



# **PATIENTENNAHE CRP-MESSUNG BEI RESPIRATORISCHEN ERKRANKUNGEN IM NIEDERGELASSENEN BEREICH**

## **EIN SYSTEMATISCHER REVIEW**

*Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.*

**Für den Inhalt verantwortlich:** *Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger  
A-1031 Wien, Kundmanngasse 21, Tel. +43.171132-3616  
e-mail: ewg@hvb.sozvers.at*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Kurzbericht</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Antibiotika</b> .....	<b>5</b>
3.1	Antibiotika- Verbrauch.....	5
3.2	Antibiotikaresistenz.....	10
3.3	Steuernde Maßnahmen national/ international.....	11
<b>4</b>	<b>C-reaktives Protein (CRP)</b> .....	<b>13</b>
4.1	Klinische Bedeutung und Aussagekraft.....	13
4.2	Methoden zur Einzelbestimmung.....	14
4.3	Exkurs: Procalcitonin.....	15
<b>5</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>16</b>
5.1	Literaturauswahl.....	16
5.1.1	Einschlusskriterien.....	16
5.1.2	Ausschlusskriterien.....	16
5.2	Literatursuche.....	16
5.3	Suchstrategien.....	17
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
6.1	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	20
<b>7</b>	<b>Limitationen &amp; Bias</b> .....	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>24</b>
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>28</b>
<b>10</b>	<b>Referenzen</b> .....	<b>29</b>

# 1 Fragestellung

Hat die Durchführung eines CRP- Schnelltests im niedergelassenen Bereich bei Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktes Einfluss auf die Verschreibungsrate von Antibiotika?

## **2 Kurzbericht**

### **Methodik**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach kontrollierten, prospektiven Studien, Metaanalysen und systematischen Reviews in den Datenbanken von Pubmed/MEDLINE, Cochrane Database und CRD (Centre for Reviews and Dissemination) durchgeführt. Weiters erfolgte eine manuelle Suche in den Quellenverzeichnissen relevanter Literatur. Nach Auswahl und Qualitätsbewertung der Primärstudien gemäß den dargestellten Kriterien wurde eine formale und inhaltliche Synopsis erstellt und in weiterer Folge eine Bewertung der Zielgröße (Antibiotika-Verschreibungsrate) vorgenommen.

### **Ergebnisse**

3 RCTs und eine (kontrollierte) Beobachtungsstudie wurden als relevant identifiziert. Eine Metaanalyse war aufgrund großer Heterogenität in klinischen Charakteristika und methodischer Qualität nicht durchführbar.

Ein großer RCT konnte keinen signifikanten Unterschied in der Antibiotika-Verschreibungsrate der niedergelassenen Ärzte bei Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktes mit oder ohne vorliegendem CRP-Testergebnis erkennen, 2 kleine RCTs und auch eine Beobachtungsstudie stellten einen statistisch signifikanten Effekt bei Durchführung eines CRP-Schnelltests auf die Antibiotika-Verschreibungsrate (Reduktion) fest.

Auf Basis der RCTs liegt die Wahrscheinlichkeit, dass einer Person kein Antibiotikum verordnet wird nach Durchführung eines CRP-Schnelltests, bei 14% (ARR=0,14), das heißt 7 Personen müssen einen CRP-Test erhalten, damit eine Antibiotikum-Verordnung verhindert werden kann.

### **Schlussfolgerung**

Die Evidenz ist widersprüchlich, ein Trend in Richtung reduzierte Antibiotika-Verschreibungsrate bei Vorliegen eines CRP-Testergebnisses ist erkennbar.

Damit die Durchführung eines CRP-Schnelltests in der niedergelassenen Praxis zweckmäßig ist, werden Einschulung in der Durchführung sowie Definition und Interpretation der CRP-Grenzbereiche empfohlen. Die Aussagekraft des Messergebnisses bei Kindern ist umstritten.

**Autorin:** Mag. Bettina Maringer  
**Reviewerin:** Dr. Irmgard Schiller- Frühwirth, MPH  
**Peer- Review:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Mittermayer  
Mag. Ingrid Wilbacher, PhD

### 3 Antibiotika

Die Entdeckung der Antibiotika gehört zu den wichtigsten Errungenschaften der Medizingeschichte. Die antimikrobielle Eigenschaft von Schimmelpilzen wurde bereits 1897 von Duchesne entdeckt, dennoch gilt Alexander Fleming, dem 1944 der Nobelpreis dafür verliehen wurde, als der offizielle „Entdecker“ des Penicillins.

Das Wirkungsspektrum beschreibt die Gesamtheit der Erreger, gegen die das Antibiotikum wirksam ist.

- Breitspektrum- bzw. Breitbandantibiotika wirken gegen eine Vielzahl von Keimen und sind zur Therapie von schweren Infektionen mit großem Erregerspektrum oder von Mischinfektionen wichtig.
- Schmalspektrumantibiotika haben einen eingeschränkten Wirkungsbereich und eignen sich im Prinzip zur gezielten Therapie von Infektionen mit bekanntem Erreger (z.B. Tonsillitis).

Der Einsatz von Wirkstoffen mit schmalen Spektrum ist in der Regel gegenüber einem Breitbandantibiotikum zu bevorzugen, da die physiologische Bakterienflora weniger beeinflusst wird und ein geringerer Selektionsdruck entsteht<sup>1</sup>.

Man unterscheidet verschiedene Antibiotikagruppen mit unterschiedlichen Wirkungsweisen und Angriffsorten. Die Indikation für jede Antibiotikatherapie muss in Hinblick auf die weltweite Ausbreitung der Antibiotikaresistenz verantwortungsvoll gestellt werden (siehe Kapitel 3.2).

Präparate mit neueren Wirkstoffen (z.B. Vancomycin, Linezolid, Glycylcycline) werden als „Reserveantibiotika“ bezeichnet. Diese sollten nicht standardmäßig verordnet werden, sondern nur dann, wenn keine anderen Antibiotika mehr wirken.

#### 3.1 Antibiotika- Verbrauch

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger zählte 2007 über 113 Millionen Einzelverordnungen für Heilmittel, davon 5% Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC-Code J01: anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem der WHO), was Aufwendungen von ca. 77 Millionen Euro entspricht. Die Zuwachsrate für Antibiotikaverordnungen lag im Zeitraum 2000-2007 bei 9,6%.

Der Großteil der Antibiotika (68%) wurde 2008 von Allgemeinmedizinern verschrieben (Quelle: Hauptverband). Die Altersgruppen 0-9 und 40-49 Jahre sind bei den Verordnungen überrepräsentiert (siehe Abbildung 1).

Die am häufigsten verschriebenen Antibiotika (78%) waren im Beobachtungszeitraum 2000-2006  $\beta$ -Laktame (J01-C, Penicilline), MLS (J01-F, Makrolide, Lincosamide und Streptogramine), gefolgt von anderen  $\beta$ -Laktamen (J01-D, Cephalosporine) (siehe Abbildung 2).

Diese 3 Gruppen, die häufig bei Erkrankungen des Respirationstraktes rezeptiert werden, unterliegen saisonalen Schwankungen in der Verordnung. So ist die höchste Verordnungsrate in den Wintermonaten zu verzeichnen, die geringste im Sommer (siehe Abbildung 3).

