

Moins, c'est souvent mieux: une antibiothérapie sur mesure grâce au dosage de la procalcitonine

Philipp Schuetz, Sebastian Haubitz, Werner C. Albrich, Beat Müller

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau

Quintessence

- Le développement de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques représente une remise en question potentielle de nombre de succès de la médecine moderne. Une utilisation ciblée et parcimonieuse des antibiotiques est par conséquent de mise.
- En opposition avec la pratique largement répandue consistant à prescrire des antibiothérapies de durée fixe, certaines études cliniques ont montré que la détermination du marqueur sanguin procalcitonine pourrait permettre une meilleure personnalisation des antibiothérapies. L'intérêt de cette approche a notamment été démontré chez les patients avec infections des voies respiratoires et chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs.
- Cette stratégie permet des réductions de la durée des antibiothérapies, donc aussi une diminution des effets indésirables et des coûts thérapeutiques, sans que le patient soit soumis à davantage de risques.
- Les premiers essais avec ce marqueur dans d'autres types d'infections ont donné des résultats prometteurs.
- On dispose à l'heure actuelle de tests de procalcitonine hautement sensibles, surtout en milieu hospitalier; des tests rapides aussi sensibles, qui pourront être utilisés au cabinet du médecin traitant, sont en cours de développement.

Une économie rationnelle d'antibiotiques

Quelques années à peine après la découverte de la pénicilline, en 1928, plusieurs rapports signalant des souches bactériennes résistantes à cet antibiotique ont été publiés. A quelques rares exceptions près, la plupart des antibiotiques ont induit le développement de premières résistances significatives après seulement quelques années d'utilisation. Compte tenu des nouveaux obstacles interposés par la législation et d'une baisse significative des incitations économiques, l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouveaux antibiotiques est malheureusement fortement retombé. Il s'agit là d'une évolution d'autant plus inquiétante que les germes microbiens multirésistants ne cessent d'augmenter à travers le monde. Certains experts craignent d'ores et déjà la fin de l'ère des antibiotiques. L'endiguement des souches bactériennes résistantes déjà existantes et la prévention de leur transmission constitue l'un des plus grands défis auxquels la médecine moderne doit aujourd'hui faire face [1].

Les prescriptions d'antibiotiques inutiles et d'antibiothérapies inutilement longues ne renforcent pas seulement la pression de sélection sur les microorganismes dans l'optique du développement de résistances, mais augmentent également le risque de diarrhées associées à *Clostridium*

difficile, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses avec l'alourdissement direct ou indirect du fardeau notamment économique que cela suppose pour les systèmes de santé. Les infections par des germes résistants nécessitent souvent le recours à des substances de remplacement à la fois moins efficaces, nettement plus toxiques et considérablement plus coûteuses.

Si certains traitements sont aujourd'hui adaptés à l'état du patient (par ex. les diurétiques en fonction de la tension artérielle ou l'insuline en fonction de la glycémie), de nombreux médecins prescrivent les antibiothérapies avec des durées standards, quelle que soit la localisation et quel que soit le degré de sévérité clinique. C'est avant tout la conséquence du fait que la majorité des études de référence sur l'efficacité des antibiotiques ont recours à des durées fixes. Pourtant, la durée optimale d'une antibiothérapie varie d'une situation à l'autre et d'un patient à l'autre. La durée appropriée d'une antibiothérapie est difficile à déterminer au moment de son instauration. Il vaut mieux adapter la durée du traitement au patient, à l'évolution de la maladie et à la réponse au traitement. Le risque de toxicité médicamenteuse, de prolifération bactérienne ou mycosique pathologique et de croissance sélective de germes résistants augmente avec la durée et les doses des antibiotiques. D'un autre côté, un traitement trop court ou sous-dosé augmente le risque d'échec thérapeutique et de rechutes.

Pour limiter et empêcher le développement des résistances, les centres hospitaliers mettent de plus en plus sur pied des programmes d'«antibiotic stewardship», dont le but est de veiller à une utilisation ciblée et parcimonieuse des antibiotiques, tout en garantissant la meilleure sécurité thérapeutique possible [2]. Ces programmes comportent aussi une surveillance constante de la réponse thérapeutique sous traitement et une adaptation permanente des antibiotiques au profil de résistances avec une interruption du traitement aussitôt que l'évolution favorable du tableau le permet. Pour l'évaluation de l'efficacité, on se réfère à des paramètres cliniques (par ex. évolution de l'état fébrile) et à des paramètres sanguins objectifs spécifiques des infections (par ex., procalcitonine), qui reflètent la sévérité de l'infection et livrent une série d'informations précieuses.

