

Prokalcitonin a jeho úloha v současné diagnostice

S. SKÁLOVÁ

Dětská klinika FN Hradec Králové

SOUHRN

Skálová S.: **Prokalcitonin a jeho úloha v současné diagnostice**

Prokalcitonin (ProCT) je protein sestávající ze 116 aminokyselin, jejichž sekvence je shodná se sekvencí prohormonu kalcitoninu. Za fyziologických podmínek jsou místem tvorby a sekrece hormonálně aktivního kalcitoninu C-buňky štítné žlázy. Bakteriální infekce vedou ke zvýšené ubiquitní expresi genu CALC-I a následnému vylučování proCT buňkami všech parenchymatozních tkání a diferencovanými buňkami v organismu, což vede k vysokým a detekovatelným koncentracím proCT v krvi pacientů s těžkou bakteriální infekcí/sepsí. ProCT je nejenom markerem, ale rovněž mediátorem sepse. V porovnání s ostatními biomarkery sepse je proCT diagnosticky nejpřesnějším ukazatelem. Uvedený přehled pojednává o současné diagnostické úloze proCT.

Klíčová slova: Prokalcitonin, kalcitonin, seps, bakteriální infekce

SUMMARY

Skálová S.: **Procalcitonin and its role in current diagnosis**

Procalcitonin (ProCT) is a 116 amino acid protein with a sequence identical to that of the prohormone of calcitonin (32 amino acids). Under normal metabolic conditions, hormonally active calcitonin is produced and secreted in the C-cells of the thyroid gland after specific intracellular proteolytic procession of the prohormone proCT. Bacterial infections induce an ubiquitous increase of CALC-I gene expression and a constitutive release of proCT from all parenchymal tissues and differentiated cell types throughout the body, so that significant concentrations of proCT can be detected in the blood of patients with severe bacterial infection/sepsis. ProCT is not only a marker, but also a mediator of sepsis. Among the biomarkers for sepsis, proCT has the highest diagnostic accuracy. This review deals with the current diagnostic role of proCT.

Key words: Procalcitonin, calcitonin, seps, bacterial infection

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):100–105

Adresa: MUDr. Sylva Skálová, Dětská klinika FN Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové; e-mail: skalova.s@seznam.cz

Došlo do redakce: 9. 7. 2007

Přijato k tisku: 14. 8. 2007

Úvod

V roce 1962 byl popsán hormon modulující hladinu kalcia v tělesných tekutinách, který byl nazván kalcitonin [1]. Kalcitonin je hypokalcemizující hormon tvořený v C-buňkách štítné žlázy, který tlumí aktivitu osteoklastů. V r. 1975 byly objeveny prekurzory kalcitoninu: preprokalcitonin a prokalcitonin (ProCT) [2]. Cirkulující hladiny proCT jsou u zdravých jedinců téměř nedetekovatelné a jeho fyziologická úloha zůstala řadu let nejasná. V r. 1993 byly zjištěny vysoké koncentrace proCT u pacientů s bakteriální infekcí a sepsí [3–6]. V následujících letech se potvrdila úloha proCT jako významného ukazatele bakteriální infekce a sepse [3–8].

Biosyntéza, struktura a metabolismus prokalcitoninu

Gen určující prekurzory kalcitoninu, CALC-I, je lokalizován na krátkém raménku 11. chromozómu a obsahuje 6 exonů. V jeho blízkosti se nacházejí 3 příbuzné geny (CALC-II, CALC-III a CALC-IV). CALC-II determinuje tvorbu kalcitonin gene-related peptidu II (CGRP-II), který se uplatňuje jako neurotransmitter. CALC-IV kóduje protein amylin, který je exprimován v beta-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu. CALC-III je pseudogen, který nedeterminuje tvorbu žádného proteinu [6,7].

