

소아 하기도 호흡기 감염에서 항생제 치료 가이드라인으로서의 혈청 procalcitonin의 임상적 유용성

충남대학교 의학전문대학원 소아과학교실

임한혁 · 강혜진 · 양은애 · 이재호

=Abstract=

Clinical Usefulness of Procalcitonin as Guideline of Antibiotic Treatment in Children with Respiratory Tract Infection

Han Hyuk Lim, MD, Hye Jin Kang, MD, Eun Ae Yang, MD, Jae Ho Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose : Procalcitonin (PCT), a precursor of calcitonin, has been described as a biomarker of bacterial infection and inflammation. This study was performed to evaluate the clinical usefulness of PCT levels and to reduce the unnecessary usage of antibiotics in children with lower respiratory tract infection (RTI).

Methods : Eighty-eight children, with lower RTI, under the age of 5 years, who were admitted to Chungnam National University Hospital, between May 2010 and December 2010, were enrolled. White blood cell counts, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and PCT were measured. Blood and sputum cultures were performed to identify the causative bacteria and reverse transcription-polymerase chain reaction for the viruses. Clinical features were reviewed, retrospectively.

Results : The mean participant age was 1.9 ± 1.5 years. The cut-off value for serum PCT levels, which was derived from the receiver-operator characteristic curve, was 0.11 ng/mL. In 29 patients (33.0%) with low PCT levels (<0.11 ng/mL), antibiotic therapy showed no benefit for clinical and laboratory findings. However, in 59 patients (67.1%) with high PCT levels (≥ 0.11 ng/mL), hospitalization ($P=0.005$) and fever ($P=0.054$) exhibited a shorter duration, after antibiotic therapy.

Conclusion : A single initial serum PCT levels (≥ 0.11 ng/mL) may be clinically useful to give a guideline for antibiotic treatment in children with lower respiratory tract infection and to reduce the unnecessary usage of antibiotics. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2012;22:110-115]

Key Words : Procalcitonin, Inflammation, Respiratory tract infection, Antibiotics

서 론

감염에 대한 진단 기술이 발달하여도 소아에서 호흡기

감염을 유발시키는 원인 병원체를 임상적으로 구별하는 것은 쉽지 않다. 특히 세균성 감염에서 병원 균을 검사할 수 있는 정확하고 신속한 방법이 보편적으로 유용되지 않고 있어 현실적으로 부적절하게 항생제를 사용하게 되는 원인이 되고 있다.¹⁾ 그러므로 Virkki 등¹⁾은 임상적으로 바이러스 감염과 세균성 호흡기 감염을 구별하기 위해 발열 양상 등의 특징적인 임상적 조건, 말초혈액 백혈구 수, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-reacti-

접수: 2012년 2월 10일, 수정: 2012년 3월 13일

승인: 2012년 3월 20일

책임저자: 이재호, 대전광역시 중구 문화로 33

충남대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Tel: 042)280-7247 Fax: 042)255-3158

E-mail: immlee@cnu.ac.kr

ve protein (CRP)를 포함한 혈액학적 소견과 흉부 X-선을 이용한 방사선학적 소견들을 종합적으로 활용하였으나 호흡기 감염의 원인균을 구분하기에는 한계가 있었다.^{2,3)}

칼시토닌의 전구 물질인 혈청 Procalcitonin (PCT)이 새로운 염증 표지자로 밝혀지면서 세균성 감염과 비감염성 전신 염증성 반응, 외상, 신경내분비 종양 등에서 CRP 보다 유용한 지표로 활용되는 것이 제안되고 있다.^{4,5)} 소아에서도 요로감염, 뇌수막염, 원인 미상의 발열 및 중성구 감소성 열에서 혈청 PCT 값이 의미 있게 증가되는 것이 보고되었다.⁴⁻⁷⁾ 그러나 소아의 세균성 호흡기 감염에서 혈청 PCT 값의 유용성에 대한 연구가 부족한 실정이다.⁸⁻¹⁰⁾

그러므로 저자들은 혈청 PCT 값이 바이러스 감염과 세균 감염을 구별할 수 있는 인자로 활용되고, 항생제를 사용하는데 필요한 기준값을 결정하기 위한 지표를 제시하기 위해 하기도 호흡기 감염으로 입원한 소아들을 대상으로 입원 당시 측정된 혈청 PCT 값과 임상적 소견들을 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2010년 3월부터 2010년 12월까지 충남대학교 병원 소아청소년과에 입원하여 하기도 호흡기 감염으로 진단되어 치료받은 5세 미만의 환자 88명을 대상으로 하였다. 임상적으로 폐렴은 38°C 이상의 발열, 기침과 가래 등의 호흡기 증상, 청진상 수포음, 호흡음 감소 등의 소견과 흉부 방사선 검사에서 폐의 침윤 소견 등을 나타냈을 경우 진단하였다. 폐렴 환자들 중에서 내원 7일 이내에 항생제를 사용한 과거력이 있거나 스테로이드 등의 면역 조절제를 사용한 경우, 입원 48시간 이후에 발생한 병원 내 호흡기 감염은 제외하였다.

