

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 26.03.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 12.04.2018

© Akademia Medycyny

Monitorowanie antybiotykoterapii w zakażeniach, sepsie i we wstrząsie septycznym – rola prokalcytoniny

Monitoring of antibiotic therapy in infections, sepsis and septic shock – the role of procalcitonin

Urszula Zielińska-Borkowska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa



Streszczenie

W przeprowadzanych w ciągu ostatnich lat badaniach klinicznych dokonywano analizy wartości zmierzonej prokalcytoniny i jej wpływu na decyzje dotyczące antybiotykoterapii. Większość badań dotyczyła infekcji dróg oddechowych i krytycznie chorych pacjentów z sepsą. Kliniczną przydatność PCT oceniano również u chorych z podejrzeniem zakażenia dróg moczowych, zakażeniem miejsca operowanego lub zapaleniem opon mózgowych. Na podstawie analizy w wymienionych klinicznych postaciach zakażenia stwierdzono, że poziomy PCT mierzone przy przyjęciu do szpitala znacznie opóźniają rozpoczęcie antybiotykoterapii w sytuacjach, gdy ryzyko rozwoju zakażenia jest niskie. W przeciwnym wypadku wartość PCT pozwalają na różnicowanie między zaostrzeniem (POChP) a zakażeniem i włączeniem terapii antybiotykami. Monitorowanie kinetyki PCT prowadzi do skrócenia antybiotykoterapii i wcześniejsze jej zakończenie. Takie postępowanie nie zwiększa ryzyka nawracających zakażeń lub niepowodzenia infekcji. Nie zwiększa również śmiertelności. Wykazano również, że kinetyka PCT ma wartość prognostyczną korelującą z ciężkością choroby i ustąpieniem choroby. Nie mniej jednak oznaczenia PCT mają swoje ograniczenia. Wobec czego dane laboratoryjne powinny być konfrontowane ze stanem klinicznym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 450-455.*

Słowa kluczowe: prokalcytonina, antybiotykoterapia, sepsa

Abstract

The recent clinical trials have analysed correlation between procalcitonin level and choice of the antibiotic. Most of them concerned pulmonary infections and sepsis in critically ill patients. PCT was also evaluated in patients with suspected urinary tract infection, local wound infection and meningitis. The conclusion was that PCT level measured at hospital admission significantly delayed initiation of antibiotic therapy if the risk of infection was low. On the other side estimation of the PCT level allows to differentiate between COPD exacerbation and infection with subsequent antibiotic therapy. Regular assessment of PCT kinetics leads to earlier termination of the antibiotic therapy with no increase in risk of recurrent infections and unsuccessful outcome. It also does not increase mortality. Moreover, it has been demonstrated that PCT kinetics has prognostic value which correlates with severity of the disease. On the other hand, PCT has its limitations and laboratory testing should be correlated with clinical presentation. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 450-455.*

Keywords: procalcitonin, antibiotic therapy, sepsis

Wstęp

Skuteczność antybiotykoterapii i zwalczanie zakażenia zależy od prawidłowego i szybkiego rozpoznania infekcji. Różnorodny obraz kliniczny uwarunkowany jest przede wszystkim rodzajem czynnika etiologicznego oraz masowością zakażenia. Rozwój infekcji zależy w dużym stopniu od sprawności układu immunologicznego pacjenta. Choroby nowotworowe, niedożywienie, choroby autoimmunologiczne, cukrzyca lub stan po przeszczepieniu narządów należą do pierwszorzędných czynników ryzyka wystąpienia zakażenia. Do czynników ryzyka, obecnie coraz bardziej docenianych, jest coraz częściej stosowana inwazyjna diagnostyka i inwazyjne leczenie. Trudności we wczesnym rozpoznaniu zakażenia i ocenie zaawansowania procesu chorobowego mogą wynikać również z braku ewidentnych objawów klinicznych. W niektórych przypadkach występują one dopiero w bardzo zaawansowanej fazie choroby. Dotyczy to w szczególności chorych, u których występuje wiele czynników stymulujących odpowiedź zapalną oraz wiele czynników ryzyka zakażenia. Wysoka śmiertelność w ciężkich zakażeniach jest często bezpośrednio związana z opóźnieniem momentu podjęcia interwencji terapeutycznej. Niezależnie od rodzaju interwencji, czas od chwili rozpoznania zakażenia do włączenia leczenia ma kluczowe znaczenie w dalszej skutecznej terapii. Sepsa i wstrząs septyczny należą do jednych z najcięższych jednostek chorobowych, w których szybkość włączenia antybiotykoterapii ma kluczowe znaczenie dla powodzenia terapii.

