

# Procalcitonine

Beat Müller<sup>a,b</sup>, Philipp Schuetz<sup>a</sup>, Mirjam Christ-Crain<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Bereich Innere Medizin, Universitätsspital Basel, <sup>b</sup> Medizinische Klinik, Kantonsspital Aarau

La procalcitonine est le précurseur hormonal de la calcitonine. Contrairement à la calcitonine, sécrétée principalement par la glande thyroïde, la procalcitonine est produite de façon ubiquitaire par tous les organes du corps infectés quand surviennent des infections bactériennes, sous la stimulation conjointe des toxines produites par des bactéries et les médiateurs d'inflammation. Les cellules parenchymateuses (entre autres celles du foie, des reins, des tissus adipeux et des muscles) sont la source principale de production de procalcitonine lors d'une sepsis. Les leucocytes n'en produisent que passagèrement et en quantité relativement restreinte pendant la phase de différenciation des monocytes en macrophages. Ceci explique pourquoi les valeurs de procalcitonine peuvent être élevées et inchangées dans le plasma de patients septiques suite à une chimiothérapie ayant entraîné une leucopénie médicamenteuse. La production de procalcitonine peut être diminuée par l'interféron- $\gamma$  produit entre autres lors d'infections virales.

## Préanalytique, analytique, caisses-maladie et prix

Lors d'infections systémiques graves, le niveau sanguin de procalcitonine peut augmenter jusqu'à quelques centaines de milliers de fois. On peut alors mesurer ce marqueur sérique sur du plasma EDTA,

paramètre biologique qui demeure relativement stable (plusieurs heures à température ambiante, plusieurs jours à 4 °C, plusieurs mois à l'état congelé). Le premier test disponible sur le marché a été développé dans les années 90: le LUMItest<sup>®</sup> PCT (Brahms, Hennigsdorf, Allemagne). Son emploi était essentiellement limité aux unités de soins intensifs et son prix élevé (80 points) était remboursé par les caisses-maladie. Ce test, dont la sensibilité fonctionnelle se situe entre 0,3 et 0,5  $\mu\text{g/l}$ , n'est d'ailleurs utilisable que pour diagnostiquer une sepsis en unité de soins intensifs. Dans les soins d'urgence et les soins ambulatoires, il n'est pas assez sensible pour des patients souffrant d'une infection débutante, modérée ou localisée et dont les valeurs sont moins élevées. Il faut alors utiliser un test plus sensible (sensibilité fonctionnelle du test approximativement de 0,02  $\mu\text{g/l}$ ). Plusieurs études d'intervention ont été consacrées au test Kryptor<sup>®</sup> PCT (Brahms, Hennigsdorf, Allemagne) [10–14]. Ce test, disponible commercialement, est automatisé et possède une sensibilité de 0,06  $\mu\text{g/l}$ , valeur trois à cinq fois trop élevée pour pouvoir détecter les taux circulants de procalcitonine d'un individu en bonne santé [15]. Il faut de 20 à 50  $\mu\text{l}$  de plasma ou de sérum pour effectuer ce test dont la durée analytique est de 19 minutes. En milieu clinique, les résultats sont disponibles approximativement après 60 minutes. Deux autres tests sont en voie d'introduction: le premier possède une sensibilité de 0,1  $\mu\text{g/l}$  (VIDAS PCT<sup>®</sup>, bioMérieux, Lyon, France), le second de 0,2  $\mu\text{g/l}$  («Point-of care»-PCT, Brahms). Les évaluations coût-bénéfice manquent encore mais seront probablement plus pertinentes lorsque le prix de l'examen sera réduit et lorsque l'utilisation du test sera mieux évaluée dans d'autres indications comme les infections des voies respiratoires (fig. 1) (entrée en vigueur en 2008 de la décision de la Commission des médicaments d'une éventuelle baisse de 40 points).