2. 방 법

입원 첫째 날에 환자 나이, 성별, 임상 증상, 항생제 사용 등에 대한 병력을 조사하였고, 혈액에서 말초혈액 백혈구 수, ESR, CRP, PCT등을 측정하였다. 혈청 PCT는 VIDAS (BRAHMS PCT, bioMerieux, Marcy L'Etoile, France)를 이용한 효소연관형광 면역 검사법(enzyme-linked fluorescent immunoassay)으로 정량 측정하였다. 원인균 확인을 위해 입원 당시 혈액 및 객담 배양 검사, 인후부 도말 검사, anti-streptolysin O 검사를 시행하였다.

세균성 감염에 의한 하기도 호흡기 감염은 고열을 동반한 특징적인 임상 증상과 함께, 혈액에서 세균이 동정되거나 염증성 검사 수치가 증가하고, 흉부방사선 검사에서 엽성 폐렴(lobar pneumonia)이 확인된 경우, 항생제 치료 후 72시간 내에 임상 증상이 호전된 경우, 마이코플라스마 감염의 증거가 있는 경우로 한정하였고 항생제 치료는 통상적인 가이드라인에 따라 수행하였다.

마이코플라스마 폐렴은 입원 당시 적혈구응집억제시험(hemagglutination inhibition assay)으로 검사한 초회 항체가(mycoplasma immunoglobulin [Ig] G)가 1:640 이상이거나, 입원 7일째 시행한 회복기 혈청에서 항체가 또는 한냉 응집소 수치가 4배 이상 증가한 경우와 효소면역 측정법으로 검사한 마이코플라스마 항체(mycoplasma IgM)가 양성인 경우 진단되었다.

원인 바이러스는 비인두 분비물을 흡입하여 Seeplex RV Detection kit (Seegene, Seoul, Korea)을 이용한 바이러스 다중 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction)검사 방법으로 RS 바이러스(respiratory syncytial viruses A and B), 인플루엔자 바이러스(influenza viruses A and B), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza viruses 1, 2, 3), 아데노 바이러스(adenovirus), 리노 바이러스(human rhinovirus), human metapneumovirus 및 코로나 바이러스(coronaviruses OC43, 229E/NL43)를 확인하였다.

본 연구는 보호자의 동의와 충남대학교병원 임상심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 받고 수행되었다(IRB No. 2011-09-026).

3. 통계학적 분석

통계 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 환자의 나이, 성별, 발열 기간, 입원 기간은 평균과 표준편차로 표시하였으며, 임상적 특징, 혈액학적 소견과 항생제 치료와의 관계는 Spearman's 상관분석과 단변량 및 다변량 회귀분석을 시행하였다. 바이러스 및 세균성 호흡기 감염을 구별하는 PCT의 cut-off 값을 구하기 위해 상대수행능곡선(receiver operating characteristic curve, ROC곡선)을 사용하였고, 항생제 사용에 대한 혈청 PCT의 상대 위험도(relative risk)를 구하기 위해 Fisher's exact test를 사용하였다. 신뢰구간은 95%로 정하였고, 유의수준은 P 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자

대상 환자의 남녀비는 1.15:1 (남 47, 여 41), 평균 나이는 1.9 ± 1.5 세였다. 평균 입원 기간은 5.8 ± 2.0 일, 발열 기간은 4.9 ± 3.0 일이었고, 63명의 환자(71.6%)에서 항생제 치료를 받았다.

