raccomandazioni con media finale <1,5 sono stati classificati come grado "A", con media compresa tra 1,5 e <2,5 come grado "B", con media compresa tra 2,5 e <3,5 come grado "C", con media compresa tra 3,5 e <4,5 come grado "D" e con media \geq 4,5 come grado "E".

RISULTATI

La ricerca sistematica, effettuata utilizzando le parole chiave descritte in precedenza, ha consentito di identificare 79 documenti dopo eliminazione dei replicati. Quarantasei prodotti sono stati esclusi, in quanto non pertinenti allo scopo della ricerca (Figura 1). Dei 33

documenti rimanenti, 6 erano relativi all'utilizzo dei biomarcatori per il monitoraggio della terapia antibiotica nei pazienti con sepsi [tutti relativi alla procalcitonina (PCT)], mentre 27 riguardavano l'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi. Otto di questi avevano come oggetto popolazioni pediatriche, i rimanenti 19 popolazioni adulte. L'accordo tra i due Autori che hanno analizzato i prodotti della ricerca è stato del 100%. I documenti relativi all'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi nella popolazione adulta (17-35) e in quella pediatrica (aggiunti per completezza) (36-43) sono riassunti in Tabella 2. I documenti relativi all'utilizzo dei biomarcatori per il monitoraggio della terapia antibiotica nei pazienti con sepsi sono riassunti in Tabella 3 (44-49). L'eterogeneità degli studi è significativa in quasi tutte le meta-analisi. In

Tabella 3*Meta-analisi relative all'efficacia dei biomarcatori per guidare la terapia antibiotica nella sepsi*

Autori (rif)	Biomarcatori	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
Kopterides et al, 2010 (44)	PCT	7 studi, 1131 pazienti	Terapia intensiva	Significativa	Riduzione di 4,2 giorni (95% CI, 3,4-5,0) durata della terapia antibiotica; riduzione del 18% costo della terapia antibiotica
Heyland et al, 2011 (45)	PCT	5 studi, 947 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2,1 giorni (95% CI, 1,8-2,5) durata della terapia antibiotica; probabile beneficio economico
Schuetz et al, 2011 (46)	PCT	14 studi, 4467 pazienti	Cure primarie, pronto soccorso, terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 29% (95% CI, 15-37%) della durata della terapia antibiotica (34%; 95% CI, 15-53 per pazienti del pronto soccorso)
Soni et al, 2013 (47)	PCT	18 studi, numero di pazienti non riportato	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2.0 giorni (95% CI, 1,5-2,6) durata della terapia antibiotica
Prkno et al, 2013 (48)	PCT	7 studi, 1075 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 27% (95% CI, 5-53%) della durata della terapia antibiotica
Andriolo et al, 2017 (49)	PCT	10 studi, 1215 pazienti	Popolazione non selezionata	Significativa	Riduzione di 1.3 giorni (95% CI, 0,6-2,0) durata della terapia antibiotica

*PCT, procalcitonina***Tabella 4***Riassunto della ricerca delle prestazioni dei singoli biomarcatori per la diagnosi di sepsi in popolazione adulta*

Marcatore	n. meta-analisi	Range AUC	Range sensibilità	Range specificità
IL-6	2	0,79-0,80	0,68-0,72	0,73-0,73
LBP	2	0,68-0,71	0,62-0,70	0,56-0,70
nCD64	2	0,95-0,96	0,76-0,87	0,85-0,93
PCT	10	0,78-1,00	0,71-1,00	0,61-0,88
PCR	3	0,71-0,77	0,75-0,91	0,36-0,67
Presepsina	6	0,86-0,89	0,77-0,85	0,73-0,88
sTREM-1	2	0,85-0,87	0,78-0,83	0,68-0,78
suPAR	1	0,82	0,80	0,80

AUC, "area under the curve"; IL-6, interleuchina 6; LBP, "lipopolysaccharide-binding protein"; nCD64, "neutrophil CD64"; PCR, proteina C reattiva; PCT, procalcitonina; sTREM-1, "soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1"; suPAR, "serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor".

particolare, solo in quattro delle sei meta-analisi relative all'utilizzo dei biomarcatori per il monitoraggio della terapia antibiotica nei pazienti con sepsi, l'eterogeneità degli studi non è significativa. Nella totalità dei casi la principale fonte di eterogeneità negli studi inclusi nelle singole meta-analisi è imputabile alla diversità dei valori soglia utilizzati per i singoli biomarcatori (Tabella 2). Nella maggior parte dei casi le meta-analisi hanno incluso un elevato numero di studi prospettici (Tabella 2).