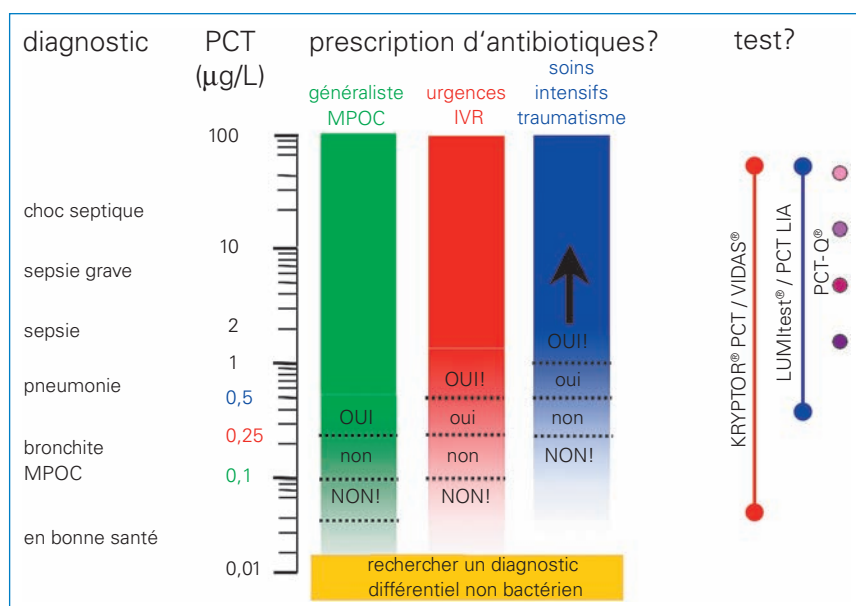


Figure 1

Sensitivité de différents tests mesurant la procalcitonine, et intervalles de *cut-off* servant au diagnostic d'une infection bactérienne, montrant ainsi l'indication pour une antibiothérapie en dépendance du secteur de patients (des soins ambulatoires aux soins intensifs). IVR= infection des voies respiratoires, PCT = procalcitonine, MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique.

## Fiabilité du test de procalcitonine lors d'une sepsis?

La question est moins simple qu'il ne paraît: dans les études d'observation, on fait appel à la sensibilité, à la spécificité et aux valeurs prédictives positives et négatives pour un certain diagnostic. La sepsis ne représente cependant pas un diagnostic, mais un syndrome composé de diverses infections à un stade avancé et d'origines différentes (poumons, méninges, voies urinaires, tractus gastro-intestinal, peau etc.) qui ont chacune une physiopathologie et une cinétique de biomarqueurs distincte. De plus, les patients nécessitant des soins intensifs sont fréquemment atteints de comorbidités multiples sus-

ceptibles d'inflammation (comme l'infarctus du myocarde, l'insuffisance rénale) et qui peuvent influencer le niveau des biomarqueurs. En déterminant la fiabilité diagnostique, il faut donc tenir compte de l'hétérogénéité du groupe de patients étudiés, du secteur dans lequel on se trouve (ambulatoire, stationnaire ou soins intensifs), du cut-off, de la méthode de mesure (sensitivité du test) et des critères utilisés pour établir le diagnostic de l'infection. En ce qui concerne les infections, ce standard fait encore l'objet de discussions entre experts: en effet dans la plupart des cas, la microbiologie n'apporte pas de réponse aux questions du clinicien, le forçant à miser aveuglément sur une probable étiologie bactérienne et à prescrire des antibiotiques selon le tableau clinique. Selon les cas, les sensibilités, les spécificités et les valeurs prédictives publiées diffèrent fortement d'une étude d'observation à l'autre. Que pouvons-nous finalement conclure à partir de plusieurs centaines d'études d'observation? Premièrement, il faut interpréter le test de la procalcitonine comme tout autre test diagnostique, c'est-à-dire avec intelligence et en considérant le contexte de l'anamnèse et de l'examen clinique.

Deuxièmement, la procalcitonine n'est pas un marqueur parfait et vous trouverez les mises en garde nécessaires dans le tableau 1 [↩](#).

Troisièmement: utilisée correctement, la procalcitonine peut constituer un bon, voire un excellent test; elle peut en particulier conforter le diagnostic «clinique» d'une infection bactérienne. A cet effet, il faut adapter, dans un intervalle allant de 0,1 µg/l à 10 µg/l, le cut-off de la procalcitonine au type d'infection et au type de patient afin d'obtenir une fiabilité de plus de 90%.

Quatrièmement: la fiabilité diagnostique de la procalcitonine est supérieure à celles des autres marqueurs permettant de détecter une infection bactérienne. Par rapport à la protéine C-réactive (CRP), fréquemment utilisée comme marqueur d'infection (sans beaucoup d'évidence), elle offre plusieurs avantages: une plus grande spécificité lors d'une grave pathologie de SIRS (systemic inflammatory response syndrome), une cinétique plus rapide et moins d'interférences lors de traitement associé aux glucocorticoïdes

Pour terminer, l'évolution du taux de procalcitonine peut fournir des renseignements sur le pronostic de l'affection. Des taux élevés et en augmentation durant l'hospitalisation sont de mauvais pronostic.