Les principales indications des antibiotiques – tant en milieu hospitalier qu'ambulatoire – concernent les infections des voies aériennes, alors qu'une grande partie de ces infections est d'étiologie virale et que les antibiotiques ne présentent alors aucun intérêt. Différentes études ont examiné l'utilité d'une antibiothérapie contrôlée par la procalcitonine chez des patients souffrant d'infections des voies respiratoires. Une approche de l'antibiothérapie taillée sur mesure chez chaque patient a eu pour effet de diminuer les prescriptions d'antibiotiques chez les pa-



Philipp Schuetz

Philipp Schuetz, Werner C. Albrich et Beat Müller ont reçu le soutien de B.R.A.H.M.S / Thermo Fisher et bioMérieux.

tients à faible risque (par ex., bronchite) et de raccourcir la durée de l'antibiothérapie chez les patients atteints de pneumonie. Les effets indésirables associés aux antibiotiques ont également pu être fortement réduits.

Qu'est-ce que la procalcitonine et comment est-elle régulée?

La procalcitonine est un précurseur de la calcitonine. Contrairement à la calcitonine, la procalcitonine est toutefois produite dans tous les organes parenchymateux et dans toutes les cellules différenciées de l'organisme, en réponse à une infection bactérienne. Dans les infections virales, qui déclenchent une réponse de type interféron-gamma-cytokine, on n'observe pas d'augmentation significative de la procalcitonine, tandis que les taux augmentent fortement lors des infections bactériennes, notamment à la suite d'une médiation par des endotoxines et par le facteur de nécrose tumorale alpha. Cette élévation des taux de procalcitonine est corrélée avec la sévérité de l'infection et la mortalité.

La première étude ayant rapporté une augmentation de la procalcitonine circulante dans le cadre d'une infection bactérienne remonte à l'année 1975. Des taux augmentés de «calcitonine» avaient été observés à l'occasion d'une pancréatite sévère avec infections secondaires. Les méthodes de mesure de l'époque ne permettaient pas de différencier le précurseur procalcitonine de la calcitonine mature, si bien que l'élévation de la calcitonine a été faussement attribuée à l'hypocalcémie d'accompagnement. Au cours des années qui ont suivi, il est cependant clairement apparu que des précurseurs de la calcitonine pouvaient aussi être produits et sécrétés à court terme

ailleurs que dans la glande thyroïde, autrement dit au niveau d'organes non endocriniens. Ce n'est cependant qu'en 1993 que des valeurs augmentées de procalcitonine ont été décrites en présence d'infections bactériennes. Nombre de publications ont par la suite été consacrées à ce thème. Comme on ne parvient pas à isoler le germe responsable dans de nombreuses infections et en particulier dans les infections des voies respiratoires, il n'existe pas de gold standard pour le diagnostic d'une infection bactérienne. Il convient donc d'être circonspect dans l'interprétation des résultats des nombreuses études d'observation. La figure 1  et le tableau 1  donnent un aperçu, à titre d'exemple, des essais publiés jusqu'ici sur la procalcitonine dans différentes situations cliniques et dans différents types d'infections.

La procalcitonine dans les infections des voies aériennes et dans les septicémies

Différentes études ont montré que la procalcitonine possède une fiabilité diagnostique remarquable dans l'identification des septicémies et des infections bactériennes par rapport à d'autres marqueurs d'infections, tels que la protéine C-réactive (CRP) et la numération leucocytaire. Ces deux marqueurs s'élèvent dans les formes les plus diverses d'états inflammatoires, y compris dans les affections virales (par ex., bronchites). Les taux de procalcitonine restent par contre relativement bas en présence d'une infection virale, car l'expression de la procalcitonine est supprimée par la production accrue d'interféron- γ qui accompagne les infections virales. Un autre avantage de la procalcitonine sur la CRP est que la procalcitonine n'est pas affectée par une corticothérapie. De plus, les

