



# „CRP- Point of Care-Testungen“ in der Primärversorgung als Entscheidungshilfe zur Antibiotikaverschreibung bei akuten Infektionen der Atemwege

C-reactive Protein Point-of-care Testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract infections (RTIS) (Rapid Assessment)

EUnetHTA Joint Action 3 WP4, Project ID: OTCA012

**Kurzfassung auf Deutsch**

April 2019

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA

1030 Wien, Haidingergasse 1

Kontakt: Tel. 01/ 71132-0

ewg@sozialversicherung.at

# Inhalt

<b>Inhalt</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Zusammenfassung der relativen Wirksamkeit von „CRP- Point of Care-Testungen“ in der Primärversorgung als Entscheidungshilfe zur Antibiotikaverschreibung bei akuten Infektionen der Atemwege</b> .....	<b>6</b>
2.1 Aufgabenstellung.....	6
2.2 Einleitung.....	7
2.2.1 Beschreibung der Technologie und der Vergleichsmethode.....	7
2.2.2 Gesundheitsproblem.....	8
2.3 Methoden .....	10
2.4 Ergebnisse.....	12
2.4.1 Klinische Wirksamkeit (Clinical Effectiveness).....	12
2.4.2 Diagnostische Testgenauigkeit (Diagnostic Test Accuracy).....	14
2.4.3 Analytische Leistung (Analytical Performance) .....	16
2.4.4 Sicherheit.....	18
2.4.5 Ethische, organisatorische, patientinnenbezogene und soziale und rechtliche Aspekte (falls anwendbar).....	19
2.4.6 Laufende Studien .....	19
2.4.7 Kostenerstattung .....	20
2.5 Diskussion .....	20
2.5.1 Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (Effectiveness and Safety).....	20
2.5.2 Diagnostische Testgenauigkeit (Diagnostic Test Accuracy).....	21
2.5.3 Analytische Leistung (Analytical Performance) .....	24
2.6 Schlussfolgerungen.....	25



2.7 Ausblick ..... 26

**3 Referenzen ..... 27**

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt. Die Kurzfassung wurde von der Autorin, die als Ko-Autorin an diesem Assessment mitgearbeitet hat, übersetzt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

### Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

### Autorinnenteam

Autorinnen	Health Information Quality Authority (HIQA), Ireland Patricia Harrington, Desmond Lucey, Kirsty O'Brien, Karen Jordan, Patrick Moran, Liam Marshall
Ko-Autorinnen	Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB) Ingrid Wilbacher, Lena Gloeckner
Reviewerinnen	Healthcare Improvement Scotland (HIS), Scotland Lorna Thompson, Jenny Harbour  Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC) Gemelli, Italy Rossella Di Bidino, Carmen Furno  Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), Spain Aurora Llanos  Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), Italy Maria Rosaria Perrini
Beobachterinnen	Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT), Poland Patrycja Głowik, Sylwia Chylak

### Kontakt

Autorin: [lena.gloeckner@sozialversicherung.at](mailto:lena.gloeckner@sozialversicherung.at)

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird jeweils nur die weibliche Form der Bezeichnung von Personen (z.B. Patientin) verwendet. Damit ist aber immer sowohl die weibliche als auch die männliche Form gemeint.

## 1 Abkürzungsverzeichnis

ADR	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (adverse drug reaction)
AMR	Antimikrobielle Resistenz (antimicrobial resistance)
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CRP	C-Reaktives Protein (C-reactive protein)
DTA	Diagnostische Testgenauigkeit (diagnostic test accuracy)
GAS	Gruppe-A Streptokokken
GRACE	Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe
HRQOL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life )
IVDR	EU Regulation 2017/746 on In Vitro Diagnostic Devices ( the IVDR)
KI	Konfidenzintervall
LRTI	Infektion der unteren Atemwege (lower respiratory tract infection)
OR	Odds Ratio
POC	Point-of-care
POCT	Point-of-care-Testungen
REA	Relative Effectiveness Assessment
RCT	Randomisiert kontrollierter Versuch (randomised controlled trial)
RR	Relatives Risiko
RTI	Infektion der Atemwege (respiratory tract infection)
SR	Systematischer Review (systematic review)
URTI	Infektion der oberen Atemwege (upper respiratory tract infection)

