

# PROCALCITONINA: PRIETEN SAU DUȘMAN ÎN TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN?

*Procalcitonin: friend or foe in the setting of antimicrobial therapy?*

Valeriu Gheorghiuță<sup>1,2</sup>, Aida Rășcanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș“, București

<sup>2</sup>Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila“, București

## REZUMAT

Conform OMS, bolile infecțioase rămân în top 10 al celor mai frecvente cauze de deces la nivel mondial, generând un consum exagerat de antibiotice, de multe ori nejustificat. Politica de raționalizare a tratamentului antibiotic are ca obiectiv identificarea unui marker surrogat util pentru diagnosticul diferențial al infecțiilor bacteriene de cele virale sau fungice. Scopul acestei strategii este restrângerea prescripției de antibiotice pentru reducerea morbidității asociate tratamentelor antibiotice excesive, scăderea rezistenței germinilor la antibiotice și, respectiv, optimizarea costurilor îngrijirii pacienților.

Procalcitonina (PCT) s-a impus de la începutul anilor '90 ca biomarker specific infecțiilor bacteriene. Mai multe studii clinice au demonstrat o corelație între utilizarea PCT ca marker de diagnostic al sepsisului bacterian și scăderea consumului de antibiotice, fără o creștere secundară a mortalității. Totuși, utilizarea PCT are o serie de limite legate de sensibilitate și specificitate, putând avea valori crescute în unele afecțiuni non-infecțioase sau să rămână la valori scăzute în anumite infecții bacteriene. De asemenea, PCT nu poate înlocui evaluarea clinică și testele bacteriologice în fața unui pacient cu suspiciune de boală infecțioasă.

Acest review are ca scop sumarizarea informațiilor disponibile până la acest moment despre mecanismele fiziopatologice, rolul biologic și utilitatea clinică a PCT în algoritmul de diagnostic și tratament al infecțiilor bacteriene.

**Cuvinte cheie:** procalcitonină, diagnostic, antibioterapie

## ABSTRACT

According to WHO, infectious diseases remain in the top 10 of the most common causes of death worldwide, leading to an excessive consumption of antibiotics, often unnecessarily. Antibiotic stewardship policy aims to identify an useful surrogate marker for the differential diagnosis of the bacterial infections from viral or fungal infections. The aims of this strategy is to restrict the prescriptions of antibiotics in order to reduce morbidity associated with excessive antibiotic treatment, decrease of bacterial resistance and optimize the costs of patient care.

Procalcitonin (PCT) has emerged in the early '90s as a specific biomarker for bacterial infections. Many clinical studies have shown a correlation between the use of PCT as a diagnostic marker of bacterial sepsis and decrease antibiotic consumption, without a secondary increase in mortality. However, the PCT has a number of limitations regarding sensitivity and specificity. Thus, it may be increased in non-infectious diseases or it may remain at low levels in bacterial infections. Also, PCT cannot replace clinical evaluation and bacteriological tests in facing a patient with suspected infectious disease.

This review aims to summarize the available informations so far about pathophysiological mechanisms, biological role and clinical utility of PCT in the diagnostic and treatment algorithm of bacterial infections.

**Keywords:** procalcitonin, diagnostic, antibiotherapy

## INTRODUCERE

Sepsisul reprezintă răspunsul inflamator sistemic al organismului la un proces infecțios dovedit sau suspectat. Este un proces continuu ce poate

merge progresiv spre agravare către sepsis sever, disfuncție multiplă de organe și șoc septic. Deși mortalitatea prin sepsis a scăzut în ultimii ani, sepsisul sever și șocul septic rămân o problemă majoră pentru sistemul de sănătate, afectând peste 26 de

Autor corespondent:

Valeriu Gheorghiuță, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș“, Str. Dr. Calistrat Grozovici nr. 1, București

milioane de oameni anual, cu o rată medie a mortalității de până la 30% (1,2). Diagnosticul precoce al sepsisului și inițierea terapiei antibiotice adecvate, în primele 6 ore de la debut, sunt principalii factori care contribuie la reducerea mortalității secundare sepsisului (2).

