

Statusartikel

Individualiseret behandling af KOL-eksacerbationer ved hjælp af biomarkører

Pradeesh Sivapalan, Josefin Eklöf, Barbara Bonnesen, Louise Tønnesen, Torgny Wilcke & Jens-Ulrik Stæhr Jensen

Lungemedicinsk Afdeling, Afdeling for Medicinske Sygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V09230560. doi: 10.61409/ V09230560

HOVEDBUDSKABER

- Behandlingen af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)-eksacerbationer involverer ofte brug af CS og antibiotika uden individuel tilpasning.
- Anvendelse af blodeosinofile granulocytter og procalcitonin som biomarkører til at skabe personaliseret medicin kan bidrage til at reducere unødvendig medicinering og de tilhørende bivirkninger.
- Biomarkørstyret behandling er lettilgængelig og kan potentielt formindske KOL-medicinomkostninger.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i eksacerbation udgør en betydelig sundhedsudfordring både i Danmark og internationalt. Denne tilstand, hvor symptomerne forværres markant, fører ikke kun til alvorlige sundhedsmæssige konsekvenser, men også til øget risiko for følgesygdomme, indlæggelser og dødsfald [1]. Omtrent 20% af patienter med KOL udviser en eosinofil fænotype, karakteriseret ved en koncentration af eosinofile granulocytter i perifert blod på ≥ 300 celler/ μl i stabil fase. Hos disse patienter ses en forbedret respons på inhalationssteroid (ICS) med hensyn til forebyggelse af eksacerbationer sammenlignet med dem, der har lavere eosinofiltal. Desuden responderer patienter med KOL og denne fænotype bedre på systemiske kortikosteroider (CS) ved akutte eksacerbationer [2]. Disse fund understøtter en patogen rolle for eosinofile granulocytter under eksacerbationer af KOL og fremhæver behovet for terapier, der målrettet hæmmer eosinofil inflammation.

Dette bekræftes af resultaterne fra studierne BOREAS og METREX, der har undersøgt effekten af biologiske lægemidler, der specifikt hæmmer eosinofil inflammation, og hvor der er påvist en 30% reduktion i den årlige eksacerbationsrate hos patienter med KOL med eosinofil fænotype, men lille til ingen effekt hos patienter med KOL uden denne fænotype [3, 4].

Reduktion af eksacerbationer er afgørende, da eksacerbationer er forbundet med indlæggelser, dødsfald og tab af livskvalitet hos patienterne. Lige så vigtigt er det at minimere bivirkninger og omkostninger samt håndtere miljømæssige udfordringer såsom udviklingen af bakteriel resistens som følge af antibiotikabehandling. Nedenfor fremhæves biomarkørerne blodeosinofile granulocytter, der er et surrogatmål for eosinofil luftvejsinflammation, og procalcitonin (PCT), som har potentiale til at tackle disse udfordringer.

NUTIDENS UDFORDRINGER OG BEHANDLINGSPERSPEKTIVER

Akut KOL-eksacerbation behandles i dag ofte med systemisk CS, antibiotika, inhalation af bronkodilaterende medicin samt slimløsende medicin og om nødvendigt iltterapi [5]. Det er dog væsentligt at være opmærksom på, at visse behandlingsmetoder, særligt anvendelsen af prednisolon og antibiotika, kan ledsages af forskellige bivirkninger. Langvarig antibiotikabrug kan have flere negative virkninger på tarmmikrobiotaen, herunder nedsat artsdiversitet, ændret metabolisk aktivitet og udvælgelse af antibiotikaresistente organismer, hvilket igen kan føre til antibiotikarelateret diarré og tilbagevendende *Clostridium difficile*-infektioner [6]. En metaanalyse fandt en oddsratio på 6,18 (95% konfidens-interval (KI): 3,80-10,04) for risiko for infektion med *C. difficile* ved eksponering for antibiotika. Ud over risikoen for infektion er antibiotikapåvirkning af tarmmikrobiomet også blevet forbundet med øget risiko for fedme, astma, allergi og autoimmune sygdomme [7]. For at reducere risikoen for alvorlige bivirkninger bør antibiotisk behandling kun anvendes hos patienter, der tydeligt viser tegn på en bakteriel infektion. Brugen af systemiske CS kan føre til uønskede bivirkninger som insulinresistens, diabetesdebut eller -forværring samt øget risiko for lungeinfektioner og osteoporose [8]. Derfor har forskningen de seneste år fokuseret på at skræddersy behandlingen med disse lægemidler, så de kun gives til de patienter med KOL-eksacerbation, hvor behandlingen er gavnlig og tidsmæssigt afstemt til de dage, hvor behandlingen har effekt.