Gen CALC-I kóduje tvorbu preprokalcitoninu, proteinu o 141 aminokyselinách. Preprokalcitonin se váže svým N-terminálním koncem na endoplazmatické retikulum, kde je endopeptidázou odštěpena N-terminální signální sekvence o 25 aminokyselinách, čímž vzniká proCT. ProCT je protein sestávající ze 116 aminokyselin [26–141] s molekulární hmotností 13 kDa, který mezi 60. a 91. aminokyselinou svého řetězce obsahuje sekvenci kalcitoninu o 32 aminokyselinách. V Golgiho aparátu C-buněk štítné žlázy probíhá štěpení proCT na aminoprokalcitonin a C-terminální segment, obsahující kalcitonin a kalcitonin-karboxypeptid I (CCP-I), nazývaný též katakalcin (*obr. 1*). Segment kalcitonin:CCP-I je dále štěpen na nezralý kalcitonin a CCP-I (katakalcin). Nezralý kalcitonin obsahující 33 aminokyselin je pak enzymem peptidyl-glycin-amidující-monoxygenázou změněn na zralý kalcitonin, který je skladován v sekrečních granulích a je poté uvolňován exocytózou na apikálním povrchu C-buněk [4–7]. Za fyziologických podmínek se veškerý proCT, který vzniká v C-buňkách štítné žlázy, konvertuje na zralý kalcitonin a koncentrace proCT jsou téměř nedetekovatelné. V plazmě neexistují enzymy schopné rychle degradovat proCT, a jeho poločas tudíž dosahuje až 30 hodin v porovnání s 5ti minutovým poločasem kalcitoninu [6]. Za normálních okolností je suprimována extratyreoidální transkripce genu CALC-I a exprese je

omezena na neuroendokrinní buňky štítné žlázy a plic [5]. Tvorba a sekrece kalcitoninu je regulována aktuální hodnotou kalcémie a může být také stimulována pentagastrinem, glukagonem, CGRP, gastrinem, cholecystokininem, sekretinem, ethanolom, glukokortikoidy. Uvedené působky však neovlivňují tvorbu a sekreci proCT v průběhu bakteriálního zánětu, kdy dochází ke stimulaci bakteriálními endotoxiny a zánětlivými cytokiny [4–8]. Mikrobiální infekce indukuje ubikvitní vzestup exprese genu *CALC-I* s následným uvolněním proCT z buněk parenchymatosních tkání [5]. Po podání endotoxinu dochází po 90 minutách k vzestupu koncentrace cytokinu tumor necrosis faktoru (TNF), po němž v 180. minutě stoupá interleukin-6 (IL-6), který je následován mezi 2. a 6. hodinou proCT [6,7]. V důsledku dlouhého poločasu kulminují hodnoty proCT 6–12 hodin po podání endotoxinu a přetrvávají zvýšené po dobu 48 hodin. K obdobnému vzestupu cytokinů a proCT dochází při akutní bakteriální infekci. Aplikace cytokinů TNF, IL-1, IL-2 a IL-6 rovněž vede k výraznému zvýšení hladiny proCT [6]. Indukce tvorby proCT může být oslabena cytokiny vznikajícími při virové infekci (interferon γ) [5]. ProCT vznikající v průběhu septického stavu není dále štěpen na kalcitonin. Zdrojem nadprodukce proCT při bakteriálním zánětu/sepsi jsou nejspíše buňky neuroendokrinního původu v plicích a zažívacím traktu a buňky téměř všech parenchymatosních tkání (játra, plíce, ledviny, adipocyty, svaly), kde nedochází k štěpení proCT na aminoprotekalcitonin, katakalcin (CCP-I) a kalcitonin [5,6]. U zdravých lidí jsou hodnoty proCT nižší než 0,5 $\mu\text{g/l}$, zatímco při těžkých septických stavech byly naměřeny hodnoty až 1 000 $\mu\text{g/l}$ [4–6].

