



ÖSTERREICHISCHE
AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN

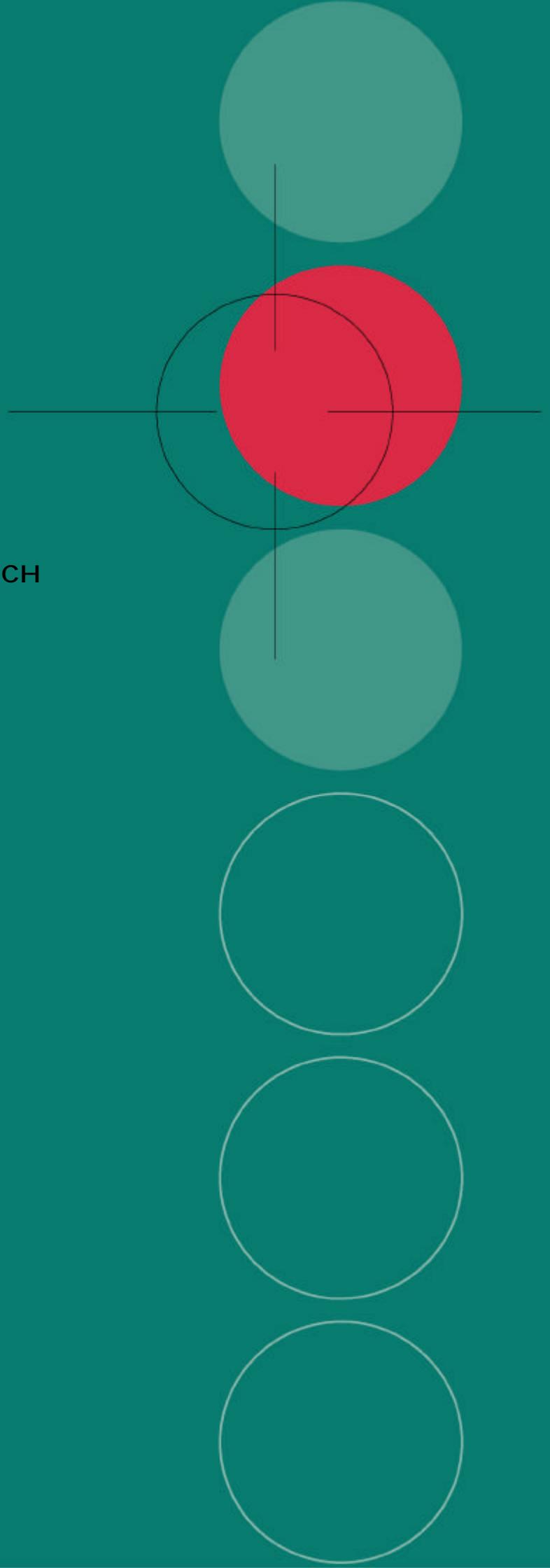


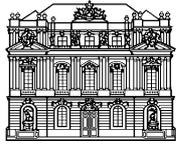
INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

ZUR PATIENTENNAHEN CRP-MESSUNG IM NIEDERGELASSENEN BEREICH

KANN DIE CRP-MESSUNG
BEI NIEDERGELASSENEN ÄRZTEN
ZUR SENKUNG DER ANTIBIOTIKA-
VERSCHREIBUNGEN BEITRAGEN?

EIN ASSESSMENT





ZUR PATIENTENNAHEN CRP-MESSUNG IM NIEDERGELASSENEN BEREICH

KANN DIE CRP-MESSUNG
BEI NIEDERGELASSENEN ÄRZTEN
ZUR SENKUNG DER ANTIBIOTIKA-
VERSCHREIBUNGEN BEITRAGEN?

EIN ASSESSMENT

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Projektleitung: Claudia Wild, Dr.phil.
Projektbearbeitung: Reinhard Hahn, Dr.med.

WIEN, JUNI 2000

Inhalt

Zusammenfassung	I
1 Einleitung	1
2 Technische Beschreibung des CRP-Tests	3
2.1 Meßtechnik	3
2.2 Testsysteme zur extramuralen CRP-Messung	3
3 Die Entzündungsreaktion	5
3.1 Das C-reaktive Protein	5
3.2 CRP bei unterschiedlichen Krankheitsbildern	7
3.3 Zusammenfassende Bemerkungen	9
4 Antibiotika und Verschreibungspraxis	11
4.1 Antibiotika-Aufwendungen in Österreich	12
4.2 Antibiotika Verschreibungspraxis	12
4.3 Zusammenfassende Bemerkungen	14
5 CRP-Messung und Antibiotikaverschreibung	15
5.1 Randomisierte Studie aus Dänemark	15
5.2 Ergebnisse und Interpretation	17
6 Alternative Verfahren: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	19
7 Kosten-Abschätzung	21
8 Conclusio	23
9 Literatur	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Veränderung verschiedener Plasmaproteine im Rahmen einer akuten Entzündung	5
Tabelle 3.1-1: Faktoren, die bei der Beurteilung des CRP zu beachten sind	6
Tabelle 3.2-1: Richtlinien für den Antibiotikaeinsatz bei Infektionen des Respirationstraktes bezogen auf Erkrankungsdauer und CRP	7
Tabelle 3.2-2: Krankheiten mit geringem CRP-Anstieg	9
Tabelle 4-1: Motive für Antibiotikagabe	11
Tabelle 4.2-1: Assoziation der erhobenen Variablen	12
Tabelle 5-1: Verdachtsdiagnosen, die zur CRP-Messung führten.....	16
Tabelle 5-2: CRP-Messung und AB-Verschreibung	16
Tabelle 6-1: Ursache der Veränderung von CRP, BSR	20
Tabelle 7-1: Gegenüberstellung der Abgeltung der BSG, zu den Kosten der CRP-Messung	21

Zusammenfassung

Fragestellung: Seit wenigen Jahren besteht die Möglichkeit, das C-reaktive Protein auch bei niedergelassenen Ärzten – mittels semi-quantitativer CRP-Bestimmung – nahezu exakt zu messen. Hieraus entwickelte sich der Wunsch niedergelassener Ärzte nach Abgeltung dieser Leistung durch die Krankenkassen. Vor der Aufnahme neuer Leistungen in die Leistungskataloge der österreichischen Sozialversicherungen scheint eine kritische Prüfung der medizinischen Effektivität, d. h. hier der Aussagekraft des semi-quantitativen CRP-Testes auf der Grundlage der bisherigen Erfahrungen von Relevanz. Im Besonderen stellt sich die Frage, ob durch Anwendung dieser diagnostischen Methode eine Senkung der Antibiotikaverschreibung zu erwarten ist.

Technische Beschreibung: Der Nachweis des CRP wird mit immunchemischen Techniken durchgeführt. Grundlage dieser Verfahren ist die Reaktion eines Antigens, hier das CRP, mit einem Antikörper. Der CRP-Test zeichnet sich durch hohe Spezifität aus, die auf der Tatsache beruht, dass Antikörper, entsprechend dem Schlüssel-Schloß-Prinzip, ausschließlich *ihr* Antigen binden können.

Im Bereich einer Arztpraxis anwendbare Systeme beruhen auf zwei immunchemischen Prinzipien:

- Latex-Agglutinationstest: qualitativer CRP-Test
- Immuno-Assey Test: semi-quantitativer CRP-Test.

Effektivität/Aussagewert des patientennahen CRP-Tests: Die Messung des CRP ist eine anerkannte und etablierte Methode zur Überwachung der Entzündungsreaktion. Der Erfolg dieser Methode beruht auf der Eigenschaft des CRP, wenige Stunden nach einem zellschädigenden Ereignis – wie Infektion – auf das bis zu 1.000-fache des Normalwertes anzusteigen. Bei vielen Krankheitsbildern dient das CRP dazu, zwischen schweren und leichten Infektionen zu unterscheiden. Der Plasmaspiegel beginnt 6-12 Stunden nach einer Entzündung zu steigen, und erreicht nach 48 Stunden die maximale Auslenkung.

Trotzdem das CRP ein erstklassiger Entzündungsindikator ist, kann die CRP-Messung die ärztliche Untersuchung nicht ersetzen. Sie ist eine Hilfsmethode zur Unterstützung einer Diagnosefindung.

Die Blutsenkungsreaktion ist derzeit im niedergelassenen Bereich die einzige konkurrierende Methode.

CRP-Messung und Antibiotikaverschreibung: Diagnostische Tests, die die Messung exakter physiologischer Werte zur Aufgabe haben, können nur über *ihren* Meßbereich Aussagen treffen: Bei der CRP-Messung läßt sich mit hinreichender Genauigkeit zwischen viraler und bakterieller Infektion unterscheiden. Daraus läßt sich aber nicht ableiten, dass dieser Erkenntnisgewinn in direkter Linie, die Menge an Antibiotikaverschreibungen beeinflusst. In zahlreichen Studien kommt zum Ausdruck, dass letztendlich das allgemeine Verschreibungsverhalten (Viel- oder Wenigverschreiber) eines Arztes ausschlaggebend ist.

