

Procalcitonin

Beat Müller^{a,b}, Philipp Schuetz^a, Mirjam Christ-Crain^a

^a Bereich Innere Medizin, Universitätsspital Basel, ^b Medizinische Klinik, Kantonsspital Aarau

Procalcitonin ist das Pro-Hormon von Calcitonin. Im Gegensatz zu Calcitonin, das hauptsächlich die Schilddrüse sezerniert, wird Procalcitonin bei bakteriellen Infektionen durch den Stimulus bakterieller Toxine und Entzündungsmediatoren im ganzen Körper von allen infizierten Organen (ubiquitär) produziert. Parenchymatöse Zellen (u.a. Leber, Niere, Fettgewebe und Muskel) stellen also die Hauptquelle der Procalcitonin-Produktion bei einer Sepsis dar. Weisse Blutzellen produzieren nur in relativ geringen Mengen und nur vorübergehend, während der Differenzierung von Monocyten zu Makrophagen, Procalcitonin. Dies erklärt, warum man im Blut von septischen Patienten nach Chemotherapie und fast kompletter Eradikation der Leukozyten unverändert hohe Procalcitoninwerte findet. Die Produktion kann abgeschwächt werden durch Interferon- γ , das unter anderem bei viralen Infektionen produziert wird.

Präanalytik, Analytik, Krankenkassen und Preise

Die Procalcitonin-Spiegel im Blut können bei schweren systemischen Infektionen bis mehrere 100 000-fach ansteigen. Dabei ist der Marker in Serum und EDTA-Plasma messbar und relativ stabil (bei Raumtemperatur über Stunden, bei 4 °C über Tage, gefroren über Monate bis Jahre).

Als erster kommerziell erhältlicher Assay wurde in den 1990er Jahren der LUMitest[®] PCT (Brahms, Hennigsdorf, Germany) vor allem auf Intensivstationen propagiert und von den Gesundheitsbehörden teuer (80 Taxpunkte) entschädigt. Dieser manuelle Assay ist allerdings mit einer funktionellen Assay-Sensitivität von 0,3 bis 0,5 $\mu\text{g/L}$ nur begrenzt zur Diagnose einer Sepsis auf Intensivstationen anwendbar. Bei Patienten auf Notfallstationen und im ambulanten Bereich mit beginnenden, mildereren und lokalisierten Infektionen und weniger stark erhöhten Werten ist dieser Assay zu wenig sensitiv. Hier muss ein sensitiver Assay verwendet werden, der bis in dem Bereich von gesunden Individuen messen kann (funktionelle Assay Sensitivität rund 0,02 $\mu\text{g/L}$). Der sensitivere Kryptor[®] PCT-Assay (Brahms, Hennigsdorf, Germany) wurde in mehreren Interventions-Studien evaluiert [10–14]. Dieser Assay ist kommerziell erhältlich, automatisiert und hat eine funktionelle Assay-Sensitivität von 0,06 $\mu\text{g/L}$, d.h. drei- bis fünffach über dem Wert von gesunden Individuen [15]. Der Assay braucht 20 bis 50 μL Plasma oder Serum zur Messung in 19 Minuten. In der klinischen Routine im Spital sind die Resultate innerhalb einer Stunde erhältlich. Kurz vor der Einführung stehen zwei neue Assays mit einer funktionellen Assay Sensitivität um 0,1 $\mu\text{g/L}$ (VIDAS PCT[®], bioMérieux, Lyon, Frankreich) bzw. 0,2 $\mu\text{g/L}$ («Point-of care»-PCT, Brahms). Die nötige Evaluation im Notfallbereich bzw. beim Hausarzt wird dann interessant werden, falls die von der Arzneimittelkommission diskutierte Verbilligung (voraussichtlich 40 Taxpunkte) und Erweiterung der Anwendbarkeit insbesondere bei Atemwegsinfektionen 2008 in Kraft tritt (Abb. 1 )