Diagnosticul etiologic al sepsisului presupune identificarea microorganismelor patogene responsabile de declanșarea răspunsului inflamator generalizat și permite diagnosticul diferențial între sepsisul de cauză bacteriană și alte cauze de sepsis sau sindrom de răspuns inflamator sistemic (SRIS) non-infecțios. Hemocultura reprezintă principala metodă de laborator utilă în stabilirea etiologiei sepsisului. Totuși, hemocultura are o serie de neajunsuri legate de timpul de pozitivare relativ crescut (circa 18-24 ore), sensibilitatea redusă (aproape 80% din hemoculturile recoltate rămân negative) și specificitatea (dificultăți de interpretare a hemoculturilor pozitive cu germeni în mod uzual nepatogeni, posibil germeni contaminanți). În acest context, s-a încercat identificarea unui marker surrogat util pentru diagnosticul rapid de sepsis și pentru diagnosticul diferențial al infecțiilor de cauză bacteriană față de cele virale sau fungice (3,4).

## I. Procalcitonina: mecanisme de sinteză și inducție; metodele de determinare serică

### a) Mecanismele de sinteză

Procalcitonina (PCT) s-a impus de la începutul anilor '90 ca biomarker specific infecțiilor bacteriene, în fața altor markeri de inflamație cunoscuți ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL1}\beta$ ,  $\text{IL6}$ ) (3,4). PCT face parte din grupul peptidelor precursoră ale calcitoninei, împreună cu alte peptide (peptidele legate de genele calcitoninei I și II, amilina, adrenomodulina), toate alcătuind familia de proteine CAPA (calcitonin

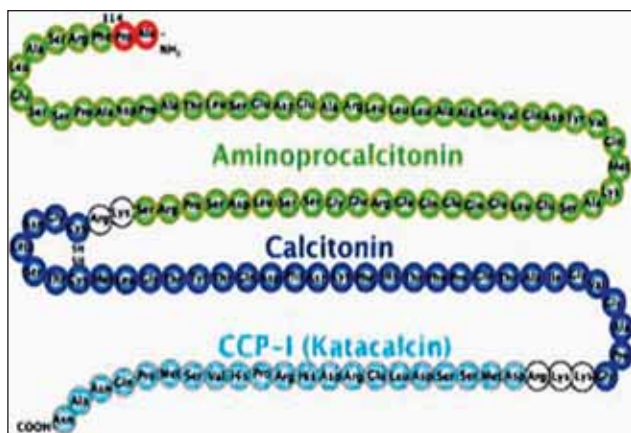


FIGURA 1. Ilustrare schematică a precursorilor calcitoninei (adaptat după referința 14)

generated peptide-*amilin-procalcitonin-adrenomodulin*), codate de genele CALC I și II de pe cromozomii 11 și 12 (Fig. 1.) (3,5,6).

În absența unui proces infecțios, toți acești precursori au un nivel seric scăzut, expresia genelor CALC I și II fiind restricționată în celulele endocrine tiroidiene și la nivel pulmonar. La indivizii sănătoși, calcitonina este secretată în țesutul tiroidian și pulmonar, este stocată în veziculele secretorii intracitoplasmice, de unde este eliberată în prezența unor stimuli metabolici sau hormonal. ARN-ul mesager ce poartă informația necesară sintezei PCT a fost detectat în alte țesuturi extra-tiroidiene (hepatic, renal, pancreatic, țesut adipos, testicular sau ovarian) și la nivelul leucocitelor. Totuși, în aceste țesuturi transcrierea genei CALC I se produce la o rată scăzută. Celulele neuro-endocrine din aceste țesuturi sunt lipsite de vezicule de stocare și aparat secretor al calcitoninei. Nivelul seric al PCT la indivizii sănătoși este  $< 0,1$  ng/ml, chiar de ordinul pg/ml (10-50 pg/ml) (5-8).