BIOMARKØRER TIL AT PERSONALISERE KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM-BEHANDLING

KOL er en heterogen lungesygdom med forskellige fænotyper. Sygdomsudvikling og -aktivitet påvirkes af faktorer som rygning, genetik, ernæringstilstand, fysisk aktivitet, allergener, medicinadhærens og udefrakommende virale og bakterielle patogener. Dette har ledt til en interesse i personaliseret medicin baseret på biomarkører som blodeosinofile granulocytter og PCT.

Immunresponset ved KOL-eksacerbation involverer flere signalveje og celletyper, og det har vist sig, at typen af immunrespons kan variere både inden for gruppen af patienter med KOL og hos den enkelte patient. Hos en del patienter er immunresponset domineret af en aktivering af neutrofile granulocytter, der ikke responderer nævneværdigt på behandling med CS. Lidt mindre hyppigt ses inflammation karakteriseret ved aktivering af immunveje, der fører til øgede niveauer af eosinofile granulocytter, og denne type inflammation responderer godt på behandling med CS [9, 10].

Niveauer højt i normalområdet af blodeosinofile granulocytter ved stabil fase og eksacerbationer definerer eosinofildrevet KOL-fænotype. Internationale konsensusdokumenter for behandling af KOL fra Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) [11] anbefaler niveauet af blodeosinofile granulocytter som retningsgivende snarere end som en præcis tærskelværdi [12]. Ikke desto mindre kan det konkluderes, at patienter med eosinofildrevet KOL-fænotype generelt responderer bedre på CS-behandling og samtidig har en tendens til hyppigere eksacerbationer [13]. Denne forståelse af de forskellige KOL-fænotyper kan anvendes til at styre og tilpasse behandling af både stabil KOL-sygdom og akutte eksacerbationer af KOL mere effektivt.

Et RCT udført af *Bafadhel et al* [14] undersøgte anvendelse af blodeosinofile granulocytters niveauer til at afgøre, om en ambulant patient med KOL-eksacerbation skulle behandles med systemiske CS. Resultatet var opsigtsvækkende: I den blodeosinofilstyrte behandlingsgruppe, hvor prednisolon blev seponeret, hvis blodeosinofile granulocytter var < 2% (svarende til 150-200 celler pr. μ l i blod), gik det patienterne lige så godt som i kontrolgruppen, hvor alle patienter modtog fem dages prednisolonbehandling (standardbehandling). Samtidig medførte den blodeosinofilstyrte tilgang en reduktion på 49% i brugen af CS-behandling. I den blodeosinofilstyrte gruppe blev eosinofilniveauerne fastlagt gennem en enkelt måling på den første ambulante besøgsdag for KOL-eksacerbation.

I et efterfølgende dansk multicenter-RCT, CORTICO-COP-studiet [2], blev indlagte patienter med KOL-

eksacerbation randomiseret til enten standardbehandling, der bestod af prednisolon i fem dage eller til daglig monitorering af blodeosinofile granulocyt-niveauer. Ved påvisning af blodeosinofile granulocytter ≥ 300 celler/ μl blev patienten behandlet med systemiske CS: Alle fik methylprednisolon på dag 1, og blodeosinofilstyret prednisolon dag 2-5. På dage, hvor de blodeosinofile granulocytter var < 300 celler pr. μl , blev der ikke givet prednisolonbehandling. Resultaterne viste, at patienter i den blodeosinofilstyrede gruppe opnåede samme behandlingseffekt som dem i standardbehandlingsgruppen, men med en 60% reduktion i brugen af CS. Denne reduktion resulterede i lavere blodsukkerniveauer og færre tilfælde af forværring af kendt diabetes mellitus.