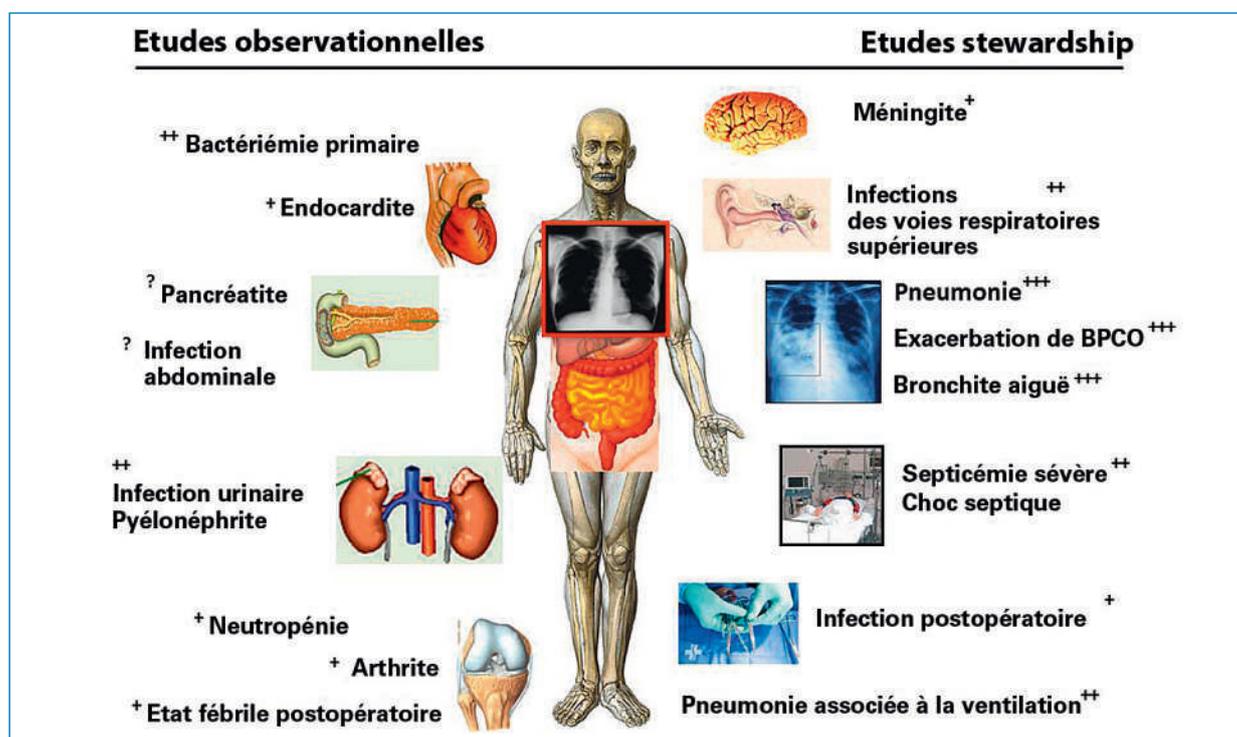


Figure 1

Base d'évidence pour l'utilisation de la procalcitonine dans différents types d'infections et situations cliniques (d'après [4]).

+ : évidence modérée en faveur de l'utilisation de la PCT; ++ : bonne évidence en faveur de l'utilisation de la PCT; +++ : très bonne évidence en faveur de l'utilisation de la PCT; ? : évidence incertaine en faveur de l'utilisation de la PCT.

Tableau 1

Etudes importantes sur la procalcitonine (PCT) dans différentes infections et situations cliniques, d'après [4].

Type d'infection	Design de l'étude	Valeurs cut-off PCT (µg/l)	Résultats	Evidence
Infection abdominale	Observationnelle	0,25	La PCT aide éventuellement à l'exclusion d'une nécrose ou d'une ischémie	?
Arthrite	Observationnelle	0,1–0,25	La PCT aide à distinguer entre une arthrite septique et une goutte et d'autres formes d'arthrites	+
Infections avec bactériémie	Observationnelle	0,25	La PCT aide à identifier les vrais positifs à l'hémoculture et à les différencier des contaminations	++
Blood stream infection (primaire)	Observationnelle	0,1	La PCT indique le risque de bactériémie	++
Bronchite	RCT	0,1–0,25	La PCT réduit de près de 65% les prescriptions d'antibiotiques	+++
Exacerbation de BPCO	RCT	0,1–0,25	La PCT réduit de l'ordre de 35% les prescriptions d'antibiotiques et d'environ 45% l'exposition globale	+++
Endocardite	Observationnelle	2,3	La PCT est augmentée dans les endocardites aiguës et dispose d'une meilleure fiabilité que les autres marqueurs	+
Méningite	Avant–après	0,5	La PCT diminue éventuellement les prescriptions d'antibiotiques, mais la sécurité de cette approche n'est pas suffisamment documentée	+
Neuropénie	Observationnelle	0,1–0,5	La PCT aide à évaluer le risque d'infection chez les patients neutropéniques	+
Pancréatite	Observationnelle	0,25–0,5	La PCT est corrélée avec le pronostic et le degré de sévérité de la pancréatite	?
Pneumonie	RCT	0,1–0,25 Diminution de 80 à 90%	La PCT raccourcit la durée de l'antibiothérapie de l'ordre de 35%, sans augmentation du risque pour le patient	+++
Etat fébrile postopératoire	Observationnelle	0,1–0,5	L'évolution aide à la détection des infections postopératoires et à distinguer ces dernières des autres causes d'états fébriles	+
Infections postopératoire	RCT	0,5–1,0 Diminution de 75 à 85%	La PCT s'élève souvent après une intervention chirurgicale, mais le suivi des taux aide à limiter la durée de l'antibiothérapie	++
Septicémie sévère / choc septique	RCT	0,25–0,5 Diminution de 80 à 90%	La PCT raccourcit de près de 25% la durée de l'antibiothérapie aux soins intensifs	+++
Infection des voies respiratoires supérieures	RCT	0,1–0,25	La PCT diminue de plus de 65% les prescriptions d'antibiotiques	++
Infections urinaires	Observationnelle	0,25	La PCT est corrélée avec le degré de sévérité de l'infection; des essais sur les antibiotiques sont en cours	++
Infection associée à la ventilation	RCT	0,1–0,25	PCT raccourcit la durée de l'antibiothérapie d'environ 20% et a une signification pronostique	++