### b. Sursa și factorii inductori și inhibitori ai sintezei PCT

În infecțiile bacteriene are loc o creștere a expresiei genei CALC I la nivelul țesuturilor neuro-endocrine extra-tiroidiene. Secundar, toți precursorii calcitoninei (inclusiv PCT) vor fi secretați cu o rată crescută, putând fi detectate valori plasmatice ale acestora de 1.000 de ori mai mari față de nivelul bazal. PCT poate fi detectată în plasmă la valori ridicate în 3-6 ore de la debutul infecției, cu valori crescând direct proporțional cu gravitatea tabloului clinic, de la sepsis la sepsis sever și șoc septic (7,8).

Factorii inductori ai expresiei genei CALC I, respectiv ai sintezei precursorilor calcitoninei sunt reprezentați de citokinele proinflamatorii ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL1}\beta$ ,  $\text{IL6}$ ) și endotoxinele bacteriene. În infecțiile virale are loc sinteza crescută de  $\text{IFN-}\gamma$ , citokină care scade transcrierea genei CALC I. Totodată, declanșarea sintezei de PCT de către citokinele proinflamatorii explică valorile serice crescute ale acesteia în SRIS non-infecțios, însă la valori mai scăzute comparativ cu valorile întâlnite în sepsisul de cauză bacteriană (7,8,12).

### c. Metodele de determinare serică a PCT:

Există mai multe teste de determinare a PCT, împărțite după metoda folosită în teste calitative, semi-cantitative sau cantitative:

- teste imunoluminometrice (ILMA), (LUMItest® PCT, Brahms) măsoară atât PCT, cât și alți precursori ai calcitoninei prin intermediul

unui luminometru, dar cu sensibilitate redusă (> 0,3-0,5 ng/ml).

- *teste comerciale bazate pe detecția cu anticorpi monoclonali anti-katacalcin* (Kryptor® PCT, Brahms, Hennigsdorf, Germania). Acest test are o sensibilitate foarte mare, putând detecta valori ale PCT sub valoarea prag (< 0,1 ng/ml) (11).
- *teste colorimetrice* detectează rapid nivelurile circulante ale PCT, în 30 de minute (PCT®-Q, Brahms, Hennigsdorf, Germania). Dezavantajul acestui test îl reprezintă faptul că este un test semi-cantitativ și nu poate detecta niveluri scăzute ale PCT serice (9,10).

## II. Procalcitonina: utilitatea clinică

### 1. Marker de diagnostic

#### a. Sepsis

Comparativ cu alți markeri de inflamație (IL1 $\beta$ , IL6, PCR, VSH), PCT dispune de o serie de avantaje: crește rapid, în 3-6 ore de la debutul infecției, este specific pentru etiologia bacteriană, se corelează cu severitatea infecției și nu este influențată de utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a corticoterapiei (12-14). Rezultatele a două studii meta-analitice publicate în ultimii 10 ani au confirmat superioritatea PCT în comparație cu ceilalți markeri inflamatori. Primul, publicat în 2006 de Uzzan și colab., a analizat 25 de studii (totalizând 2.966 de pacienți) și a raportat o sensibilitate a PCT între 42% și 100% cu o specificitate de 48% până la 100%, rezultate confirmate și în meta-analiza realizată de Tang și col. pe alte 18 studii (16,17).

Deși utilitatea clinică a PCT a fost confirmată în diferite studii, menționăm că nu se poate substitui prelevării hemoculturilor pentru diagnosticul etiologic al sepsisului. Utilizarea combinată a PCT și hemoculturii poate diferenția cu acuratețe superioară contaminarea de infecție.

Valoarea prag a PCT pentru inițierea antibioticoterapiei a fost stabilită la 0,5 ng/ml. Datorită creșterii nivelului seric al PCT și în alte afecțiuni non-infecțioase, sunt necesare reevaluări periodice la 6-24 de ore în primele zile de la debut, în funcție de evoluția tabloului clinic (14,15).