2. Procalcitonin의 cut-off값에 따른 임상적 특징

ROC 곡선에서 PCT의 cut-off 값은 0.11 ng/mL로 민감도와 특이도는 각각 74.6%, 52%였다. (Fig. 1) 혈청 PCT가 0.11 ng/mL 미만인 환자 29명(32.95%)은 혈청 PCT 값이 낮은 군, 0.11 ng/mL 이상인 환자 59명(67.05%)은 혈청 PCT 값이 높은 군으로 분류하였다. 입원 기간, 발열 기간, CRP는 혈청 PCT 값이 낮은 군 보다 높은 군에서 통계적으로 유의하게 높았고, ($P < 0.001$) 항생제 사용은 혈청 PCT 값이 높은 군에서 유의하게 더 많았다. ($P = 0.017$) 말초혈액의 백혈구와 절대 중성구 수는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. (Table 1)

3. Procalcitonin의 cut-off값에 따른 항생제 치료 효과 비교

혈청 PCT 값이 낮은 군에서 29명 중 16명(55.2%)이 항생제 치료를 받았으며, 항생제 사용 유무에 따른 입원 기간, 발열 기간, 말초혈액의 백혈구와 절대 중성구 수, ESR, CRP, 혈청 PCT 값은 유의한 차이가 없었다. 반면 혈청

PCT값이 높은 군에서는 59명 중 47명(79.7%)에서 항생제를 사용하였으며, 항생제 치료를 받은 환자들의 입원 기간이 통계적으로 유의하게 줄었고($P = 0.005$), 입원 후 발열 기간은 통계적으로 유의하지 않으나 감소된 경향을 나타내었다. ($P = 0.054$) (Table 2)

고 찰

PCT는 칼시토닌의 전구 물질이며 116개의 아미노산으

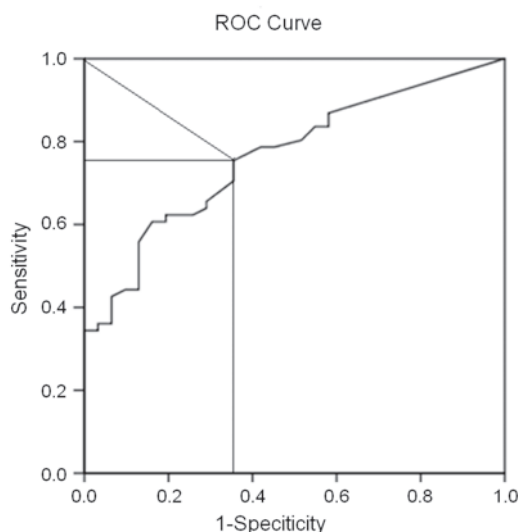


Fig. 1. The cut off point for serum procalcitonin levels in children with lower respiratory tract infection. A serum procalcitonin level of 0.11 ng/mL has 74.6% sensitivity and 52% specificity for antibiotic use. ROC, receiver operating characteristic.

Table 1. Clinical and Laboratory Differences according to Serum Procalcitonin Levels

Variable	Procalcitonin (n=88)		P-value
	Low (<0.11 ng/mL, n=29)	High (≥0.11 ng/mL, n=59)	
Duration of hospitalization (day)	5.0 (3.0-15.0)	6.0 (3.0-11.0)	<0.001
Duration of fever (day)	3.0 (0.0-9.0)	6.0 (0.0-12.0)	<0.001
Before admission	0.0 (0.0-7.0)	3.0 (0.0-10.0)	<0.001
After admission	1.0 (0.0-4.0)	3.0 (0.0-9.0)	<0.001
Use of antibiotics	16 (55.2)	47 (79.7)	0.017
WBC (/mm ³)	11,100 (5,400-26,400)	11,350 (2,910-24,700)	0.842
ANC (/mm ³)	3,599 (983-18,163)	6,178 (489-18,896)	0.187
CRP (mg/dL)	0.51 (0.01-2.10)	2.85 (0.01-33.60)	<0.001

Values are presented as median (range) or number (%).

WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein.

Table 2. Clinical and Laboratory Differences according to Antibiotic Treatment in the Group with Low and High Serum Procalcitonin Levels

Variable	Low PCT level (<0.11 ng/mL)			High PCT levels (≥0.11 ng/mL)		
	Antibiotic use (n=29)		P-value	Antibiotic use (n=59)		P-value
	Yes (n=16)	No (n=13)		Yes (n=47)	No (n=12)	
Duration of hospitalization (day)	5.0 (3.0-15.0)	4.8 (3.0-8.0)	0.876	4.8 (3.0-6.0)	6.1 (4.0-11.0)	0.005
Duration of fever (day)	2.8 (0.0-9.0)	2.0 (0.0-7.0)	0.336	4.8 (0.0-7.0)	6.0 (0.0-12.0)	0.054
WBC (mm ³)	11,300 (7,390-21,000)	10,670 (5,400-56,400)	0.380	11,800 (3,300-24,700)	8,855 (2,910-16,340)	0.077
ANC (mm ³)	4,590 (1,640-12,328)	3,457 (983-18,163)	0.254	5,837 (1,600-18,896)	6,261 (489-14,592)	0.318
CRP (mg/dL)	0.61 (0.01-2.10)	0.37 (0.01-2.10)	0.510	3.45 (0.01-33.60)	0.38 (0.08-3.20)	<0.001

Values are presented as median (range).

WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein.

로 이루어진 펩타이드로 심한 세균 감염 시에 현저히 증가한다.⁵⁾ 이는 interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α 를 포함하여 세포성 면역과 관련되어 있는 체액성 인자 및 내독소에 의해 증가되는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 또한 PCT는 전형적인 호르몬 발현 형태나 염증 자극에 대한 반응을 나타내지 않으면서 싸이토카인과 비슷한 양상을 나타내기 때문에 hormokine으로 불리기도 한다.¹¹⁾ 바이러스와 세균성 감염을 감별하는데 PCT의 이러한 특성들이 유용하게 활용되고 있다.

기침, 가래, 발열 등의 임상 증상과 방사선 소견 등에 의해서 호흡기 감염 원인균의 종류를 명확하게 구분할 수 없기 때문에 이러한 임상적 소견에 대한 정보에 의해서 항생제 사용 여부를 결정하기가 어렵다.^{11,12)} 따라서 세균성 호흡기 감염을 확인하기 위해서 혈청 또는 기관지폐포 세척액에서 proinflammatory cytokine (TNF- α , IL-1, and IL-6), coagulation cascade에 관여하는 인자(plasminogen activator inhibitor-1), anti-inflammatory cytokine (IL-1 receptor antagonist, IL-10) 등의 생화학적 표지자들에 대한 연구가 수행되어 왔다.¹²⁾ 이와 같은 연구에서 기관지폐포 세척액의 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)의 값이 의미 있는 결과를 나타냈으나 임상에서 sTREM의 측정이 용이하지 않아 활용되지 못하고 있다.¹³⁾ 그러므로 세균성 감염 여부를 확인하기 위한 표지자로 현재 혈청 CRP와 PCT 값이 많이 활용되고 있다.^{8,14)}

기존 치료지침에 따라 항생제를 사용한 군과 PCT 값에 근거하여 항생제를 사용한 군에서의 연구 결과 치료에 따른 예후는 두 군 간에 차이가 없었으나 감염 질환에서 혈청 PCT 값에 근거하여 항생제 치료를 시행한 군에서 항생제 사용률이 낮고 항생제로 인한 부작용이 감소하였다고 많은 연구 결과들이 보고되었다.¹⁵⁻²⁰⁾ 성인의 메타분석 연구에서 Tang 등¹⁵⁾은 감염이 있는 환자에서 현재와 같은 고식적인 항생제 치료 방법보다 연속적으로 혈청 PCT 값을 측정하여 항생제를 사용하는 것이 더 합리적일 수 있다고 하였다. 혈청 PCT 값을 기반으로 한 항생제 치료 방법은 전체 입원 기간과 사망률을 감소시키지 못했으나 항생제 남용 감소와 항생제 치료 기간, 집중치료실에서의 재원 기간을 단축시켰다. 다른 보고에서 성인의 지역사회 폐렴 치료에서 혈청 PCT 값이 0.1 ng/mL 미만인 경우에는 항생제 투여를 반드시 중지하고, 0.25 ng/mL 미만인 경우 항생제 사용 중단을 권장하고, 0.25 ng/mL 이상에서는 항생제 사용을 권장하고 0.5 ng/mL 이상에서는 반드시 항생제를 투여하는 항생제 사용 지침에 따라 항생제를 사용한 군에서 항생제 사용이 안전하게 점차 감소하였다.^{16,17)} 성인의 하루 호흡기 감염 환자 입원 시에 시행한 혈청 PCT 값을 확인하기 전에 입원 당시 환자 상태에 대한 의료진의 판단에 따라 항생제 치료를 시작하였다가 혈청 PCT 검사 결과가 0.25 ng/mL 미만인 경우 사용하고 있는 항생제를 중단한 연구에서 PCT 값에 근거한 항생제 치료가 치료 결과에 특별한 영향 없이 입원 기간을 단축시키지는 못했으나 항생제 사용 기간을 25%

감소시켰다.¹⁸⁾ Schuetz 등¹⁹⁾은 초기 PCT 값이 0.25 ng/mL 미만인 호흡기 감염에서도, 호흡부전, 활력증후 불안, 기존의 중증 장애, 중환자실 입원, 면역 억제 상태, 국소 농양, 인공 환기를 필요로 하는 만성 폐쇄성 폐 질환, 병발 감염증인 경우에는 항생제 치료를 유지하라고 권고하고 있다. 소아 폐렴에서 혈청 PCT 값이 0.12 ng/mL 미만 또는 0.25 ng/mL 미만이면 심각한 질병의 징후가 없는 경우 항생제 사용 중단을 제안하고 있다.^{12,19)} 그러나 PCT 검사로 비전형적 세균과 바이러스 감염을 완전히 감별할 수 없기 때문에 혈청 PCT 값 한가지만으로 항생제 치료 중단을 결정하기에는 어려움이 있다.²⁰⁾