Sepsa

Sepsa została określona jako zagrażająca życiu niewydolność narządów spowodowana nieprawidłową odpowiedzią organizmu na zakażenie.

Występująca niewydolność narządów pogarsza stan kliniczny pacjenta i wymaga natychmiastowego wdrożenia adekwatnej terapii. Ocena pacjenta w skali SOFA (Sepsis-related *Organ Failure Assessment score*) pozwala na wstępną ocenę wydolności narządów. Natomiast zmiana w punktacji (wzrost o co najmniej 2 punkty) w skali może odpowiadać ostrej niewydolności narządów lub nagłemu pogorszeniu stanu klinicznego. Skrócona skala SOFA pozwala na ocenę zmian w świadomości (zaburzenia psychiczne), spadków ciśnienia skurczowego lub wzrostu częstości oddechów

powyżej 22/min. Wszystkie wymienione objawy mogą być elementami niewydolności narządowej i występować pojedynczo lub wszystkie naraz [1]. Zaburzenia komórkowe, metaboliczne oraz zaburzenia krążenia we wstrząsie związane są z większą śmiertelnością w porównaniu do zaburzeń występujących w sepsie. Wstrząs septyczny (u chorego z zakażeniem) jest to stan, w którym utrzymująca się hipotensja wymaga zastosowania amin presyjnych w celu utrzymania średniego ciśnienia (MAP) na poziomie 65 mmHg lub wyższym. Definicje sepsy i wstrząsu septycznego oparte na kryteriach klinicznych ułatwiają wcześniejsze rozpoznanie i skuteczniejszą terapię chorych leczonych w OIT w stanach zagrożenia życia [2]. Antybiotykoterapia w sepsie oraz wstrząsie septycznym ma charakter empiryczny ten rodzaj terapii jest podstawą leczenia zakażeń u większości pacjentów OIT.

Terapia empiryczna polega na włączeniu do leczenia leku przeciwdrobnoustrojowego po pobraniu materiału do badań bakteriologicznych, a przed uzyskaniem wyniku badania. Wybór antybiotyku do terapii empirycznej powinien uwzględniać leki aktywne wobec czynników etiologicznych, uznanych za najbardziej prawdopodobne na podstawie lokalnego wzorca zakażeń. Antybiotyk powinien być podany pacjentowi tak szybko, jak to jest możliwe od chwili postawienia rozpoznania. Szczególnie, jeżeli dotyczy to sepsy lub wstrząsu septycznego. Zgodnie z wytycznymi leczenia sepsy i wstrząsu septycznego wczesne włączenie do terapii antybiotyku (w zasadzie do godziny) zwiększa skuteczność zwalczania zakażenia [3].

WBC (ang. *white blood cells* – wskaźnik określający liczbę białych krwinek w morfologii krwi)

W skład kryteriów rozpoznania sepsy wchodzi zmiana w liczbie WBC oraz tzw. przesunięcie w lewo. Oznaczanie leukocytozy oraz wzór odsetkowy krwinek białych są powszechnie oznaczane w praktyce klinicznej. Systematyczne badania wskazują jednak na niedoskonałość tego parametru. W populacji chorych z bakteriami nieprawidłowa liczba WBC w przeprowadzonym w 2012 r badaniu wystąpiła jedynie u 48% [4]. Bardziej czułym parametrem okazała się analiza rozmazów krwi oraz obecność form niedojrzałych granulocytów. W grupie pacjentów z bakteriami niedojrzałe formy granulocytów występują u 80% badanych. Wśród dorosłych pacjentów leczonych w OIT, liczba

niedojrzałych komórek we krwi obwodowej okazała się czułym (89%) i specyficznym (76%) parametrem różnicującym chorych z zakażeniami i chorych bez zakażeń. Osobną grupę chorych stanowi populacja noworodków, u których zmiany WBC są specyficznym, choć niewystarczająco czułym symptomem sepsy [4,5]. Czy zatem spadek liczby granulocytów i powrót do właściwego wzoru odsetkowego może być wykładnikiem skuteczności terapii antybiotykami?