RCT: étude randomisée contrôlée; BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; +: évidence modérée en faveur de l'utilisation de la PCT; ++: bonne évidence en faveur de l'utilisation de la PCT; +++: très bonne évidence en faveur de l'utilisation de la PCT; ?: évidence incertaine en faveur de l'utilisation de la PCT.

taux de **procalcitonine** augmentent plus rapidement dans les infections bactériennes (**en l'espace de 6 heures**). Ces caractéristiques expliquent pourquoi la sensibilité et la spécificité de la procalcitonine sont significativement meilleures.

Les infections des voies aériennes constituent la principale cause de septicémie. Au total, 75% des antibiotiques sont prescrits pour le traitement d'infections des voies aériennes, bien que la majorité d'entre elles soit d'origine virale. Une diminution des prescriptions d'antibiotiques inutiles et un raccourcissement de la durée des traitements – pour un taux de guérison comparable – réduit les coûts thérapeutiques, les effets indésirables et les résistances aux antibiotiques. Cela sous-entend toutefois

une différenciation rapide et fiable entre les infections bactériennes cliniquement significatives et les infections virales. L'examen clinique et la mesure des valeurs de laboratoire classiques, tels que la CRP et la numération leucocytaire, sont d'un apport limité, dans la mesure où les symptômes des infections bactériennes et virales des voies aériennes sont largement superposés et que les symptômes soi-disant typiques d'une infection bactérienne, tels que les expectorations verdâtres, n'ont qu'une sensibilité et une spécificité médiocres. Par ailleurs, toutes les infections bactériennes ne justifient pas forcément une antibiothérapie, car les défenses immunitaires des personnes immunocompétentes suffisent en grande partie dans la lutte contre les bactéries.