Význam prokalcitoninu

ProCT se neváže na receptory určené kalcitoninu a dosud ani nebyl zjištěn specifický receptor vázající proCT. Neprokázala se zatím spojitost mezi proCT a kalciofosfátovým metabolismem [6]. ProCT bývá významně zvýšen u septických stavů, těžkých bakteriálních infekcí, při pankreatitidě, ledviném selhání, malárii [3–9]. Vysoké hodnoty proCT byly pozorovány u medulárního karcinomu štítné žlázy a malobuněčného plicního karcinomu, zřejmě v souvislosti s jeho paraneoplastickou produkcí. ProCT není zvýšen u zánětů nebakteriálního původu (autoimunitní stavy, virové infekce) [5]. ProCT atrahuje leukocyty a je schopen modulovat produkci NO v endoteliálních buňkách [7]. ProCT je podstatně citlivějším ukazatelem septického stavu než C-reaktivní protein (CRP) či krevní obraz. K vzestupu koncentrace proCT dochází dříve než k nárůstu hodnot CRP [5]. Výhodou je, že proCT má podstatně delší poločas než prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1 β , IL-6), u kterých dochází v průběhu sepsy pouze k jejich přechodnému zvýšení [5].

ProCT hraje významnou úlohu v prognóze pacientů se septickými stavy, vysoké hodnoty proCT představují významný rizikový faktor. V experimentu vedlo podání exogenního proCT křečkům s peritonitidou a se sepsí ke zvýšené úmrtnosti v porovnání se septickými zvířaty, kterým nebyl podán exogenní proCT [5,6]. Aplikace proCT antiséra významně zlepšila prognózu septických křečků a prasat [5,6]. ProCT je nejspíše důležitým mediátorem v průběhu septické reakce, který může negativně ovlivnit celkový vývoj onemocnění [5,6].

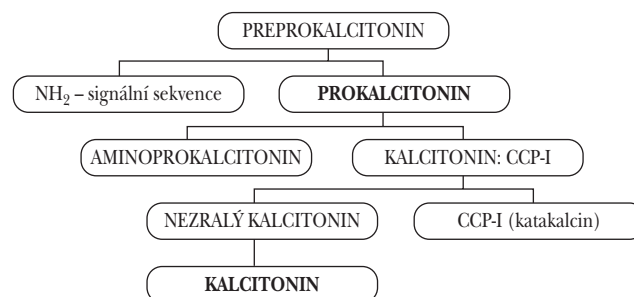
Uvažuje se rovněž o možné analgetické úloze proCT, kdy se vychází ze strukturální podobnosti kalcitoninu a proCT [6,12]. Je pravděpodobné, že proCT dokáže inhibovat prostaglandin-G,H-syntházu podobně jako nesteroidní antiflogistika [6,12].

Sepse

ProCT je bezesporu významným ukazatelem zánětlivé aktivity u septických stavů a bakteriálních zánětů. V průběhu posledních 5 let je patrná snaha jasně definovat úlohu stanovení proCT v diferenciálně diagnostických rozvahách. Velmi důležité je sledovat dynamiku hladin proCT. U pacientů s polytraumatem nebo po rozsáhlých chirurgických výkonech bývají v počátečních hodinách zvýšené hladiny proCT až 10 $\mu\text{g/l}$, které v průběhu 48 hodin klesají na hodnoty kolem 1 $\mu\text{g/l}$. Přetrvávající zvýšené hodnoty proCT signalizují přítomnost bakteriální infekce [5,9–11]. Naopak u některých pacientů se septickými stavy bývají počáteční hodnoty proCT nízké, ale v průběhu 24 hodin dochází k jejich prudkému vzestupu [5,7].

Multicentrická prospektivní studie prokázala zvýšené koncentrace proCT, CRP, endotoxinu a IL-6 u pacientů s bakteriální infekcí oproti nemocným se záněty nebakteriálního původu. U pacientů s bakteriálními záněty byla prokázána vyšší senzitivita proCT v porovnání s hemokultúrou (70 % versus 42 %) [8]. Při časně diagnostice novorozenecké sepsy je stanovení proCT důležité rovněž v kontextu s ostatními parametry (CRP, IL-6, IL-8) [13]. Rozsáhlá prospektivní studie 827 krevních vzorků získaných od 317 novorozenců prokázala, že proCT je ukazatelem novorozenecké sepsy, ale současně je nutné jasně stanovit fyziologické horní referenční hodnoty proCT v závislosti na věku (0,55 $\mu\text{g/l}$ při narození, 4,7 $\mu\text{g/l}$ během prvních 12–24 hodin života a 1,7 $\mu\text{g/l}$ ve věku 36–48 hodin) [14]. Přechodný vzestup proCT u fyziologických novorozenců je interpretován jako reakce na poporodní adaptaci, kdy dochází k uvolnění IL-6 [14]. Další studie u 100 novorozenců potvrdila, že proCT může být užitečným markerem sepsy, avšak nikoli jako univerzální a jediný ukazatel septického stavu [15]. ProCT, TNF- α , IL-6, IL-8 a CRP jsou u septických novorozenců signifikantně zvýšeny v porovnání se zdravou kontrolní populací, přičemž proCT a TNF- α mají vysokou senzitivitu