Il maggior numero di meta-analisi relative all'uso dei biomarcatori per la diagnosi di sepsi in popolazione

adulta riporta dati di PCT (complessivamente dieci) (Tabella 4). Seguono sei meta-analisi contenenti dati di presepsina e tre meta-analisi con dati di proteina C reattiva (PCR). Dati di interleuchina 6 (IL-6), "lipopolysaccharide-binding protein" (LBP), "neutrophil CD64" (nCD64) e "soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1" (sTREM-1) erano disponibili in due meta-analisi per ognuno di questi marcatori, mentre una sola meta-analisi conteneva dati di "soluble urokinase-type plasminogen activator receptor" (suPAR). Per quanto concerne le prestazioni diagnostiche, espresse

Tabella 5

Cinetica di proteina C reattiva (PCR), procalcitonina (PCT) e presepsina e relativi valori soglia suggeriti per escludere una diagnosi di sepsi

Parametro	Aumento	Picco	Emivita	Valore soglia per esclusione di sepsi
PCR	12-24 ore	48-72 ore	20 ore	<10 mg/L
PCT	2-4 ore	6-8 ore	20-24 ore	<0,5 mg/L
Presepsina	2 ore	3 ore	4-5 ore	<500-600 pg/mL

complessivamente in termini di AUC, i marcatori nCD64, PCT, presepsina, sTREM-1 e suPAR sembrano produrre risultati migliori per la diagnosi di sepsi nella popolazione adulta, malgrado nessuno di essi raggiunga una efficienza diagnostica prossima al 100% (Tabella 4). Le AUC di IL-6, LBP e PCR nella popolazione adulta sono complessivamente inferiori a quelle degli altri biomarcatori. I valori di sensibilità e specificità diagnostica sono in linea con quelli delle AUC (Tabella 4).

Un'ulteriore riflessione in merito all'utilizzo dei cinque biomarcatori con le migliori prestazioni diagnostiche (nCD64, PCT, presepsina, sTREM-1 e suPAR) riguarda la tecnologia analitica per la loro determinazione. Solamente per PCT e presepsina sono ad oggi disponibili analizzatori automatici o semi-automatici che ne consentano la quantificazione in regime di urgenza/emergenza, mentre per sTREM-1 e suPAR sono ad oggi disponibili solamente metodiche ELISA manuali. Ciò di fatto rende impraticabile, almeno al momento, il loro utilizzo per la diagnosi rapida della sepsi (50). Analoga considerazione può essere fatta per nCD64, la cui determinazione presuppone l'utilizzo di strumentazione basata su citometria a flusso e kit specifici, metodica difficilmente compatibile con la diagnosi di sepsi in urgenza/emergenza e peraltro non alla portata di molti laboratori clinici (50). La determinazione di PCT è oggi disponibile utilizzando una vasta gamma di metodiche commerciali basate su tecniche analitiche differenti (immunochemiluminescenza, immunofluorescenza, immunoturbidimetria) e potenzialmente applicabili su quasi tutti gli strumenti di chimica clinica e immunochimica disponibili nei laboratori clinici (51). La determinazione della presepsina è oggi possibile utilizzando un solo analizzatore, modello point-of-care (POC). Sempre nell'ambito della determinazione della PCT, le metodiche possono differire sostanzialmente in relazione alle prestazioni analitiche. Le tecniche a maggiore sensibilità sono generalmente caratterizzate da una funzionalità analitica $\leq 0,05$ ng/mL (51), e sono quelle che consentono pertanto una maggior attendibilità soprattutto per il monitoraggio della terapia antibiotica. Le caratteristiche di cinetica di PCT, presepsina e PCR in pazienti con sepsi sono descritte in Tabella 5 (52).

Per quanto concerne proteina siero amiloide A (SAA), "tumor necrosis factor" (TNF)- α e interleuchina 8 (IL-8), per ognuno di questi biomarcatori è stata identificata una singola meta-analisi in popolazioni pediatriche (Tabella 3), mentre non esistono meta-analisi

nella popolazione adulta. Ciò rende impossibile traslare le evidenze meta-analitiche al di fuori dell'ambito pediatrico.

Nell'ambito del monitoraggio della terapia antibiotica, tutte le sei meta-analisi identificate dalla ricerca della letteratura erano basate sulla determinazione della PCT. In tutti i casi si è potuto dimostrare come la determinazione di questo biomarcatore abbia consentito una significativa riduzione della durata della terapia antibiotica (Tabella 3). Nei due casi in cui è stato valutato anche l'aspetto economico, i protocolli di terapia antibiotica guidati dalla PCT hanno consentito di ridurre il costo globale nella gestione del paziente. Sfortunatamente esistono ad oggi scarse evidenze in merito all'efficacia di protocolli di terapia antibiotica guidati dalla PCT nel ridurre l'ampiezza dello spettro della terapia antibiotica somministrata. Ad esempio, uno studio retrospettivo su oltre 20000 pazienti ricoverati in 107 unità di terapia intensiva (UTI) non è riuscito a dimostrare alcun vantaggio di esito o di durata della terapia in una coorte di pazienti monitorati periodicamente con PCT (53).