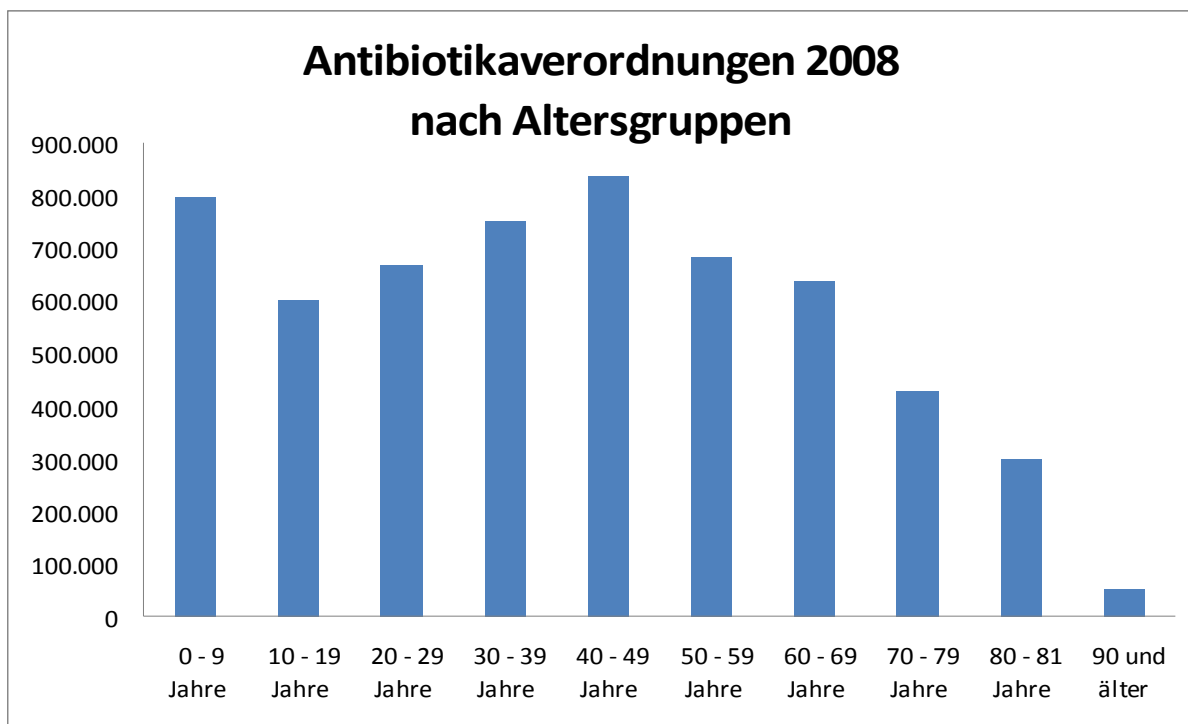
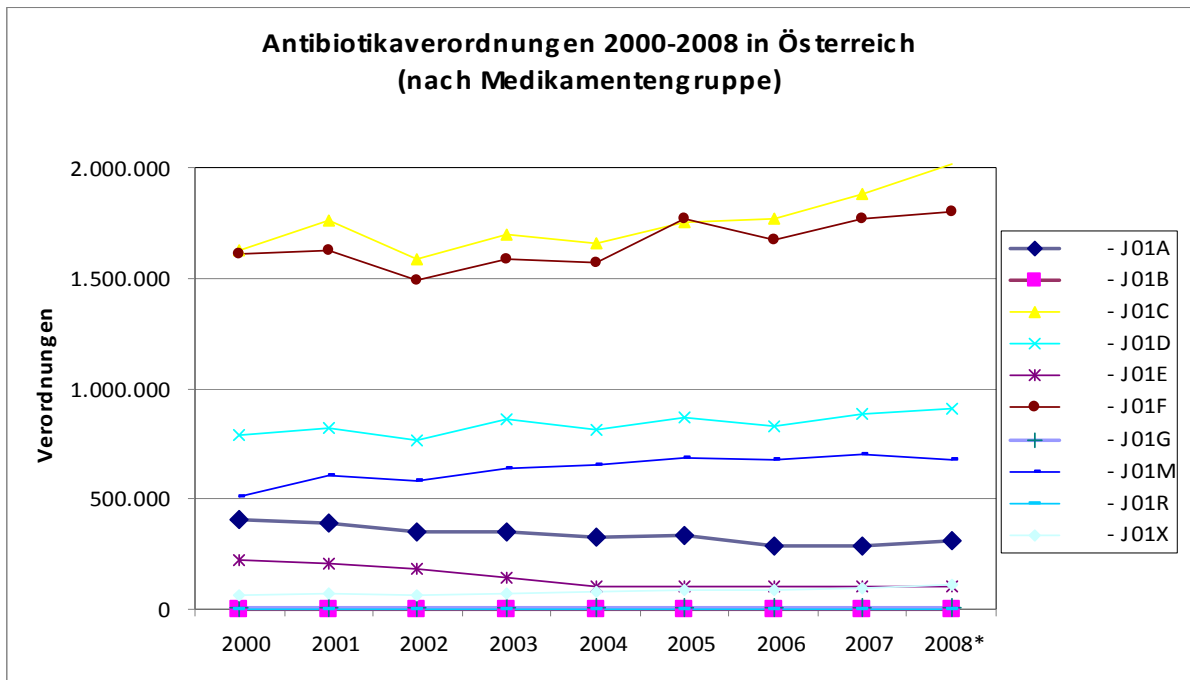


Abbildung 1: Antibiotikaverordnungen 2008, nach Altersgruppen (Quelle: Hauptverband)



\* = Hochrechnung 4. Quartal 2008

Abbildung 2: Antibiotikaverordnungen 2000-2008, nach Medikamentengruppe (Quelle: Hauptverband)

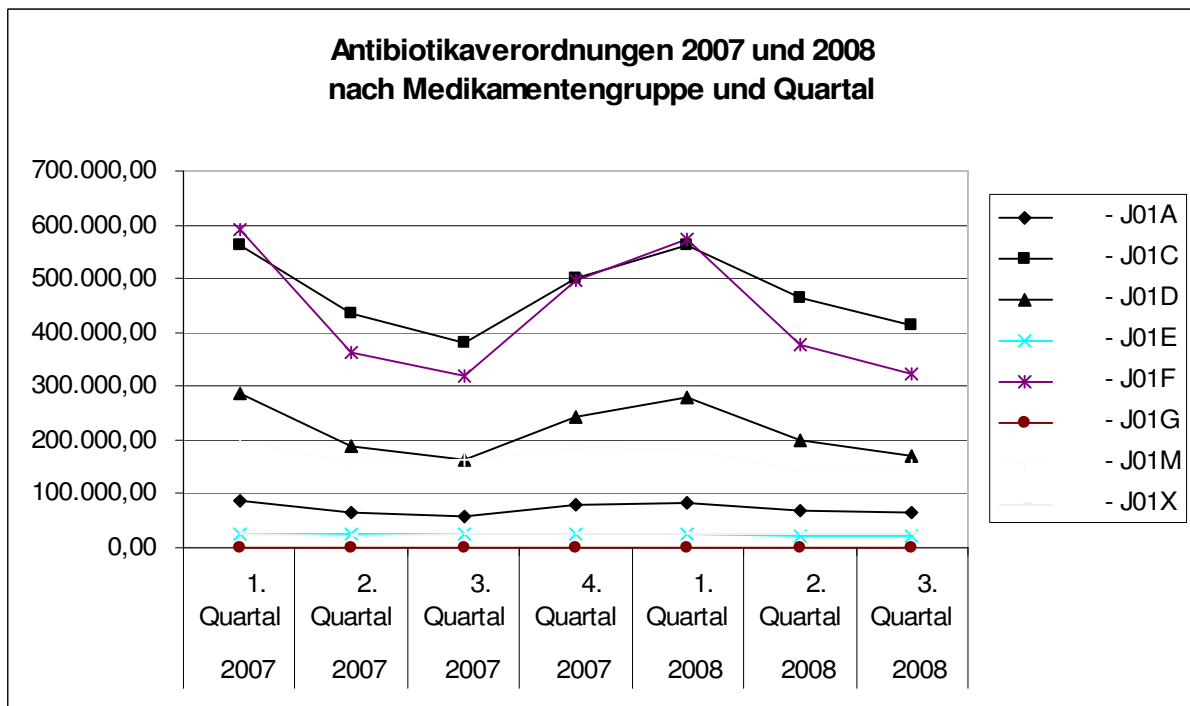


Abbildung 3: Antibiotikaverordnungen 2007-2008 nach Medikamentengruppe und Quartal, 4. Quartal 2008 noch ausständig (Quelle: Hauptverband)

Das europäische epidemiologische Netzwerk EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) wurde 1999 zur Überwachung von Antibiotikaverbrauch und Resistenzen gegründet, seit 2000 werden auch in Österreich Daten aus Krankenhausaufenthalten gesammelt und weitergegeben (Resistenzbericht AURES 2006<sup>2</sup>).