Obr. 1
Schematické znázornění prekurzorů kalcitoninu a vzniku prokalcitoninu (Upraveno dle 4,6,7)



(100 %), specificitu (96 %) a diagnostickou účinnost (98 %) u novorozenecké bakteriální sepsy v porovnání s IL-6, IL-8 a CRP [16]. ProCT je oproti CRP časnějším a citlivějším ukazatelem sepsy i odpovědi na antibiotickou léčbu [17,18]. V porovnání s vazebným proteinem lipopolysacharidů (lipopolysaccharide-binding protein – LBP) je proCT ovšem méně citlivým ukazatelem novorozenecké sepsy [19]. Ohledně bakteriální infekce a proCT existují u kojenců, batolat a větších dětí nejednoznačné závěry. Pro časnou diagnózu závažné bakteriální infekce u 72 dětí s horečkou bez určeného ložiska infekce mělo stanovení proCT význam pouze v kombinaci s dalšími ukazateli (hemokulturou, krevním obrazem, CRP, rentgenovým snímkem plic, kultivačním vyšetřením moči) [20]. Oproti tomu u kojenců a batolat ve věku 3–36 měsíců byl proCT společně s krevním obrazem vhodným ukazatelem infekce u okultní bakteriémie se 100% senzitivitou a 62% specificitou [21]. U kriticky nemocných dětských pacientů umožňuje proCT na rozdíl od CRP odlišit systémovou zánětlivou odpověď v pooperačním průběhu po kardiochirurgickém výkonu od bakteriální sepsy [22].

U dospělých pacientů se proCT považuje za vhodný ukazatel sepsy a její prognostický faktor, ale vždy v kontextu s dalšími vyšetřeními (CRP, krevní obraz, sequential organ failure assessment – SOFA skóre) [23]. U dospělých pacientů s peritonitidou a syndromem septické multiorgánové dysfunkce se proCT se ukázal v porovnání s CRP jako citlivější marker a vhodnější prediktor (senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota 65 %, 92 %, 83 % a 81 % u proCT oproti 67 %, 58 %, 49 % a 74 % u CRP, $p < 0,001$) [24]. Hladiny proCT a IL-10 byly signifikantně vyšší u pacientů s těžkou sepsí včetně septického šoku v porovnání s ostatními septickými pacienty, zatímco hodnoty CRP a TNF- α neumožnily obdobné rozlišení. Zvýšení TNF- α a IL-10 ovšem predikovalo fatální průběh sepsy [25]. U febrilních neutropenických pacientů s hemoblastózami byly hladiny proCT a IL-6 rovněž vyhodnoceny jako citlivější ukazatele bakterémie v porovnání s CRP [26]. U geriatrických pacientů s infekčním onemocněním byla zjištěna vysoká senzitivita (94 %) proCT, ale nízká specificita (24 %). Vyšetření proCT tudíž umožňuje identifikovat těžce nemocné geriatrické pacienty, ale není schopno odlišit pacienty s infekčním onemocněním od neinfekčních [27]. Pro-

CT je rovněž zvýšen u pacientů s obstruktivním a vaskulárním ileosním stavem, nikoliv však v případě paralytického ileu [28].