Ramakrishnan et al gennemførte et lignende studie i almen praksis [15], hvor målinger af blodeosinofile granulocytter afgjorde behandling med systemiske CS ved en skæringsværdi på 2% eosinofile granulocytter ud af det totale leukocytal. De konkluderede, at blodeosinofilstyret behandling kunne reducere brugen af systemiske CS uden tilsyneladende sikkerhedsrisici. RCT'er om blodeosinofilstyrede behandlingsalgoritmer ses i **Tabel 1**.

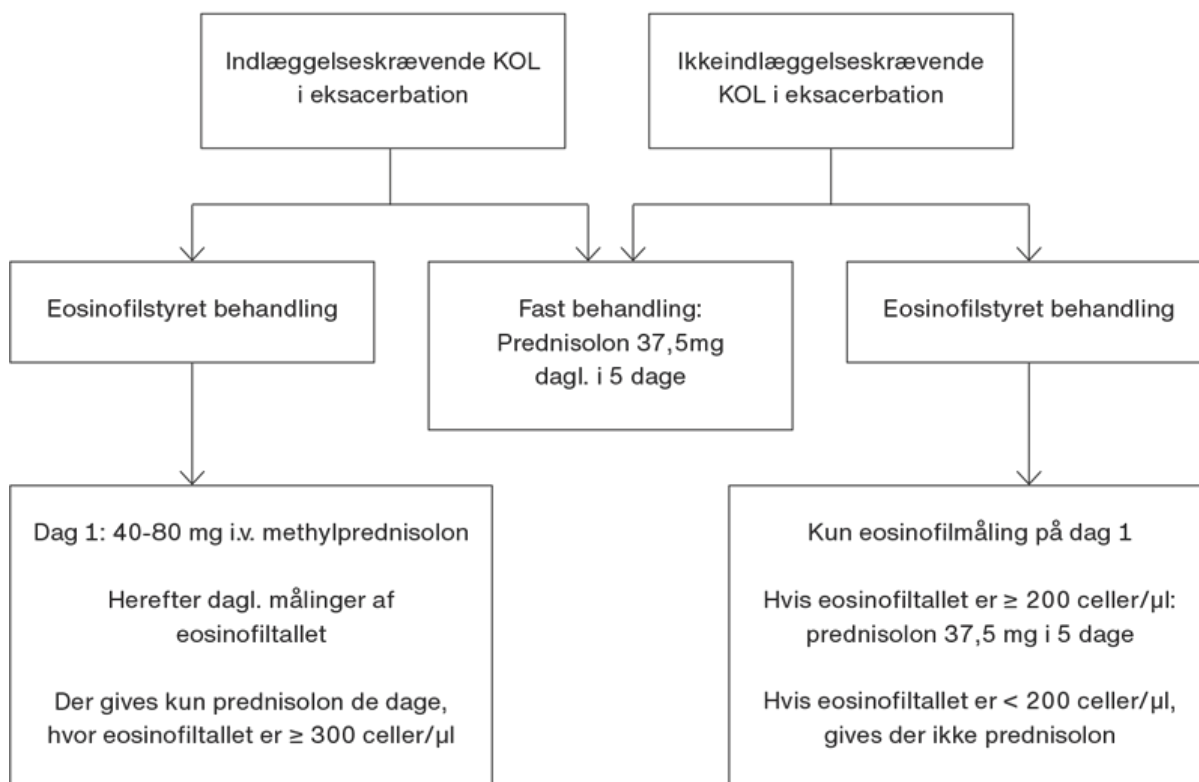
TABEL 1 RCT'er omhandlende blodeosinofilstyret behandling med CS hos patienter med KOL-eksacerbationer.