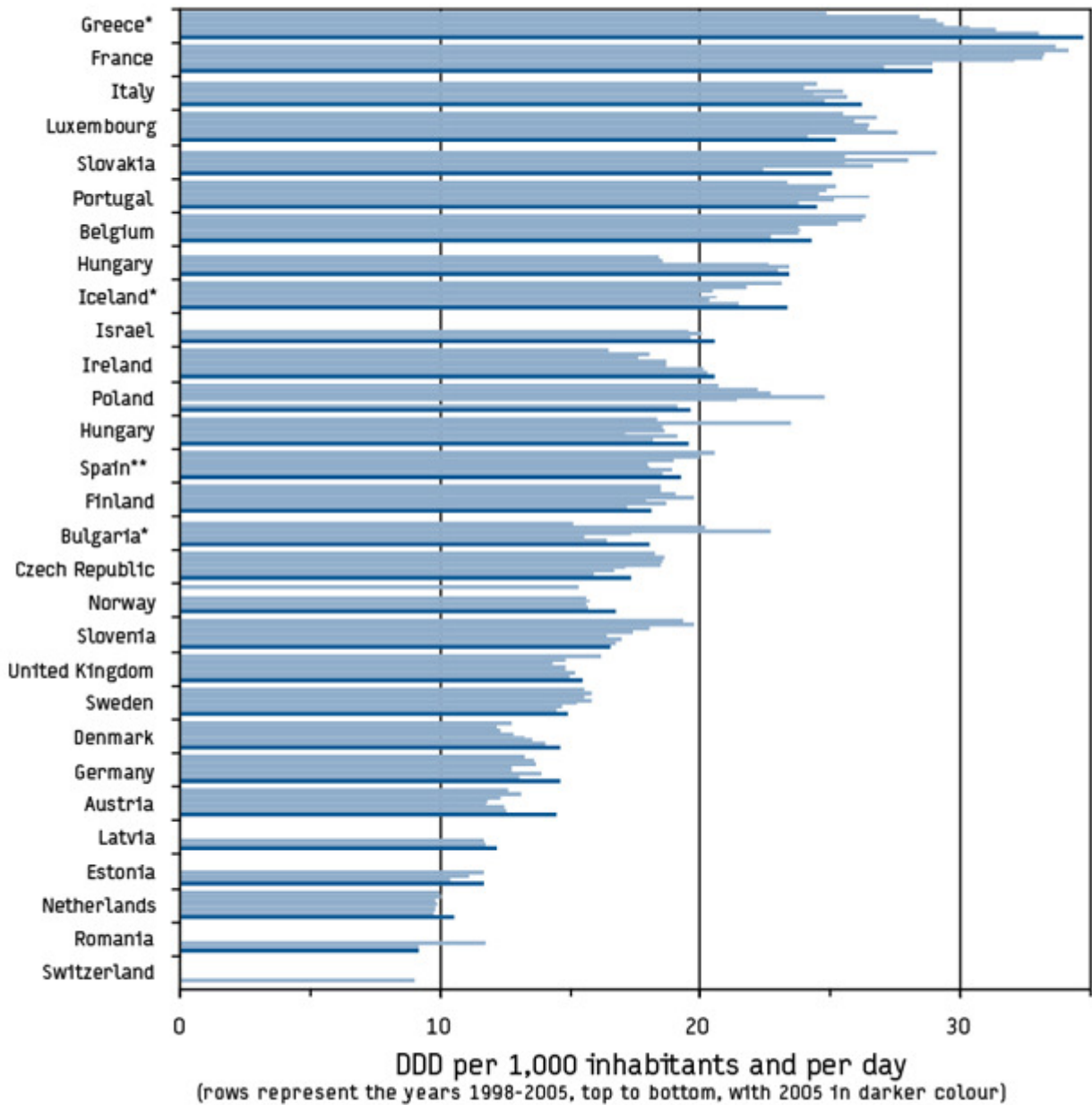
80% der Antibiotika werden jedoch im niedergelassenen Bereich verschrieben. Breitbandantibiotika werden auch bei banalen Infekten verordnet. Diese Verschreibungen führen zu einem Anstieg der Antibiotikaresistenz, zu Geldverschwendung und wecken falsche Erwartungen bei den Patienten<sup>3, 4</sup>.

Zur Überwachung des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Bereich wurde von der EU das Netzwerk ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) gegründet. Diese Daten zeigen eine positive Korrelation zwischen dem nationalen Antibiotikaverbrauch im extramuralen Bereich und den jeweiligen Resistenzraten. Österreich hat im europäischen Vergleich einen relativ geringen Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich, während Griechenland und Frankreich den höchsten aufweisen (siehe Abbildung 4)<sup>5</sup>. In Österreich ist jedoch nicht der Antibiotika-Gesamtverbrauch beunruhigend, sondern die zunehmende Zahl der Verordnungen von Chinolonen und Oralcephalosporinen der 3. Generation (neben Frankreich und Italien liegt Österreichs Verbrauch im europäischen Spitzenfeld), die zum Selektionsdruck führen (persönliche Mitteilung Prof. Mittermayer, August 09)



FIGURE 2

Trends of outpatient antibiotic use (ATC group J01) in 29 European countries, 1998-2005



\* BG, EL, IS: Total use, i.e. including the hospital sector (EL, only for 2004 and 2005).  
 \*\* ES: reimbursement data, which do not include over-the-counter sales without a prescription.

Abbildung 4: ambulanter Antibiotikaverbrauch von 29 europäischen Staaten 1998-2005 (ESAC 2007)

Antibiotika sind die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe bei Kindern. Im Jahr 2006 erhielten in Oberösterreich 67,6% der 0-10 Jährigen und 33,6% der 11-18 Jährigen zumindest 1 Antibiotikum (Quelle: oberösterreichische Gebietskrankenkasse). Die Mehrzahl wird laut Rossignoli et al. bei herkömmlichen Krankheiten (Erkältungen, Bronchitis, Erkrankungen des oberen Respirationstraktes) verschrieben. Erkrankungen des Respirationstraktes sind sehr häufige Diagnosen, vor allem bei Kindern, rechtfertigen jedoch nicht einen breiten Einsatz von Antibiotika bei dieser Population. Eine gewöhnliche Erkältung oder auch Halsschmerzen sind häufig virusbedingte Infektionen und verlaufen meist selbstlimitierend<sup>6</sup>.

Ein systematischer Review zur Antibiotikaverschreibung bei Kindern im niedergelassenen Bereich zeigte große nationale Unterschiede in der Verschreibungspraxis. Italien und Kanada wiesen die höchsten Verschreibungsraten auf mit einer Häufigkeit von 42 - 57% (0,8 - 1,2 Verschreibungen/Person pro Jahr), im Gegensatz zu den Niederlanden oder Großbritannien mit 14 - 21% (0,2 - 0,4 Verschreibungen/ Person pro Jahr). Nationale Unterschiede gibt es auch in der Wahl des Antibiotikums. Während in Italien am häufigsten Penicillin verschrieben wird (40 - 45% der Antibiotikaverschreibungen), gefolgt von Cephalosporinen (30 - 40%) und Makroliden (20 - 27%), wird in Gegensatz dazu in den Niederlanden zum Großteil Penicillin verschrieben (70%), gefolgt von Makroliden (16 - 19%); Cephalosporine werden kaum verordnet (0 - 1%). Auffallend ist auch, dass die Verwendung von bestimmten antimikrobiellen Substanzen auf einzelne Länder begrenzt war: z.B. Cefaclor ist weit verbreitet in Italien und Kanada, wird hingegen in den Niederlanden selten verschrieben. Pheneticillin wird nur in den Niederlanden verschrieben, Ceftriaxone nur in Italien<sup>6</sup>.

Der höchste MLS-Verbrauch (Makrolide, Lincosamide, Streptogramin) wurde 2003 in Griechenland festgestellt (9,36 Tagesdosen/1,000 Einwohner), der niedrigste in Schweden (0,85 Tagesdosen/ 1000 Einwohner)<sup>7</sup>. Weiters ist laut einer Untersuchung von Bjerrum et al. (2004) die Verschreibung von Schmalspektrum-Penicillin in Spanien verglichen mit dem Norden Europas unbedeutend. Die Studienautoren schlussfolgern, dass nationale Unterschiede in der Behandlung auf Ungleichheiten der nationalen Empfehlungen und ärztlichen Traditionen oder den Einfluss der Pharmabranche hinweisen<sup>8</sup>. Es besteht dringender Bedarf in die Entwicklung von Fortbildungsmaßnahmen zu investieren, um den Einsatz von mikrobiellen Substanzen zu verbessern<sup>9</sup> (siehe auch Kapitel 3.3).

## 3.2 Antibiotikaresistenz

Als Antibiotikaresistenz wird die Widerstandsfähigkeit (Unempfindlichkeit) von Krankheitserregern gegen ein Antibiotikum bezeichnet. Die Möglichkeit, mit einem bestimmten oder mehreren Antibiotika die Bakterien abzutöten oder in ihrem Wachstum zu hemmen, nimmt ab, die Therapie zeigt keinen Erfolg. Krankheitshäufigkeiten und Sterblichkeiten erhöhen sich infolge von übertragbaren, nicht mehr behandelbaren Infektionskrankheiten.

Durch den häufigen Einsatz von Antibiotika in der Human- und Tiermedizin, den rezeptfreien Verkauf (over-the-counter) in manchen europäischen Ländern, geringe Forschungsaktivitäten im Bereich neuer antimikrobieller Substanzen sowie die Übertragung resistenter Stämme von Mensch zu Mensch kommt es zur zunehmenden, weltweiten Entwicklung resistenter Bakterienstämme.

Die Antibiotikaresistenz ist nicht nur ein therapeutisches Problem, da die Behandlungsmöglichkeiten immer mehr eingeschränkt werden, sondern erhält zunehmend auch Public Health- Relevanz. Eine Untersuchung von 2005 hat gezeigt, dass durch Infektionen mit *Staphylococcus aureus* - Stämmen, die resistent gegenüber Methicillin sind, pro Jahr zusätzliche Kosten von 16 - 35 Millionen Euro entstehen (im Vergleich zu Infektionen mit normal empfindlichen *Staphylococcus aureus*)<sup>10</sup>.

### 3.3 Steuernde Maßnahmen national/ international

Ein multidisziplinäres und gemeinsames Vorgehen über die Staatsgrenzen hinweg ist erforderlich. Eine überregionale Strategie und koordinierte Maßnahmen sollen bei der Bekämpfung der Antibiotikaresistenz helfen.