Meta-analytické zhodnocení prokázalo u bakteriálních infekcí zvýšenou senzitivitu a specificitu proCT (88 % a 81 %) oproti hodnotám CRP (75 % a 67 %) [5,8,29]. ProCT byl rovněž citlivější při odlišení bakteriálních infekcí od virových (senzitivita a specificita proCT 92% a 73 % oproti 86 % a 70 % u CRP) [29]. Podstatně skeptičtěji vyzněly výsledky nejnovější meta-analýzy zahrnující 18 studií, kdy byla senzitivita a specificita proCT při odlišení sepsy od jiných zánětlivých procesů pouhých 71 %, což snižuje význam proCT jako jasného ukazatele sepsy [30].

Respirační infekce

Respirační infekce představují více než 10 % celosvětové morbidit a mortality. Více než 75 % předepsaných antibiotik je použito k léčbě respiračních infekcí, které jsou ovšem převážně virového původu a excesivní používání antibiotik tím vede k nárůstu rezistentních bakteriálních kmenů [31]. Rozlišení bakteriální a virové infekce je proto u respiračních infekcí velmi důležité. Jedním z ukazatelů bakteriální infekce je proCT [32]. ProCT se považuje za významný pomocný ukazatel citlivější než CRP a krevní obraz při diagnostice komunitní pneumonie [33]. Podávání antibiotik pacientům s infekcí respiračního traktu [34] a zvláště pak s komunitní pneumonií [35] na základě hodnot proCT a jeho dynamiky se ukázalo jako výhodnější nežli aplikace na základě platných doporučených postupů. Ve skupině opírající se o hodnoty proCT ($n = 151$) bylo možné antibiotika podávat po významně kratší dobu a méně pacientům, to vše s dosažením stejného účinku jako při podávání antibiotik podle doporučených postupů [34,35]. Stejně výsledky prokázala analogická studie u pacientů s akutní exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci [36]. S ohledem na racionální antibiotickou léčbu byl na základě již výše zmiňovaných studií [34,35] vypracován návod pro podávání antibiotik u respiračních infekcí v závislosti na hladinách proCT (tabulka 1). ProCT je důležitým prognostickým faktorem u pacientů s komunitní pneumonií vyžadujících intenzivní péči a u pacientů s pneumonií při arteficiální plicní ventilaci. Pokles proCT u těchto pacientů predikuje příznivý vývoj onemocnění [37–40]. U dětí s komunitní pneumonií byly zjištěny zvýšené hodnoty proCT [41,42] bez vztahu k virové či bakteriální etiologii [41]. U pacientů s komunitní pneumonií, nozokomiální pneumonií a akutní exacerbací chronické bronchitidy byly zjištěny signifikantně vyšší hodnoty proCT oproti zdravé kontrolní skupině, nicméně pod 0,5 $\mu\text{g/l}$, u pacientů s tuberkulózou hodnoty proCT zvýšeny nebyly [43]. V další studii byly nejvyšší hodnoty proCT u pacientů s bakteriální pneumonií (19,48 $\mu\text{g/l}$), zvýšené hodnoty proCT u tuberkulózy (4,16 $\mu\text{g/l}$) a relativně nejnižší hodnoty proCT u pneumocystové pneumonie 1,14 $\mu\text{g/l}$ [44]. Obdobné výsledky prokázala studie u HIV-pozitivních pacientů, kdy proCT a CRP byly vyšší u nemocných s komunitní pneumonií ve srovnání s tuberkulózními pacienty [45]. ProCT je u respiračních infekcí významným ukazatelem závažnosti onemocnění, není však univerzálním ukazatelem, který by nahrazoval komplexní zhodnocení klinického stavu pacienta.

Tabulka 1
Indikace k antibiotické terapii u respiračních infekcí.
Upraveno podle (5)

Diagnóza	ProCT ($\mu\text{g/l}$)	Podání antibiotik
Septický šok	10–100	ANO!
Těžká sepsy	2,–10	ANO!
Sepsy	1,0–2,0	ANO!
Pneumonie	0,25–1,0	Ano
Bronchitis	0,1–0,25	Ne
Zdraví jedinci	0,01–0,1	NE!