In einer großen randomisierten (dänischen) Studie zeigte das Ergebnis, dass die Bedeutung der patientennahen CRP-Messung weniger in klinischen Wirkungen (Antibiotikareduktion), sondern in ökonomischen Effekten (Reduktion zusätzlicher Laboranforderungen) liegt.

kann durch patientennahe CRP-Messung die Menge der verschriebenen Antibiotika reduziert werden?

CRP-Messung beruht auf immunchemischen Prinzipien ...

... und ist eine anerkannte/verlässliche Methode und (oft) der BSG-Messung vorzuziehen

CRP-Test scheint wenig/keinen Einfluß auf Antibiotikaverschreibungen ...

... wohl aber auf (Reduktion) externe(r) Laboranforderungen zu haben

*eine alternative
Vergütung wird
empfohlen*

Bewertung und Empfehlung: Die CRP-Messung ist – insbesondere bei Kindern – dem BSG-Test vorzuziehen, da die benötigte Blutmenge geringer, die Testdauer kürzer ist und ein Ansprechen auf eine Therapie rascher beobachtet werden kann. Eine Reduktion der Antibiotikaverschreibungen ist aber nicht zu erwarten. Die Wahl der Testmethode – BSG oder CRP – sollte dem einzelnen Arzt überlassen werden, eine *gleichzeitige* Vergütung *beider* Tests wird nicht empfohlen.

1 Einleitung

Die Messung des C-reaktiven Proteins hat sich seit dessen Erstbeschreibung durch Tillet 1930 zu einer etablierten Standardmethode zur Überwachung der Entzündungsreaktion entwickelt.

Der Erfolg dieser Methode beruht auf der Eigenschaft des CRP, wenige Stunden nach einem zellschädigenden Ereignis – wie Infektion – auf das bis zu 1.000-fache des Normalwertes anzusteigen. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit ist es auch hervorragend zur Therapiekontrolle geeignet. Bei häufigen Krankheitsbildern weist die Höhe der CRP-Auslenkung auf die Ursache der Erkrankung hin.

Seit wenigen Jahren besteht nun die Möglichkeit, das CRP auch bei niedergelassenen Ärzten – mittels semi-quantitativer CRP-Bestimmung – nahezu exakt zu messen. Hieraus entwickelte sich der Wunsch niedergelassener Ärzte nach Abgeltung dieser Leistung durch die Krankenkassen.

Vor der Aufnahme neuer Leistungen in die Leistungskataloge der österreichischen Sozialversicherungen scheint eine kritische Prüfung der medizinischen Effektivität, d. h. hier der Aussagekraft des semi-quantitativen CRP-Testes auf der Grundlage der bisherigen Erfahrungen von Relevanz. Im Besonderen stellt sich die Frage, ob durch Anwendung dieser diagnostischen Methode eine Senkung der Antibiotikaverschreibung zu erwarten ist.

Dieser Bericht versteht sich als Synthese des derzeit zur Verfügung stehenden Informationsmaterials. Es wurde der Versuch unternommen, aus unterschiedlichen Teilbereichen der medizinischen Wissenschaften Fakten zur Schaffung einer rationalen Entscheidungsbasis zu extrahieren. Dies stellte sich als keine einfache Aufgabe dar, da die *Verknüpfung* von diagnostischen Methoden und Antibiotikaverschreibungen wissenschaftlich *nicht* aufgearbeitet ist.

Das Assessment kam auf Anregung einer österreichischen Sozialversicherung zustande, ist aber ausschließlich aus den Mitteln des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung finanziert.

im Zentrum des Assessments steht die Frage ...

... nach dem Potential der semi-quantitativen CRP-Messung, die Verschreibung von Antibiotika zu beeinflussen, zu reduzieren

2 Technische Beschreibung des CRP-Tests

2.1 Meßtechnik

Der Nachweis des CRP wird mit immunchemischen Techniken durchgeführt. Grundlage dieser Verfahren ist die Reaktion eines Antigens, hier das CRP, mit einem Antikörper. Antigen und Antikörper gehen in wässriger Lösung eine spezifische, reversible Assoziationsreaktion zum Antigen-Antikörper-Komplex (Immunkomplex) ein.

das CRP wird mit immunchemischen Methoden nachgewiesen

Die hohe Spezifität der Methode beruht auf der Tatsache, dass Antikörper, entsprechend dem Schlüssel-Schloß-Prinzip, ausschließlich *ihr* Antigen binden können.

Die zur Diskussion stehenden Testsysteme verwenden monoklonale Antikörper aus Zellkulturen und erreichen so höchste Spezifität. Die monoklonalen Antikörper reagieren sonst mit keinen Blutbestandteilen (Husebekk & Hansson 1999).

2.2 Testsysteme zur extramuralen CRP-Messung

Im Bereich einer Arztpraxis anwendbare Systeme beruhen auf zwei immunchemischen Prinzipien:

bei niedergelassenen Ärzten sind zwei Testsysteme möglich

- Latex-Agglutination: Der Reaktionspartner, der nachzuweisenden Substanz (CRP) ist an Latex Partikel gebunden, der Klumpen wird größer, wodurch der Ag/Ak-Komplex sichtbar wird.
- Die Antikörper werden durch Koppelung an einen Signalstoff sichtbar gemacht.

Im Folgenden wird der Testablauf für zwei typische Systeme beschrieben.

Behring RapiTex® als Beispiel eines Latexagglutinationstests

1. Blutabnahme;
2. Plasma bzw. Serumgewinn durch Zentrifugation, Zeitraum zumindest 5 min;
3. Aufbringen der Proben: Ein Tropfen unverdünntes Patientenserum und je ein Tropfen des positiven und negativen Kontrollserums wird auf je ein Feld der Testplatte gegeben,
4. Ein Tropfen Absorptionslösung neben die Serumprobe,
5. Ein Tropfen RapiTex CRP neben den Serumtropfen,
6. Tropfen mit Rührstäbchen mischen, Testplatte in Bewegung halten,
7. Nach 2 min kann die Agglutination beurteilt werden.

der Latex-Test kommt als qualitativer CRP-Test zum Einsatz

In der *qualitativen* Testanordnung tritt Agglutination ab einer Konzentration von 0,6 mg/dl auf. Eine semi-quantitative Abschätzung ist mit diesem Testansatz ebenso möglich, scheint aber in der Praxis nicht praktikabel.

Ein weiteres Beispiel: Biomedica Latextest.

Nycocard® CRP Test

*der Immuno-Assey Test
ist ein semi-quantitativer
CRP-Test*

Es handelt sich bei diesem Testsystem um einen semi-quantitativen Test für Vollblut, Serum oder Plasma. Das erforderliche Probenvolumen sind 25 µl. Dies entspricht einem großen Blutstropfen. Mit Hilfe einer mehr-farbigen Referenztablette läßt sich eine semi-quantitative Messung durchführen. Entsprechend dem Farbumschlag sind folgende Ergebnisse möglich: < 1 mg/dl, 1 mg/dl, 2,5 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 20 mg/dl.

Die dafür benötigten Zeiten sind nach Firmenangaben 2 min.; klinische Anwendungsstudien weisen auf eine Gesamttestdauer unter 5 min..

Das System ist mit einem Farbreflektometer (Nycocard® Reader: In Österreich derzeit nicht am Markt), vergleichbar einem Blutzuckermeßgerät, erweiterbar, wodurch exakte quantitative Messungen im Bereich von 1 mg/dl bis 20 mg/dl möglich werden). Für die semi-quantitative Messung wird der Farbreflektometer nicht gebraucht.

Es handelt sich hierbei um einen typischen immunometrischen Assay. Der Testablauf ist folgendermaßen:

1. Blutstropfen (25 µl) in Teströhrchen: Entspricht einem großen Blutstropfen nach Lanzettenstich in Finger, Ferse, Ohrläppchen,
2. Aufbringen der Probe auf Testkarte nach 1 min: Eine verdünnte Probe (Serum, Plasma oder Vollblut) wird in eines der Löcher der Testkarte eingebracht. Beim Durchfluß durch die Membran binden die Antikörper an der Membran das CRP Molekül,
3. Zugabe eines Tropfen der Konjugatlösung: Die nun gebundenen Moleküle werden von den mit Goldmolekülen konjugierten monoklonalen Antikörpern der Lösung I besetzt (Sandwichtechnik). Es kommt zum Farbumschlag, dessen Intensität zur CRP Konzentration proportional ist,
4. Ein Tropfen Waschlösung: Ein Tropfen einer Waschlösung entfernt die nicht membrangebundenen CRP-Moleküle (heterogener immunoassay). Überschüssige Flüssigkeit wird vom Papier aufgesaugt.
5. Auswertung durch Vergleich des Farbumschlages mit Referenzkarte: Eine semi-quantitative Messung (6 Wertebereiche) ist nun durch Farbvergleich mit der Referenztablette möglich.