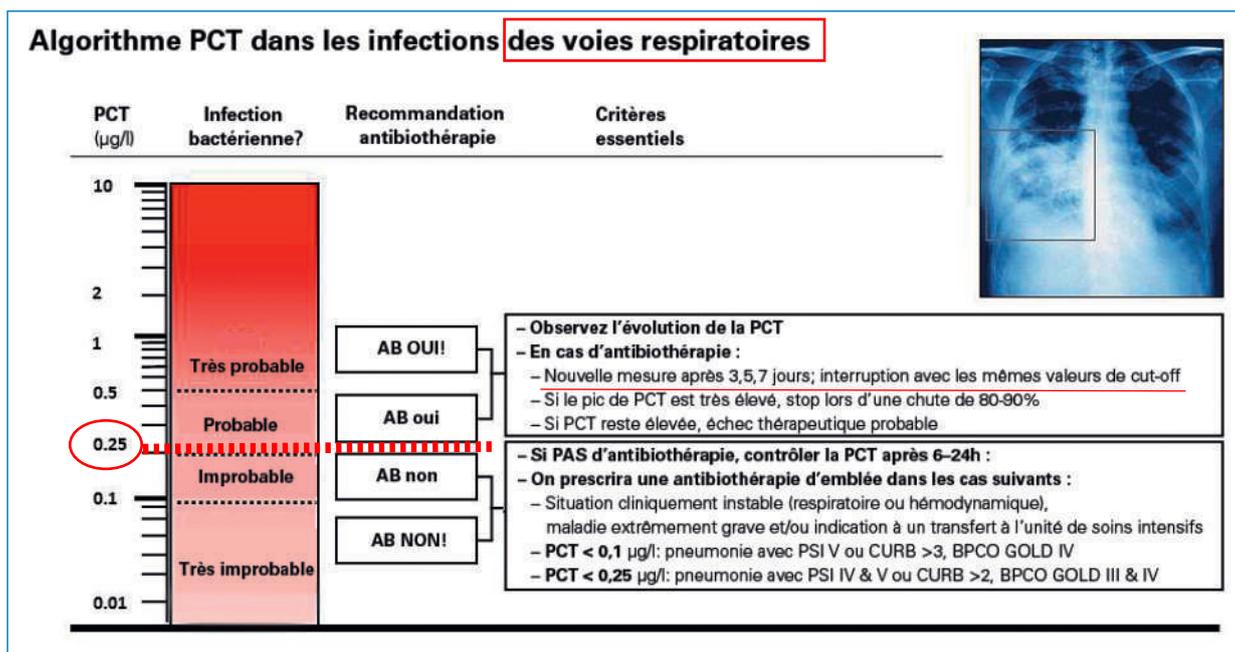


Figure 2

Algorithme pour le guidage de l'antibiothérapie dans les infections des voies aériennes (d'après [5]).

ICU: Intensive Care Unit, PSI: Pneumonia Severity Index, AB: Antibiotique, PCT: Procalcitonine, BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Les taux de procalcitonine augmentent avec la probabilité de l'existence d'une infection bactérienne et avec sa sévérité; les taux redescendent parallèlement à la réponse clinique à l'antibiothérapie. La procalcitonine est donc un instrument intéressant pour guider l'antibiothérapie. Si les guidelines recommandent souvent des durées de traitement fixes, un tel guidage à l'aide des taux de procalcitonine permet une adaptation individuelle du temps de traitement en fonction de la réponse du patient avec des durées d'antibiothérapie plus courtes.

Plusieurs grandes études randomisées ont testé l'effet des mesures des taux de procalcitonine chez les patients victimes d'une infection des voies aériennes. Une étude multicentrique réalisée dans six hôpitaux suisses a porté sur plus de 1300 patients atteints d'une infection des voies respiratoires [3]. L'introduction d'une antibiothérapie initiale et les recommandations de poursuite ou les conseils d'interruption étaient basés sur les taux de procalcitonine. La figure 2 présente l'algorithme de contrôle de l'antibiothérapie dans les infections des voies respiratoires.

Selon cet algorithme, les patients à forte probabilité d'infection bactérienne ou à haut risque de mortalité (par ex., les patients nécessitant une prise en charge aux soins intensifs) doivent recevoir un traitement antibiotique empirique, car l'augmentation de la procalcitonine peut aussi être différée et ne permet donc pas d'exclure initialement une infection bactérienne avec une certitude absolue. L'essentiel est ici l'évolution du marqueur: si le marqueur retourne par la suite au niveau de la norme avec dans le même temps une amélioration de l'état clinique du patient, on peut en déduire que l'infection a bien répondu au traitement et que l'antibiothérapie peut être arrêtée. Chez les patients à faible risque et à plus faible probabilité d'infection bactérienne (par ex., infection des voies aériennes sans infiltrat à la radiographie), la procalcitonine peut aussi être utilisée comme aide à la décision pour déterminer si un traitement est véritablement nécessaire. On pourra y renoncer lorsque les valeurs initiales sont

basses. Si on n'instaure pas d'antibiothérapie initiale, on dosera à nouveau la procalcitonine après 6–24 heures en l'absence d'amélioration.

Une méta-analyse publiée récemment et qui a porté sur l'efficacité et la sécurité de l'antibiothérapie guidée par les taux de procalcitonine dans les infections des voies respiratoires a porté sur 4551 patients provenant de 14 études dont les données primaires des participants étaient disponibles, permettant ainsi d'examiner différents critères et sous-groupes (par ex., différentes indications). Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité avec une antibiothérapie orientée d'après les taux de procalcitonine par rapport à la stratégie thérapeutique standard. Il y avait même un taux d'échec au traitement significativement inférieur (19,1% vs 21,9%, odds ratio ajusté de 0,82 [IC 95%, 0,71–0,97]). Les recours à l'antibiothérapie étaient nettement moins fréquents dans le groupe suivi avec les taux de procalcitonine par rapport au groupe sous traitement standard. Ceci s'explique principalement, en milieu ambulatoire, par la diminution globale des prescriptions (infections des voies respiratoires supérieures et bronchites aiguës). En milieu hospitalier, on a surtout observé une diminution de la durée des antibiothérapies (fig. 3).