## 2 Zusammenfassung der relativen Wirksamkeit von „CRP- Point of Care-Testungen“ in der Primärversorgung als Entscheidungshilfe zur Antibiotikaverschreibung bei akuten Infektionen der Atemwege

### 2.1 Aufgabenstellung

Das Ziel dieses HTA-Berichts war die Bewertung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit der Verwendung von C-reaktiven Protein (CRP) „Point of Care“-Testungen (POCT) als Entscheidungshilfe zur Antibiotikaverschreibung bei akuten Infektionen der Atemwege (Respiratory Tract Infections - RTIs) in der Primärversorgung. Die Wirksamkeitsbewertung (Relative Effectiveness Assessment – REA) sollte durch das Erstellen von drei getrennten systematischen Reviews (SR) drei Fragen beantworten:

- Führt die Verwendung von CRP POCT in der Primärversorgung zu einer signifikanten Reduktion von Antibiotikaverschreibungen ohne die Patientinnensicherheit zu beeinträchtigen? (SR<sub>1</sub> – Klinische Wirksamkeit und Sicherheit [Effectiveness and Safety])
- Wie hoch ist die diagnostische Testgenauigkeit von CRP bei Patientinnen, die mit akuten RTIs in der Primärversorgung vorstellig werden? (SR<sub>2</sub> – Diagnostische Testgenauigkeit [Diagnostic Test Accuracy])
- Ist die analytische Leistung der kommerziell verfügbaren CE-gekennzeichneten CRP POC-Tests, die zur Verwendung in der Primärversorgung vertrieben werden, untereinander und mit der Standard CRP-Messung im Labor vergleichbar? Das heißt, sind die Tests untereinander hinsichtlich Genauigkeit, Präzision und Benutzerfreundlichkeit vergleichbar? (SR<sub>3</sub> – Analytische Leistung [Analytical Performance])

## 2.2 Einleitung

### 2.2.1 Beschreibung der Technologie und der Vergleichsmethode

Infektionsparameter können ergänzend zur klinischen Diagnose einer infektiösen Erkrankung genutzt werden. CRP ist ein Akute-Phase Protein, das als Antwort auf eine Infektion oder eine Entzündung des Gewebes von der Leber synthetisiert wird. Das normale Serum- oder Plasmalevel von CRP beträgt unter 5 mg/L, steigt aber nach einer akuten entzündlichen Reaktion rasch an, mit einem Maximum von 20 bis 500 mg/L nach 48 Stunden. Während bei bakteriellen Infektionen (insbesondere bei schwerwiegenden) oft ein erhöhtes Serum-CRP auftritt, werden bei viralen Infekten typischerweise nur geringfügige Erhöhungen beobachtet. Üblicherweise wird die CRP-Testung in einem Labor durchgeführt; CRP „Point of Care“-Testungen (POCT) werden dagegen unmittelbar am Ort oder in der Nähe des Patientinnenkontakts durchgeführt, so dass das Ergebnis innerhalb weniger Minuten als Entscheidungshilfe verfügbar ist.

Bei Patientinnen, die mit akuten Infektionen der Atemwege (respiratory tract infections; RTIs) in der Primärversorgung vorstellig werden, ist das Ziel der CRP POCT ein zuverlässiges Testergebnis zu bieten, mit dem die Klinikerinnen eine ernste bakterielle Infektion ausschließen können. Dadurch wird die Entscheidung unterstützt, den Patientinnen keine Antibiotika zu verschreiben, die wahrscheinlich nicht von einer solchen Behandlung profitieren werden. Die Tests können aber auch dabei unterstützen, Patientinnen zu identifizieren, die von Antibiotika profitieren würden. Der Test ist indiziert, falls nach der klinischen Untersuchung Unsicherheit besteht, ob ein Antibiotikum verschrieben werden soll.

Fünfzehn CE-gekennzeichnete CRP POCT – Systeme wurden in diesen REA eingeschlossen. Sie können grob in quantitative (Verwendung eines Analysegerätes für quantitative CRP-Messungen) und semi-quantitative Geräte (Verwendung von Streifen, Teststreifen zum Eintauchen oder Wegwerf-Tests zum einmaligen Gebrauch) klassifiziert werden und sind zur CRP-Messung in menschlichem Vollblut, Serum und Plasma bestimmt. Alle sind der EU Verordnung 2017/746 für In Vitro Diagnose - Geräte (Regulation on In Vitro Diagnostic Devices – IVDR) unterstellt und für die Verwendung durch Gesundheitspersonal bestimmt.