Die EU Kommission hat 2005 im Bericht an den Rat der Europäischen Gemeinschaft zu folgenden Maßnahmen geraten<sup>11</sup>:

- Etablierung von Überwachungssystemen für Antibiotikaeinsatz und Antibiotikaresistenz
- Förderung der umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel
- Aus- und Fortbildung für Gesundheitsberufe
- Koordination der Strategien durch einen Sektor übergreifenden Mechanismus, der die verschiedenen Bereiche zusammenfasst, die mit antimikrobiellen Mitteln zu tun haben

Es gibt in zahlreichen europäischen Ländern nationale Programme zur Verbesserung des Antibiotikaverbrauchs im extramuralen Bereich, da hier die Verschreibungsrate am höchsten ist. Einige Gründe dafür sind das Fehlen von diagnostischen Möglichkeiten oder verstärkter Druck (durch Patienten, Gesundheitssystem, drohende Komplikationen, Pharmaindustrie). Die Verschreibung eines Breitband-Antibiotikums anstelle einer präzisen Diagnostik oder zur Erhöhung der therapeutischen Erfolgsrate steigert die Selektionsrate der resistenten Bakterien. Ein Test, der zwischen viraler und bakterieller Infektion unterscheiden hilft, könnte laut Nordberg et al. den Antibiotikaverbrauch um 50% reduzieren<sup>12</sup>. Die Bereitstellung eines kostengünstigen, patientennahen Schnelltestverfahrens würde niedergelassene Ärzte und Ärztinnen bei der Auswahl des geeigneten Präparates gegebenenfalls unterstützen.

Für den extramuralen Bereich gibt es verschiedene Maßnahmen und Konzepte, die den Grundstein für eine adäquate Anwendung von Antibiotika legen sollen:

- Aufklärungskampagnen und Merkblätter, um das Wissen der Patienten zu stärken
- Internetbasierte Plattformen für schnellen Informationsaustausch und stets aktuelle Information für Patienten und Medien
- Entwicklung von Leitlinien und Förderung von Strukturen zur Anwendung dieser
- Aus-, Weiter- und Fortbildung für medizinische Berufsgruppen, Apotheker und Naturwissenschaftler
- Verbesserung der Kommunikation Arzt - Patient über Bedürfnisse der Patienten und Notwendigkeit eines Antibiotikums
- Überprüfung der Bedeutung von effektiver, kostengünstiger (Schnelltest-) Diagnostik für die patientennahe Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion in der Arztpraxis

## 4 C-reaktives Protein (CRP)

### 4.1 Klinische Bedeutung und Aussagekraft

Das C-reaktive Protein ist ein „Akute-Phase-Protein“ und könnte einen wichtigen Beitrag zur Abgrenzung einer bakteriellen von einer viralen Infektion leisten.

Es wird in der Leber gebildet, steigt nach Beginn einer Gewebsschädigung, Entzündung oder bakteriellen Infektion im Zuge einer unspezifischen Immunreaktion innerhalb von 6-10 Stunden um das 10-1.000fache an, erreicht das Maximum nach 2 - 4 Tagen<sup>13</sup> und fällt bei erfolgreicher Therapie prompt, da es eine kurze Plasma-Halbwertszeit von 24 Stunden hat. Bei viralen Infektionen kommt es nur zu einem beschränkten Zelluntergang, daher ist CRP in diesen Fällen – wenn überhaupt - nur geringfügig erhöht. Hohe Werte im Rahmen von viralen Infektionen deuten auf eine bakterielle Superinfektion hin<sup>14</sup>.

Rasch verfügbare CRP-Werte geben einen entscheidenden Hinweis für einen gezielten Antibiotikaeinsatz oder –abbruch, wodurch sowohl unnötige Belastungen für Patienten als auch nutzlose Therapiekosten vermieden werden könnten. Die CRP-Messung ist hilfreich bei der Diagnosefindung, kann jedoch die klinische Untersuchung nicht ersetzen.

Die erwünschte Unterscheidung zwischen bakterieller und nicht-bakterieller Infektion im niedergelassenen Bereich ist ein diagnostisches Dilemma. Ob hier die CRP-Messung zu einer Einsparung von Antibiotika führt oder lediglich Ressourcen vergeudet werden, wird kontroversiell diskutiert. Während die einen von der Zuverlässigkeit des CRP-Schnelltests und somit der rascheren Unterscheidung zwischen bakterieller und nicht-bakterieller Infektion überzeugt sind<sup>22, 15</sup>, wird in aktuelleren Untersuchungen die Verlässlichkeit und somit Steuerungsmöglichkeit bezweifelt<sup>16, 17</sup>.

Im Abstract des systematischen Reviews von Herrera et al. (2005) wird die Validität des CRP-Tests bei Kindern in Frage gestellt (Originalartikel spanisch)<sup>18</sup>.

In einer kürzlich erschienen Metaanalyse von Flood et al. (2008) wurde die Aussagekraft des CRP-Wertes bei Kindern zur Unterscheidung zwischen bakterieller und nicht-bakterieller Pneumonie untersucht. 8 Studien mit gepoolter Studienpopulation von 1.230 Kindern und einer Inzidenz der bakteriellen Pneumonie von 41% wurden analysiert. Bei 7 Studien wurde die Ätiologie der Pneumonie mittels Kultur oder Antikörpernachweis diagnostiziert, bei einer Studie nach klinischer Untersuchung und Lungenröntgen. Kinder mit einer Serum- CRP- Konzentration über 40-60 mg/dl hatten eher eine bakterielle Pneumonie (OR 2,58, 95% KI 1,20-5,55, positiver Vorhersagewert 64%). Es besteht jedoch keine ausreichende Aussagesicherheit<sup>19</sup>. Auch Sanders et al. (2008) überprüften in einem systematischen Review die diagnostische Genauigkeit des CRP zum Nachweis einer bakteriellen Infektion (außerhalb des Krankenhauses) bei Kindern mit Fieber auf

Basis von 6 Studien. Problematisch scheint die Aussagekraft des CRP-Wertes vor allem im frühen Stadium einer bakteriellen Infektion. Auch signifikante interindividuelle Schwankungen wurden festgestellt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass zum Ausschluss einer bakteriellen Infektion bei Kindern neben dem CRP-Wert noch weitere Parameter erforderlich sind<sup>20</sup>.

Ein systematischer Review von van der Meer (2005) stellte fest, dass wenige Studien zur Überprüfung der Sensitivität des CRP-Tests vorliegen, diese eine hohe Heterogenität und mindere Studienqualität aufweisen, eine exakte Unterscheidung zwischen bakterieller oder nicht-bakterieller Infektion auch nach Vorliegen des CRP-Wertes nicht gewährleistet werden kann und es keine ausreichende Evidenz für die Einführung eines CRP-Schnelltests zur Steuerung der Antibiotikaverschreibung gibt<sup>21</sup>.

## 4.2 Methoden zur Einzelbestimmung

CRP wird aus venösem oder Kapillarblut bestimmt. Als Grenzwert gelten für Erwachsene 1,0 mg/ dl (10 mg/ l).

Für den niedergelassenen Bereich stehen verschiedene Methoden für die Einzelbestimmung zur Verfügung. Die Durchführung dauert nur wenige Minuten. Durch hohe Lipidkonzentrationen im Blut treten Störungen auf. Die Ergebnisse der Schnelltests sind gleichwertig zu den Autoanalyser- Methoden der großen Labors<sup>22</sup>.

### Schnelltest für die CRP- Quantifizierung

Der Schnelltest beruht auf einem immunometrischen Durchflussprinzip. Die CRP-Antikörper sind an eine Membran gebunden. Auf die Membran wird Serum, Plasma oder Vollblut aufgetragen. Das Anti-CRP bindet das vorhandene CRP. Das gebundene CRP wird mit einer Konjugatlösung, die sehr kleine Goldpartikel enthält, sichtbar gemacht. Nachdem die überschüssige Lösung abgewaschen wurde, ist die Farbtintensität proportional zur CRP-Konzentration, die mit Hilfe einer Referenzfarbschablone semi-quantitativ (Nycocard CRP Visual, BioRépair) oder mit einem Lesegerät (Nycocard Reader für CRP Single Test), einem Densimeter, quantitativ ausgewertet wird.

*Produkt: Nycocard (Techniclone, Wien)*

*CRP- Schnelltest (BioRépair, Salzburg)*

### Latex-Agglutination als qualitativer CRP- Nachweis

An Latex gebundene CRP- Antikörper reagieren mit dem CRP in Serum. Bei einem CRP- Wert über 0,6 mg/ dl kommt es zur sichtbaren Agglutination.

*Produkt: Smart 546 (Eurolab Medizintechnik, Hallein)*

*RapiTex (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Wien)*

### 4.3 Exkurs: Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) wird in der Schilddrüse als Vorstufe des Hormons Calcitonin produziert. Normalerweise ist es im Blut nicht nachweisbar, steigt wie CRP bei bakteriellen, nicht jedoch bei viralen Infektionen rasch an. Der Abfall der PCT-Konzentration im Blut ist ebenfalls ein Hinweis auf das Ansprechen einer Antibiotikatherapie.

In einer kanadische Metaanalyse von 12 Studien wurde dargestellt, dass der PCT-Wert im Vergleich zum CRP-Wert bei hospitalisierten Patienten (Neugeborene, Kinder, Erwachsene; großteils Intensivstation) zur Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion eine höhere Sensitivität (92% vs. 86%), aber eine vergleichbare Spezifität (73% vs. 70%) aufweist<sup>23</sup>.