W dalszym ciągu aktualne kryteria diagnostyczne uwzględniają jedynie wartość WBC, na której wysokość wpływają głównie granulocyty. W literaturze pojawiają się doniesienia mówiące o wysokiej wartości diagnostycznej oceny liczby krążących limfocytów. Zarówno w modelach infekcji, jak i u chorych z sepsą dochodzi zwykle do spadku liczby limfocytów we krwi obwodowej. Prawdopodobnie jest to wynik nałożenia się różnych mechanizmów: apoptozy limfocytów i zaburzeń migracji związanych ze spadkiem stężenia fosforany sfingozyny w osoczu [6,7]. Prawdopodobnie, limfopenia jest bardziej czułym i specyficznym objawem bakteriemii u pacjentów niż neutrofilia [8]. Współczynnik liczby neutrofilów do limfocytów jest znacząco wyższy u chorych z sepsą niż u innych leczonych w OIT (mediana 10,9 vs. 8,1) [9]. Jednakże, nie jest to prosty bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy. Powrót do wartości prawidłowych jest powolny i daleko dłuższy niż czas terapii antybiotykami. Ponadto zaobserwowano związek pomiędzy hipotermią, a limfopenią występującą u chorych septycznych [10]. W dalszym ciągu badanie WBC wraz z rozmazem krwi a także, z liczbą limfocytów posiada wartość diagnostyczną. Spadek liczby WBC może w sposób pośredni potwierdzić skuteczność antybiotykoterapii. Jednakże u pacjentów w stanach krytycznych może być niewystarczający.

Prokalcytonina

PCT jest białkiem. Produkowana jest w komórkach C tarczycy, które należą do komórek neuroendokrynych. Ponadto izolowano ją również z nadnerczy, rdzenia kręgowego, mózgu, płuc, tkanki tłuszczowej, a także z narządów przewodu pokarmowego. Prokalcytonina nie wykazuje aktywności hormonalnej. Jest również niezależna od aktywności hormonalnej tarczycy. Jej rola fizjologiczna nie została do końca wyjaśniona. U zdrowych osób stężenie PCT w surowicy wynosi poniżej 0,1 ng/ml. Osiągnięte przez