CRP POCT können von Gesundheitspersonal der Primärversorgung, das nicht labortechnisch geschult ist, verwendet werden. Eine Einschulung des Gesundheitspersonals in die Handhabung von CRP POC-Tests ist jedoch erforderlich.

Unterschiede in der Größe, dem Format, den Bedienungsanforderungen und der benötigten Auswertungszeit tragen möglicherweise zu Unterschieden in der Akzeptanz und Leistung (acceptability and performance) der Geräte bei, wenn sie am „Point of Care“ verwendet werden.

### 2.2.2 Gesundheitsproblem

RTIs stellen die häufigsten Infektionen in der Primärversorgung dar; die meisten dieser Infektionen sind viral, aber ein kleiner Anteil wird durch Bakterien verursacht und kann auf Antibiotika ansprechen. Abhängig vom Infektionsort können RTIs in Infektionen der oberen Atemwege (Pharyngitis, Tonsillitis, Laryngitis, Rhinosinusitis, Otitis Media und Erkältung) oder unteren Atemwege (Pneumonie, Bronchitis, Tracheitis und akute infektiöse Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung [COPD]) eingeteilt werden. Influenza kann sowohl die oberen als auch die unteren Atemwege betreffen.

Die meisten RTIs sind selbstlimitierend. Der natürliche Verlauf einer Infektion der oberen Atemwege (Upper Respiratory Tract Infection – URTI) ist typischerweise kürzer (von vier Tagen für eine akute Otitis Media bis zu 2,5 Wochen für eine akute Rhinosinusitis) als der einer Infektion der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection – LRTI; von drei Wochen für eine akute Bronchitis/Husten bis zu drei bis sechs Monaten [komplette Genesung] für eine ambulant erworbene Pneumonie). Weltweit sind LRTIs, insbesondere Pneumonien, mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert. Obwohl die Krankheitslast in Ländern mit hohem Einkommen geringer ist, was einen besseren Zugang zu Impfungen und Antibiotika widerspiegelt, tragen LRTIs auch dort zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei.

Patientinnengruppen mit dem höchsten Risiko für akute RTIs und deren Folgeerkrankungen sind: pädiatrische (<5 Jahre) und geriatrische (>70 Jahre) Patientinnen, Patientinnen mit einer bereits bestehenden Lungenerkrankung (wie COPD oder Asthma), immunkomprimierte Patientinnen und Bewohnerinnen von Pflegeheimen. Für dieses Assessment wird die Zielpopulation durch Patientinnen aller Altersgruppen, die mit Symptomen einer akuten Infektion der Atemwege in der Primärversorgung vorstellig werden, repräsentiert. Es wird geschätzt, dass 15% aller Konsultationen in der Primärversorgung auf RTIs entfallen, wobei Konsultationen aufgrund von Krankheiten der oberen Atemwege (URTIs) doppelt so häufig sind wie von Erkrankungen der unteren Atemwege (LRTIs).

Antimikrobielle Resistenzen (Antimicrobial Resistance – AMR) nehmen zu und stellen eine signifikante Bedrohung für die Bevölkerungsgesundheit dar. Es ist generell bekannt, dass Antibiotikaresistenzen durch überschüssiges und unnötiges Verschreiben von Antibiotika



steigen. Umweltstudien haben gezeigt, dass eine vermehrte Einnahme von Antibiotika mit vermehrten Antibiotikaresistenzen korreliert. Länder, die einen mittleren bis hohen Antibiotikaverbrauch haben, weisen auch hohe Raten von AMR auf. Es ist jedoch schwer, einen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antibiotika und Resistenzen herzustellen.