**Tableau 1.**

| Raisons pouvant mener à de «fausses» valeurs élevées de PCT (valeurs élevées en dépit de l'absence manifeste d'infection bactérienne):  |
|---|
| traumatisme sévère ou inflammation, ARDS ( <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> ) <sup>1</sup>  |
| suite à de grandes opérations, des brûlures sévères ou des coups de chaleur <sup>1</sup>  |
| tempête de cytokines, comme lors de l'administration de globulines anti-thymocyte dans le traitement de réactions de rejet ou dans celui de la fièvre familiale périodique                          |
| physiologique, chez des nouveau-nés <sup>2</sup>  |
| lors d'insuffisance rénale aiguë <sup>2</sup>   |
| lors d'infections non bactériennes, comme la malaria, ou d'infections systémiques d'origine fongiques (valeurs très variables)  |
| lors de tumeurs produisant de la calcitonine (comme le carcinome médullaire de la thyroïde, les carcinoïdes, les carcinomes à petites cellules du poumon avec production hormonale paranéoplasique) |
| Raisons pouvant mener à de «fausses» valeurs basses de PCT (valeurs basses en dépit d'une infection bactérienne):   |
| utilisation d'une méthode de mesure trop peu sensitive  |
| mesure effectuée très tôt dans le déroulement de l'infection <sup>3</sup>   |
| infections strictement localisées (par ex. abcès)   |
| infections subaiguës (par ex. endocardite subaiguë)   |
| infections à pathogènes opportunistes (par ex. pneumonie associée à la ventilation, ou PAV) <sup>4</sup>  |

<sup>1</sup> En cas de déroulement sans complications, les valeurs de procalcitonine chutent rapidement à partir du deuxième ou du troisième jour postopératoire. Des valeurs élevées persistantes indiquent la présence d'une infection. On suppose dans ce cas que les valeurs élevées de procalcitonine ne sont pas incorrectes, mais qu'elles montrent dans les faits une infection bactérienne due à la translocation de la flore intestinale dans un intestin mal irrigué et qu'elles constituent ainsi une indication précoce d'une possible complication bactérienne en développement et nécessitant un traitement.

<sup>2</sup> L'accroissement est probablement associé à la colonisation bactérienne, après la naissance, de l'intestin initialement stérile du nouveau-né. Il est à noter que le taux de procalcitonine augmente également dans le lait maternel postpartum. Chez une patiente ayant développé une mastite, les valeurs de procalcitonine avaient augmenté à nouveau au 6<sup>e</sup> jour suivant le partum, après une chute initiale. En adaptant le «cut-off» vers le haut, la procalcitonine conserve sa fiabilité diagnostique aussi bien chez le nouveau-né que lors d'une insuffisance rénale.

<sup>3</sup> C'est pourquoi, lors d'une suspicion clinique d'infection bactérienne malgré des valeurs de procalcitonine basses, il est important d'effectuer une nouvelle mesure après 6 à 24 heures, pour permettre de détecter un éventuel accroissement tardif des valeurs.

<sup>4</sup> Chez les patients souffrant de SIRS graves, de comorbidités, et d'infections à germes peu virulents (par ex. *Pseudomonas aeruginosa* lors de PAV),

## Antibiothérapie dirigée par les taux de procalcitonine lors d'infections des voies respiratoires

A première vue, les biomarqueurs coûtent cher. S'ils peuvent influencer positivement notre comportement médical, ils valent toutefois leur prix. Nous avons donc examiné si la procalcitonine pouvait servir à diriger l'indication à une antibiothérapie lors d'infections des voies respiratoires (et non pas dans un syndrome comme la sepsis). Comme 75% des antibiotiques prescrits dans le monde le sont contre des infections des voies respiratoires d'origine le plus souvent virale – cause principale pour l'accroissement des résistances aux antibiotiques – il est important d'agir à ce niveau et de cibler une antibiothérapie pour de réelles infections bactériennes.