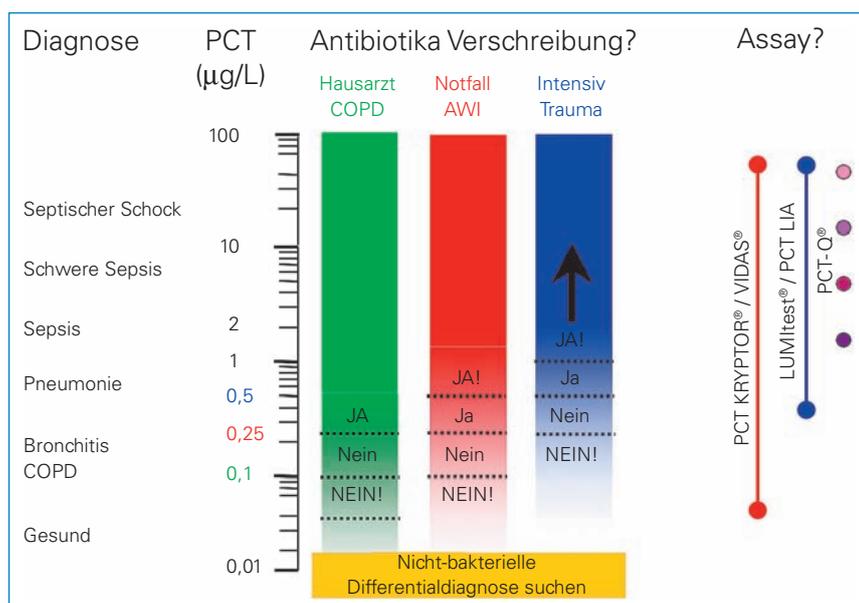


Abbildung 1

Sensitivität verschiedener Assays für die Messung von Procalcitonin und Cut-off-Bereiche für die Diagnose eines bakteriellen Infektes und somit die Indikation zur Antibiotikagabe abhängig vom Setting (ambulanter Bereich bis Intensivstation).

AWI= Atemwegsinfekt, PCT = Procalcitonin, COPD = Chronisch obstruktive Lungenkrankheit.

Zuverlässigkeit von Procalcitonin bei Sepsis?

Vermeintlich eine ganz einfache Frage: In Observationsstudien berechnet man bei einer bestimmten Diagnose Sensitivität und Spezifität und die positiven und negativen Vorhersagewerte. «Sepsis» ist aber keine Diagnose, sondern als «Syndrom» ein Endstadium unterschiedlich lokalisierter Infektionen (Lunge, Meningen, Harnwege, Gastrointestinaltrakt, Haut usw.), alle mit unterschiedlicher Physiopathologie und Biomarkerkinetik. Intensivpflegebedürftige Patienten leiden zudem oft an multiplen zum Teil entzündlichen Co-Morbiditäten (z.B. komplizierter Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz), welche die Biomarkerspiegel beeinflussen. Somit ist bei der Bestimmung der diagnostischen Zuverlässigkeit zu beachten,

wie heterogen das studierte Patientenkollektiv ist, welches Setting (ambulanter, stationärer oder intensivmedizinischer Bereich) untersucht wird, was gegen was bei welchem Cut-off und welcher Messmethode («Assay Sensitivität») verglichen wurde, und, last but not least, welches der Goldstandard zur Festlegung der Diagnose «Infektion» war. Dieser Goldstandard ist bei Infektionen und Experten umstritten, nicht zuletzt, weil die Mikrobiologie dem Kliniker in der Mehrzahl der Fälle eine Antwort schuldig bleibt, weshalb schliesslich «blind» auf eine bakterielle Ätiologie spekuliert und Antibiotika verschrieben werden müssen. Je nachdem variieren die publizierten Sensitivitäten, Spezifitäten und Vorhersagewerte von Observationsstudien erheblich. Was können wir summa summarum aus mehreren hundert Beobachtungsstudien schliessen?

Erstens, wie jeder andere diagnostische Test sollte Procalcitonin immer mit Verstand und im Kontext von Anamnese und klinischer Untersuchung interpretiert werden.

Zweitens, Procalcitonin ist kein perfekter Marker und «caveats» sind in Tabelle 1  aufgelistet.

Drittens, Procalcitonin hat bei korrekter Anwendung eine gute bis sehr gute Aussagekraft und kann insbesondere die «klinische» Diagnose eines bakteriellen Infektes verbessern. Der verwendete Cut-off-Bereich von Procalcitonin muss dabei an die Art der Infektion und an das Patienten-Setting in einem Bereich von 0,1 µg/L bis 10 µg/L angepasst werden um eine Zuverlässigkeit von deutlich über 90% zu erhalten.

Viertens, die diagnostische Zuverlässigkeit von Procalcitonin ist anderen Infektionsmarkern zur Erkennung bakterieller Infektionen überlegen. Die Vorteile gegenüber dem häufig verwendeten, aber schlecht evidenz-basierten Entzündungsmarker C-reaktives-Protein (CRP) sind insbesondere die grössere Spezifität von Procalcitonin bei schwerer Erkrankung mit «SIRS», die raschere Kinetik und eine geringere Beeinflussung durch eine Steroidtherapie.

Und schliesslich kann der Verlauf von Procalcitonin über die Prognose Auskunft geben, da sehr hohe und im Verlauf ansteigende Werte auf einen ungünstigen Verlauf hinweisen.