Ein in der Schweiz durchgeführter RCT aus dem Jahr 2008 zeigte, dass in der Arztpraxis Patienten mit einer akuten Erkrankung des Respirationstraktes 72% weniger Antibiotika verschrieben wurde, wenn ein PCT-Testergebnis vorlag<sup>24</sup>.

Ein Schnelltest für den niedergelassenen Bereich ist derzeit in Österreich nicht erhältlich.

## 5 Methodik

Ob die Verwendung eines CRP-Schnelltests im niedergelassenen Bereich zur Reduktion der Antibiotika-Verschreibungen beiträgt, wurde bereits im Jahr 2000 vom Institut für Technologiefolgenabschätzung untersucht<sup>25</sup>. Im Rahmen des vorliegenden systematischen Reviews soll nun ein Update erstellt werden. Nach Vorliegen der Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche wird entschieden, ob eine Metaanalyse durchführbar ist.

### 5.1 Literatúrauswahl

#### 5.1.1 Einschlusskriterien

Es wurde die Literatur nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Humanstudien (jedes Alter und Geschlecht) mit Erkrankungen des Respirationstraktes
- Prospektive, kontrollierte Studien oder systematische Reviews, Metaanalysen und HTA-Berichte, die den Einfluss einer CRP-Messung auf die Antibiotikaverschreibung im niedergelassenen Bereich untersuchen.
- Publikationssprache: deutsch oder englisch
- Publikationsdatum: ab 1999

Als primärer Zielparameter wird die Rate der Antibiotikaverschreibung definiert.

#### 5.1.2 Ausschlusskriterien

- Medikamentenstudien, Dosisfindungsstudien (Antibiotika)
- Diagnostische Studien (CRP-Test)
- Studien, die den Einfluss einer PCT-Messung auf die Antibiotikaverschreibung untersuchen
- Stationäres Setting

### 5.2 Literatursuche

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche Jänner 2009 durchsucht:

- PubMed/ MEDLINE
- Cochrane Library
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination)



Zusätzlich wurde eine manuelle Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter Studien oder Sekundärpublikationen durchgeführt.

## 5.3 Suchstrategien

**Tabelle 1: Suchstrategie PubMed/ MEDLINE**

#30	Search ((#26) AND (#25)) AND (#20) Limits: published in the last 10 years, Humans, English, German	397
#29	Search ((#26) AND (#25)) AND (#20) Limits: published in the last 10 years, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, German	99
#28	Search ((#26) AND (#25)) AND (#20) Limits: added to PubMed in the last 10 years, English, German, All Child: 0-18 years	157
#27	Search ((#26) AND (#25)) AND (#20)	818
#26	Search (((#10) OR (#11)) OR (#12)) OR (#14)	525240
#25	Search (#8) NOT (#24)	29757
#24	Search (#22) OR (#23)	1239
#23	Search procalcitonin	1239
#22	Search "procalcitonin "[Substance Name]	992
#20	Search (#19) OR (#18)	611418
#19	Search Bacterial Infection*	73769
#18	Search "Bacterial Infections"[Mesh]	602651
#14	Search antibiotic OR antibiotics	525240
#13	Search antibiotic*	206316
#10	Search ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents "[Pharmacological Action])	439854
#8	Search "C-Reactive Protein"[Mesh] OR CRP OR c-reactive protein	30344
#7	Search "C-Reactive Protein"[Mesh] OR CRP	24106
#6	Search "C-Reactive Protein"[Mesh]	17176

**Tabelle 2: Suchstrategie CRD**

#	1	antibiotic	1048
#	2	MeSH Anti-Bacterial Agents EXPLODE 1	1134
#	3	MeSH Bacterial Infections and Mycoses EXPLODE 1	3014
#	4	crp OR c-reactive AND protein	69
#	5	procalcitonin	8
#	6	#1 OR #2	1764
#	7	#4 NOT #5	66
#	8	#6 AND #7 AND #3	<b>9</b>

**Tabelle 3: Suchstrategie Cochrane Library**

#1	MeSH descriptor Anti-Bacterial Agents explode all trees	17130
#2	(antibiotics):ti,ab,kw	11804
#3	crp OR c-reactive protein	3069
#4	procalcitonin	70
#5	(#3 AND NOT #4)	3039
#6	(#1 OR #2)	22925
#7	MeSH descriptor Bacterial Infections explode all trees	12004
#8	(#5 AND #6 AND #7)	67
#9	(#8), from 1999 to 2009	<b>48</b>

## 6 Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche wurde von 2 Rewierinnen durchgeführt, welche die Studien sowohl auf Abstractebene und als auch nach Vorlage der Volltexte unabhängig voneinander auswählten. Der Prozess der Studienselektion ist in Abbildung 5 dargestellt.

Insgesamt lagen nach der systematischen Recherche in den genannten Datenbanken 454 Ergebnisse vor (PubMed/MEDLINE 397 Treffer, CRD 9 Treffer, Cochrane Library 48 Treffer), wobei auf Abstraktebene 10 relevante Publikationen nach vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt wurden. Die manuelle Suche in den Literaturverzeichnissen brachte zusätzlich 3 Studien, die in das Auswahlverfahren aufgenommen wurden.

Von diesen 13 relevanten Untersuchungen wurden nach Vorlage des Volltextes 4 Studien (bzw. 5 Publikationen, da sich 2 auf dieselbe Studie bezogen) für den vorliegenden systematischen Review eingeschlossen (3, 4, 26, 27, 28), 8 Arbeiten ausgeschlossen (19, 21, 22, 29, 30, 31, 32, 33). Da nur systematische Reviews eingeschlossen wurden, musste ein (herkömmlicher) Review nach Vorlage des Volltextes als „falscher Publikationstyp“ ausgeschlossen werden.

Außerdem wurde die Studienqualität überprüft und mittels CEBM - Fragebogen kritisch beurteilt<sup>34</sup>.

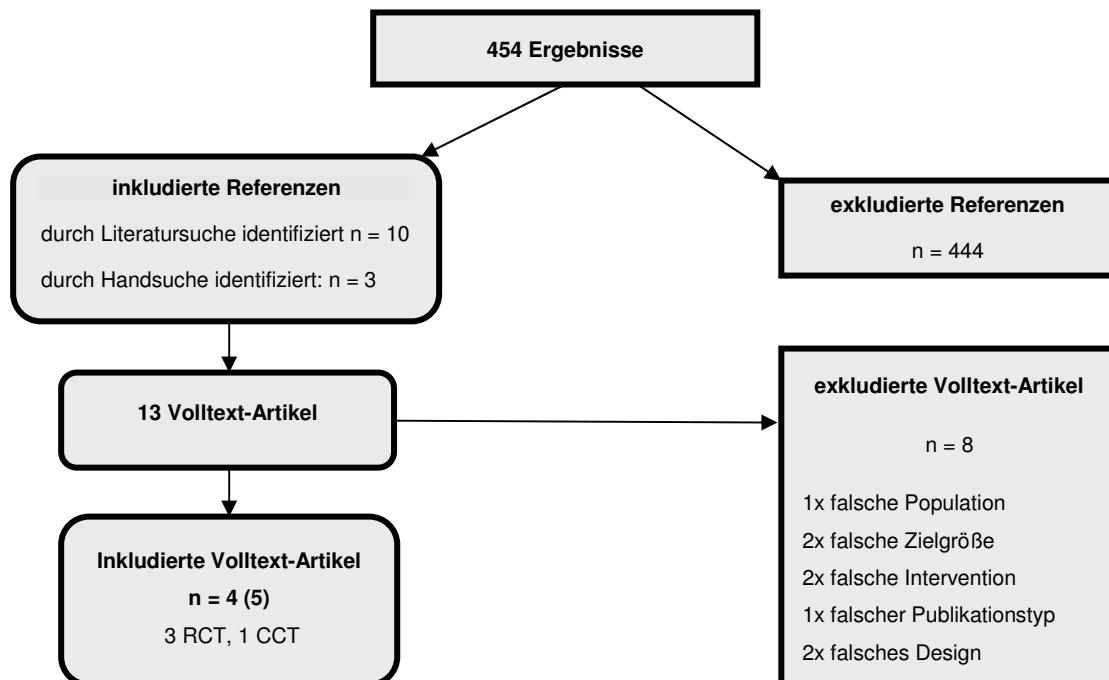


Abbildung 5: Studienselektionsprozess

Die Suche wurde September 2009 wiederholt. Es wurden keine neuen, relevanten Studien publiziert.

## 6.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

4 prospektive kontrollierte Studien aus Dänemark, Holland und Japan, die im Zeitraum 2000 - 2009 durchgeführt wurden, erfüllten die Einschlusskriterien (Übersicht siehe Tabelle 4).

Die Beobachtungszeiträume lagen zwischen 3 und 25 Monaten. Es wurden Säuglinge, Kinder und Erwachsene mit Erkrankungen des (oberen oder unteren) Respirationstraktes untersucht. Bei Takemura wurden Patienten mit Fieber und akuter Infektion zu Beginn eingeschlossen, ein Subgruppenergebnis für Erkrankungen des Respirationstraktes liegt vor.