본 연구에서 저자들은 바이러스와 세균 감염을 구별하는데 ROC 곡선을 사용하여 0.11 ng/mL의 혈청 PCT 값의 cut-off 값을 설정하였다. 혈청 PCT 값이 0.11 ng/mL보다 낮은 군에서 항생제 사용에 따른 치료 결과에 영향을 나타내지 못하기 때문에 0.11 ng/mL 값은 비세균성 감염을 의미하는 cut-off 값이라 평가할 수 있다. 그러므로 본 연구에서 혈청 PCT 값이 0.11 ng/mL 미만인 수치는 하기도 호흡기 감염이 바이러스에 의한 감염 또는 항생제 치료를 필요로 하지 않는 염증 반응에 의한 질환인 것을 시사하고 있다.

결론적으로 혈청 PCT 측정값(0.11 ng/mL)이 소아 하기도 호흡기 감염에서 항생제 치료 여부를 결정하는데 필요한 요소로 활용될 수 있고, 나아가서는 불필요한 항생제 사용을 감소시키는데 기여할 것으로 기대된다. 본 연구는 후향적 연구이면서 대상 환자 수가 적고 모든 환자에서 세균성 하기도 호흡기 감염을 확진 할 수 없었다는 한계점이 있었다. 그러므로 항생제 사용에 대한 정확한 혈청 PCT 값에 대한 가이드라인을 제시하기 위해서는 전향적이고 다기관적으로 연구가 이루어져야 할 것이다.

요 약

목 적: 칼시토닌의 전구 물질인 혈청 procalcitonin (PCT)은 세균성 감염 및 염증 반응의 새로운 표지자로 제안되어 이에 본 연구는 항생제의 불필요한 사용을 예방하기 위해 소아의 하기도 호흡기 감염에서 혈청 PCT의 임상적 유용성을 알아보고자 한다.

방 법: 2010년 3월부터 2010년 12월까지 충남대학교 병원 소아청소년과에 입원하여 하기도 호흡기 감염으로 치료받은 5세 미만의 환자 88명을 대상으로 하였다. 입원 당시 말초혈액 백혈구 수, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), PCT를 측정하였고,

원인균 확인을 위해 입원 당시 혈액배양 검사 및 바이러스 다중 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction) 검사를 시행하였다. 임상 양상은 후향적으로 조사하였다.

결 과: 대상 환자의 평균 나이는 1.9 ± 1.5 세였다. Receiver operating characteristic 곡선에서 PCT 값의 cut-off 값은 0.11 ng/mL이었다. 혈청 PCT 값이 0.11 ng/mL 미만으로서 혈청 PCT 값이 낮은 군으로 분류된 29명 환자에서 항생제 사용 유무에 따른 임상 증상, 말초혈액 백혈구 수, ESR 및 CRP 값은 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면, 혈청 PCT 값이 높은 군($PCT \geq 0.11$ ng/mL)에서 항생제 사용이 환자들의 입원 기간($P=0.005$)과 입원 후 발열 기간($P=0.054$)을 호전시키는데 도움이 되었다.

결 론: 소아 하기도 호흡기 감염에서 혈청 PCT 측정값(0.11 ng/mL)이 항생제 치료 여부를 결정하는데 필요한 요소로 활용되고, 불필요한 항생제 사용을 감소시키는데 기여할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438-41.
2. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:484-90.
3. Courtoy I, Lande AE, Turner RB. Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia. *Clin Pediatr (Phila)* 1989;28:261-4.
4. Deis JN, Creech CB, Estrada CM, Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:51-60.
5. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-52.
6. 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.
7. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falleti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004;114:e249-54.
8. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:598-602.
9. Don M, Valent F, Korppi M, Falleti E, De Candia A, Fasoli L, et al. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis* 2007;39:129-37.
10. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:475-6.
11. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
12. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis* 2008;47 Suppl 3:S127-32.
13. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
14. 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.
15. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009;37:497-507.
16. 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.
17. 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;302:1059-66.
18. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:481-7.
19. Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence* 2010;1:88-92.
20. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Guerin S, Saukkoriipi A, et al. Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2010;42:644-9.