#### b. Infecțiile legate de cateter

Infecțiile asociate cateterelor vasculare reprezintă unele dintre cele mai frecvente infecții nosocomiale la pacienții cu afecțiuni severe. Diagnosticul precoce al sepsisului este cu atât mai important la această categorie de pacienți, din cauza mortalității crescute asociată cu întârzierea instituirii trata-

mentului antibiotic corect. Stabilirea cu acuratețe a diagnosticului de infecție de cateter necesită recoltarea de hemoculturi de pe cateter și din sângele venos periferic în paralel cu extragerea cateterului venos central și cultura cantitativă din vârful de cateter. Uneori există posibilitatea colonizării vârfului de cateter sau hemoculturii cu microorganisme comensale de pe tegumente. De asemenea, recoltarea corectă a hemoculturilor din periferie este îngreunată de abordul venos periferic limitat. Din aceste motive, PCT poate fi utilă în asociere cu evaluarea clinică pentru stabilirea corectă a diagnosticului de infecție sistemică legată de cateterul venos central (18).

#### c. Infecțiile bacteriene de tract respirator inferior

Infecțiile bacteriene de tract respirator inferior au fost cele mai studiate cu privire la rolul PCT în ghidarea tratamentului antibiotic. Cele mai importante referințe aparțin studiilor ProHOSP și PARTI care au inclus 1.359 de pacienți diagnosticați cu infecții respiratorii inferioare din șase centre medicale din Elveția. Pacienții au fost randomizați pe două brațe: primul a inclus pacienți care au beneficiat de tratament standard, iar al doilea a inclus pacienți la care s-a inițiat tratament antibiotic în funcție de valoarea PCT. Rezultatele la 30 de zile au fost similare la cele două loturi atât în ceea ce privește rata de mortalitate, recurența infecției, cât și procentul de admisie în secția de terapie intensivă (STI). Totuși, pacienții la care tratamentul antibiotic a fost ghidat de PCT au avut o expunere mai redusă la antibiotice și au înregistrat mai puține efecte adverse (21-23).

PCT a fost evaluată la pacienții cu exacerbări ale BPOC pentru diferențierea infecțiilor virale de cele bacteriene, observându-se o scădere a consumului

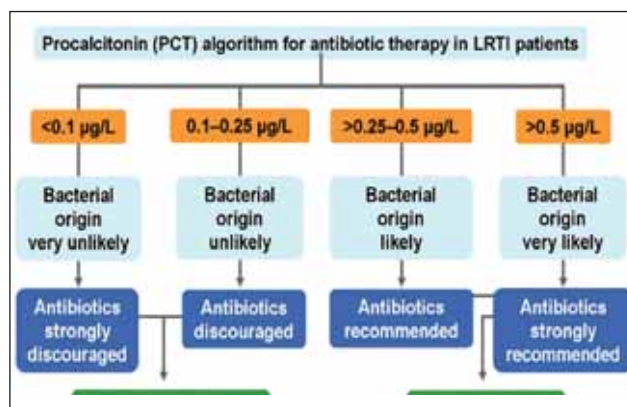


FIGURA 2. Algoritm de ghidare a inițierii tratamentului antibiotic la pacienții cu infecții de tract respirator inferior, bazat pe determinarea nivelului seric al PCT (adaptat după referința 21)

de antibiotice la pacienții la care s-a folosit un algoritm terapeutic bazat pe PCT (Fig. 2) (19,20,24).

#### **d. Neutropenia febrilă**

Pacienții neutropenici constituie o categorie de pacienți cu risc crescut de a dezvolta infecții invazive severe. Diagnosticul de sepsis la acești pacienți este o reală provocare având în vedere rata scăzută de pozitivare a hemoculturilor (25,26). Neutrofilele și macrofagele reprezintă cele mai importante surse de reactanți de fază acută. Sinteza PCT este realizată în cea mai mare parte la nivelul țesuturilor parenchimoase (hepatic, pulmonar, adipos etc.), doar o mică parte din nivelul seric al acesteia fiind de proveniență leucocitară. Astfel se explică nivelurile plasmatiche crescute ale PCT chiar la pacienții cu agranulocitoză și corticoterapie (26,27).

#### **e. Infecțiile bacteriene cu alte localizări**

PCT a fost mai puțin evaluată în studii clinice în infecțiile localizate de tract urinar, intraabdominale și articulare. Infecțiile localizate nu induc o creștere semnificativă a valorilor PCT serice, nivelul plasmatic rămânând în general la valori scăzute. De asemenea, din datele existente se pare că PCT nu reprezintă un marker foarte util în endocardita subacută (28,29).