*die Nycocard kann mit
einem zusätzlichen
Lesegerät auch als
quantitativer
CRP-Test ...*

... aufgerüstet werden

Weitere Blutbestandteile wie Heparin, EDTA oder Zitrat interferieren nicht mit dem Test. Erhöhtes Bilirubin, Lipide oder Rheumafaktoren zeigen ebenso keinen Einfluß auf das Testergebnis. Korrekturen sind für einen Hämatokrit über 50 % nötig.

Nycocard® korreliert gut mit gebräuchlichen Labormethoden. Hansson (et al. 1995) konnte bei insgesamt 607 Patienten die Validität der Methode für Serum darstellen.

Ein weiteres Testsystem ist die Partigen Immundiffusionsplatte von Behring.

3 Die Entzündungsreaktion

Der Organismus reagiert auf unterschiedliche, schädigende Einflüsse mit der Entzündungsreaktion. Die erste Phase dieser Reaktion (acute phase response) beinhaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Veränderungen wie Anstieg der Leukozyten, Fieber und metabolische Veränderungen.

der menschliche Organismus reagiert auf Entzündungen mit Veränderung der Konzentration von ...

Akute Entzündungen können durch:

- mikrobielle Erreger wie Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten,
- durch nichtinfektiöse Entzündungsreize wie bei der rheumatoiden Arthritis und graft vs. host Reaktion,
- durch Gewebeuntergang wie bei Krebs, und
- durch Verbrennungen und toxische Einflüsse durch Gifte oder Strahlen hervorgerufen werden.

Als Ausdruck der Entzündungsreaktion ändert sich auch die Konzentration vieler Proteine und anderer Blutbestandteile. Diese sind wichtige Träger der Entzündungsreaktion und ermöglichen einen Rückschluß auf das Ausmaß der Erkrankung.

Während die meisten Proteine hier nur eine Veränderung um einen einstelligen Faktor zeigen, kommt es bei den „major acute phase proteins“ – CRP und Serum Amyloid Alpha/SAA – zu einem bis zu tausendfachen Anstieg.

... u. a. Proteinen wie dem CRP

Tabelle 3-1: Veränderung verschiedener Plasmaproteine im Rahmen einer akuten Entzündung

<i>Funktion</i>	<i>APR Protein</i>	<i>Anstieg bis zum</i>
Proteaseinhibitoren	Alpha 1 Antitrypsin	4-fachen
	Alpha 1 Antichymotrypsin	6-fachen
Koagulationsproteine	Fibrinogen, Prothrombin	8-fachen
	Faktor VIII, Plasminogen	
Komplement Faktoren	C1s, C2b, C3, C4, C5, C9, C5b	2-fachen
Transportproteine	Haptoglobin	8-fachen
	Hemopexin	2-fachen
	Ferritin	4-fachen
major acute phase proteins	CRP	1.000-fachen
	SAA	10.000-fachen

3.1 Das C-reaktive Protein

Struktur und Funktion

Das CRP ist ein zyklisches Pentamer aus der Klasse der Pentraxine. Es ist aus 5 identischen, nicht kovalent gebundenen Liganden aufgebaut. Ein weiteres Protein aus dieser Familie ist das SAA (Serum Amyloid Alpha), ebenfalls ein „major acute phase protein“. Erstmals wurde das CRP 1930 von Tillet und Francis, aufgrund der Eigenschaft, an das C-Polysaccharid von Pneumokokken zu binden, in vitro nachgewiesen.

das CRP ist ein verlässlicher Indikator der Entzündungsreaktion ...

*... es steigt auf bis
das 1.000-fache des
Normalwertes*

Die Bedeutung des CRP läßt sich daran abschätzen, dass es in der Wirbeltier-Evolution hoch konserviert ist. Beim Menschen sind weder CRP-Mangelzustände, noch Gen-Polymorphismen bekannt. Die einzige CRP-codierende Sequenz ist auf Chromosom 1. Durch Studien mit Radiojod markiertem CRP konnten Vigushin (et al. 1993) die Kinetik von CRP beim Menschen darstellen.

CRP wird kontinuierlich in den Hepatocyten synthetisiert. Nach Stimulation mit IL-6, IL-1, TNF-alpha und Interferon Gamma steigt das CRP auf bis das 1.000-fache des Normalwertes. Da die Erhöhung auf einer Neusynthese beruht, kann die Erhöhung des CRP erstmals 6-12 Stunden nach Beginn der Entzündungsreaktion gemessen werden.

Anders als andere akute Phase Proteine wird die Kinetik des CRP nicht von dessen physiologischer Funktion beeinflusst. Dies konnte von Claus (et al. 1976) bei unterschiedlichen Krankheiten gezeigt werden. Der momentane Plasmaspiegel ist also alleiniger Ausdruck der Syntheserate. Somit ist der CRP-Spiegel ein erstklassiger Entzündungsindikator.

CRP bei Gesunden

*gesunde Erwachsene
haben ein CRP unter
0,3 mg/dl*

Der Median bei gesunden Erwachsenen ist nach Pepys (1999) 0,08 mg/dl mit einer Interquartilspanse (Q1-Q3) von 0,03 mg/dl bis 0,17 mg/dl. 90 % aller Gesunden haben ein CRP unter 0,3 mg/dl und von diesen sind wiederum 99 % unter 0,1 mg/dl. Der Median bei Neugeborenen beträgt 0,004 mg/dl (Q1 0,001 mg/dl; Q3 0,049 mg/dl). Die zuletzt genannten Wertebereiche sind nur mit Labor gebundenen hochsensitiven Immunoassays darzustellen.

Bei der *Interpretation* des CRP ist zu berücksichtigen, dass Patientencharakteristika die baseline des CRP verändern:

Tabelle 3.1-1: Faktoren, die bei der Beurteilung des CRP zu beachten sind

Alter	Kinder haben geringere Normalwerte als Erwachsene.	Pepys (1999)
Rauchen	Sonst gesunde Erwachsene haben einen 10-fach erhöhten CRP-Median (1,1 mg/dl; 0,5-4).	Das (1985)
Ernährungs- und Hormonstatus	Schwerste metabolische Mangelzustände führen zu einer abgeschwächten akuten Phase Reaktion.	
Körperliche Anstrengung	Abhängig vom Trainingszustand steigt das CRP nach körperlicher Belastung.	Strachan et al. (1984)
Schwangerschaft	Während er Schwangerschaft steigt das CRP kontinuierlich bis zu einem Wert von max.2 mg/dl bei der Geburt.	Wood (2000)
Klinischer Status	Unterschiedliche Entzündungen gehen summativ in den Wert ein.	
Dauer der Erkrankung	In den ersten 12 h nach Krankheitsbeginn kann das CRP noch normal sein.	
Art der Infektion und Gewebsbeteiligung	Oberflächliche bakterielle und virale Entzündungen verursachen einen geringeren Anstieg als tief sitzende bakterielle Infektionen.	
Spezielle Erkrankung	Colitis Ulcerosa, SLE, Sclerodermie, Dermatomyositis, Leukämie, Sjögren Syndrom verursachen im Vergleich zum Entzündungsmaß geringe CRP-Anstiege.	Pepys & Baltz (1983)
Behandlung vor Testung	Antibiotika und Steroidgabe beeinflussen die akute Phase Reaktion, das Krankheitsgeschehen und damit das CRP.	
Einzel- und serielle Messung	Da der individuelle, genetisch determinierte CRP-Wert nur geringe Schwankungen aufweist, läßt sich aus seriellen Messungen auf den Krankheitsverlauf rückschließen.	Pepys (1999)

3.2 CRP bei unterschiedlichen Krankheitsbildern

Das folgende Kapitel beschreibt die Bedeutung der CRP-Messung bei ausgewählten, in der niedergelassenen Praxis bedeutenden Krankheitsbildern: Es darf jedoch nicht übersehen werden, dass es sich bei der CRP-Messung *nur* um eine Hilfsuntersuchung handelt, die die klinische Untersuchung durch den Arzt unterstützt. Die eigentliche ärztliche Untersuchung besitzt eine Validität, die bei vielen Krankheitsbildern von keinen Hilfsmethoden erreicht wird. Eine ausführliche Darstellung würde hier allerdings den gegebenen Rahmen sprengen.