PCT stężenia mogą być wskazówką do rozpoznania poszczególnych postaci klinicznych infekcji. Wzrost stężenia prokalcytoniny następuje w ciągu 2-4 h po zadziałaniu czynnika uszkodzającego. U większości chorych maksymalny wzrost stężenia występuje w ciągu 6-8 godzin po zadziałaniu czynnika uszkodzającego. Maksymalny wzrost stężenia może być nawet 1000-krotny i występuje po około 14 godzinach. Oznacza to, że bardzo wiele komórek produkuje prokalcytoninę w odpowiedzi na zakażenie bakteryjne. Prokalcytonina jest stosunkowo czułym i swoistym markerem zakażenia bakteryjnego (czułość 74-100%, swoistość 70-100%). Może służyć jako marker ciężkich infekcji w zakażeniach, w których nie można bezpośrednio wykryć czynnika etiologicznego, a objawy kliniczne są niecharakterystyczne. Wzrost stężenia PCT w odpowiedzi na zakażenie następuje wcześniej niż CRP, leukocytoza lub OB. Ma to kolosalne znaczenie w przypadkach zakażeń u małych dzieci. Trzeba jednak odnotować, że u noworodków podwyższone stężenie PCT utrzymuje się przez 48 h po porodzie. Oznaczenie PCT jest wskazane w różnicowaniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii bakteryjnej i wirusowej. Wzrost stężenia PCT w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii bakteryjnej pozwala na szybkie włączenie skutecznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego. W licznych badaniach nie stwierdzono obecności PCT w płynie mózgowo-rdzeniowym. Natomiast różnice wartości PCT we krwi w różnych rodzajach zakażenia pozwalają zróżnicować gorączkę na tle wirusowym i bakteryjnym oraz włączyć odpowiednie leczenie. Wykorzystanie oznaczeń stężenia PCT odgrywa istotną rolę w monitorowaniu przebiegu leczenia i eliminacji najpoważniejszych powikłań. Nobre i wsp. dokonali analizy czasu trwania antybiotykoterapii u chorych leczonych z powodu sepsy. Do badania włączono pacjentów, u których sepsa rozwinęła się z powodu infekcji w jamie brzusznej. Podawanie antybiotyku wstrzymywano, gdy stężenie PCT ulegało obniżeniu o 90% w stosunku do wartości wyjściowej (nie wcześniej jednak niż po 3 dobach przy poziomie <1,0 ng/ml lub 5 dobach przy poziomie > 1,0 ng/ml). W grupie kontrolnej antybiotyki podawano średnio przez 9 dni (najdłuższy okres: 33 dni). W grupie badanej uzyskano skrócenie czasu antybiotykoterapii średnio o 3,5 doby. W grupie badanej czas hospitalizacji był również krótszy. Śmiertelność w obu grupach była porównywalna. Dane te pozwalają potwierdzić przydatność kontroli stężenia PCT w oce-

nie skuteczności antybiotykoterapii [11]. Dzięki monitorowaniu stężenia PCT prawdopodobnie możliwe jest uchwycenie wczesnego stadium zakażenia, w którym należałoby włączyć antybiotykoterapię niezależnie od typu zabiegu operacyjnego. Charles i wsp. wykazali, że w sepsie wywołanej przez drobnoustroje Gram-ujemne stężenie PCT jest znacząco wyższe niż w przypadku sepsy, której przyczyną są bakterie Gram-dodatnie. U osób z rozwijającą się sepsą wartości PCT są znacznie wyższe niż u chorych z objawami zakażenia [12].

Infekcje dolnych dróg oddechowych Zapalenie płuc

Antybiotykoterapia w zaostrzeniu POChP ma charakter empiryczny. Początkowa terapia zapalenia płuc u chorego wentylowanego mechanicznie ma również charakter empiryczny. Prokalcytonina jako marker infekcji dolnych dróg oddechowych jest przydatna zarówno w rozpoznaniu infekcyjnego charakteru zaostrzenia, jak i w ocenie skuteczności terapii. Zalecenia obejmują oznaczanie stężenia PCT zarówno przy włączaniu, jak i kontynuacji terapii.

1. Stężenie PCT $\leq 0,15$ ng/ml nie jest wskazaniem do włączenia antybiotykoterapii.
2. Stężenie PCT zawarte między $0,15$ ng/ml a $0,25$ ng/ml wskazuje na rozważenie włączenia antybiotykoterapii w przypadku objawów klinicznych: zmian w RTG, $T \geq 38,8^{\circ}\text{C}$, dreszczy gorączkowych itp. Zakończenie terapii zalecane jest przy PCT $\leq 0,15$ ng/ml.
3. W przypadku stężenia PCT $> 0,25$ ng/ml zalecane jest włączenie antybiotyku a czas leczenia związany jest z wyjściowymi wartościami ($0,25$ - $0,5$ ng/ml – 3 dni, $0,5$ - $1,0$ ng/ml – 5 dni, PCT > 1 – 7 dni).
4. W przypadku stężenia PCT 5 - 10 ng/ml antybiotykoterapia powinna być kontynuowana do czasu spadku wartości do 20% wartości maksymalnej [13].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Schuetza (obejmującej 14 badań randomizowanych) zaobserwowano znaczące zmniejszenie włączenia antybiotykoterapii w infekcjach dróg oddechowych. W 60-70% przypadków odstąpiono od terapii antybiotykiem. W przypadkach zapalenia płuc monitorowanie stężenia PCT spowodowało zmniejszenie o 40% czasu antybiotykoterapii. W przypadkach sepsy spowodowanej zapaleniem płuc redukcja terapii antybiotykiem wyniosła 25% [14].