### **2. Marker de monitorizare și prognostic**

Un avantaj al PCT este corelația strânsă între nivelul ei plasmatic și severitatea tabloului clinic. Nivelul seric al PCT va fi cu atât mai mare cu cât infecția evoluează către sepsis sever sau șoc septic, spre deosebire de ceilalți markeri de inflamație care vor prezenta doar creșteri intermitente, indiferent de severitatea evoluției ulterioare. Un alt avantaj îl reprezintă cinetica PCT, cu o creștere rapidă în circa 6 ore de la debutul invaziei microbiene, având un timp de înjumătățire de 24 de ore (30,40).

Determinarea seriată a PCT poate fi utilă în monitorizarea evoluției procesului infecțios și a eficienței tratamentului antibiotic empiric. Într-un studiu pe pacienții din STI cu bacteriemie, pneumonie comunitară și pneumonie asociată ventilației mecanice, PCT a fost determinată la inițierea terapiei și în zilele 2 și 3 de tratament. Eficiența terapiei antibiotice empirice a fost evaluată în funcție de evoluția valorilor serice ale PCT. Pacienții cu terapie adecvată au avut scăderi ale nivelului seric al PCT, cu o valoare medie de 3,9 ng/ml în zilele 2 și 3 de tratament, comparativ cu pacienții cu terapie inadecvată sau bacteriemie cu germeni multi-rezistenți care au înregistrat creșteri ale valorilor PCT cu 5 ng/ml, pentru aceeași perioadă (30,31,40).

Cu toate că valorile crescute ale PCT la momentul diagnosticului nu semnifică un marker de prognostic prost, totuși persistența valorilor crescute pe parcursul tratamentului se asociază cu un prognostic nefavorabil. Astfel, în funcție de severitatea tabloului clinic, se recomandă evaluarea repetată a PCT în primele două zile de la inițierea terapiei antibiotice. De asemenea, se recomandă menținerea schemei de tratament antibiotic dacă valorile sunt în scădere, respectiv oprirea tratamentului când PCT scade sub valoarea prag sau cu cel puțin 80-90% din valoarea inițială. Contrar, dacă valorile PCT sunt în creștere, se recomandă reevaluarea clinică și bacteriologică și schimbarea terapiei antibiotice inițiale cu o schemă cu spectru mai larg (31-33).

### **III. Procalcitonina: limite**

Importanța PCT este stabilită doar în contextul evaluării clinice și bacteriologice, cu stabilirea diagnosticului etiologic ori de câte ori este posibil. În fața unui pacient cu suspiciune de boală infecțioasă, PCT nu reprezintă „gold standard-ul” pentru diagnosticul de sepsis și nu poate înlocui evaluarea clinică, testele bacteriologice sau ceilalți markeri de inflamație.

#### **a. Rezultate fals-pozitive**

Valori plasmatiche crescute ale PCT pot fi întâlnite și în alte afecțiuni de cauză neinfecțioasă. În general, s-au observat creșteri moderate până la 10 ng/ml, care scad rapid sub limita de 1 ng/ml în primele 48 de ore, ceea ce susține necesitatea și importanța determinărilor seriate. O serie de afecțiuni non-infecțioase determină un răspuns inflamator sistemic cu eliberare masivă de citokine pro-inflamatorii și secreție crescută de PCT: intervențiile chirurgicale, arsurile, hipertermia malignă, poli-traumatismele, neoplasmul tiroidian, neoplasmul pulmonar cu celule mici, sindromul paraneoplazic, malaria, insuficiența renală și disfuncția multiplă de organe (sindromul de detresă respiratorie, șocul cardiogen, pancreatita). Valori crescute ale PCT au fost observate și la nou-născut în primele 7 zile de la naștere, în absența sepsisului neonatal, datorită procesului de colonizare a tegumentelor și mucoaselor. Totuși, menținerea valorilor serice crescute ale PCT peste 48 de ore, fără un trend descendent, sugerează o suprainfecție bacteriană (34-39).