Dans une étude nommée ProRESP, nous avons pu montrer que la procalcitonine, mesurée par le test sensitif Kryptor<sup>®</sup>, permettait d'identifier aux urgences les infections bactériennes des voies respiratoires à traiter par antibiothérapie. Selon la valeur de procalcitonine, entre 0,1, 0,25 et 0,5 µg/l, l'antibiothérapie était plus ou moins conseillée ou tout à fait déconseillée (voir l'algorithme simplifié dans la fig. 2 [📺](#)). Si la mesure de la procalcitonine est effectuée de cette manière en clinique ou en cabinet médical, on peut diminuer les prescriptions d'antibiotiques de presque 50%. L'effet le plus marqué sur la réduction de la prescription d'antibiotiques a été observé chez des patients souffrant d'une bronchite aiguë ou d'une exacerbation aiguë lors d'une bronchite chronique. Chez les patients souffrant de pneumonie, les valeurs de procalcitonine étaient généralement élevées, correspondant

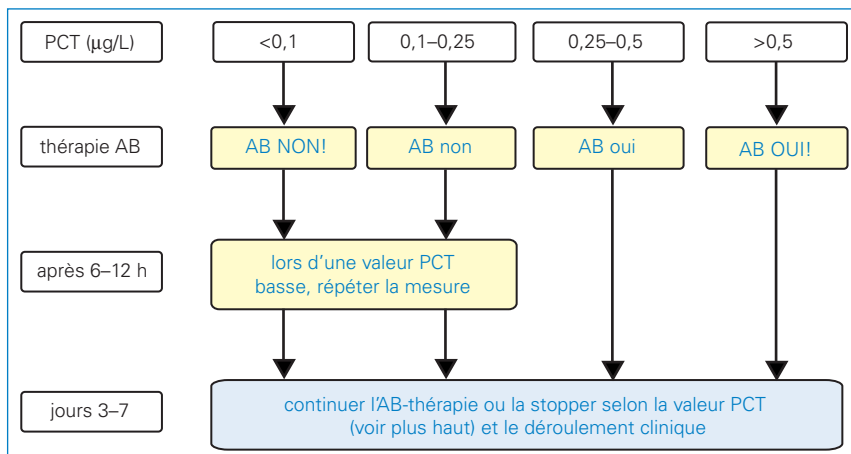


Figure 2

Organigramme de l'algorithme d'une antibiothérapie pilotée par procalcitonine lors d'infections des voies respiratoires. PCT = procalcitonine, AB = antibiotiques.

ainsi à l'étiologie bactérienne anticipée. Les directives recommandent une durée de l'antibiothérapie allant de 7 à 21 jours, selon le pathogène identifié (la durée optimale n'ayant jamais fait l'objet d'études approfondies). L'étude ProCAP a permis d'abaisser la durée de traitement aux antibiotiques de treize jours dans le groupe de contrôle, à moins de six jours dans le groupe suivi grâce aux tests de procalcitonine. L'étude ProCOLD a montré que l'antibiothérapie guidée par les taux de procalcitonine pouvait s'effectuer auprès de patients souffrant d'une insuffisance respiratoire, c'est-à-dire d'une exacerbation aiguë de bronchite chronique; et qu'elle présentait suffisamment de sécurité sur une durée prolongée au-delà de six mois. C'est cependant dans les cabinets médicaux et pour les infections des voies respiratoires que les antibiotiques sont le plus largement utilisés. C'est dans ce même contexte et dans le cadre de l'étude PARTI/ProDOC comprenant des patients souffrant d'infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, que l'on put réduire l'utilisation d'antibiotiques de 75% avec l'aide d'une mesure de la procalcitonine.

#### Références recommandées

- Becker KL, Nysten ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1512–25.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600–7.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84–93.
- Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Periat P, 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 [ISRCTN73182671]. *BMC Fam Pract.* 2005;6:34.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract

La durée de maladie restait équivalente dans les deux groupes et les diarrhées étaient plus fréquentes dans le groupe de contrôle, effet secondaire fréquemment associé à la prise d'antibiotiques.

#### Fiabilité lors d'«autres infections»?

Nos résultats ont été confirmés par d'autres groupes de recherche dans des études plus restreintes sur des cas de sepsis en unité de soins intensifs ainsi que sur des cas de méningite [26]. Des études d'observation ont également démontré la plus grande fiabilité de la procalcitonine dans le diagnostic différentiel entre infections bactériennes et non bactériennes lors d'autres infections non pulmonaires: méningite bactérienne, pancréatite infectieuse et pyélonéphrite; lors d'endocardite aiguë, la fiabilité diagnostique était comparable à celle du BNP pour l'insuffisance cardiaque. Elle était également lors d'arthrite bactérienne ou goutteuse [33], lors d'infections ou de contaminations par des staphylocoques coagulase-négatifs et probablement dans le pied diabétique infecté.