W sepsie spowodowanej zapaleniem płuc wartości PCT są znacznie wyższe niż w samym zapaleniu płuc bez objawów sepsy [15]. W opublikowanym w 2016 randomizowanym badaniu obejmującym pacjentów z POChP zaobserwowano, że pomiar PCT był wskazówką do włączenia i prowadzenia antybiotykoterapii. Czas trwania antybiotykoterapii w tej grupie skrócono o 3,5 doby w porównaniu z grupą kontrolną. Skrócenie czasu antybiotykoterapii nie miało wpływu na proces chorobowy i śmiertelność [16].

Sepsa i wstrząs septyczny

Szczególnie trudnym zagadnieniem jest prowadzenie antybiotykoterapii u pacjentów w stanie krytycznym. Trzeba pamiętać, że sepsa i wstrząs septyczny jest przede wszystkim nieprawidłową odpowiedzią układu immunologicznego na zakażenie ze wszystkimi tego konsekwencjami. Z jednej strony nieprawidłowa lub opóźniona antybiotykoterapia na skutek zakażenia prowadzić może do niewydolności narządowej. Z drugiej niewydolność narządowa zmniejsza skuteczność terapii antybiotykiem i nasila ich działania niepożądane. We wstrząsie septycznym dochodzi do centralizacji krążenia, co doprowadza do niedostatecznego ukrwienia tkanek. Ponadto z powodu zastosowania w terapii amin katecholowych obkurczających naczyń oraz zwiększenia wolemii przez przetaczane płyny należy liczyć się z gorszą penetracją antybiotyku do zakażonych tkanek. Nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna może pojawić się w każdym rodzaju zakażenia, wobec czego przyczyną sepsy i wstrząsu mogą być zakażenia o różnej lokalizacji. Pierwsze duże wieloośrodkowe badanie (PRORATA) oceniające wskazania do zastosowania antybiotyku oraz czas trwania antybiotykoterapii na podstawie wartości stężenia prokalcytoniny spowodowało powstanie algorytmu. Wartość stężenia PCT, przy której należało zakończyć terapię antybiotykiem wyniosła $0,5$ g/L lub 80% spadek od wartości maksymalnej. Badanie potwierdziło skrócenie czasu antybiotykoterapii w grupie, w której zastosowano algorytm PCT [17]. Do kolejnego badania (ProGUARD) zastało zakwalifikowanych 400 pacjentów z OIT. Wybrany algorytm zalecał zakończenie antybiotykoterapii przy poziomie PCT $< 0,1$ $\mu\text{g/L}$ lub przy spadku stężenia o 90% od wartości wyjściowej. Zastosowanie algorytmu wykazało jedynie niewielki wpływ na redukcję antybiotykoterapii [18]. W największym dotychczasowym badaniu wieloośro-

kowym (SAPS) opartym na algorytmie podobnym jak w badaniu PRORATA wykazano zmniejszenie zużycia antybiotyków oraz skrócenie czasu antybiotykoterapii z 7 do 5 dni. Ponadto w grupie, w której zastosowano algorytm PCT zauważono istotnie statystycznie obniżenie śmiertelności z 25 do 19,6%. Niewątpliwie przyczyną zmniejszonej śmiertelności mogło być obniżone ryzyko działań niepożądanych związanych z antybiotykami oraz poprawa monitorowania terapii. Jednak w wielu przypadkach pozostaje ona niejasna [19].

Ponadto, jak w przypadku innych markerów sepsy stwierdzono, że na podstawie wartości stężenia PCT można przewidzieć ciężkość choroby. Metaanaliza z 2015 r wykazała znaczącą różnicę w wartościach stężenia PCT w 1 i 3 dniu terapii między chorymi, którzy przeżyli a tymi, którzy zmarli. Jednak wartości odcięcia były różne w zależności od badań i nie można było ich połączyć w jedną wspólną wartość graniczną [20].