#### **b. Rezultate fals-negative**

Valorile fals negative ale PCT sunt mai rar întâlnite, însă pot pune probleme serioase de diagnostic

în endocarditele subacute, infecțiile localizate sau precoce în timpul infecțiilor invazive când măsurătorile în dinamică vor arăta creșteri ale valorilor PCT<sup>1</sup>.

#### IV. Rolul procalcitoninei în reducerea consumului de antibiotice

Politica de raționalizare a tratamentului antibiotic are ca obiectiv identificarea cu cea mai mare acuratețe a infecțiilor bacteriene care necesită tratament antibiotic și diferențierea acestora de cele virale sau fungice. Scopurile acestei strategii sunt de restrângere a prescrierii antibioticelor pentru a reduce rezistența germenilor la antibiotice și costurile asociate terapiei. În acest context, PCT a devenit un biomarker evaluat în multiple studii pentru ghidarea și stabilirea duratei tratamentului antibiotic.

Dezescaladarea tratamentului antibiotic, pe baza rezultatelor bacteriologice, la pacienții cu sepsis sever și șoc septic reprezintă o strategie sigură asociată cu o rată de mortalitate scăzută (41).

Până în prezent studiul PRORATA rămâne studiul de referință pentru evaluarea rolului PCT în acest scop. Acest studiu a fost efectuat în 8 STI din diferite centre medicale din Franța, incluzând un total de 621 de pacienți non-chirurgicali cu suspiciune de infecție bacteriană randomizați 1:1 în două loturi: un lot cu terapie standard (314 pacienți) și un lot cu terapie antibiotică ghidată de valorile seriate ale PCT (307 pacienți) (Fig. 3) (42). Pacienții din lotul cu terapia standard au primit tratament anti-

biotic pe o durată de timp mai mare comparativ cu pacienții din lotul cu terapia antibiotică ghidată de PCT (diferența absolută fiind de 2,7 zile, CI 95%: (1.4-4.1),  $p < 0,0001$ ). Nu s-a înregistrat o creștere a mortalității sau infecțiilor recurente la pacienții cu terapia ghidată de PCT (42,43).

## CONCLUZII

PCT s-a dovedit superioară celorlalți markeri de inflamație în diagnosticul și prognosticul sepsisului, fără a substitui evaluarea clinică sau bacteriologică a acestor pacienți. Pentru infecțiile de cateter, infecțiile respiratorii sau sepsis, PCT s-a dovedit utilă în stabilirea indicației și monitorizarea eficienței tratamentului antibiotic. În infecțiile localizate, utilitatea clinică a PCT este limitată, având în vedere sensibilitatea și specificitatea scăzute la această categorie de pacienți. Sunt necesare determinări seriate ale PCT, în special în primele 3 zile de la diagnostic, atât pentru monitorizarea eficienței tratamentului antibiotic și aprecierea prognosticului, cât și pentru excluderea cauzelor neinfecțioase de SRIS.

Beneficiul major al utilizării PCT în ghidarea tratamentului antibiotic constă în scurtarea duratei terapiei comparativ cu abordarea standard (44). Majoritatea datelor disponibile confirmă rolul PCT în ghidarea tratamentului antibiotic la pacienții cu infecții bacteriene de tract respirator inferior sau sepsis, în asociere cu alte teste bacteriologice. Cu toate acestea, sunt necesare studii controlate și randomizate care să investigheze efectul terapiei

Guidelines for starting antibiotics			
If the blood sample taken for procalcitonin level was taken at the early stage of the episode, obtain a second procalcitonin level at 6-12 h			
Excludes situations requiring immediate antibiotic treatment (e.g. septic shock, purulent meningitis)			
Concentration < 0.25 µg/L	Concentration ≥ 0.25 to < 0.5 µg/L	Concentration ≥ 0.25 to < 1 µg/L	Concentration ≥ 1 µg/L
⇓	⇓	⇓	⇓
Antibiotics strongly discouraged	Antibiotics discouraged	Antibiotics encouraged	Antibiotics strongly encouraged
Guidelines for continuing or stopping antibiotics			
Concentration < 0.25 µg/L	Concentration decrease by ≥ 80% from peak OR ≥ 0.25 to < 0.5 µg/L	Concentration decrease by < 80% from peak AND ≥ 0.5 µg/L	Concentration increase compared with peak AND ≥ 0.5 µg/L
⇓	⇓	⇓	⇓
Stopping of antibiotics strongly encouraged	Stopping of antibiotics encouraged	Continuing antibiotics encouraged	Changing antibiotics strongly encouraged

**FIGURA 3.** Recomandări pentru inițierea și oprirea terapiei antibiotice conform protocolului folosit în studiul PRORATA (adaptat după referința 41)

antibiotice ghidată de PCT asupra mortalității și duratei de spitalizare la pacientul cu sepsis sever.