Reference	n	Population	Studiedesign	Resultater
<i>Bafadhel et al, 2012</i> [14]	164	Ambulante patienter med KOL-eksacerbation	Dobbeltblindet RCT Standardbehandling sammenlignet med CS givet til patienter med blodeosinofilniveauer $> 2\%$ ved indlæggelse	49% af patienter med eksacerbationer i eosinofilstyret gruppe fik CS Lignende frekvenser af behandlingssvigt i de 2 grupper
<i>Ramakrishnan et al, 2021</i> [15]	203	Patienter med KOL-eksacerbation, som behandles i almen praksis	Dobbeltblindet RCT Standardbehandling sammenlignet med CS givet til patienter med blodeosinofilniveauer $> 2\%$ ved initiering af behandlingen	34 af de 102 patienter i den eosinofilstyrede gruppe fik placebo Ingen forskelle i frekvensen af behandlingssvigt
<i>Sivapalan et al, 2019</i> [2]	318	Indlagte patienter med KOL-eksacerbation	Open-label-RCT Standardbehandling sammenlignet med eosinofilstyret vha. daglige målinger og et 300 celler/ μl cut-off for at initiere eller afslutte behandling	Gennemsnitlig eksponeringsvarighed med systemiske CS blev reduceret fra 5 til 2 dage med eosinofilstyret behandling Ingen forskel i dage i live og ude af hospitalet inden for 14 dage eller 30-dagesmortalitet

CS = kortikosteroider; KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom.

Studierne viser, at niveauet af blodeosinofile granulocytter under akut eksacerbation af KOL kan anvendes til at afgøre, om der vil være gavn af systemisk CS. Det kan reducere brugen af CS med omkring 50-60% og dermed skåne patienterne for unødige bivirkninger uden tab af behandlingseffekt. Se **Figur 1**, hvor vi præsenterer algoritmer for CS-behandling af både indlæggelseskrævende og ikkeindlæggelseskrævende KOL-eksacerbationer, baseret på de ovennævnte studier.

FIGUR 1 Prednisolonligestillede behandlingsmodaliteter for indlæggelseskrævende og ikkeindlæggelseskrævende KOL i eksacerbation.



KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom.

Denne viden om patienter med eosinofil KOL-fænotype har betydning ikke kun for behandlingen under indlæggelse ved eksacerbationer, men også for vedligeholdelsesbehandlingen i stabil fase af KOL. ICS anbefales i visse tilfælde til stabil KOL, men der er stadig diskussion om, hvem der skal have denne behandling, og hvilke konsekvenser den kan have i form af bivirkninger som f.eks. lungebetændelse [16]. En række studier viser, at patienter med stabil eosinofildrevet KOL-fænotype (≥ 300 celler/ μl i blod) har større gavn af ICS, end patienter med lavt eosinofiltal (< 300 celler/ μl i blod) har. Derfor er ICS også inkluderet i anbefalinger til patienter med KOL og højt blodeosinofiltal og hyppige eksacerbationer.

PROCALCITONINSTYRET ANTIBIOTIKABEHANDLING

PCT er et polypeptid, der under normale forhold primært dannes i C-cellerne i glandula thyroidea og omdannes til calcitonin, der indgår i kroppens regulering af calcium [17]. PCT kan produceres i næsten alle væv som reaktion på infektion, og det kan fungere som biomarkør for infektionstilstande [17]. Forskning viser, at PCT-niveauer i blodet stiger ved bakterielle infektioner og falder, i takt med at infektionen behandles med antibiotika. Dette gør PCT til en potentiel målrettet indikator for antibiotikabehandling ved akutte KOL-eksacerbationer.

I proHOSP-studiet, et RCT, blev PCT brugt til at tilpasse antibiotikabehandling hos patienter med KOL-, pneumoni- og akut bronkitis-patienter. Kontrolgruppen fik behandling efter nationale retningslinjer, mens interventionsgruppen fik foretaget PCT-målinger ved indlæggelse og hver anden dag. Når PCT var under 0,25