Procalcitonin-gesteuerte Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen

«Einfach so» gemessen ist jeder Biomarker teuer. Wenn er unser ärztliches Verhalten positiv beeinflussen kann, dann wird er wertvoll. Da weltweit 75% aller Antibiotika für meist virale Atemwegsinfektionen verschrieben werden – der Hauptgrund für die steigenden Antibiotikaresistenzen – besteht hier ein besonderer Handlungsbedarf. Wir haben deshalb geprüft, ob Procalcitonin für die Steuerung der Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen (kein Syndrom wie die «Sepsis», sondern ein Kontinuum!) eingesetzt werden kann. Nur eine solche Interventionsstudie «beweist» letztendlich die Zuverlässigkeit des Markers.

Wir haben in der ProRESP-Studie gezeigt, dass Procalcitonin, gemessen am sensitiven Kryptor[®]-Assay, bakterielle Atemwegsinfektionen auf der Notfallstation identifizieren kann, die mit Antibiotika behandelt werden sollten. Dabei wurde je nach Procalcitoninwert zwischen 0,1, 0,25 und 0,5 µg/L eine Antibiotikatherapie mehr oder weniger empfohlen oder davon abgeraten (siehe vereinfachter Algorithmus in Abb. 2 ). Wenn die Procalcitonin-Messung in der Klinik und Praxis so angewendet wird, können die Antibiotikaverschreibungen um fast 50% gesenkt werden, und dies ohne dass die Patienten sich länger krank fühlen. Die ausgeprägteste Reduktion der Antibiotikaverschreibungen war bei Patienten mit akuter Bronchitis und akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis zu beobachten. Bei Patienten mit Pneumonie waren die Procalcitoninwerte übereinstimmend mit der vermuteten bakteriellen Ätiologie in den meisten Fällen hoch. Richtlinien empfehlen je nach Erreger eine Antibiotikadauer

Tabelle 1.

| Gründe für «falsch» hohe PCT-Werte (hohe Werte obwohl kein offensichtlicher bakterieller Infekt vorliegt) |
|--|
| schweres Trauma oder Entzündung, ARDS (<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>) ¹ |
| nach grösseren Operationen, schwere Verbrennungen oder Hitzeschlag ¹ |
| «Zytokin» Sturm wie z.B. bei Verabreichung von Anti-Thymozytenglobulin in der Behandlung von Abstossungsreaktionen oder beim familiären Mittelmeerfieber |
| physiologisch während der ersten Phase von Neugeborenen ² |
| akute Niereninsuffizienz ² |
| nichtbakterielle Infektionen, z.B. Malaria, systemische Pilzinfektionen (sehr variable Werte) |
| Calcitoninproduzierende Tumoren (wie medulläres Schilddrüsenkarzinom, Karzinoid, Kleinzellkarzinom der Lunge mit paraneoplastischer Hormonproduktion) |
| Gründe für «falsch» tiefe PCT-Werte (tiefe Werte obwohl ein bakterieller Infekt vorliegt) |
| Verwendung einer zu wenig sensitiven Messmethode |
| sehr früh im Verlauf einer Infektion ³ |
| streng lokalisierte Infektionen (z.B. Abszess) |
| subakute Infektionen (z.B. subakute Endokarditis) |
| Infektion mit opportunistischen Erregern (z.B. bei ventilator-assoziiertes Pneumonie, VAP) ⁴ |

¹ Bei komplikationslosem Verlauf fallen die Procalcitoninwerte am zweiten bis dritten postoperativen Tag schnell ab, persistent hohe Procalcitoninwerte sprechen für das Vorliegen eines Infektes. Es wird auch spekuliert, dass hier die Procalcitonin-Werte nicht «falsch» hoch sind, sondern in der Tat eine bakterielle Infektion durch Translokation der Darmflora im minderperfunden Darm anzeigen und somit einen frühen Hinweis auf eine sich entwickelnde und behandlungsbedürftige bakterielle Komplikation darstellt.

² Der Anstieg hängt möglicherweise mit der bakteriellen Besiedelung des initial sterilen Darms des Neugeborenen nach der Geburt zusammen. Interessanterweise ist Procalcitonin unmittelbar postpartal auch in der Muttermilch erhöht. Bei einer Patientin, die eine Mastitis entwickelte, stiegen die Werte nach initialem Abfall am sechsten Tag postpartum erneut an. Bei Anpassung des Cut-offs nach oben behält Procalcitonin seine diagnostische Zuverlässigkeit sowohl bei Neugeborenen als auch bei Niereninsuffizienz.

³ Deshalb ist bei klinischem Verdacht auf einen bakteriellen Infekt, jedoch tiefen Procalcitoninwerten, eine erneute Messung innerhalb der nächsten 6 bis 24 Stunden wichtig, um einen eventuell verspäteten Anstieg nicht zu verpassen.

⁴ Aufgrund einer ungünstigen «signal-to-noise-ratio» bei Patienten mit schweren SIRS, Co-Morbidität und Infektionen mit wenig virulenten Keimen (z.B. P. aeruginosa bei VAP).