Oberer Respirationstrakt und virale Infektionen: Infektionen des oberen Respirationstraktes, Bronchitis und Grippe sind die häufigsten Infektionen im niedergelassenen Bereich. Besteht der klinische Verdacht einer *Lungenentzündung* so kann das CRP dem Ausschluß dieses Verdachtes dienen. Wie unter Tabelle 3.2-1 dargestellt, macht z. B. ein CRP unter 2,5 mg/dl bei einer Erkrankungsdauer die kürzer als 24 Stunden beträgt eine bakterielle Pneumonie unwahrscheinlich. Bei Patienten mit „community acquired pneumonia“ ermöglicht das CRP eine Differenzierung zwischen Patienten mit kurzem Krankheitsverlauf und hohem CRP (Antibiotikagabe eher indiziert) und Patienten mit langem Krankheitsverlauf, mäßig erhöhtem CRP, die vor einer Antibiotikagabe erneut kontrolliert werden sollten.

Eine besondere Bedeutung hat in diesem Zusammenhang die Möglichkeit zur objektiven Therapieüberwachung. Nach dem Sistieren des Entzündungsreizes fällt das CRP in drei bis vier Tagen um 50 %. Ein Abfall des CRP zeugt vom Greifen der Therapie, von der Wahl des adäquaten Antibiotikums.

Patienten mit Mycoplasmen oder Chlamydienpneumonie haben jedoch nur geringgradig erhöhte CRP Werte (Median 4 mg/dl). Patienten mit pulmonaler Vorerkrankung wie Asthma, Cystische Fibrose oder COPD haben ein CRP unter 1 mg/dl. Eine bakterielle Infektion führt auch hier zu einer CRP Erhöhung. Das klinische Management solcher Patienten wird deutlich vereinfacht.

CRP unterstützt nur ärztliche Untersuchung

CRP ermöglicht (meist) eine Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Entzündungen zu machen

Tabelle 3.2-1: Richtlinien für den Antibiotikaeinsatz bei Infektionen des Respirationstraktes bezogen auf Erkrankungsdauer und CRP

Erkrankungsdauer	CRP		Verdachtsdiagnose
	bei jungen Kindern	ältere Kinder und Erwachsene	
< 1Tag	< 1 mg/dl	< 2,5 mg/dl	? (Testwiederholung)
	> 1 mg/dl	> 2,5 mg/dl	bakteriell
1-7 Tage	< 1 mg/dl	< 2,5 mg/dl	viral
	1-2,5 mg/dl	2,5-5 mg/dl	?
	> 2,5 mg/dl	> 5 mg/dl	bakteriell
> 7 Tage	< 1 mg/dl	< 2,5 mg/dl	? (viral/bakteriell)
	> 1 mg/dl	> 2,5 mg/dl	bakteriell

Quelle: Husebekk & Hansson 1999

Infektiöse Komplikationen in der Schwangerschaft: In der Schwangerschaft verschieben sich die Referenzwerte des CRP mit zunehmendem Gestationsalter nach oben, gegen Ende der Schwangerschaft auf über 1 mg/dl. Ein fehlender Abfall nach der Geburt ist ein starker Hinweis auf infektiöse Komplikationen.

Unter Betrachtung der physiologischen Erhöhung in der Schwangerschaft kann auch hier auf intrauterine Infektionen oder vorzeitigen Blasensprung mit Komplikationen rückgeschlossen werden.

patientennahe CRP-Messung ist von Bedeutung ...

<p><i>... in der Pädiatrie und Geriatrie ...</i></p>	<p><i>CRP in der Pädiatrie und Geriatrie:</i> Diese beiden Fachgebiete zeichnen sich durch eine oftmals eingeschränkte Möglichkeit zur Kommunikation aus. Hier ist die Möglichkeit zur Befundobjektivierung durch einfache Hilfsmethoden von großer Bedeutung.</p> <p>Bei Kleinkindern und Säuglingen kommt als wichtiger Punkt noch das geringe Probenvolumen (1 Blutstropfen) und die kurze Testdauer hinzu.</p> <p>Bei Kindern mit Fieber unklarer Herkunft kann wiederum durch Betrachtung von Erkrankungsdauer und CRP-Auslenkung eine bakterielle Erkrankung ausgeschlossen werden. Nicht zuletzt besteht auch hier die Möglichkeit zur Verlaufskontrolle.</p>
<p><i>... zum Ausschluß akuter Endokarditis oder bakterieller Meningitis</i></p>	<p><i>Endokarditis, Meningitis:</i> Es handelt sich hier um zwei folgenschwere Erkrankungen, die nur bei rechtzeitiger Erkennung ohne weitere Schäden bleiben. Ein Ausschluß dieser Erkrankungen ist daher von großer Bedeutung. Ab einer Erkrankungsdauer von über 12 Stunden kann durch fehlende CRP-Auslenkung eine akute Endokarditis ausgeschlossen werden. Eine Verlaufskontrolle ist möglich.</p> <p>Ein Grenze von 2 mg/dl hilft die Entscheidung zwischen bakterieller und viraler Meningitis zu treffen. Bei Kindern über 5 Jahren und Erwachsenen verschiebt sich die Grenze auf 5 mg/dl.</p>
<p><i>wenig/keine Bedeutung beim Ausschluß akuter Appendizitis ...</i></p>	<p><i>Akute Appendizitis:</i> In Kombination mit anderen Laborparametern dient das CRP zur Beurteilung der Operationsbedürftigkeit bei Verdacht auf Blinddarmentzündung. Bei klinisch kurzen Verläufen (< 12 Stunden) kann das CRP noch erniedrigt sei. Fortgeschrittene Blinddarmentzündungen zeigen ein CRP über 10 mg/dl (Mikaëlsson & Arnbjörnsson 1984). Der negative Vorhersagewert des CRP < 0,6 mg/dl beträgt bei Patienten mit typischer Klinik 86 % (Dueholm et al. 1989): Von 100 Patienten werden also 86 richtig eingestuft im Sinne, dass sie nicht operiert werden müssen. Die Folgen einer nicht behandelten Blinddarmentzündung sind aber schwerwiegend.</p> <p>Das CRP allein ist zum Ausschluß einer Operationbedürftigkeit nicht verwendbar. Eine stationäre Abklärung bei klinischem Verdacht ist nicht zu umgehen.</p>
<p><i>... oder bei kardiovaskulären Erkrankungen</i></p>	<p><i>Kardiovaskuläre Erkrankung:</i> Durch den Zelltod beim akuten Myocardinfarkt kommt es zum CRP-Anstieg. Dieser Anstieg ist vom Ausmaß der Zellschädigung abhängig. Für Diagnose und Therapie des Herzinfarktes hat das CRP allerdings nur geringe Bedeutung.</p> <p>Ridker et al. (1997) konnte zeigen, dass ein hoher CRP-Normalwert (obere 2 Quintile des Referenzbereichs) das Risiko einer Herzkranzgefäßerkrankung (Herzinfarkt, Angina pectoris) und eines Hirnschlags vorhersagt. Die in dieser Studie analysierten Wertebereiche liegen deutlich unter dem Nachweisbereich der Nycocard®.</p>
<p><i>bei einzelnen Krankheitsbildern sehr starker oder nur geringen CRP Anstieg</i></p>	<p><i>Entzündliche Darmerkrankung:</i> Mit Hilfe des CRP kann zwischen organischen Darmerkrankungen und dem Colon irritabile unterschieden werden. Die Höhe des CRP korreliert gut mit der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn. Bei gleicher Krankheitsaktivität hat der M. Crohn höhere CRP-Werte. Dies kann bei der Abgrenzung zur Colitis ulcerosa helfen (Pepys et al. 1977).</p> <p><i>Rheumatoide Arthritis:</i> Patienten mit rheumatoider Arthritis haben abhängig von der Krankheitsaktivität CRP-Werte bis über 20 mg/dl. Diese korrelieren gut mit den klinischen Symptomen. Es muß allerdings beachtet werden, dass die Dynamik der Änderung der Entzündungsaktivität eine bedeutend geringere ist als bei Infektionskrankheiten. Auch hier kann durch die CRP-Messung der Therapieerfolg gut dargestellt werden.</p>

Entzündliche Erkrankungen mit geringem CRP-Anstieg: Bei einzelnen Krankheitsbildern kommt es trotz aktivem Entzündungsprozeß mit Gewebeschädigung nur zu einem geringen Anstieg des CRP. Es handelt sich aber um definierte Krankheitsbilder, wodurch die diagnostische Potenz des CRP nicht gemindert wird.

Tabelle 3.2-2: Krankheiten mit geringem CRP-Anstieg

Systemischer Lupus Erythematoses	Hill (1951), Pepys (1997)
Sclerodermie	Whicher (1980)
Dermatomyositis	Haas (1982)
Sjogren Syndrom	Montsopoulos (1983)
Colitis Ulcerosa	Pepys (1977), Fagan (1982)
Leukämie	Mackie (1979), Rose (1981)

Quelle: Pepys & Baltz (1983)

Kommt es bei Patienten mit diesen Erkrankungen dann aber zu einer Infektion, steigt das CRP wie erwartet an.