Auf Patientinnenebene gibt es einen klaren Zusammenhang zwischen Dosierung und Dauer einer Antibiotikatherapie und dem Auftreten von Resistenzen. Es gibt auch Evidenz dafür, dass Patientinnen, die häufig mit Antibiotika behandelt wurden, ein größeres Risiko für das Auftreten von Resistenzen haben. AMRs führen zu erhöhter Morbidität und Mortalität durch bakterielle Infektionen. Sie trugen 2015 zu geschätzten 33.000 Toden in der EU bei, mit der höchsten Belastung bei Kleinkindern (jünger als 1 Jahr) und Älteren ( $\geq 65$ ) [1]. Es wird geschätzt, dass AMR durch zusätzliche Gesundheitsausgaben für Patientinnen, die mit multiresistenten Stämmen infiziert sind, und Produktivitätsverluste die EU jedes Jahr € 1,5 Milliarden kosten. Eine wohlüberlegte Verwendung von Antibiotika, um die Entwicklung von AMR zu vermeiden, ist ein wichtiger Bestandteil des EU-Aktionsplans 2017 gegen antimikrobielle Resistenz.

Leitlinien für URITs empfehlen, dass die klinische Beurteilung eine detaillierte Anamnese und eine körperliche Untersuchung der Patientinnen beinhalten soll. Für manche URITs werden Scoring-Systeme (clinical prediction rules) verwendet, um die Patientinnen zu identifizieren, die am ehesten von einer antibiotischen Behandlung profitieren würden. Bei unkomplizierten Fällen von URITs, die die erwartete Krankheitsdauer nicht übersteigen, wird allgemein empfohlen, keine Antibiotika zu verschreiben oder diese zur Einlösung zu einem späteren Zeitpunkt zu verschreiben. Bei LRTIs wird die Verwendung von Antibiotika bei Patientinnen mit Pneumonie und bei jenen mit erhöhtem Komplikationsrisiko, aber nicht generell bei akuter Bronchitis empfohlen. Mehrere Leitlinien empfehlen eine CRP-Messung, falls nach der klinischen Untersuchung die Diagnose einer Pneumonie nicht gestellt wurde und Unsicherheit darüber besteht, ob ein Antibiotikum verschrieben werden sollte. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Antibiotika sind häufig. Eine Behandlung setzt die Patientinnen einem erhöhten Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus, deshalb muss die Notwendigkeit einer Behandlung gegen das Risiko eines Schadens abgewogen werden. Unnötige Verschreibungen von Antibiotika für RTIs in der Primärversorgung sind häufig; in Beobachtungsstudien zum Vergleich von Antibiotikaverschreibungen mit Leitlinienempfehlungen wurden hohe Raten an unnötigen Verschreibungen beschrieben.

In den Leitlinien aus Norwegen, Schweden, den Niederlanden, Deutschland, der Schweiz, Tschechien, Estland und Großbritannien wurden Empfehlungen hinsichtlich der Verwendung von CRP POCT für Patientinnen mit Verdacht auf LRTIs ausgesprochen. Die Nutzung von CRP POC-Tests in Europa variiert stark. Obwohl die Tests in vielen europäischen Ländern empfohlen und zugänglich sind, gibt es keine verlässlichen Daten über die derzeitige und/oder erwartete jährliche Verwendung von CRP POC-Tests in europäischen Ländern.

### 2.3 Methoden

Die Auswahl der Bewertungselemente basiert auf der EUnetHTA Core Model® Application for Rapid Relative Effectiveness (REA) Assessments Version 4.2. Zusätzliche Elemente wurden vom HTA Core Model® Application for Diagnostic Technologies Version 3.0 hinzugefügt.

Die Beschreibung und technischen Charakteristika der Domänen zur Beschreibung der Technologie (TEC), des Gesundheitsproblems und der derzeitigen Verwendung der Technologie (CUR), wurden mittels einer deskriptiven Analyse der Information aus den verschiedenen untersuchten Quellen erstellt. Hersteller von bekannten kommerziell verfügbaren CRP POC-Tests wurden durch das Assessmentteam kontaktiert und gebeten, das Formular für die Evidenz von Medizinprodukten (Medical Devices Evidence Submission Template) auszufüllen. Die Gerätehersteller wurden gebeten, nicht-vertrauliche Daten zu den technischen Charakteristika und der derzeitigen Verwendung der Technologie zu übersenden. Die zur Verfügung gestellten Dokumente wurden zusammen mit Informationen von Firmenwebseiten als ein Ausgangspunkt für die TEC – Domäne verwendet. Diese Unterlagen wurden, zusätzlich zu den Studien die in der Literatursuche gefunden wurden, für die Erstellung der TEC -und CUR – Domänen verwendet.