Zastosowanie algorytmu opartego na pomiarach stężenia prokalcytoniny zostało ostatnio zakwestionowane. Głównym problemem badań jest stosowanie antybiotyków w grupie kontrolnej. W tej grupie dochodzi do wydłużenia czasu antybiotykoterapii poza czas wyznaczony w wytycznych towarzystw naukowych. Doprowadza to do selekcji szczepów opornych w tym do selekcji szczepów *Clostridium difficile*. Ponadto problemem jest stosunkowo duży odsetek wyników fałszywie ujemnych. W metaanalizie obejmującej 32 randomizowane badania odsetek wyników fałszywie ujemnych był stosunkowo duży i wyniósł 30%. Opisane wyniki dotyczyły chorych, u których zdiagnozowano zakażenie dolnych dróg oddechowych [21]. Każdy algorytm opiera się na bezwzględnej ocenie zmiany stężenia PCT podczas antybiotykoterapii

względem wartości wyjściowych. U części chorych odnotowano brak zmienności względem wartości podstawowej. Tak zwany brak amplitudy zmienności PCT jest kolejnym ograniczeniem badania. U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek, u których zastosowano leczenie nerkozastępcze, pomiar stężenia PCT może być zaniżony. Podobne wyniki uzyskujemy u chorych z neutropenią, co w znacznym stopniu ogranicza ich interpretację [22-24]. Pomimo wszystkich zastrzeżeń monitorowanie antybiotykoterapii za pomocą prokalcytoniny pozwala na rzeczywiste ograniczenie terapii lekami tej grupy, a co za tym idzie – zmniejszenie zużycia, czasu trwania leczenia u chorych w stanach krytycznych [25].

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiały do wykładu „Monitorowanie antybiotykoterapii w zakażeniach, sepsie i we wstrząsie septycznym. Rola prokalcytoniny”, wygłoszonego w ramach XXVIII Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapią II dekady”, Jachranka 2018.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Urszula Zielińska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
SPSK CMKP im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231; 00-416 Warszawa,
☎ (+48 22) 625 02 53
✉ oit@szpital-orlowskiego.pl

Piśmiennictwo/References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. Feb 23;2016;315(8):775-87.
3. Rodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intens Care Med. 2017;43:304-77.
4. Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. J Emerg Med. 2012;42(3):254-9.
5. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(8):799-802.

6. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166(11):6952-63.
7. Winkler MS, Nierhaus A, Holzmann M, et al. Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis. *Crit Care* 2015;19:372.
8. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):950-5.
9. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2015;19:13.
10. Drewry AM, Fuller BM, Skrupky LP, et al. The presence of hypothermia within 24 hours of sepsis diagnosis predicts persistent lymphopenia. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1165-9.
11. Chromik A, Uhl W, Thiede A, et al. Procalcitonin in elective colorectal surgery and its predictive value for an early discharge of fast-track patients. *Critical Care.* 2008;12(Suppl 2):P185.
12. Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008;8:38.
13. Mejza F, Niżankowska-Mogilnicka E. Postępowanie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc – co nowego w wytycznych Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 28.08.2017 <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pochp/158287>.
14. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infection; an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):651-62.
15. Zielińska-Borkowska U, Skirecki T, Złotorowicz M, Czarnocka B. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Inf.* 2012;81(2):1-6.
16. Kutz A, Hausfater P, Oppert M, et al. Comparison between B.R.A.M.S PCT direct, a new sensitive point-of-care testing device for rapid quantification of procalcitonin in emergency department patients and established reference methods- a prospective multinational trial. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(4):577-84.
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.
18. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1102-10.
19. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819-27.
20. Wang T, Cui YL, Chu ZX, Liu J, Ban Y, Li TS. Value of a model based on PIRO conception in predicting the prognosis in critical patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2013;25(12):729-33.
21. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level metaanalysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95-107.
22. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:269-74.
23. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med.* 2003;29:579-83.
24. Stolz D, Stulz A, Müller B, et al. BAL neutrophils, serum procalcitonin and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest.* 2007;132:504-14.
25. Lisboa T, Salluh J, Povoas P. Do we need new trials of procalcitonin guided antibiotic therapy? *Critical Care.* 2018;22:17.