3.3 Zusammenfassende Bemerkungen

Bei vielen Krankheitsbildern dient das CRP dazu, zwischen schweren und leichten, bzw. oberflächlichen und tiefgreifenden Infektionen zu unterscheiden. Der Plasmaspiegel beginnt 6-12 Stunden nach einem entzündlichen Stimulus zu steigen, und erreicht nach 48 Stunden die maximale Auslenkung.

Höchste Aussagekraft haben wiederholte CRP-Messungen bei fortschreitendem Krankheitsgeschehen. Die CRP-Messung kann die ärztliche Untersuchung nicht ersetzen. Sie ist nur eine Hilfsmethode zur Unterstützung einer Diagnosefindung.

***CRP unterstützt den Arzt
in der Unterscheidung
zwischen schweren und
leichten Infektionen***

4 Antibiotika und Verschreibungspraxis

Die Verschreibung von Antibiotika (AB) ist in erster Annäherung ein einfacher Prozeß:

- Ein Patient kontaktiert mit den Symptomen einer bakteriellen Infektion einen Arzt. Nach Identifikation des bakteriellen Erregers wird ein entsprechendes AB mit möglichst schmalem Spektrum ausgewählt und für einen definierten Zeitraum verabreicht.
- Durch die Gabe der AB wird die Ursache der Krankheitssymptome beseitigt, es kommt in wenigen Tagen zur Heilung des Patienten.

Welcher Art muß nun die oben beschriebene bakteriell verursachte Erkrankung sein, um durch AB-Einsatz zu profitieren?

Es gibt unterschiedliche Motive zum Antibiotikaeinsatz: Prinzipiell gilt, dass Antibiotika ausschließlich bei Erkrankungen einen therapeutischen Effekt haben, die durch Bakterien hervorgerufen werden.

Antibiotika dienen zur Therapie bakterieller Infektionen

Tabelle 4-1: Motive für Antibiotikagabe

Bakterielle Erkrankung, die der Organismus allein nicht bewältigen kann	Sepsis
Bakterielle Erkrankung die ohne AB einen bleibenden Schaden erzeugen würden	Bakterielle Arthritis, Endokarditis, Meningitis usw.
Unterbrechen eines bekannten Krankheitsverlaufes	Syphillis, rheumatisches Fieber
Prophylaktischer AB Einsatz	COPD, virale Atemwegserkrankung Zur Abschirmung bei viralen Infekten, um eine bakterielle Superinfektion zu verhindern Perioperativ Bei Herzvitien
Zur Verkürzung der Erkrankungsdauer	

Durch extensive Antibiotikaverschreibungen entsteht ein Selektionsdruck: Bakterien sind in der Lage, mit der „Bedrohung“ durch AB fertig zu werden; sie entwickeln Resistenzen. Bei jedem AB Einsatz überleben ausschließlich jene Bakterien, die durch ihre genetische Ausstattung resistent gegen die jeweiligen AB sind. Durch besondere genetische Ausstattung kann diese Information nicht nur auf die nächste Generation, sondern auch horizontal übertragen werden. Es findet also eine stete, sehr effektive Selektion statt. Die Dynamik der Resistenzentwicklung ist abhängig von der Menge der verschriebenen AB. Die Resistenzlage in einer Region ist auch abhängig von der Art der verwendeten Antibiotika.

extensive Antibiotikaverschreibungen resultieren in regionalen Resistenzen

Jede Anstrengung, Antibiotikaverschreibungen zu senken, scheint daher von großer Relevanz.

4.1 Antibiotika-Aufwendungen in Österreich

*die häufigsten
Erkrankungsursachen
sind nicht bakteriell*

In Österreich betragen 1998 die Aufwendungen für alle Heilmittel 18,9 Milliarden ATS für insgesamt 96 Millionen Einzelverordnungen. Sowohl die Verordnungen als die Gesamtkosten steigen kontinuierlich (Sozialnet 2000) an. Für Antibiotika betrug die Zuwachsrate von 1994 bis 1998 2,5 % und lag damit *unter* der durchschnittlichen Zuwachsrate. Die Kosten für AB pro Versicherten betragen 1.960,- ATS. Österreich liegt damit im europäischen Mittelfeld.

Nach Rheuma waren die häufigsten Erkrankungsursachen Halskrankungen wie Husten, Schnupfen, Heiserkeit; Krankheitsbilder, bei denen die Verschreibung von Antibiotika nur selten indiziert ist.

4.2 Antibiotika Verschreibungspraxis

*in die Entscheidungen,
Antibiotika zu
verschreiben, fließen ...*

Viele Patienten konsultieren ihren Hausarzt mit einfachen, selbstlimitierenden Erkrankungen. Infektionen der oberen Atemwege stehen etwa – nach rheumatischen Erkrankungen – an zweiter Stelle der Ursache für Krankenstände (Sozialnet 2000). Die Fragestellung, ob man durch CRP-Messung die Antibiotikaverschreibung senken kann, beruht auf der Annahme eines rationalen Entscheidungsfindungsprozesses. Der folgende Abschnitt präsentiert eine Auswahl der zu diesem Thema publizierten Arbeiten, und befaßt sich also mit der Frage, in wie weit niedergelassene Ärzte in einem Umfeld agieren, das rationale Entscheidungsprozesse ermöglicht.

Einfluß medizinischer Faktoren auf AB-Verschreibung

*... medizinische Faktoren
(diagnostische
Untersuchungen) und
nicht-medizinische
Faktoren ein*

Sorensen et al. (1996) analysierte die Ursachen der Variabilität der Antibiotikaverschreibung bei praktischen Ärzten in Viborg/Dänemark. In die Analyse gingen 85 Arztpraxen mit insgesamt 142 praktischen Ärzten ein. Die teilnehmenden Praxen hatten insgesamt 174.439 Patienten, davon 44.280 Kinder. Es wurden die Anzahl der Rachenabstriche, der Kulturen und bakteriologischen Harnuntersuchungen, und die Antibiotikagesdosis sowie die Anzahl der restlichen Verschreibungen erhoben.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass die Unterschiede im Antibiotikaverschreibungsverhalten nur zu einem geringen Ausmaß auf Geschlechts- oder Altersverteilung der Patienten zurückzuführen sind. Die Eigenschaft mit der höchsten Signifikanz war das restliche Verschreibungsverhalten des Arztes: Es kristallisierten sich Viel- und Wenigverschreiber heraus.

Tabelle 4.2-1: Assoziation der erhobenen Variablen

Keine Assoziation	Positive Assoziation	Negative Assoziation
Anzahl der Ärzte in einer Gruppenpraxis	Verschreibungsverhalten bei anderen Medikamenten	Geschlechtsverteilung
Anzahl der Kinder pro Praxis	Anzahl der bakteriologischen Kulturen, die von einer Praxis versandt wurden	Anteil der über 65a
Anzahl der mikroskopischen Harnuntersuchungen		Anzahl der Rachenabstriche

Quelle: Sorensen et al. (1996)

Bemerkenswert ist die schwach negative Korrelation zwischen der Anzahl der Rachenabstriche und dem Antibiotikagebrauch. Ärzte die regelmäßig Gebrauch von diesem Schnelltest machten, verschrieben weniger Antibiotika. Der Rachenabstrich ermöglicht den Ausschluß einer folgeschweren Racheninfektion (rheumatisches Fieber) und nimmt damit ein Hauptmotiv der Antibiotikaverschreibung bei Rachenentzündung.

In Analogie zum CRP-Test ermöglicht dieser Test, den Ausschluß einer folgereichen Erkrankung. Es wäre also zu erwarten, dass die Auswirkung der CRP-Schnelltestung zu ähnlichen Ergebnissen, also zu einer Reduktion der Antibiotikaverschreibung führen könnte.

Umgekehrt sticht die schwach positive Korrelation zwischen der Anzahl der Bakterienkulturen und der Antibiotikaverschreibung hervor. Hier ist der Nachweis und nicht der Ausschluß einer Erkrankung das Ziel. Kommt es also zu keinem Wachstum in der Kultur, ist das noch kein hinreichender Ausschluß einer bakteriellen Infektion.

**Antibiotika-
Verschreibungsverhalten
korreliert hoch mit
allgemeinem
Verschreibungsverhalten
von Ärzten**

**es gibt Viel- und
Wenigverschreiber**

Einfluß nicht-medizinischer Faktoren auf AB-Verschreibung: Die Arzt-Patienten Beziehung

Butler et al. (1998) untersuchte, welche nicht-medizinischen Faktoren die Antibiotikaverschreibung beeinflussen. Als Untersuchungsobjekt wählte er die Halsentzündungen, Erkrankungen, bei denen Antibiotika, obwohl sie selten indiziert sind, häufig verschrieben werden.