Limitations du contrôle de l'antibiothérapie sur la base des taux de procalcitonine en pratique quotidienne

Comme tous les marqueurs diagnostics, la procalcitonine a également ses avantages et ses inconvénients. Une augmentation des taux de procalcitonine sans infection peut aussi se rencontrer dans les tumeurs produisant de la calcitonine (carcinome médullaire de la glande thyroïde, production ectopique, par ex., dans le carcinome bronchique), après des interventions chirurgicales lourdes ou des brûlures ou encore chez les nouveau-nés. Les valeurs

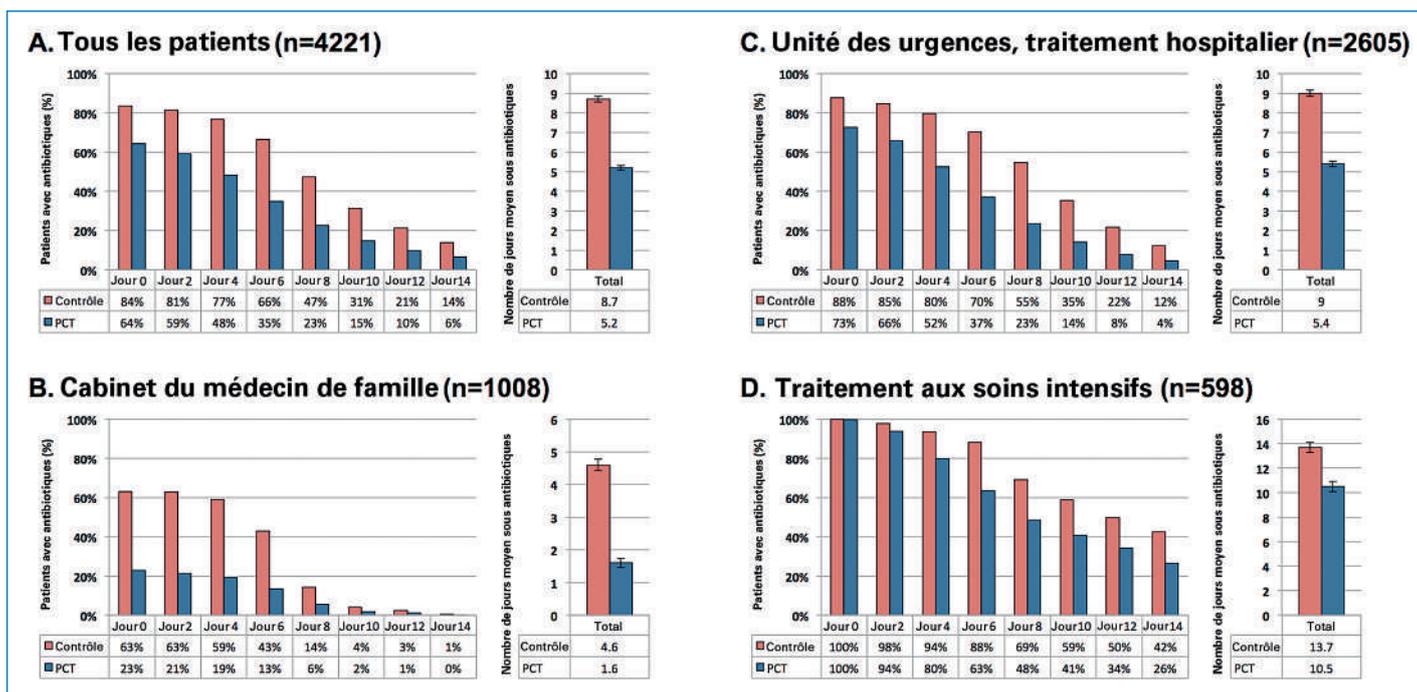


Figure 3

Utilisation des antibiotiques avec l'algorithme de guidage par PCT dans le traitement des infections des voies aériennes (d'après [6]).

basses de procalcitonine malgré la présence d'une infection se voient occasionnellement durant la phase précoce de celle-ci (<6 heures), dans les infections respiratoires légères dues à des agents atypiques tels que mycoplasmes ou chlamydias (l'antibiothérapie dans ce type d'infections étant de toute manière contestable) et dans les infections strictement localisées ou sous-cutanées (abcès ou empyèmes pleuraux, endocardites).