RACCOMANDAZIONI

Alla luce dei dati disponibili in letteratura, e dei giudizi del gruppo di consenso, è stato quindi possibile formulare le seguenti raccomandazioni (lo score riflette la media e la DS dei giudizi individuali) (Tabella 6).

CONCLUSIONI

Alla luce dei consensi espressi individualmente, riassunti nel paragrafo precedente, emergono tre raccomandazioni di grado "A" (indicazione fortemente raccomandata), sostanzialmente concordi con quelle precedentemente pubblicate in Italia (54, 55), ma ora suffragate da una ricerca più sistematica e recente delle evidenze e da un consenso interdisciplinare tra una Società di Medicina di Laboratorio e una di Medicina d'Urgenza.

Le raccomandazioni di grado "A" sono relative all'eventuale modalità di richiesta del biomarcatore (sempre disponibile, anche in urgenza/emergenza), all'utilizzo clinico del biomarcatore (sempre interpretato alla luce della dei dati clinici) e al timing di richiesta basato sull'emivita dell'analita (Tabella 5). Raccomandazioni di tipo "B" (indicazione attentamente considerata) riguardano invece la reale utilità dei

Tabella 6*Raccomandazioni del gruppo di consenso*

Raccomandazione	Score	Forza
Nell'approccio diagnostico al paziente con sospetto di sepsi, la determinazione di un biomarcatore è di ausilio diagnostico	1,56±1,06	B
Nell'approccio diagnostico al paziente con sospetto di sepsi, la determinazione del biomarcatore deve essere:		
• Sempre disponibile in urgenza/emergenza (24h/365 giorni)	1,36±1,04	A
• Richiedibile liberamente (cioè senza "previo accordo" con il laboratorio) al momento della formulazione della richiesta	1,63±0,78	B
Nell'approccio diagnostico al paziente con sospetto di sepsi, è consigliabile determinare:		
• PCR	2,00±0,94	B
• PCT	1,56±0,79	B
• Presepsina	2,50±1,06	C
• LBP	4,06±0,83	D
• IL-6	3,88±0,99	D
• sTREM-1	3,81±0,88	D
• nCD64	3,69±0,92	D
• suPAR	3,50±0,79	D
Il valore soglia del biomarcatore deve essere scelto:		
• Privilegiando un elevato valore predittivo negativo, per escludere una diagnosi di sepsi	1,75±0,83	B
• Privilegiando un elevato valore predittivo positivo, per formulare una diagnosi di sepsi	2,75±0,90	C
Il risultato del biomarcatore deve sempre essere interpretato alla luce dei dati clinici	1,00±0,00	A
Nel caso della determinazione della PCT, devono essere utilizzati preferibilmente metodi a maggiore sensibilità analitica (funzionalità analitica ≤0,05 ng/mL)	1,63±0,60	B
Qualora il biomarcatore prescelto sia negativo in pazienti con forte sospetto diagnostico di sepsi, può essere utile la determinazione successiva di un secondo biomarcatore	2,38±1,11	B
Per ampia disponibilità di metodiche in automazione, turnaround time contenuto ed economicità della determinazione, l'eventuale secondo biomarcatore dovrebbe essere la PCR	2,31±1,31	B
Il timing del monitoraggio del biomarcatore nel paziente con sepsi deve considerare l'emivita in circolo della molecola (ripetizione non prima di 18-24 ore per PCT e PCR, non prima di 5 ore per presepsina)	1,38±0,99	A
La determinazione della PCT dovrebbe essere utilizzata per guidare la terapia antibiotica nei pazienti con sepsi	1,50±1,00	B
Il timing del monitoraggio del biomarcatore per il monitoraggio della terapia antibiotica del paziente con sepsi deve considerare l'emivita in circolo della molecola (ripetizione non prima di 18-24 ore per PCT)	1,63±1,05	B
Il pannello biochimico per diagnosi/monitoraggio della sepsi dovrebbe anche comprendere la determinazione dell'acido lattico	1,50±0,79	B

Score: media e deviazione standard dei giudizi individuali dei partecipanti al Gruppo di Consenso.