Aus vorhergehenden Untersuchungen wußte man, dass die Erwartungshaltung der Patienten das Verschreibeverhalten auch bezüglich Antibiotika beeinflusst. Erkennt der Arzt diese Erwartungen, steigert sich die Wahrscheinlichkeit der Antibiotikaverschreibung auf das zehnfache. Gut ein Drittel der Patienten mit einer Infektionen der oberen Atemwege erwartet sich die Verschreibung eines Antibiotikums (Cockburn 1997).

Mithilfe von teil-strukturierten Fragebögen wurden Ärzte und Patienten nach ihren Einstellungen zu Antibiotika und deren Verschreibung bei Erkältung und Halsentzündung befragt. Die befragten Ärzte waren sich wohl bewußt nicht immer nur rational zu agieren.

„You can't just say, „It's viral, you don't need antibiotics, go away“, because they feel they're fobbed off. They feel that their illness is not being taken seriously“ wird als typische Begründung für dieses Verhalten angeführt.

Weiter Erklärungen für nicht-medizinisch indiziertes Verschreibungsverhalten waren u. a. der Zeitdruck, der Wunsch nach aktivem Handeln und nicht zuletzt die Sorge, Patienten an Kollegen zu verlieren.

In der Untersuchung durch Butler äußerten auch viele Ärzte die Sorge, durch ein nicht erwartungsgerechtes Verhalten, die Basis der therapeutischen Beziehung zu gefährden. Dies nicht zuletzt in Hinblick auf etwaige spätere, kritische Entscheidungen.

**Erwartungs-, Zeit- und
Handlungsdruck
beeinflussen das
Verschreibungsverhalten**

4.3 Zusammenfassende Bemerkungen

*es ist glaubhaft, bleibt
aber nicht nachgewiesen,
dass diagnostische Tests
Antibiotikverschreibungen
reduzieren*

Es ist naheliegend, dass in einem Umfeld in dem Menschen agieren, Entscheidungsprozesse nicht ausschließlich rational gefällt werden.

Analysen, diagnostische Tests, die die Messung exakter physiologischer Werte zur Aufgabe haben, können demzufolge auch nur über ihren Meßbereich Aussagen treffen. Bei der CRP-Messung läßt sich mit hinreichender Genauigkeit zwischen viraler und bakterieller Infektion unterscheiden. Daraus läßt sich aber nicht ableiten, dass dieser Erkenntnisgewinn in direkter Linie, die Menge an Antibiotikaverschreibungen beeinflusst.

Die Möglichkeiten, die Auswirkungen einer neuen Methode, hier der semi-quantitativen CRP-Messung, auf das Verschreibeverhalten, vorherzusagen, sind eingeschränkt. Ein eindeutiger Nachweis, dass diagnostische Tests die Anzahl der Antibiotikaverschreibungen reduziert, existiert nicht. Es können nur Mutmaßungen angestellt werden.

5 CRP-Messung und Antibiotikaverschreibung

Wie schon dargestellt hat die CRP-Messung bei vielen unterschiedlichen Krankheitsbildern, die mit einer Entzündung einhergehen, eine große diagnostische Wertigkeit. Bei einzelnen Krankheitsbildern können so auch Patienten identifiziert werden, die von einer Antibiotikagabe nicht profitieren. Das letzte Kapitel beschäftigt sich dann mit dem möglichen Einfluß medizinischen wie nicht-medizinischer Faktoren auf die Verschreibung von Antibiotika. Das nun folgende Kapitel befaßt sich mit der engeren Fragestellung, ob die CRP-Messung, einen Einfluß auf Antibiotikaverschreibungen hat.

5.1 Randomisierte Studie aus Dänemark

Dahler-Erikson et al. (1999) untersuchte die Effekte der CRP-Messung bei niedergelassenen Ärzten in Dänemark: Ziel dieser Untersuchung war die Evaluierung der Effekte der patientennahen CRP-Messung. Überprüft wurden der ökonomische, der klinische und der organisatorische Nutzen der patientennahen CRP-Messung (Nycocard).

*eine dänische Studie
befaßte sich mit dem
Zusammenhang
patientennaher
CRP-Messung und
Antibiotikaverschreibung*

An dieser Studie¹ nahmen 29 Gemeinschaftspraxen (64 Ärzte) mit insgesamt 1.853 Patienten in Dänemark teil. Die Erfassung erfolgte von April bis Juni und von Juli bis Oktober 1996. Die teilnehmenden Ärzte wurden in 2 Gruppen *randomisiert*. Eine Gruppe konnte den Gebrauch vom Schnelltest (Nycocard®) machen (*Interventionsgruppe*), die andere Gruppe mußte wie zuvor die Blutproben an ein Labor schicken (*Kontrollgruppe*). Die Patientendaten wurden von den Ärzten zum Zeitpunkt der Messung, bzw. der Anforderung erfaßt. Nach 3 Monaten tauschten die teilnehmenden Ärzte die Gruppe (*crossover*).

Tabelle 5-1 zeigt die Verdachtsdiagnosen, die zur CRP-Messung führten. Rund die Hälfte der Messungen erfolgte zur Diagnose einer infektiösen Erkrankung, 30 % aller Messungen wurden zur Diagnose einer Infektion des Respirationstraktes durchgeführt, 20 % für chronisch entzündliche Erkrankungen.

In Interventions- und Kontrollperiode wurden die Meßwerte des CRP erhoben. Weiters wurde erfaßt, ob dem jeweiligen Patienten nach CRP-Messung ein AB verschrieben wurde. In Tabelle 5-2 wird der Anteil der AB Verschreibungen in bestimmten CRP-Wertebereichen in Kontroll- und Interventionsperiode gegenübergestellt.

Es zeigt sich, dass der Anteil der AB Verschreibungen sowohl in Kontroll- als auch in Interventionsperiode mit der Höhe des CRP steigt. Der Anteil der Patienten mit AB Verschreibungen in Interventions- und Kontrollgruppe ist gleich; sowohl auf die Gesamtgruppe bezogen, als auch nach Stratifizierung in einzelne Subgruppen nach CRP-Werten; dies obwohl der Arzt den CRP-Meßwert während der Interventionsperiode zum Zeitpunkt der Entscheidungsfindung bereits wußte. In der Kontrollperiode hingegen erhielt er den Meßwert erst 2 Tage nach der Entscheidung.

Der Anteil der Schmall- und Breitspektrumantibiotika in beiden Perioden war gleich. Es änderten sich also weder die Menge noch die Art der verschriebenen Antibiotika.

¹ Die Studie wurde vom Danish Medical Research Council bezahlt, das Testmaterial wurde von Nycomed gestellt.

Tabelle 5-1: Verdachtsdiagnosen, die zur CRP-Messung führten

	Intervention		Kontrollperiode	
	N	%	N	%
Anzahl d. Patienten	919	100	934	100
Diagnose einer neuen Erkrankung	528	57,5	446	47,8
Screening	192	20,9	217	23,2
Follow up	172	18,2	245	26,2
Nicht spezifiziert	27	2,9	26	2,8
Infektionskrankheiten die > 2 % genannt wurden:				
Infektion untere Atemwege	194	21,1	179	19,2
Infektion obere Atemwege	70	7,6	53	5,7
Sinusitis	33	3,6	12	1,3
Virus Infektion	29	3,2	27	2,9
Entzündliche Erkrankungen des Beckens	27	2,9	16	1,7
Infektiöse Erkrankungen die < 2 % genannt wurden: Cystitis, Gastroenteritis, Cholecystitis, Erysipel, Appendizitis, Akute Ostitis media, Wund Infektionen, Abszeß, Divertikulitis, Epididymitis, Mastitis				
Nicht näher bez. Infektiöse Erkrankungen	55	6,0	43	4,6
Summe der infektiösen Erkrankungen	483	52,5	421	45,1
Chronisch entzündliche Erkrankungen	185	20,1	189	20,2
Unspezifische Diagnose: Gastrointestinale Erkrankungen, Erschöpfung, Gewichtsverlust, Fieber ohne klaren Fokus, Husten, Atemnot, Verwirrtheit	94	10,2	112	12,0
Verdachtsdiagnose nicht näher bezeichnet	123	13,4	183	19,6

Quelle: Dahler-Erikson et al. (1999)

Tabelle 5-2: CRP-Messung und AB-Verschreibung

Intervention oder Kontrollperiode	AB Verschreibung		Keine AB Verschreibung		Total	
	N	%	N	%	N	%
I	168	31,8	361	68,2	529	100
K	154	32,6	318	67,4	472	100
N mit CRP						
I	64	19,5	265	80,5	329	100
K	57	20,1	227	79,9	284	100
N mit CRP						
I	22	40,0	33	60,0	55	100
K	23	32,4	48	67,6	71	100
N mit CRP						
I	38	63,3	22	36,7	60	100
K	20	55,6	16	44,4	36	100
N mit CRP						
I	44	52,4	40	47,6	84	100
K	54	66,7	27	33,3	81	100

Quelle: Dahler-Erikson et al. (1999)

5.2 Ergebnisse und Interpretation

Das wesentliche Ergebnis der Studie ist, dass *keine Unterschiede* zwischen der Interventionsgruppe (jene, die mit der patientennahen CRP-Messung, dem Schnelltest Nycocard, arbeiteten) und der Kontrollgruppe (jene, die Blutprobe ins Labor schicken mußten und zum Zeitpunkt der AB Verschreibung keine Informationen zum CRP des Patienten hatten) in Bezug auf Antibiotikaverschreibungen waren. Es kam:

- auch in der Interventionsperiode zu keinem Anstieg der Anzahl der CRP-Messungen, und
- aber auch zu keiner Reduktion der Antibiotika-Verschreibungen.