Comme tout test diagnostique, le taux de procalcitonine doit toujours être interprété en fonction du tableau clinique comportant une anamnèse et un examen clinique succincts. En présence de taux bas malgré une suspicion clinique d'infection bactérienne, on répétera la mesure après 6–24 heures pour ne pas manquer une élévation ultérieure éventuelle. Il existe aujourd'hui des algorithmes efficaces et fiables pour la procalcitonine pour le guidage de l'antibiothérapie dans les infections des voies respiratoires et chez les patients atteints de septicémie (fig. 4 [6]).

La procalcitonine en tant que marqueur diagnostique dans d'autres types d'infections

Les marqueurs d'infections classiques, comme la CRP ou les leucocytes, ainsi que l'examen clinique, ne permettent que difficilement une distinction entre infections bactériennes et infections virales dans d'autres systèmes d'organes. L'hémoculture a malheureusement une sensibilité trop faible et les résultats ne sont en règle générale disponibles qu'au bout de 2–3 jours.

La fiabilité de la procalcitonine a été testée dans différentes formes d'infections. Le tableau 1 donne un aperçu d'une série d'essais cliniques ayant examiné l'utilité de la procalcitonine avec un assay hautement sensible dans diverses infections et situations cliniques. Comme ces études étaient en grande majorité observationnelles, il faudra attendre les résultats d'études interventionnelles

avant de pouvoir recommander la procalcitonine dans ces différentes infections comme paramètre de guidage de l'antibiothérapie.

- La procalcitonine s'est avérée plus fiable que les autres marqueurs d'infections pour la distinction entre les méningites virales et bactériennes, aussi bien chez les enfants que chez les adultes. D'autres marqueurs, notamment le glucose, les protéines ou la cellularité du LCR ou encore la CRP, ont une moindre valeur discriminante.
- La variabilité des tableaux cliniques fait également du diagnostic de l'endocardite infectieuse un véritable défi clinique. Dans une étude publiée récemment, la procalcitonine était le seul facteur de prédiction significatif indépendant d'une endocardite infectieuse aiguë, contrairement à l'ensemble des autres marqueurs de l'infection. Dans les infections par des germes peu virulents, les taux de procalcitonine ne s'élèvent souvent que trop peu. C'est, par ex., le cas lors d'endocardites subaiguës, de méningites nosocomiales ou chez les patients immunosupprimés. La prudence est donc de mise lors de l'utilisation des biomarqueurs dans ces situations.
- Dans le diagnostic de la pancréatite, les taux de procalcitonine restent relativement bas chez les patients présentant une forme œdémateuse ou toxique, alors qu'ils sont au contraire très élevés dans les formes nécrosantes, en particulier dans les cas de surinfection bactérienne.
- Dans les pyélonéphrites survenant chez l'enfant, la procalcitonine est un marqueur utile pour évaluer la gravité de la maladie. Dans une étude sur une population pédiatrique, les taux de procalcitonine étaient corrélés avec le degré de sévérité de la pyélonéphrite, ce qui n'était pas le cas avec la CRP, l'interleukine-6, ni les autres marqueurs testés.