Es wurden in verschiedenen Datenbanken systematische Literatursuchen nach Primärstudien durchgeführt, die die jeweils die in der Aufgabenstellung dargelegten Einschlusskriterien für die drei systematischen Reviews erfüllten. Es wurden keine Einschränkungen bezüglich Studiendesign oder Sprache gemacht. Die Suche für den dritten systematischen Review (analytische Leistung) wurde auf Publikationen ab 1990 eingeschränkt, da angenommen wurde, dass Leistungsdaten aus Studien vor diesem Zeitpunkt keine Relevanz für die derzeit kommerziell verfügbaren POC-Tests haben. Es wurden Studienregister nach registrierten laufenden klinischen Studien oder Beobachtungsstudien durchsucht. Zwei Autorinnen der HIQA überprüften unabhängig voneinander die Titel und Abstracts für jede der drei SR-Suchen. Der Volltext von potenziell geeigneten Artikeln wurde von den zwei Autorinnen unabhängig

voneinander gelesen und die Studien wurden nach vordefinierten Kriterien ein- oder ausgeschlossen. Studien, die keine Daten zu den relevanten Outcomes beinhalteten, wurden ausgeschlossen. Studien, die dieselben Daten beinhalteten, wurden identifiziert und ausgeschlossen, falls es keine zusätzlichen Daten in der Sekundärpublikation gab. Abstracts von Konferenzen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Alle Unstimmigkeiten bei der Studienausswahl wurden durch Diskussion bereinigt. Relevante Daten für die Domänen der klinischen Wirksamkeit und der Sicherheit wurden extrahiert und unabhängig von zwei Autorinnen in Evidenztabelle erfasst. Dies wurde auch durch die Koautorinnen überprüft.

Für den systematischen Review zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit wurden Studien, die klinisch homogen in Bezug auf Teilnehmerinnen, Interventionen und Ergebnisse waren, mit der RevMan5.3 –Software in einer Metaanalyse gepoolt. Das Relative Risiko (RR) wurde für dichotome Variablen berechnet und die Heterogenität wurde mit dem  $I^2$ -Maß bewertet. Aufgrund der beträchtlichen Heterogenität der Studien in SR 2 und 3, war eine Metaanalyse der Daten nicht angemessen. Die Ergebnisse wurden daher qualitativ beschrieben.

Zwei Reviewerinnen beurteilten unabhängig voneinander die Qualität oder das Biasrisiko der verwendeten Volltextartikel mittels standardisierten Bewertungsinstrumenten (critical appraisal instruments). Zur Beurteilung des Biasrisikos von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und Cluster-RCTs wurde der Cochrane Biasrisiko-Beurteilungs-Ansatz (Cochrane risk of bias assessment approach) verwendet. Für nicht-randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien wurde die Newcastle Ottawa Beurteilungsskala verwendet. Das Tool zur Qualitätsbeurteilung von Studien zur Diagnostischen Testgenauigkeit (QUADAS-2) wurde verwendet, um das Biasrisiko und die Eignung der Studien im SR 2 (Diagnostische Testgenauigkeit) zu beurteilen. Ein modifiziertes QUADAS-2-Tool wurde verwendet um das Biasrisiko der Studien in SR 3 (Analytische Leistung) zu beurteilen. Für die Beurteilung der Stärke der Evidenz wurde GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) verwendet. Für die TEC- und CUR- Domänen wurde kein Beurteilungstool verwendet, aber es wurden verschiedene Quellen (u.a. nationale und europäische Leitlinien, europäische Überwachungsdaten, Suche nach grauer Literatur in Berichten von HTA-Behörden) verwendet, um individuelle, potenziell beeinflusste Quellen zu überprüfen.