IL-6, interleuchina 6; LBP, "lipopolysaccharide-binding protein"; nCD64, "neutrophil CD64"; PCR, proteina C reattiva; PCT, procalcitonina; sTREM-1, "soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1"; suPAR, "serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor".

biomarcatori nella diagnosi di sepsi, l'utilizzo combinato di PCT e PCR, la possibilità di essere liberamente richiedibile al laboratorio, l'utilizzo di valori soglia che prediligano il valore predittivo negativo, l'utilizzo di metodi analiticamente più sensibili e la possibilità di utilizzare PCT per il monitoraggio della terapia antibiotica, con temporizzazione di monitoraggio non

inferiore a 18-24 ore. In merito agli specifici biomarcatori, un analogo consenso di grado "B" è stato raggiunto per la determinazione di PCT e PCR, e per la determinazione dell'acido lattico. Sconsigliata invece l'esecuzione di altri biomarcatori, ad eccezione della presepsina, per la quale sussiste ancora una sostanziale incertezza a favore o contro.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009;25:83-101.
2. Scott MC. Defining and diagnosing sepsis. *Emerg Med Clin N Am* 2017;35:1-9.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
4. Osler W. *The Evolution of Modern Medicine*. Yale University Press, 1913.
5. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:701-6.
6. Perman SM, Goyal M, Gaieski DF. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:41.
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
8. Chamberlain DJ, Willis E, Clark R, et al. Identification of the severe sepsis patient at triage: a prospective analysis of the Australasian Triage Scale. *Emerg Med J* 2015;32:690-7.
9. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock. Continuing evolution but with much still to be done. *JAMA* 2016;315:757-9.
10. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:906-11.
11. Cortellaro F, Ferrari L, Molteni F, et al. Accuracy of point of care ultrasound to identify the source of infection in septic patients: a prospective study. *Intern Emerg Med* 2017;12:371-8.
12. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-44.
13. Tamma PD, Avdic E, Li DX, et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017;177:1308-15.
14. Schuetz P, Aujesky D, Müller C, et al. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all - hope for another hype? *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14079.
15. Lippi G, Favalor EJ, Simundic AM. Biomedical research platforms and their influence on article submissions and journal rankings: an update. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:7-14.
16. Istituto Superiore di Sanità. Manuale metodologico - Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG. Ultimo accesso: maggio 2017.
17. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003.
18. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
19. Wu Y, Wang F, Fan X, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R229.
20. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
21. Lee SH, Chan RC, Wu JY, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2013;67:1350-7.
22. Hoebner SH, van der Geest PJ, Nieboer D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:474-81.
23. Ren H, Li Y, Han C, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: a meta-analysis. *Burns* 2015;41:502-9.
24. Wang X, Li ZY, Zeng L, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:245.
25. Wu J, Hu L, Zhang G, et al. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0133057.
26. Tong X, Cao Y, Yu M, et al. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1027-33.
27. Chengfen Y, Tong L, Xinjing G, et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosis of sepsis in adults: a Meta-analysis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:743-9.
28. Zhang X, Liu D, Liu YN, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:323.
29. Zhang J, Hu ZD, Song J, et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2158.
30. Zheng Z, Jiang L, Ye L, et al. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2015;5:48.
31. Chen KF, Chaou CH, Jiang JY, et al. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein as biomarker for sepsis in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0153188.
32. Ma L, Zhang H, Yin YL, et al. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine* 2016;88:126-35.
33. Liu Y, Hou JH, Li Q, et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus* 2016;5:2091.
34. Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:39481.
35. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, et al. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0168475.
36. Yu Z, Liu J, Sun Q, et al. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010;42:723-33.
37. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011;37:747-62.
38. Yuan H, Huang J, Lv B, et al. Diagnostic value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis.

- Biomed Res Int 2013;2013:520294.
39. Lv B, Huang J, Yuan H, et al. Tumor necrosis factor- α as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:471463.
 40. Zhou M, Cheng S, Yu J, et al. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0127170.
 41. Xu L, Li Q, Mo A, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in neonatal sepsis: A meta-analysis. *Eur J Inflamm* 2016;14:100-8.
 42. Shi J, Tang J, Chen D. Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis. *Ital J Pediatr* 2016;42:57.
 43. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:302.
 44. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38:2229-41.
 45. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39:1792-9.
 46. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-31.
 47. 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.
 48. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R291.
 49. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD010959.
 50. Clerico A. Biomarkers for sepsis: an unfinished journey. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1135-8.
 51. Dipalo M, Guido L, Micca G, et al. Multicenter comparison of automated procalcitonin immunoassays. *Pract Lab Med* 2015;2:22-8.
 52. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv098.
 53. Chu DC, Mehta AB, Walkey AJ. Practice patterns and outcomes associated with procalcitonin use in critically ill patients with sepsis. *Clin Infect Dis* 2017;64:1509-15.
 54. Pezzati P, Balboni F, Piazzini T, et al. Procalcitonin and sepsis: hints on clinical appropriateness. *Biochim Clin* 2013;37:15-22.
 55. Di Somma S, Magrini L, Travaglino F, et al. Opinion paper on innovative approach of biomarkers for infectious diseases and sepsis management in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1167-75.