Die Interpretation der Ergebnisse ist ambivalent und läßt letztendlich zwei Erklärungen zu:

- Die Möglichkeiten des CRP wurden in der klinische Praxis nicht entsprechend genutzt,
- CRP zeigte sich von untergeordneter Bedeutung in der Diagnosefindung.

In einer Kostenanalyse zeigten sich dagegen *signifikante Unterschiede* zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe:

- Reduktion der CRP-Laboranforderungen in der Interventionsgruppe um 65 %,
- Reduktion der Laboranforderungen in der Interventionsgruppe (BSG, -8 %) sowie der Zusatzanforderungen (Kreatinin, ALAT, alkalische Phosphatase, Leukocytenzählung, Serum Natrium),
- Reduktion des administrativen Aufwands für Laboranforderungen,
- Verringerung der telefonischen Nachbesprechungen von 63 % auf 53 %.

Die Studie zur patientennahen CRP-Messung in Dänemark zeigte also, dass die Bedeutung des Schnelltests weniger in klinischen Wirkungen (Antibiotikareduktion), sondern in ökonomischen Nebeneffekten (Reduktion zusätzlicher Laboranforderungen) liegt.

auch mit patientennaher CRP-Messung wurden nicht weniger Antibiotika verschrieben ...

... aber es kam zu Reduktionen von Laboranforderungen

6 Alternative Verfahren: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die Erkennung und Überwachung einer Entzündungsreaktion kann im niedergelassenen Bereich durch folgende Untersuchungen erfolgen:

1. Temperaturmessung,
2. Leukocytenzählung und Differentialzellbild,
3. Blutkörperchensenkungsreaktion (ESR oder BSG),
4. Serumprotein-Elektrophorese und Beurteilung der alpha 1 und alpha 2 Globuline,
5. quantitative Bestimmung des CRP oder Serum Amyloid Alpha Protein (SAA),
6. IL-6, IL-8, sIL-2R.

Temperaturmessung: Erhöhung der Körpertemperatur (Fieber) bei Entzündungen resultiert aus der Freisetzung von Pyrogenen aus Leukocyten. Sowohl Granulocyten (bei akuter Entzündung), als auch Monocyten (bei einigen chronischen Entzündung) setzen Substanzen frei, die im Temperaturzentrum des Zentralnervensystems den Sollwert verschieben. Die klassischen Fieberstadien werden durch den frühen Therapiebeginn mit antipyretisch und antibiotisch wirksamen Medikamenten nur noch selten beobachtet.

Serum Amyloid Alpha (SAA): Bislang ist kein Testsystem für den extramuralen Bereich erhältlich.

1, 3 und 5 sind im extramuralen Bereich realistisch durchzuführen. Theoretisch wäre auch eine dezentrale Leukocytenzählung möglich, doch ist dies zeitaufwendig und zeigt starke interindividuelle Untersucherdifferenzen.

das einzige konkurrierende Testverfahren bei niedergelassenen Ärzten ist der BSG-Test

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit/BSG

Die BSR (Blutkörperchensenkungsreaktion) beruht auf der Sedimentation und Aggregation der Erythrocyten. Die Erythrocytendichte ist etwa 6-7 % höher als diejenige des Plasmas, die Erythrocyten sinken deshalb im Schwerfeld der Erde nach unten. Die Auswertung erfolgt in Millimeter nach *einer Stunde*. Es handelt sich um ein hochempfindliches Suchverfahren bei Verdacht auf entzündliche Reaktion. Eine venöse Blutabnahme ist nötig, das erforderliche Probevolumen beträgt 3-5 ml. Unter Berücksichtigung der zeitlichen Latenz hat diese Methode einen hohen negativen Vorhersagewert, der Ausschluß einer Entzündung, einer behandlungspflichtigen Erkrankung, ist verlässlich möglich. Da die BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) einfach durchzuführen und kostengünstig ist, stellt sie zur Zeit das Standardverfahren zum Entzündungsmonitoring dar.

Limitierend ist die fehlende Spezifität. Tabelle 6-1 zeigt einen Vergleich der möglichen Ursachen einer BSG-Veränderung und einer CRP-Veränderung.

die BSG ist verlässlich, aber weniger spezifisch, und reagiert langsamer auf Veränderungen

Tabelle 6-1: Ursache der Veränderung von CRP, BSR

BSR Anstieg durch	CRP-Anstieg durch
Anstieg der Fibrinogenkonzentration zufolge einer	
Entzündungsreaktion	Entzündungsreaktion
Infektionen	Infektionen
– Bakterien	– Bakterien
– Pilze	– Pilze
– Manche Viren	– Manche Viren
– Parasiten	– Parasiten
Tumorzellen	Tumorzellen
Toxine	Toxine
Enzyme	Enzyme
Kälte, Hitze, Strahlung	Kälte, Hitze, Strahlung
Trauma, Operation	Trauma, Operation
Immunolog. Reaktionen	Immunolog. Reaktionen
Thromboembolie	Thromboembolie
Anoxie, Ischämie	Anoxie, Ischämie
Östrogeneffekte	
Schwangerschaft	
Östrogenbehandlung	
Antiöstrogenbehandlung	
Anstieg Immunglobuline	
Immunstimulierende Erkrankungen	
M-Komponenten	
Schwere Anämie	
Schwere Hyperlipidämie	

Quelle: Husebekk & Hanson (1999)

Im Vergleich zum CRP führen also eine größere Anzahl von Veränderungen zu einem Ausschlag. Die Methode hat also eine geringere Spezifität. Ein wesentlicher Punkt in der Unterscheidung von CRP- und BSG-Messung ist die unterschiedliche Dynamik. Die BSG zeigt frühestens nach 24 Stunden einen Anstieg. Die Halbwertszeit des Abfalls liegt bei 96-144 Stunden. Ein Monitoring einer antibiotischen Therapie ist damit, anders als beim CRP, kaum möglich.

7 Kosten-Abschätzung

Da in der niedergelassenen Praxis der BSG-Test die einzige Alternative zum CRP-Test ist, kommt es im Folgenden zu einem Vergleich

Tabelle 7-1: Gegenüberstellung der Abgeltung der BSG, zu den Kosten der CRP-Messung

	WGKK ²	
Abgeltung für BSG bei Arzt	75,- ATS bei Erwachsenen	107,90 ATS bei Kindern
BSG im Labor	49,- ATS	61,- ATS
Kosten für Nycocard	26,- (48 Einheiten/Packung) bis 29,- (24 Einheiten/Packung)	
Verbrauchsgüter	Pipetten- Aufsatz Lanzette Desinfiziens	unter 4,- ATS
Einmalanschaffung	Pipette 150,- ATS Nycocard Reader 1.800,- in Österreich nicht erhältlich	

Der BSG-Test ist derzeit mit 70,- bei Erwachsenen und 107,90 bei Kindern (WGKK) tarifiert. Der semi-quantitative CRP-Test wird bislang nur von einzelnen (kleinen) Kassen refundiert und hat bei den GKKs keinen Tarif: Er kostet im Materialwert 30,- ATS.

***BSG-Test ist tarifiert,
CRP-Test wird derzeit
nicht abgegolten***

In einer Kostenabschätzung ist zu beachten, dass

- eine Reduktion der AB-Verschreibung ohne weitere Maßnahmen, die im Zuge diverser Öffentlichkeitskampagnen der österreichischen Sozialversicherungen („Arznei und Vernunft“) bereits gesetzt wurden, nicht wahrscheinlich ist,
- patientennahe Tests zwar zu einer Senkung der Laboranforderungen führen,
- eine Senkung der zusätzlichen Laboranforderungen durch den CRP-Test aber kaum zu erwarten ist, da diese Effekte bereits durch die Einführung des patientennahen BSG-Test ausgeschöpft sein dürften,
- dagegen eine Senkung der CRP-Laboranforderungen (jede dritte Laboranforderung beinhaltet CRP) zu erwarten ist,

***bei alternativer
Vergütung und gleichem
Tarif ist kein Anstieg der
Leistungen zu erwarten***

Nachdem der CRP-Test – in der niedergelassenen Praxis – als (patientenfreundliche) Alternative zum BSG-Test gehandhabt wird³, sollte es bei einer alternativer Vergütung zu keinem Anstieg der CRP-Messungen kommen.