Während der Scopingphase wurden möglicherweise relevante Patientinnenorganisationen kontaktiert, um die Patientinnenperspektive nachzuvollziehen, mögliche zusätzliche Outcomes zu identifizieren und um die relative Wichtigkeit der ermittelten Outcomes zu verstehen. Die Patientinnenvertretungsorganisation Patient Focus (Irland) gab eine Rückmeldung zur

vorläufigen PICO-Frage und dem Projektplanentwurf. Für das semi-strukturierte Telefoninterview wurde die Einreichvorlage der HTAi für Patientengruppen (HTAi patient group submission template) verwendet. Die Rückmeldung wurde in die Diskussion des Forschungsteams beim Scoping E-Meeting eingebracht und von den Autorinnen in das Rating der relevanten Outcomes mittels GradePRO integriert.

## 2.4 Ergebnisse

### 2.4.1 Klinische Wirksamkeit (Clinical Effectiveness)

Der systematische Review zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit (SR<sub>1</sub>) schloss zwölf Studien ein, die sich in vier einzelne RCTs, drei Cluster-RCTs und fünf nicht-randomisierte Studien aufteilten. Zehn der Studien wurden in Europa durchgeführt. Alle Studien berichteten über mindestens ein primäres Outcome. In den inkludierten Studien wurde nur auf drei der 15 CE-gekennzeichneten Geräte (alle quantitativ) referenziert. Die meisten Studien schlossen ausschließlich Erwachsene ein; nur drei behandelten Erwachsene und Kinder.

In die Metaanalyse für das Outcome der primären Verschreibung (Antibiotikverschreibung bei der Erstvorstellung) wurden sieben RCTs mit 5.320 Patientinnen inkludiert. Das gepoolte Ergebnis der RCTs zeigte eine statistisch signifikante Reduzierung der Antibiotikverschreibungen bei der Erstvorstellung in der CRP POCT-Gruppe im Vergleich zur herkömmlichen Betreuung (Relatives Risiko (RR) 0,76; 95% KI: 0,67 – 0,86;  $I^2 = 70\%$ ). Wurden die Gruppen randomisiert (individuelle oder Cluster-Randomisierung), reduzierte sich die erhebliche Heterogenität des gepoolten Ergebnisses ( $I^2=70\%$ ) auf 0% für Cluster-randomisierte Studien (RR 0,68; 95% KI: 0,61 – 0,75;  $I^2=0\%$ ;  $n=3$ ). Jedoch blieb eine beträchtliche Heterogenität in der individuell randomisierten Gruppe bestehen ( $n=4$ ;  $I^2=82\%$ ), welche durch das Entfernen einer vietnamesischen Studie (RR 0,90; 95% KI: 0,80 – 1,02;  $I^2=5\%$ ;  $n=3$ ) auf 5% absank. Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz für dieses Outcome mit dem GRADE-Ansatz als mittelmäßig beurteilt. Nicht-randomisierte Studien ( $n=4$ ; 4.839 Patientinnen) zeigten einen ähnlichen Effekt von CRP POCT auf Antibiotikverschreibungen mit einem gepoolten relativen Risiko von 0,61 (95% KI: 0,54 – 0,69;  $I^2=74\%$ ); die Qualität der Evidenz (nach GRADE) war sehr niedrig. Fünf RCTs (2.744 Patientinnen) beschrieben die Anzahl an Patientinnen, die während eines Follow-Ups von 28 Tagen eine Antibiotikverschreibung erhielten. Alle Studien und das gepoolte Ergebnis zeigten Punktschätzungen zugunsten von CRP POCT um Antibiotikverschreibungen innerhalb eines 28 Tage langen Follow-Ups zu reduzieren (RR 0,81;

95% KI: 0,74 – 0,88;  $I^2= 21\%$ ), jedoch war dieser Unterschied in drei Studien nicht statistisch signifikant.

Es wurden außerdem Untergruppenanalysen für Infektionen der oberen im Gegensatz zu den unteren Atemwegen in Bezug auf das Outcome der Antibiotikaverschreibung bei Erstvorstellung durchgeführt. Die gepoolten Daten der RCTs weisen auf eine signifikante Reduktion bei den Verschreibungen für Patientinnen, die sich mit UTRI vorstellen hin (RR 0,72; 95% KI: 0,58 – 0,90;  $I^2 = 0\%$ ), jedoch basieren diese Ergebnisse nur auf zwei Studien. Vier RCTs beinhalteten Daten zu LTRIs. Das gepoolte relative Risiko weist darauf hin, dass die Verwendung von CRP POCT die Antibiotikaverschreibungen bei Patientinnen mit LTRIs verringert (RR 0,76; 95% KI: 0,61 – 0,94), jedoch besteht eine beträchtliche Heterogenität ( $I^2=59\%$ ) und nur eine Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion im Vergleich zur herkömmlichen Betreuung. Diese Ergebnisse werden durch ähnliche Resultate in nicht-randomisierten Studien unterstützt.