Meningitida

Pacienti s bakteriální meningitidou vykazují zvýšené hodnoty proCT [5,46–48], které mají v případě meningokokové infekce vysokou senzitivitu (93 %) a specifitu (85 %) [47]. Na základě hodnot proCT lze odlišit bakteriální meningitidu od meningitidy virového původu se senzitivitou a specifikou až 100 % [46]. Hodnoty proCT souvisejí u dětí s meningokokovou sepsí se závažností klinického stavu [48,49] a jsou též důležitým prognostickým ukazatelem týkajícím se délky hospitalizace a nutnosti arteficiální plicní ventilace [49].

Infekce močových cest, pyelonefritida

ProCT byl rovněž využit při diagnostice pyelonefritidy, kdy byly zaznamenány signifikantně vyšší hodnoty tohoto markeru [50–57]. Zvýšené hodnoty proCT měly u dětí s pyelonefritidou senzitivitu 94,1 % a specifitu 89,7 %, senzitivita CRP byla 100%, ale specifita pouhých 18,5 % [50]. Zvýšené hladiny proCT korelovaly u dětí s klinickým průběhem infekce a se scintigraficky verifikovaným výskytem postpyelonefritických renálních jizev [51–55]. ProCT byl signifikantně zvýšen u dětí s vesikoureterálním refluxem (VUR) v přímé závislosti na stupni refluxu [56,57]. V této souvislosti bylo uvažováno o využití proCT jako prediktivního faktoru při zvažování indikace mikční cystoureterografie u pacientů s pyelonefritidou [56, 57]. ProCT je v dětském věku významným ukazatelem závažnosti pyelonefritidy a důležitým prediktivním faktorem výskytu VUR a renálních jizev.

Infekční endokarditida

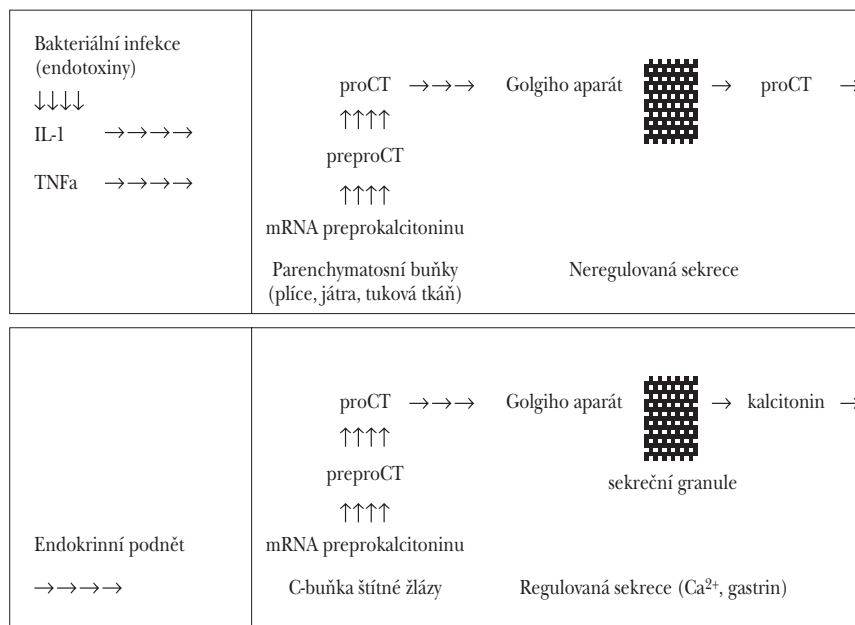
U pacientů s prokázanou infekční endokarditidou (IE) byly detekovány signifikantně vyšší hladiny proCT se senzitivitou a specifikou 81 % a 85 %, negativní prediktivní hodnotou 92 % a pozitivní prediktivní hodnotou 72 %. Mnohočetná regresní analýza prokázala, že proCT byl jediným nezávislým prediktorem IE v době přijetí pacientů [58,59].