ng/ml [18], blev antibiotika seponeret. Resultaterne viste ingen betydelig forskel mellem den PCT-styrede antibiotikabehandling og den traditionelle antibiotikabehandling i forhold til mortalitet, intensivbehandling og genindlæggelser. Samtidig faldt antibiotikaforbruget med ca. 40%. To RCT'er har undersøgt PCT-styret antibiotisk behandling ved KOL-eksacerbation. *Corti et al* [19] udviklede en PCT-baseret algoritme med målinger af blod-PCT ved indlæggelsen samt på dag 3, 5 og 7. I interventionsgruppen blev antibiotika stærkt frarådet ved $PCT \leq 0,15$ ng/ml og frarådet ved $PCT 0,15-0,25$ ng/ml. Initiering eller fortsat behandling med antibiotika var anbefalet ved $PCT > 0,25$ ng/ml. Kontrolgruppen fik behandling efter nationale retningslinjer. Brug af algoritmen resulterede i en reduktion af antibiotikakurens længde på en medianperiode fra 8,5 dage til 3,5 dage i PCT-gruppen uden at påvirke dødelighed, genindlæggelse eller indlæggelser på intensivafsnit.

En systematisk metaanalyse af *Schuetz et al* [20], der omfattede 26 RCT'er, evaluerede effekten af en PCT-styret algoritme på en række akutte luftvejsinfektioner, inklusive akutte KOL-eksacerbationer. Der var 6.708 patienter med i analysen, ligeligt fordelt på en kontrolgruppe (standardbehandling) og en PCT-styret gruppe. Det primære resultat viste en reduktion i samlet dødelighed i PCT-gruppen, samtidig med at forekomsten af antibiotikarelaterede bivirkninger hos patienterne faldt fra 22% til 16%, adjusted oddsratio 0,68 (95% KI: 0,57-0,82), $p < 0,0001$.

Der findes i dag et betydeligt antal velgennemførte RCT'er og metaanalyser, som det ses opsummeret i **Tabel 2**, der dokumenterer den positive effekt af en PCT-styret antibiotikastrategi, som ikke kun sikrer mindre antibiotikaforbrug, men også forbedrer dødelighed uden at øge risikoen for genindlæggelser. En nævneværdig undtagelse er patienter på intensivafdeling, hvor estimerne på sikkerhedsoutcomes er varierende, og indtil videre er det således uklart, om man kan bruge metoden hos disse patienter.

TABEL 2 Studier omhandlende PCT-styret behandling med antibiotika.

Reference	n	Population	Studiedesign	Resultater
<i>Schuetz et al</i> , 2009 [21]	1.359	Patienter med KOL-eksacerbation, samfundserhvervet pneumoni eller akut bronkitis	RCT: Standardbehandling sammenlignet med serum-PCT-styret algoritme for antibiotisk behandling	Ens frekvens af uønskede outcomes, herunder død, indlæggelse på intensivt afsnit og komplikationer relateret til sygdommen i de 2 grupper Reduceret gennemsnitlig varighed af antibiotisk eksponering i PCT-gruppen
<i>Corti et al</i> , 2016 [19]	120	Patienter indlagt med KOL-eksacerbation	RCT: Standardbehandling sammenlignet med PCT-styret algoritme for antibiotisk behandling	Medianvarigheden af eksponering for antibiotika blev forkortet i PCT-gruppen Ingen forskel i uønskede endepunkter, herunder død, genindlæggelse eller indlæggelse på intensivt afsnit inden for 28 dage
<i>Verduri et al</i> , 2015 [21]	184	Patienter indlagt med KOL-eksacerbation	RCT: Standardbehandling sammenlignet med PCT-styret algoritme for antibiotisk behandling	Inkonklusive resultater for sammenligningen af PCT-styret behandling med standardbehandling Ingen forskel i primære og sekundære kliniske outcomes
<i>Schuetz et al</i> , 2018 [20]	26	Patienter med akutte respiratoriske infektioner fra forskellige kliniske settings	Metaanalyse af RCT'er	PCT-styret behandling reducerer antibiotisk eksponering samt bivirkninger og øger samtidig overlevelsen

KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; PCT = procalcitonin.