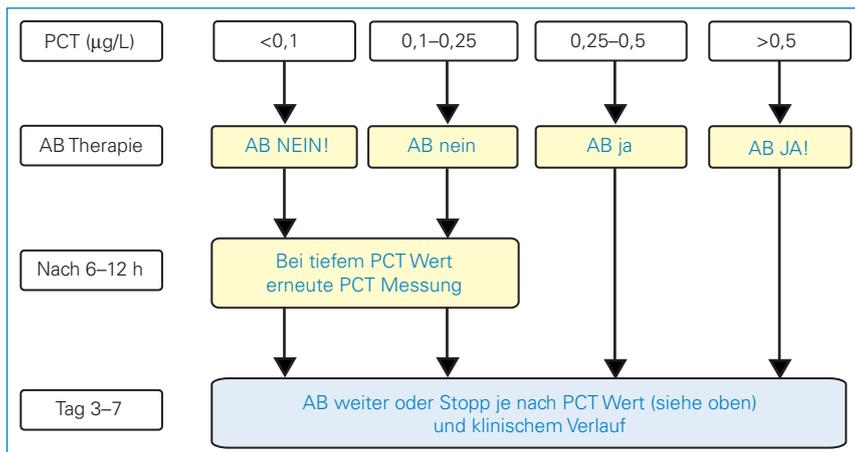


Abbildung 2

Darstellung des Algorithmus zur Procalcitonin-gesteuerten Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen. PCT = Procalcitonin, AB = Antibiotika.

von 7 bis 21 Tagen, wobei die optimale Dauer der Therapie nie umfassend geprüft wurde. In der ProCAP-Studie konnte die Antibiotikadauer mittels Procalcitonin-Steuerung von dreizehn Tagen in der Kontrollgruppe auf unter sechs Tage in der procalcitonin-gesteuerten Gruppe gesenkt werden. Die ProCOLD-Studie hat gezeigt, dass eine Antibiotikasteuerung mittels Procalcitonin auch bei Patienten mit eingeschränkter Lungenreserve, i.e. mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis, möglich und im Langzeitverlauf über sechs Monate sicher ist. Der Hauptverbrauch von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen findet aber in der Hausarztpraxis statt. In diesem Setting mit Einschluss von Patienten mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege konnten der Antibiotikaeinsatz aufgrund der Procalcitoninsteuerung in der PARTI/ProDOC-Studie um 75% reduziert werden mit gleicher Krankheitsdauer in beiden Gruppen. Dabei litten die Patienten in der Kontrollgruppe vermehrt an Durchfall, einer antibiotika-assoziierten Nebenwirkung.

Empfohlene Literatur

- Becker KL, Nylan 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

Zuverlässigkeit bei «anderen» Infektionen?

Unsere Resultate konnten durch anderen Forschungsgruppe in kleineren Studien bei Sepsis auf der Intensivstation sowie bei Meningitis bestätigt werden [26]. Eine bessere diagnostische Zuverlässigkeit für Procalcitonin für die Differentialdiagnose von bakteriellen und nichtbakteriellen Infektionen wurde auch in Observationsstudien bei anderen nichtpulmonalen Infektionen aufgezeigt: bei bakterieller Meningitis, infizierter Pankreatitis und Pyelonephritis; bei akuter Endokarditis war die diagnostische Zuverlässigkeit vergleichbar mit der Zuverlässigkeit von BNP bei Herzinsuffizienz (Vorsicht bei subakuten «lenta» Formen!); bei bakterieller oder Gicht-Arthritis [33], bei Infektion vs. Kontamination von koagulase-negativen Staphylokokken und möglicherweise bei infiziertem diabetischem Fuss.

Bei anderen Infektionen wie dem einfachen Harnwegsinfekt, bei Divertikulitis, Appendizitis, Adnexitis und vielen anderen Infektionen, liegen bisher keine qualitativ hochstehenden Daten zur diagnostischen Aussagekraft von Procalcitonin vor.

Epilog

Die inhärente Unsicherheit aller Observationsstudien sollte sowohl bei «euphorischen» als auch «desaströsen» Berichten über Procalcitonin im Auge behalten werden. Nur Interventionsstudien können dieses Dilemma lösen.

Liebe Leserinnen und Leser, unterstützt aktiv diese Interventionsstudien und die unabhängige klinische Forschung in der Schweiz.

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

- 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.

Die vollständig nummerierte Literaturliste können Sie unter www.medicalforum.ch einsehen.

Procalcitonin

Beat Müller^a, Philipp Schuetz, Mirjam Christ-Crain

Bereich Innere Medizin, Universitätsspital Basel, ^a 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, Chiolero 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