Pankreatitida

Pacienti s infekční pankreatitidou mají vyšší hladinu proCT, na rozdíl od nemocných s edematozním či toxickým zánětem slinivky břišní [5]. Názory na diagnostickou a prognostickou úlohu proCT pacientů s pankreatitidou jsou však nejednotné. Meta-analytické zhodnocení zpochybnilo vhodnost proCT jako ukazatele závažnosti pankreatitidy [60]. Recentní studie u 104 pacientů se závažnou akutní pankreatitidou však prokázala zvýšené hodnoty proCT u pacientů s pankreatickou nekrózou a syndromem septické multiorgá-

Obr.2

Schematické vyobrazení exprese CALC-I v buňkách parenchymu a C-buňkách štítné žlázy. V C-buňkách je tvořen proCT, který je poté štěpen na zralý kalcitonin. U septických stavů indukují prozánětlivé cytokiny a bakteriální toxiny tvorbu mRNA preprokalcitoninu. Na rozdíl od C-buňek štítné žlázy, parenchymatosní buňky neobsahují sekreční granule a nerozštěpený proCT je uvolňován neregulovaně. Upraveno podle (5).



nové dysfunkce, u kterých byl nutný chirurgický zákrok. Hodnoty proCT měly senzitivitu a specifitu 93 % a 88 % oproti 40 % a 100 % u CRP. ProCT byl též prediktorem časných komplikací (senzitivita a specifita 79 % a 93 % oproti 36 % a 97 % u CRP [61].

Možnosti vyšetření proCT

Ideální metoda by měla být schopna detekovat též velmi nízké koncentrace proCT u zdravých jedinců. Takovéto metody se zatím používají pouze k výzkumným účelům. Hladina proCT může být měřena technologií TRACE (Kryptor PCT, Brahms, Henningsdorf, Německo) za využití ovčích polyklonálních anti-kalcitoninových protilátek a monoklonálních anti-katakalcinových protilátek. Tato metoda je schopna detekovat hladiny proCT 0,06 µg/l. K vyšetření je třeba 20–50 µl séra [5,7]. ProCT lze rovněž vyšetřit luminometrickou metodou (LUMItest PCT, Brahms, Německo), která měří proCT a rovněž kalcitonin:CCP-I. Uvedená metoda je vhodná k detekci významně zvýšených hladin proCT u závažných septických stavů, kdy je schopna detekovat hladiny od cca 0,5 µg/l. Kolorimetrická metoda (PCT-Q, Brahms, Německo) je rychlou metodou, která umožňuje zjistit hodnoty cirkulujícího proCT do 30 minut, je však pouze semikvantitativní a nelze s její pomocí detekovat mírně zvýšené hladiny proCT [5].

Závěr

ProCT je citlivým laboratorním markerem bakteriální infekce a sepsy a možným ukazatelem predikce dalšího vývoje klinického stavu a jeho komplikací. Stanovení proCT

představuje důležitý příspěvek v diferenciální diagnostice u pacientů s febrilním stavem a/nebo vysokou zánětlivou aktivitou, není však univerzálním ukazatelem sepse či závažné bakteriální infekce [62]. Stanovení proCT v žádném případě nenahrazuje komplexní vyšetření a logický úsudek ošetřujícího lékaře.