### Notă

Această lucrare a beneficiat de suport financiar prin proiectul „CERO – profil de carieră: cercetător

român, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/135760, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

## BIBLIOGRAFIE

1. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
2. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al. Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367-374.
3. Muller B., Becker K.L. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 595-602.
4. Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2007; 7:210-217.
5. Müller B., White J.C., Nylén E.S. et al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:396-404.
6. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002; 323(1-2):17-29.
7. Preas H.L., Nylén E.S., Snider R.H. et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxaemia. *J Infect Dis* 2001; 184: 373-6.
8. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J. et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167:93-97.
9. Morgenthaler N.G., Struck J., Fischer-Schulz C. et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002; 48:263-70.
10. Schneider H.G., Lam Q.T. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007; 39(4):383-90.
11. Instruction Manual (version 4.0us) article number: 825.050: Immunofluorescent assay for the determination of PCT (procalcitonin) in human serum and plasma. BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR 2008 (Hennigsdorf, Germany).
12. Muller B., Schuetz P., Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:16-23.
13. Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26:1193-200.
14. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less?. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:451-60.
15. Schuetz P., Christ-Crain M., Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:578-85.
16. Uzzan B., Cohen R., Nicholas 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.
17. Tang B.M.P., Eslick G.D., Craig J.C. et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210-7.
18. Catton J.A., Dobbins B.M., Kite P. et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 2005; 33:787-91.
19. Christ-Crain M., Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30:556-73.
20. Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R. et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomised, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9-19
21. Briel M., Christ-Crain M., Young J. et al. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners. *BMC Fam Pract* 2005; 6:34.
22. Schuetz P., Christ-Crain M., Wolbers M. et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalisation in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicentre, randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:102.
23. Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10):1059-66.
24. Kristoffersen K.B., Søgaard O.S., 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; 15:481-487
25. Linscheid P., Seboek D., Schaer D.J. et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*, 2004; 32:1715-21.
26. Svaldi M., Hirber J., Lanthaler A.I. et al. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopaenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol* 2001; 115:53-7.
27. Bernard L., Ferrière F., Casassus P. et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27:914-15.
28. Huegler T., Schuetz P., Mueller B. et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exper Rheumatol*, 2008; 26:453-456.
29. Mueller C., Huber P., Laifer G. et al. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109:1707-10.
30. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:888-889.
31. Hatherill M., Shane M.T., Turner C. et al. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2591-4.
32. Meisner M., Reinhart K. Is procalcitonin really a marker of sepsis? *Int J Intensive Care* 2001; 8(1):15-25.
33. 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; 26:664-72.
34. Nylén E.S., Al Arifi A., Becker K.L. et al. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 1997; 25:1362-5.
35. Becker K.L., Snider R.H., Silva O.L., Moore C.F. Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 89:89-99.
36. Meisner M., Tschakowsky K., Hutzler A. et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-4.
37. Wanner G.A., Keel M., Steckholzer U. et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28:950-7.

38. **Brunkhorst F.M., Eberhard O.K., Brunkhorst R.** Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27:2172–6.
39. **Sachse C., Dressler F., Henkel E.** Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998; 44: 1343–4.
40. **Charles P.E., Tinel C., Barbar S. et al.** Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit. Care* 2009; 13:16-20.
41. **Garnacho-Montero J., Gutiérrez-Pizarra A., Escoreca-Ortega A. et al.** De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40(1):32-40.
42. **Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F. et al.** Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463-74.
43. **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; 363:600-607.
44. **Prkno A., Wacker C., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.** Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17(6):R291.