IMPLEMENTERING

Selvom PCT- og blodeosinofilstyrede strategier indeholder et betydeligt klinisk potentiale, støder de på visse begrænsninger med hensyn til bred anvendelse i klinisk praksis både inden for primær- og sekundærsektoren. Dette kræver tilgængelighed af en point of care-test, der i dag er kendetegnet ved høj følsomhed og muliggør

øjeblikkelig beslutningstagning. Derudover er andre markører, såsom C-reaktivt protein (CRP), allerede tilgængelige i almen praksis. Selvom CRP har lavere specificitet for bakteriel infektion, er den mere omkostningseffektiv [22]. Brug af PCT-algoritmer bør aldrig tilsidesætte klinisk vurdering. Studierne blev også konstrueret med den forståelse, at den kliniske vurdering havde forrang over algoritmer. Dette understreger behovet for, at PCT bør ses som et supplement til den kliniske vurdering og ikke som en erstatning.

KONKLUSION

Flere veludførte RCT'er samt det internationale GOLD-strategipapir understøtter potentialet i at integrere blodeosinofile granulocytter som en central markør i CS-behandlingen af KOL. Måling af blodeosinofile granulocytter er vidt tilgængelig globalt, billigt og hurtigt at analysere, hvilket kan reducere unødvendig brug af CS og dermed reducere CS-relaterede bivirkninger.

PCT er en biomarkør, der vækker interesse i behandlingen af bakterielle infektioner hos personer med KOL. Måling af dette polypeptid kan anvendes til at tilpasse behandlingen af akutte KOL-eksacerbationer og muligvis bidrage til at reducere det samlede forbrug af antibiotika. Denne tilgang kan vise sig at være værdifuld i håndteringen af den stigende udfordring med antibiotikaresistens på verdensplan. Da KOL er en udbredt sygdom, og akutte eksacerbationer ofte fører til indlæggelser, kan en mere målrettet brug af antibiotika sandsynligvis bidrage til en betydelig reduktion i deres generelle anvendelse.

Korrespondance Pradeesh Sivapalan. E-mail: pradeesh.sivapalan.02@regionh.dk

Antaget 20. februar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. april 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V09230560

doi 10.61409/V09230560

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Individualised treatment of COPD exacerbations using biomarkers

This review highlights key aspects of treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation, focusing on the optimisation of systemic corticosteroid and antibiotic use through personalised treatment using biomarkers. Eosinophil-guided therapy reduces corticosteroid usage which might reduce side effects, while procalcitonin-guided therapy contributes to reduced antibiotic consumption. These approaches, documented through well-conducted randomized controlled trials, suggest the possibility of enhancing COPD exacerbation management, reducing potential side effects, and addressing concerns related to antibiotic resistance.

REFERENCER

1. Hurst JR, Siddiqui MK, Singh B et al. A systematic literature review of the humanistic burden of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1303-1314. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S296696>
2. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J et al. Eosinophil-guided corti-costeroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):699-709. doi:

- [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30176-6)
3. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-1629. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708208>
 4. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med.* 2023;389(3):205-214. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>
 5. Ko FW, Chan KP, Hui DS et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21(7):1152-65. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12780>
 6. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572912. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
 7. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(2):132-41. doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2014.39>
 8. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD006897. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006897.pub4>
 9. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S et al. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1635-9. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9811058>
 10. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(6 Pt 2):1202-13. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(94\)90333-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90333-6)
 11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 Report), 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (02. feb 2024).
 12. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR et al. GOLD 2023 update: implications for clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:745-754. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S404690>
 13. Yousuf A, McAuley H, Elneima O, Brightling CE. The different phenotypes of COPD. *Br Med Bull.* 2021;137(1):82-97. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa043>
 14. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(1):48-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1553QC>
 15. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B et al. Point of care blood eosinophil guided oral prednisolone for COPD exacerbations: a multi-centre double blind randomised controlled trial (The STARR2 trial): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. 2024;12(1):67-77. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00298-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00298-9)
 16. Agusti A, Fabbri LM, Singh D et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801219. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01219-2018>
 17. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221099344. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188221099344>
 18. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al. Effect of pro-calcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(10):1059-66. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1297>
 19. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(1):1381-9. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S104051>
 20. Schuetz P, Wirz Y, Sager R et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95-107. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
 21. Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, Mueller B. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(6):593-601. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1324299>
 22. Verduri A, Luppi F, D'Amico R et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118241. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118241>
 23. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al. Effect of pro-calcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(10):1059-66. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1297>