Es nahmen 11 - 367 Arztpraxen an den Studien teil. Die Intervention bestand in der Durchführung eines CRP- Schnelltests vor Verschreibung eines eventuell erforderlichen Antibiotikums. Bei dem 4-armigen RCT von Cals wurde zusätzlich noch der Effekt von verbesserter Kommunikationsfähigkeit (Arzt - Patient) mit oder ohne CRP-Test beobachtet. Bei Takemura lag bei den Probanden der Interventionsgruppe neben dem CRP-Ergebnis auch die Leukozytenzahl vor. In den Kontrollgruppen wurde jeweils kein Test durchgeführt.

Die Interventions- und Kontrollgruppen waren bei Diederichsen, Takemura und Cals eher gleich groß. Bei Bjerrum (Beobachtungsstudie) wurde von der Mehrheit der teilnehmenden Arztpraxen (77%) ein CRP- Test veranlasst.

Die Grenzwerte für CRP und deren Interpretation wurde bei Diederichsen und Cals explizit definiert. Es findet sich diesbezüglich kein Hinweis bei Bjerrum und Takemura.

In keiner der Studien konnte aufgrund des Designs eine Verblindung durchgeführt werden, denn die Ärzte in der Interventionsgruppe hatten bei jedem Patienten eine CRP- Messung vor Verschreibung eines Antibiotikums zu veranlassen, in der Kontrollgruppe wurde keine Messung durchgeführt. Die Methode der Randomisierung ist bei Takemura nicht beschrieben, bei Bjerrum (2004) wurde keine Randomisierung durchgeführt. Die Randomisierungsmethoden von Diederichsen und Cals sind beschrieben und sachgerecht. Dropouts wurden dokumentiert, bei Takemura war eine Hospitalisierung bei 3 Probanden der Interventionsgruppe und 2 Probanden der Kontrollgruppe erforderlich, im RCT von Diederichsen wurde ein Patient aus der Kontrollgruppe wegen irrtümlich durchgeführtem CRP-Test ausgeschlossen, ein Zweiter zog seine Zustimmung zurück und ein dritter Patient wurde mangels Erkrankung des Respirationstraktes ausgeschlossen. Ob bei diesen beiden Studien eine ITT-Analyse durchgeführt wurde, bleibt unklar. Bei Cals kam es zu keinem Dropout oder schwerem Ereignis (Tod oder Hospitalisierung).

Trotz Schwächen in Methodik und Dokumentation (fehlende Verblindung, Randomisierungsmethode und ITT-Analyse teilweise unklar) erlauben die identifizierten Studien eine Auswertung in Hinblick auf die Fragstellung der vorliegenden Arbeit. Es besteht bezüglich der Studienqualität eine deutliche Heterogenität zwischen den RCT's und der Beobachtungsstudie von Bjerrum, was bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung findet.

Tabelle 4: Charakteristika der inkludierten Studien

Autor, Jahr Land (Studientyp)	Dauer	Einschlusskriterium für Probanden	Anzahl Ärzte oder Praxen/ Probanden	Alter der Probanden	Intervention/ Kontrolle	Definition CRP- Bereiche	Berichtete Effekte
Diederichsen 2000 Dänemark (RCT)	4 Monate	Erkrankungen des Respirationstraktes	35 Ärzte/ 812 Pat.	0-90 Jahre	I: CRP-Schnelltest (n=414 Pat.) K: kein Test (n=398 Pat.)	CRP normal < 10 mg/l CRP < 50 mg/l selten bei bakterieller Infektionen	Kein signifikanter Unterschied in der AB Verschreibung (OR = 0,9): I 43% (76% der Verschreibungen bei CRP unter 25 mg /l: 25% unter 11 mg/ l, 51% bei 11-25 mg/ l) K 46%
Bjerrum 2004 Dänemark (Beobachtungsstudie)	3 Wochen (verteilt auf 3 Monate)	Erkrankungen des oberen Respirationstraktes	367 Praxen/ 17 792 Pat.	4-48 Jahre	I: CRP-Schnelltest (n=281 Praxen, 77%) K: kein Test (n=86 Praxen)	k. A.	AB Verschreibung bei akuter Sinusitis: I 59%, K 78% (OR = 0,43)  Kein signifikanter Unterschied bei Tonsillitis und Otitis
Takemura 2004 (+ 2005) Japan (RCT)	25 Monate (verteilt auf 3 Jahre)	Fieber, akute Infektion	11 Ärzte/ 301 Pat.	8-83 Jahre	I: CRP + Leukozyten (n=147 Pat.) K: kein Test (n=154 Pat.)	k. A.	AB- Verschreibung bei Erkrankungen des Respirationstraktes (ohne Pneumonie, n = 2): I 58%, K 92% (p < 0,001)
Cals 2009 Niederlande (RCT)	Wintermonate von 2 Jahren	Erkrankungen des unteren Respirationstraktes	40 Ärzte/ 431 Pat.	Durchschnittsalter 42-51 Jahre (je nach Gruppe und Geschlecht)	4 Gruppen à 10 Ärzte: I <sub>1</sub> CRP- Test (n= 110 Pat.) I <sub>2</sub> Aufklärung (n= 84 Pat.) I <sub>3</sub> CRP- Test + Aufklärung (n= 117 Pat.) K keine Intervention (n= 120 Pat.)	CRP < 20 mg/l: Pneumonie äußerst unwahrscheinlich CRP 20-50 mg/l: Pneumonie eher unwahrscheinlich CRP 50-100 mg/l: deutliche Infektion, am wahrscheinlichsten akute Bronchitis, Pneumonie möglich, Kombination klinische Untersuchung + CRP sehr wichtig CRP > 100 mg/l: schwere Infektion, Pneumonie wahrscheinlicher <sup>35</sup>	AB- Verschreibung: I <sub>1</sub> 39% (43 Pat) (95% KI; 25,6-52,6) I <sub>2</sub> 33% (28 Pat.) (95% KI; 19,5-47,1) I <sub>3</sub> 23% (27 Pat.) (95% KI; 11,6-34,6) K 67% (80 Pat.) (95% KI; 53,9-79,5)  (Cluster- Randomisierung bei Berechnung von KI berücksichtigt)

AB Antibiotika, CRP C-reaktives Protein, I Interventionsgruppe, K Kontrollgruppe, k. A. keine Angaben, KI Konfidenzintervall, n Anzahl, OR Odds Ratio, Pat. Patienten, RCT randomisierte kontrollierte Studie

## 7 Limitationen & Bias

Generell haben Ärzte, die freiwillig an einer Studie über Antibiotika-Verordnungen teilnehmen, möglicherweise geringere Verschreibungsraten und repräsentieren vielleicht nicht die niedergelassenen Ärzte allgemein. Sie sind wahrscheinlich prinzipiell interessiert an Forschungspraxis und Qualitätsmanagement.

Die Studien wurden in Dänemark, Holland und Japan durchgeführt. Unterschiede nationaler Leitlinien und kulturell bedingte Besonderheiten hinsichtlich deren Einhaltung können ebenfalls zu ungleichem Verschreibungsverhalten niedergelassener Ärzte beitragen.

Ferner sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, wenn Ärzte keine Erfahrung mit dem CRP- Schnelltest in der Praxis haben.

Alle Studien weisen eine fehlende Verblindung als methodische Schwäche auf, wodurch der Effekt einer CRP-Messung auf die Antibiotikaverschreibung in der Interventionsgruppe möglicherweise höher ausfallen kann.

Die Studie von Bjerrum weist den geringsten Evidenzgrad auf. In dieser Beobachtungsstudie wurden die Probanden nicht zu Gruppen zugeteilt, sondern die an der Studie teilnehmenden Ärzte leiteten die erforderlichen Daten im Sinne einer Selbstregistrierung an das Forscherteam weiter, wodurch sich Gruppen mit oder ohne CRP- Test bildeten. Die Anzahl der Praxen, in denen ein CRP- Test durchgeführt wurde, war wesentlich größer (77% aller teilnehmenden Praxen). Die Antibiotika- Verschreibungsraten der Gruppen wurden verglichen. Durch die fehlende Randomisierung kann ein Studieneffekt höher ausfallen. Die Aussagekraft dieser Studie ist daher geringer, dennoch kann man davon ausgehen, dass ein Effekt existiert.

Bei diesem Studiendesign können folgende Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden:

- Selektionsbias: die Ärzte, die einen CRP-Test vor Therapieentscheidung anforderten, verordnen möglicherweise generell weniger (schnell) Antibiotika.
- Informationsbias: die Ärzte wählten die Patienten nach Einschlusskriterien selbst aus und leiteten die erforderlichen Informationen (standardisierter Fragebogen) an das Forscherteam weiter.

In dem RCT von Takemura lag für die Interventionsgruppe außer einem CRP-Ergebnis zusätzlich die Leukozytenzahl vor, was den Ärzten die Therapieentscheidung für oder gegen Antibiotika möglicherweise erleichterte.

## 8 Diskussion

Die oftmals schwierigen diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen im niedergelassenen Bereich bei Infektionen des Respirationstraktes verlangen nach neuen Ansätzen für einen reduzierten Antibiotikaverbrauch ohne Gefährdung der Patientensicherheit.