Literatura

- Copp DH, Cameron EC, Cheney BA et al. Evidence for calcitonin-a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962;71:638-49.
- Moya F, Nieto A, Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975;55:407-13.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-18.
- Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:595-602.
- Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-60.
- Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49:Suppl 1:S57-61.
- <http://procalcitonin.com>
- Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Harada K, Satomura S. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11:152-9.
- Svoboda P, Kantorova I, Scheer P, Radvanova J, Radvan M. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepatogastroenterology* 2007;54:359-63.
- Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delperio JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:767-73.
- Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, Holzmann B, Weighardt H, Siewert JR. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007;194:35-9.
- Maruna P, Gürlich R. Zánětlivý procalcitonin – prohormon s potenciální analgetickou aktivitou. *Bolest* 2003;6: <http://www.tigis.cz/bolest/bol203>
- Zuppa AA, Calabrese V, D'Andrea V, Fracchiolla A, Scorrano A, Orchi C, Romagnoli C. Evaluation of C reactive protein and others immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis. *Minerva Pediatr*. 2007;59:267-74.
- Lopez Sastre JB, Solis DP, Seradilla VR, Colomer BF, Cotallo GDC. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatrics* 2007;7:1-9 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/9>
- Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V, Fernandez Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal X, Narbona Lopez E, Garcia del Rio M, Sanchez Luna M, Belaustegui Cueto A, Moro Serrano M, Urbon Artero A, Alvaro Iglesias E, Coto Lavin A, Martinez Vilalta E, Jimenez Cobos B; Grupo de Hospitales Castrillo. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006;18:6:16.
- Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaoglu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49:7-20.
- Koksak N, Harmanci R, Cetinkaya M, Hacimustafaoglu M. Role of procalcitonin nad CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49:21-9.
- Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33:477-84.
- Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein, lipopolysaccharide, and soluble CD14 in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2007;33:1025-32.
- Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94:155-8.
- Guen CG, Delmas C, Launay E, Caillon J, Loubersac V, Picherot G, Roze JC. Contribution of procalcitonin to occult bacteraemia detection in children. *Scand J Infect Dis* 2007;39:157-9.
- Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91:117-20.
- Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuaní A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiologica* 2006;72:69-80.
- Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Berger HG, Schilling MK. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007;142:134-42.
- Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgoz S, Tore O, Goral G, Oral B, Budak F, Helvacı S. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:481-91.
- von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:539-44.
- Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1392-5.
- Maruna P, Frasko R, Gürlich R. Plasma procalcitonin in patients with ileus. Relations to other inflammatory parameters. *Physiol Res* 2007 May 30; [Epub ahead of print]
- 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.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Review. Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
- Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
- Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and Pneumonia: Is it a Useful Marker? *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:233-40.
- Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nussbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10-20.
- 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, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131:9-19.
- Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, Teixeira PJ. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
- Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469-72.
- Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection*. 2005;33:257-63.
- Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:48-53.
- Don M, Valent F, Korppi M, Falleti E, De Candia A, Fasoli L, Tenore A, Canciani M. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:129-37.
- Garcia-Zarza Martinez E, Ramos Amador JT, Rubio Gribble B, Corrales del Rio E, Zeballos Sarrato G, Herrera Montes J. Utility of serum procalcitonin as a diagnostic guide in children with community-acquired pneumonia. *An Pediatr* 2004;60:279-81.
- Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003;21:939-43.
- Nyamande K, Lalloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, Mycobacterium tuberculosis and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:510-5.
- Schleicher GK, Herbert V, Brink A, Martin S, Maraj R, Galpin JS, Feldman C. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J* 2005;25:688-92.
- Mary R, Veinberg F, Couderc R. Les meningites aiguës, protéines inflammatoires et procalcitonine. *Ann Biol Clin* 2003;61:127-37.
- Mills GD, Lala HM, Oehley MR, Craig AB, Barratt K, Hood D, Thornley CN, Nesdale A, Manikkam NE, Reeve P. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:501-9.
- Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2002;28:1606-12.
- Carroll ED, Newland P, Thomson AP, Hart CA. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:224-5.
- Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:409-12.
- Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis.

- Pediatrics 1998;102:1422–5.
52. Gendrel D. Urinary tract infection and biological markers: C-reactive protein, interleukins and procalcitonin. Arch Pediatr. 1998;5 Suppl 3:269S–73S.
 53. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. Curr Opin Infect Dis. 2007;20:83–7.
 54. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. Pediatrics 2004;114:249–54.
 55. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Ausina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J 2003;22:438–42.
 56. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, Tuerlinckx D, Gajdos V, Moulin F, Contardo M, Gervaix A, Halevy R, Duhl B, Prat C, Borghet TV, Foix-l'Helias L, Dubos F, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. J Pediatr 2007;150:89–95.
 57. Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. Pediatrics 2005;115:706–9.
 58. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. Circulation. 2004;109:9035.
 59. Mueller C, Christ-Crain M, Muller B. What cardiologists do need to know about procalcitonin. Clin Lab 2005;51:1–4.
 60. Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, Rana S, Siddhu S, Pandhi P. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis: A meta-analytic approach. J Pancreas 2005;6:231–7.
 61. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. Ann Surg 2007;245:745–54.
 62. Hladik M, Olosova A, Neiser J, Zaoral T. Procalcitonin—a marker and mediator of inflammation. Acta Chir Plast 2005;47:51–4.