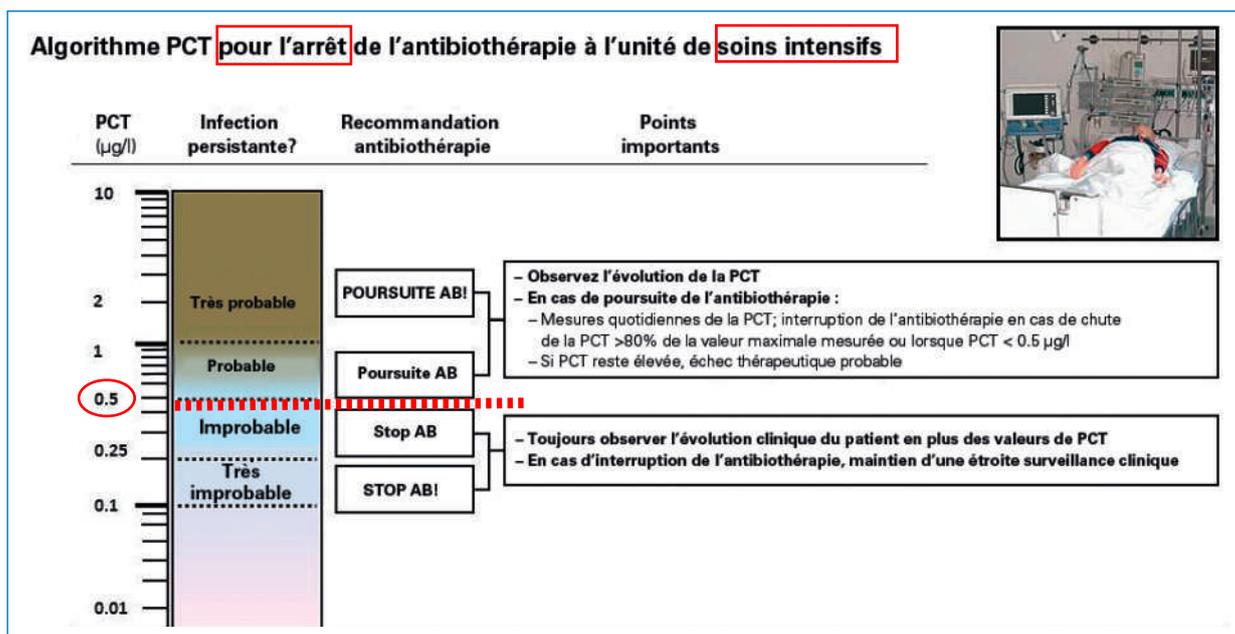


Figure 4

Algorithme pour le guidage de l'antibiothérapie chez les patients avec septicémie sévère aux soins intensifs (d'après [5]).
 AB: Antibiotique, PCT: Procalcitonine.

- Les taux de procalcitonine semblent aussi faciliter la distinction entre les arthrites bactériennes et aseptiques, telles que les arthrites goutteuses ou la polyarthrite rhumatoïde.
- Des études plus restreintes ont montré que la procalcitonine peut contribuer à la distinction des infections et des contaminations, par ex. chez les patients dont les hémocultures révèlent une croissance de germes cutanés.

Pratique actuelle dans le diagnostic basé sur les taux de procalcitonine et perspectives futures

La détermination de la procalcitonine ne nécessite que quelques millilitres de sérum ou de plasma hépariné ou EDTA. A température ambiante, les prélèvements restent stables durant quelques heures (la plupart des laboratoires conseillent un temps de transport <4 heures). Les échantillons réfrigérés (4 °C) permettent sans problèmes de reporter l'analyse de quelques jours. Les tests couramment commercialisés en Suisse sont l'Assay Kryptor® PCT (Thermo Fisher Scientific Clinical Diagnostics B·R·A·H·M·S, Hennigsdorf, Allemagne), dont la sensibilité fonctionnelle est de 0,06 µg/l (ce qui correspond en gros à trois fois la valeur de référence chez des sujets sains) et le VIDAS PCT® (bioMérieux, Lyon, France), dont la sensibilité fonctionnelle est d'environ 0,08 µg/l.

Les conditions techniques pour la réalisation des tests restent encore relativement complexes, raison pour laquelle les méthodes d'analyse existantes sont encore réservées aux grands laboratoires et aux laboratoires d'hôpitaux. Elles sont en outre chères, puisqu'elles figurent avec 84 points dans la tarification suisse. Les tests rapides actuels («point-of-care») n'ont pas une sensibilité suffisamment bonne pour permettre leur utilisation en vue d'un guidage de l'antibiothérapie. Des tests rapides plus

sensibles sont cependant en cours de développement et devraient être commercialisés dans les deux ans à venir. L'antibiothérapie guidée par la procalcitonine nécessite des analyses répétées. Dans le contexte hospitalier, le suivi des taux permet de diminuer la fréquence des antibiothérapies et de réduire les durées d'hospitalisations. Dans le domaine ambulatoire, le médecin fera surtout un test de procalcitonine initial pour l'aider dans sa décision de prescription ou non d'un antibiotique.

Remerciements

Mes remerciements s'adressent tout particulièrement à Martina Bally, Département universitaire de médecine, Hôpital cantonal d'Aarau, pour sa relecture soigneuse du manuscrit.

Correspondance:

PD Dr Philipp Schuetz
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital Aarau
 Tellstrasse
 CH-5001 Aarau
[schuetzph\[at\]gmail.com](mailto:schuetzph[at]gmail.com)

Références

- 1 Rice LB: The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. Clin Infect Dis. 2008;46(4):491-6.
- 2 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007;44(2):159-77.
- 3 Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, 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.
- 4 Schuetz P, Albrich W, Mueller B: Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC medicine. 2011;9:107.
- 5 Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL: Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. Chest. 2012;141(4):1063-73.
- 6 Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al: Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2012;55(5):651-62. Epub 2012 May 9.