Es wurde der Einfluss eines CRP–Schnelltests im niedergelassenen Bereich auf die Antibiotika- Verschreibungsrate untersucht. Die vorliegende systematische Bewertung der identifizierten Studien basiert auf 3 RCT und einer Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe und zeigt eine insgesamt unzureichende Datenlage auf.

Die Ergebnisse sind aufgrund von Heterogenität der Studien (Dauer, Größe, Patientenmerkmale, Studiendesign) und fehlender Verblindung der Gruppen mit Vorsicht zu interpretieren.

Es besteht derzeit eine widersprüchliche Evidenz bezüglich des Einflusses eines CRP-Schnelltests auf die Antibiotikaverschreibung. Diederichsen konnte keinen Unterschied zwischen den Gruppen erkennen, bei Bjerrum (Beobachtungsstudie) wurden mit vorliegendem CRP-Ergebnis weniger Antibiotika bei akuter Sinusitis verschrieben (nicht jedoch bei Tonsillitis und Otitis). Takemura erkannte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit einer deutlichen Reduktion der Antibiotika in der Interventionsgruppe, und ebenso Cals, der einen noch deutlicheren Rückgang durch Kombination von CRP-Test mit verbessertem Patientengespräch verzeichnen konnte. Die vorliegenden Studienergebnisse weisen somit nicht eindeutig darauf hin, dass Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktes weniger Antibiotika verordnet werden, wenn bei Erstkonsultation in der Praxis ein CRP–Schnelltest durchgeführt wird. Die Einführung eines patientennahen CRP-Schnelltests im niedergelassenen Bereich bedeutet nicht automatisch einen gezielteren Einsatz von Antibiotika.

Diederichsen interpretierte den mangelnden Rückgang der Antibiotikaverordnungen, dass die Ärzte auf vorliegende CRP-Werte nicht reagierten oder ihnen keine Bedeutung beimaßen. Dennoch konnte mittels multipler logistischer Regression gezeigt werden, dass hohe CRP-Werte den größten Einfluss auf die Entscheidung für eine Antibiotikaverschreibung ausübten. Denkbar sei auch ein Rückgang von Verordnungen bei geringem CRP-Wert und eine Zunahme der Verordnungen bei hohem CRP–Wert (bei gleichbleibender Gesamtzahl), dies wurde jedoch nicht untersucht.

Es gibt verschiedene medizinische und nicht-medizinische Gründe eines nicht adäquaten Einsatzes der Antibiotika durch Ärzte: Erwartung der Patienten, Überlastung und Zeitdruck der Ärzte, Anreize der Pharmafirmen und diagnostische Unsicherheit des Tests. Takemura beobachtete in seinem RCT mehr Vertrauen der Ärzte in das Leukozyten- Testergebnis im Vergleich zum CRP- Ergebnis für die Entscheidung zu Diagnose und Auswahl eines geeigneten Antibiotikums.



### **Definition der Grenzbereiche**

Die Grenzwerte des C-reaktiven Proteins werden kontroversiell diskutiert. In den insgesamt 17 Studien an Kindern mit Fieber oder Pneumonie, auf denen die Arbeiten von Flood und Sanders basieren, werden als Prädiktor für eine bakterielle Infektion unterschiedliche Cutoffs (von 20 bis 70 mg/l) definiert. In einer gepoolten Analyse zeigte Flood, dass Kinder mit bakterieller Pneumonie signifikant öfter CRP- Werte über 35-60 mg/l hatten als Kinder mit nicht-bakterieller Pneumonie (= OR 2,58). Der positive prädiktive Wert von Serum- CRP über 40- 60 mg/l lag bei 64% (Wahrscheinlichkeit für Krankheit bei positivem Testergebnis) und somit ein schwacher Hinweis auf eine bakterielle Ätiologie. Die Bewertung der unterschiedlichen Entscheidungswerte für die CRP-Konzentration und der Gesamtnutzen des Tests konnten nicht mittels ROC-Kurve beurteilt werden, um geeignetere Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen bakteriellen, gemischten und nicht-bakteriellen Infektionen zu identifizieren<sup>19</sup>.

Die Definition und Interpretation der Grenzbereiche sowie die Indikation für die CRP-Testung sind entscheidende Kriterien. In schwedischen Untersuchungen beobachtete man exzessives CRP- Testen im niedergelassenen Bereich auch bei selbst- limitierenden Erkrankungen des Respirationstraktes (herkömmliche Erkältung)<sup>33, 36</sup>. Für einen zweckmäßigen Einsatz des CRP-Schnelltests sind eine Einschulung, Empfehlungen zur Interpretation des Ergebnisses und Erklärung des zusätzlichen diagnostischen Nutzens bei spezifischen Erkrankungen des Respirationstraktes entscheidend.

### **Diagnostische Aussagekraft des CRP-Testergebnisses**

Von einer qualitativen CRP-Messung ist abzuraten, da Konzentrationen im Grenzbereich nicht exakt interpretiert werden können.

Die Sensitivität des quantitativen Tests wird immer wieder angezweifelt, was die Ärzte möglicherweise verunsichert und sie sich nicht auf das CRP-Ergebnis verlassen wollen. Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion im niedergelassenen Bereich alleine durch einen CRP-Schnelltest erscheint manchen vielleicht nicht überzeugend. Sowohl Sanders als auch Flood kommen zu dem Schluss, dass CRP-Tests für die Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion bei Kindern nicht zuverlässig sind, vor allem am Beginn einer bakteriellen Infektion und aufgrund interindividueller Unterschiede der Testergebnisse. Ob hier in Zukunft ein Procalcitonin- (Schnell)Test zuverlässigere Ergebnisse liefert, bleibt abzuwarten.

Es besteht Forschungsbedarf bezüglich der vorteilhaften Anwendung und Interpretation des CRP- Testergebnisses bei Kindern und Erwachsenen.

### **Leitlinien, Schulungsmaßnahmen**

Takemura und Cals fordern Schulungsprogramme, um Einsatz und Auswahl von Antibiotika zu verbessern. Der Hinweis bei Diederichsen, dass 76% der Antibiotika bei einem CRP-Wert unter 25 mg/l verschrieben wurden, weist auf eine

Fehlinterpretation des Tests und eine suboptimale Antibiotikaverschreibung hin. Auch Dahler-Eriksen (1999) schlägt im Hinblick auf eine angemessene Verschreibung von Antibiotika die Implementierung von klinischen Leitlinien bei Durchführung eines CRP- Tests im niedergelassenen Bereich vor<sup>22</sup>.

Eine Definition der Grenzbereiche und deren Interpretation (Konsensus-Statement, Leitlinien) wären wünschenswert:

- normal oder leicht erhöht
- erhöht (oft viraler Infektion, aber noch nicht eindeutig zu diagnostizieren)
- deutlich erhöht (oftmals infolge einer bakteriellen Infektion)
- sehr hoch (deutlicher Hinweis auf eine bakterielle Infektion)

Bjerrum (2006) konnte in einem RCT mit niedergelassenen Ärzten in Spanien beobachten, dass nach Schulung von Leitlinien die Verordnungsrate der Antibiotika bei Sinusitis und Erkrankungen des unteren Respirationstraktes rückläufig wurde (Rückgang bei Makrolide, Cephalosporine und Breitband- Antibiotika zu Gunsten von Schmalspektrum- Antibiotika)<sup>29</sup>.

### **Arzt- Patient- Beziehung**

Ärzte sind oftmals mit Erwartungen, Vorbehalten und Ängsten der Patienten konfrontiert, welche Einfluss nehmen auf die Antibiotika- Verordnung. Auf die Sorgen und Erwartungen der Patienten verstärkt einzugehen, die Vor- und Nachteile der Antibiotika darzustellen und über Verlauf der Erkrankung und Behandlungsalternativen zu informieren kann zur Zufriedenheit der Patienten und Besserung der klinischen Symptome trotz Reduktion der Verordnungen führen.

Cals konnte in seinem 4- armigem RCT zeigen, dass verbesserte Kommunikation zwischen Patient und Arzt zu einer ähnlich reduzierten Antibiotika- Verordnungsrate führte (33%) wie das Vorliegen eines CRP-Testergebnisses (39%). Die niedrigste Rate wurde bei Kombination der beiden Maßnahmen erzielt (23%). In allen 4 Studiengruppen (nur Test, nur verstärkte Aufklärung, beide Interventionen, keine Intervention) war der Rückgang der Symptome vergleichbar.

Im Zeitraum Februar – Juni 2009 wurde von der BGKK (Burgenländische Gebietskrankenkasse) eine Fragenbogenerhebung bei Ärzten durchgeführt, die Patienten mit Infektionen des oberen Respirationstraktes behandeln. Es soll der Einfluss der CRP-Messung auf die Antibiotika- Verschreibung im niedergelassenen Bereich, die Akzeptanz des Testes durch die Ärzte und die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapieentscheidung (Einschätzung des Arztes) ermittelt werden. Die Publikation der Ergebnisse ist geplant.