Nous ne disposons pas encore de données de qualité sur la valeur diagnostique du test de la procalcitonine dans de nombreuses autres infections comme l'infection simple des voies urinaires, les diverticulites, l'appendicite ou les annexites.

#### Epilogue

Au vu de l'incertitude inhérente liée à toutes les études d'observation, il faut maintenir un œil critique sur les communications parfois trop optimistes ou parfois trop pessimistes concernant la pertinence d'un dosage de la procalcitonine. Seules des études d'intervention sont à même de résoudre ce dilemme. Chères lectrices, chers lecteurs, soutenez activement ces études d'intervention et la recherche clinique indépendante en Suisse.

- infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC health services research* 2007;7:102.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9–19.
- Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007;7:10.
- Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum Procalcitonin for Discrimination of Blood Contamination from Bloodstream Infection due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Infection.* 2007;35:352–5.
- Müller B, Christ-Crain M. Biomarkers in RTI – Guides to antibiotic prescription, prognostic markers & mediators. *Eur Respir J.* 2007;30:556–73.
- Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31–32):451–60.

# Procalcitonin

Beat Müller<sup>a</sup>, Philipp Schuetz, Mirjam Christ-Crain

Bereich Innere Medizin, Universitätsspital Basel, <sup>a</sup> Medizinische Klinik, Kantonsspital Aarau

## Literatur

- 1 Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. 2004 Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:1512–25.
- 2 Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:396–404.
- 3 Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003;144:5578–84.
- 4 Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. 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.
- 5 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilhaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515–8.
- 6 Chesney RW, McCarron DM, Haddad JG, Hawker CD, DiBella FP, Chesney PJ, et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *J Lab Clin Med.* 1983;101:576–85.
- 7 Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28:977–83.
- 8 Snider RH Jr, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med.* 1997;45:552–60.
- 9 Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylén ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3296–301.
- 10 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600–7.
- 11 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84–93.
- 12 Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Periat P, 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 [ISRCTN73182671]. *BMC Fam Pract.* 2005;6:34.
- 13 Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC health services research* 2007;7:102.
- 14 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9–19.
- 15 Snider RH Jr, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med.* 1997;45:552–60.
- 16 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396–402.
- 17 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206–17.
- 18 Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. 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.
- 19 de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioloro R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 1997;25:607–13.
- 20 Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:679–87; quiz 688.
- 21 Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007;7:10.
- 22 Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34:2596–602.
- 23 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396–402.
- 24 File TM Jr, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2003;36:396–8.
- 25 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Huber P, Leuppi J, Müller C, et al. Procalcitonin guidance significantly reduces antibiotic duration in community-acquired pneumonia. 45th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Washington DC, 2005.
- 26 Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr.* 2002;9:358–64.
- 27 Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1240–2.
- 28 Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1313–6.
- 29 Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;41:832–40.
- 30 Tullus K, Fituri O, Linne T, Escobar-Billing R, Wikstad I, Karlsson A, et al. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up. *Pediatr Radiol.* 1994;24:513–5.
- 31 Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics.* 1998;102:1422–5.

- 32 Mueller C, Buser P. B-type natriuretic peptide (BNP): can it improve our management of patients with congestive heart failure? Swiss Med Wkly. 2002;132:618–22.
- 33 Huegle T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology in press, 2007.
- 34 Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum Procalcitonin for Discrimination of Blood Contamination from Bloodstream Infection due to Coagulase-Negative Staphylococci. Infection. 2007;35:352–5.
- 35 Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. Diabetologia, 2007.
- 36 Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med. 1998;24:680–4.
- 37 Struck J, de Almeida P, Bergmann A, Morgenthaler NG. High concentrations of procalcitonin but not mature calcitonin in normal human milk. Horm Metab Res. 2002;34:460–5.
- 38 Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. 1998;26:664–72.
- 39 van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluis-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. Lancet Infect Dis. 2004;4:620–30.

*Korrespondenz:*  
*Prof. Dr. med. Beat Müller*  
*Medizinische Klinik*  
*Kantonsspital Aarau*  
*Tellstrasse*  
*CH-5001 Aarau*  
*happy.mueller@unibas.ch*