² Telefon. Auskunft d. Hr. Proksch, WGKK.

³ Es scheint die semi-quantitative CRP-Messung aufgrund ihrer Vorteile vor allem unter Kinderärzten bereits eine gewisse Verbreitung erfahren zu haben. Usus scheint, dass der CRP-Test gemacht, der BSG-Test dagegen verrechnet wird.

8 Conclusio

Die Messung des C-reaktiven Proteins ist eine anerkannte und etablierte Methode zur Überwachung der Entzündungsreaktion. Die CRP-Messung mittels Immundiffusionsplatten, als Beispiel die semi-quantitative Nycocard, ist im Vergleich zu den Standard Labormethoden ebenso verlässlich.

Die Blutsenkungsreaktion ist derzeit im niedergelassenen Bereich die einzige konkurrierende Methode.

Technisch ist die CRP-Messung der BSG-Messung vorzuziehen:

- Der CRP-Test hat höhere Spezifität bezogen auf die akute Phase Reaktion.
- Der Plasmaspiegel des CRP zeigt im Vergleich zur BSG raschere Veränderungen sowohl nach Krankheitsbeginn als auch auf adäquate Therapie.
- Die Testdauer des CRP-Tests beträgt unter 5 min, bei BSG-Test zumindest 1 Stunde.
- Eine Kapillarblutabnahme (Fingerstich) ist für den CRP-Test ausreichend. Beim BSG-Test benötigt man venöse Blutabnahme.
- Der BSG-Kit benötigt eine erschütterungsfreie Stellfläche für eine Stunde.
- In einer Kostenabschätzung ist.
- Eine Reduktion der Antibiotikaverschreibungen ohne weitere Maßnahmen nicht zu erwarten.
- Eine Reduktion von (externen) CRP-Laboranforderungen ist dagegen wahrscheinlich.

Unter der Bedingung, dass man patientennahe Testsysteme als patientenfreundlich und kosteneffektiv (in bezug auf Reduktion von zusätzlichen Laboranforderungen) erachtet, scheint eine Aufnahme des semi-quantitativen CRP-Tests in den Leistungskatalog der Sozialversicherungen als Wahlmöglichkeit zum BSG-Test sinnvoll. Der CRP-Test hat vor allem in der Pädiatrie große Vorteile. Die Wahl der Testmethode sollte dem einzelnen Arzt überlassen werden, eine *gleichzeitige Vergütung* des BSG- und des CRP-Test *ist nicht zu empfehlen*. Ein Tarif „Entzündungsdiagnose und -monitoring“ mittels BSG *oder* CRP ist zu empfehlen.

CRP-Messung ist eine anerkannte und verlässliche Methode

CRP ist in vielen Fällen der BSG-Messung vorzuziehen

eine alternative Vergütung (entweder BSG oder CRP) wird empfohlen

9 Literatur

- AMOS, R. S., CROCKSON, R. A., CROCKSON, A. P., WALSH, L., McCONKEY, B. (1978): Rheumatoid arthritis: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate during initial treatment. *BMJ*; 1: 1.396.
- BARLAND, P., LIPSTEIN, E. (1996): Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med*; 100: Suppl 2A: 16-23.
- BECKER, G. J., WALDENBURGER, M., HUGHES, G. R. V., PEPYS, M. B. (1980): Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheumatic Dis*; 39: 50-52.
- BUTLER, C. C., ROLLNICK, S., KINNERSLEY, P., JONES, A., STOTT, N. (1998): Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care: consolidating 'why' and considering 'how'. Review. *Br J Gen Pract*; 48 (437): 1.865-1.870.
- CLAUS, D. R., OSMAND, A. P., GEWURZ, H. (1976) Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med*; (87): 120-128.
- COCKBURN, J., PIT, S. (1997): Prescribing behaviour in clinical practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations – a questionnaire study. *BMJ*; 315 (7107): 520-523.
- COHICK, C. B., FURST, D. E., QUAGLIATA, S., CORCORAN, K. A., STEERE, K. J., YAGER, A., LINDSLEY, H. B. (1994): Analysis of elevated serum interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: correlation with erythrocyte sedimentationrate or C-reactive protein. *J Lab Clin Med*; 123: 721-727.
- DAHLER-ERIKSEN, B. S., LAURITZEN, T., LASSEN, J. F., LUND, E. D., BRANDSLUND, I. (1999): Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clinical Chemistry* 45 (4): 478-485.
- DAS, I. (1985): Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clinica Chimica Acta*; (153): 9-13.
- DINANT, G. J., De KOCK, C. A., Van WERSCH, J. W. (1995): Diagnostic value of C-reactive protein measurement does not justify replacement of the erythrocyte sedimentation rate in daily general practice. *Eur J Clinic Invest*; 25 (5): 353-359.
- DUEHOLM, S., BAGI, P., BUD, M. (1989): Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis. A blinded prospective trial concerning diagnostic value of leukocyte count, neutrophil differential count, and C-reactive protein. *Dis Colon Rectum*; 32 (10): 855-859.
- HANSSON, L.-O., CARLSSON, I., HANSSON, E., HOVELIUS, B., SVENSSON, P., TRYDING, N. (1995): Measurement of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Scan J Primary Health Care*; (13): 39-45.
- HUSEBEKK, A., HANSSON, L. (1999): C-reactive Protein in clinical practice. Nycomed Pharma AS, Diagnostic Division Oslo, Norway.
- KINDMARK, C.-O. (1972): The concentration of C-reactive protein in sera from healthy individuals. *Scand J Clinic Labarat Invest*; (29): 407-411.

- MACLEOD, C. M., AVERY, O. T. (1941): The occurrence during acute infections of a protein not normally present in blood. III. Immunological properties of the C-reactive protein and its differentiation from normal blood proteins. *J Exp Med*; 73: 191-200.
- MIKAELSSON, C., ARNBJÖRNSSON, E. (1984): The value of C-reactive protein (CRP) determinations in patients with suspected acute appendicitis. *Ann Chir et Gynecol*; 73: 281-284.
- PEPYS, M. B. (Ed) (1999): *C-reactive Protein and Clinical Monitoring of the Acute Phase Response*. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Diagnostic Division, Schweiz.
- PEPYS, M. B., BALTZ, M. L. (1983): Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in Immunology*; (34): 141-212.
- PEPY, M. B., DRUGUET, M., KLASS, H. J., DASH, A. C., MIRJAH, D. D., PETRIE, A. (1977): Immunological studies in inflammatory bowel disease. *Ciba Found Symp*; 46: 283-304.
- RIDKER, P. M., CUSHMAN, M., STAMPFER, M. J., TRACY, R. P., HENNEKENS, C. H. (1997): Inflammation, aspirin, and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*; 336: 973-979.
- SORENSEN, H. T., STEFFENSEN, F. H., SCHOENHEYDER, H. C., GRON, P., SABROE, S. (1996): Use of microbiological diagnostics and Antibiotics in Danish General Practice. *Int J Tech Assess in Health Care*; 12: 4, 745-754.
- SORENSEN, H. T., LARSEN, B. O. (1994): A population-based Danish data resource with possible high validity in pharmacoepidemiological research. *Journal of Medical Systems*; (18): 33-38.
- STRACHAN, A. F., NOAKES, T. D., KOTZENBERG, G., NEL, A. E., DEBEER, F. C. (1984): C-reactive protein concentrations during long distance running. *BMJ*; 289: 1.249-1.251.
- Van LEEUWE, M. A., Van RIJSWIJK, M. H., MARRINK, J., WESTRA, J., De JONG, B. (1986): CRP measurements in rheumatic disorders. *Proteides of the Biological Fluids*. H. Peeters (Ed.), 315-318, Pergamon Press.
- VIGUSHI, D. M., PEPYS, M. B., HAWKINS, P. N. (1993): Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*; 90: 1.351-1.355.
- WOOD, W. G., LUDEMANN, J., MITUSCH, R., HEINRICH, J., MAASS, R., FRICK, U. (2000): Evaluation of a sensitive immunoluminometric assay for the determination of C-reactive protein (CRP) in serum and plasma and the establishment of reference ranges for different groups of subjects. *Clin Lab*; 6 (3-4): 131-140.
- SOZIALNET (2000) Homepage des Dachverbandes Österreichischer Sozialversicherungen; <http://www.sozvers.at/hvb/statistik/index.htm>.
- YOUINOU, P., FAUQUERT, P., PENNEC, Y. L., BENDAOU, B., KATSIKIS, P., LE GOFF, P. (1990): Raised C-reactive protein response in rheumatoid arthritis patients with secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*; 10: 39-41.