Ein systematischer Cochrane-Review untersuchte 2005 die Effektivität von verschiedenen Interventionen zur Optimierung der Verschreibungspraxis von Antibiotika im nicht-stationären Bereich auf Basis von 39 Studien (an Kindern und Erwachsenen)<sup>37</sup>. Die Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass nicht eine einzelne

Methode zu empfehlen ist, da es unterschiedliche Ursachen für die inadäquate Verschreibung von Antibiotika gibt. Daher sollte ein Paket an verschiedenen Maßnahmen für den extramuralen Bereich zur Steuerung des Antibiotikaverbrauchs etabliert werden. Ausschließlich passive Weiterbildungsangebote für Mediziner (Vorträge, Verteilung von schriftlichem Informationsmaterial inklusive Leitlinien) zeigen wenig Wirkung. Effektivere Maßnahmen sind interaktive Workshops, Konsensusprozesse oder Audits für Ärzte und ein multifaktorielles Maßnahmenbündel, das sich an Arzt, Patient und die Öffentlichkeit wendet.

Laut einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2007 kann eine verzögerte Verschreibung von Antibiotika zu einer verbesserten Patientenzufriedenheit beitragen, hat aber keinen Vorteil im Hinblick auf die Besserung der klinischen Symptome (im Unterscheid zu sofortiger oder keiner Verschreibung von Antibiotika)<sup>38</sup>.

## 9 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse aus 3 RCTs und einer Beobachtungsstudie deuten darauf hin, dass von den behandelnden Ärzten bei der Erstkonsultation von Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktes weniger Antibiotika verschrieben werden bei Vorliegen eines CRP-Testergebnisses im Vergleich zu keinem CRP-Test. Die Evidenz ist jedoch widersprüchlich, denn ein größerer RCT (812 Patienten) kann keinen signifikanten Unterschied im Verschreibungsverhalten der Ärzte erkennen, 2 kleinere RCTs (301 + 431 Patienten) haben einen signifikanten Unterschied gefunden, was auch die Beobachtungsstudie bestätigt.

Die Aussagekraft eines CRP-Testergebnisses bei Kindern ist umstritten.

Damit die Durchführung eines CRP-Schnelltests in der niedergelassenen Praxis zweckmäßig ist, werden Einschulung in der Durchführung sowie Definition und Interpretation der CRP-Grenzbereiche empfohlen.

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse in den Studien und damit schwachen Evidenzlage kann nicht davon ausgegangen werden, dass CRP-Testung im niedergelassenen Bereich im Hinblick auf eine gezieltere Verschreibung von Antibiotika bei respiratorischen Erkrankungen jedenfalls effektiv ist.

## 10 Referenzen

- <sup>1</sup> Wichelhaus Thomas A: Antibiotika – Moderne Therapiekonzepte. Uni-Med Verlag AG Bremen, 1. Auflage 2004/2005
- <sup>2</sup> Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend: Resistenzbericht Österreich AURES 2006. [http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/3/5/6/CH0742/CMS1203598507001/atures2006\\_v6\\_4gesamt\\_komprimiert\\_maerz\\_20088112.pdf](http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/3/5/6/CH0742/CMS1203598507001/atures2006_v6_4gesamt_komprimiert_maerz_20088112.pdf), abgerufen am 10.02.2009
- <sup>3</sup> Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ*. 2009 (5): 338:b1374
- <sup>4</sup> Takemura Y, Ebisawa K, Kakoi H, Saitoh H, Kure H, Ishida H, Kure M. Antibiotic selection patterns in acutely febrile new outpatients with or without immediate testing for C reactive protein and leucocyte count. *J Clin Pathol*. 2005;58(7):729-33
- <sup>5</sup> Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H (ESAC Project Group): European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2006, 58(2):401-7
- <sup>6</sup> Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M: Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol* 2007, 63: 1099-1106
- <sup>7</sup> Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2006, 58(2):418-22
- <sup>8</sup> Bjerrum L, Boada A, Cots JM, Llor C, Forés Garcia D, Gahrn-Hansen B, Munck A. Respiratory tract infections in general practice: considerable differences in prescribing habits between general practitioners in Denmark and Spain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(1):23-8
- <sup>9</sup> Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, Christiansen K, Finch RG. Antimicrobial drug resistance, regulation, and research. *Emerg Infect Dis*. 2006, 12(2):183-90
- <sup>10</sup> Mittermayer H, Metz S: Resistenz-Surveillance in Österreich im europäischen Verbund. In: *Klinik-Interdisziplinäre Zeitschrift für das Krankenhaus*, 4/05
- <sup>11</sup> Mittermayer H, Metz S: Antibiotikaresistenz – eine gesundheitspolitische Herausforderung. Wie reagiert Österreich? In: *HTA-Newsletter*, Ludwig Boltzmann Institut, Nr. 58, Juni 2007
- <sup>12</sup> Nordberg P, Monet DL, Cars O: Antibacterial Drug Resistance. [http://soaping.icecube.snowfall.se/stopresistance/Priority\\_Medicine\\_Antibacterial\\_background\\_docs\\_final.pdf](http://soaping.icecube.snowfall.se/stopresistance/Priority_Medicine_Antibacterial_background_docs_final.pdf), abgerufen am 10.02.2009
- <sup>13</sup> Melbye H, Hvidsten D, Holm A, Nordbø SA, Brox J. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection. *Br J Gen Pract*. 2004 ;54(506):653-8.
- <sup>14</sup> Höffler D, Shah PM: C-reaktives Protein – die diagnostische Reichweite. Georg Thieme Verlag, 1997
- <sup>15</sup> Gulich MS, Matschiner A, Glück R, Zeitler HP. Improving diagnostic accuracy of bacterial pharyngitis by near patient measurement of C-reactive protein (CRP). *Br J Gen Pract*. 1999; 49(439):119-21.
- <sup>16</sup> Hopstaken RM, Stobberingh EE, Knottnerus JA, Muris JW, Nelemans P, Rinkens PE, Dinant GJ. Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58(2):175-83.
- <sup>17</sup> Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, Leinonen M, Saikku P, Myint S. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001 ; 56(2):109-14.
- <sup>18</sup> Herrera P, Duffau G. [Usefulness of C-reactive protein for the diagnosis of bacterial infections in children. A review. *Rev Med Chil*. 2005, 133(5):541-6 (Abstract englisch, Originalartikel spanisch)
- <sup>19</sup> Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008, 27(2):95-9

- <sup>20</sup> Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr.* 2008, 153(4):570-4
- <sup>21</sup> van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005;331(7507):26.
- <sup>22</sup> Dahler-Eriksen BS, Lassen JF, Petersen PH, Lund ED, Lauritzen T, Brandslund I. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin Chem.* 1997;43(11):2064-75
- <sup>23</sup> 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(2):206-17
- <sup>24</sup> Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008 (18):2000-7
- <sup>25</sup> Wild C, Hahn R. Zur patientennahen CRP- Messung im niedergelassenen Bereich. Institut für Technologiefolgenabschätzung der österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, 2000
- <sup>26</sup> Takemura Y, Kakoi H, Ishida H, Kure H, Tatsuguchi-Harada Y, Sugawara M, Inoue Y, Ebisawa K, Kure M. Immediate availability of C-reactive protein and leukocyte count data influenced physicians' decisions to prescribe antimicrobial drugs for new outpatients with acute infections. *Clin Chem.* 2004; 50(1):241-4
- <sup>27</sup> Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract.* 2004; 54(506):659-62
- <sup>28</sup> Diederichsen HZ, Skamling M, Diederichsen A, Grinsted P, Antonsen S, Petersen PH, Munck AP, Kragstrup J. Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 2000; 18(1):39-43
- <sup>29</sup> Bjerrum L, Cots JM, Llor C, Molist N, Munck A. Effect of intervention promoting a reduction in antibiotic prescribing by improvement of diagnostic procedures: a prospective, before and after study in general practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62(11):913-8
- <sup>30</sup> Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein - a new path for Australian GPs? *Aust Fam Physician.* 2006; 35(7):513-7
- <sup>31</sup> Larsson M, Falkenberg T, Dardashti A, Ekman T, Törnquist S, Kim Chuc NT, Hansson LO, Kronvall G. Overprescribing of antibiotics to children in rural Vietnam. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(6-7):442-8
- <sup>32</sup> Briel M, Young J, Tschudi P, Hersberger KE, Hugenschmidt C, Langewitz W, Bucher HC. Prevalence and influence of diagnostic tests for acute respiratory tract infections in primary care. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136(15-16):248-53
- <sup>33</sup> André M, Schwan A, Odenholt I; Swedish Study Group on Antibiotic Use. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(3):192-7
- <sup>34</sup> Centre for evidence based medicine (CEBM), Oxford. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>, abgerufen am 05.03.2009
- <sup>35</sup> Cals JW, Hopstaken RM, Butler CC, Hood K, Severens JL, Dinant GJ. Improving management of patients with acute cough by C-reactive protein point of care testing and communication training (IMPAC3T): study protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2007 Mar 29;8:15
- <sup>36</sup> Engström S, Mölstad S, Lindström K, Nilsson G, Borgquist L. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Infect Dis.* 2004 (3):213-8
- <sup>37</sup> Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005
- <sup>38</sup> *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004417. Delayed antibiotics for respiratory infections. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R.