Zwei Studien (ein RCT und eine nicht-randomisierte Studie) behandelten Verschreibungen für eine sofortige und für eine mögliche Einlösung zu einem späteren Zeitpunkt (n=378 Patientinnen). Es gab keinen Unterschied in der Anzahl der Patientinnen, die eine Verschreibung zur möglichen späteren Einlösung erhielten, zwischen der CRP POCT-Gruppe und der Gruppe der herkömmlichen Betreuung. Allerdings berichtete eine der Studien, dass signifikant mehr Verschreibungen für Antibiotika in der Gruppe der herkömmlichen Betreuung eingelöst wurden (72% versus 23%).

Drei RCTs (n=1.264 Patientinnen) behandelten die Anzahl an Patientinnen, die innerhalb von sieben Tagen eine beträchtliche oder vollständige Genesung erfuhren. Das gepoolte Ergebnis für die RCTs zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Patientinnen mit beträchtlicher Verbesserung oder vollständiger Genesung innerhalb von sieben Tagen (RR 1,03; 95% KI: 0,93 – 1,14;  $I^2=0\%$ ). In den Studien zur Genesung nach mehr als sieben Tagen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der CRP POCT-Gruppe und herkömmlicher Betreuung gefunden. In den Studien, die Daten in Bezug auf die Zeit bis zum Abklingen akuter RTI-Symptome lieferten (n=4), wurde in allen Studien kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der CRP POCT und der herkömmlichen Betreuung gefunden.

In Bezug auf die Anzahl der Patientinnen, die sich erneut vorstellten, zeigten Studien Punktschätzungen zugunsten der herkömmlichen Betreuung. Die Unterschiede in den Wiedervorstellungsrate waren jedoch weder in den einzelnen Studien noch in der gepoolten Metaanalyse statistisch signifikant (RCTs: n=4.524; RR 1,09; 95% KI: 0,93 – 1,27;  $I^2=0\%$ ).

Keine der inkludierten Studien berichtete über die Zufriedenheit der Ärztinnen mit den CRP POC-Testungen. Vier Studien berichteten über die Patientinnenzufriedenheit (n=1.885): die Patientinnen waren im Allgemeinen zufrieden mit der Behandlung, die sie beim Besuch der Ärztinnen erhielten. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den CRP POCT- und den Kontrollgruppen (RCTs: RR 0,82; 95% KI: 0,55 – 1,21;  $I^2=48\%$ ). Diese Resultate wurden durch die Ergebnisse einer nicht-randomisierten Studie unterstützt.

Drei Studien untersuchten Kinder (n=1: Alter > 1 Jahr, n=2: Alle Altersstufen) und Erwachsene. In den zwei Studien, aus denen Daten für eine Metaanalyse entnommen werden konnte, war der Effekt von CRP POCT auf Antibiotikaverschreibungen bei Erwachsenen und Kindern gleich. Allerdings berichtete die eine Studie einen signifikanten Effekt in beiden Gruppen und die andere keinen Effekt in beiden Gruppen. Eine geplante Untergruppenanalyse für ältere Erwachsene ( $\geq 65$  Jahre) konnte nicht durchgeführt werden, da keine der eingeschlossenen Studien den Effekt von POCT in dieser Gruppe separat untersuchte. Nur eine Studie hatte eine obere Altersbeschränkung (65 Jahre).

#### 2.4.2 Diagnostische Testgenauigkeit (Diagnostic Test Accuracy)

In der Literatursuche wurden 15 Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit (Diagnostic Test Accuracy – DTA) (SR2) gefunden, die alle in Europa durchgeführt worden waren. Die Evidenz in Bezug auf Kinder war eingeschränkt: lediglich eine Studie untersuchte Kinder im Alter zwischen 3 Monaten und 15 Jahren. Nur vier Studien verwendeten CRP POCT in der Primärversorgung; zwei verwendeten das CRP POC-Testgerät in einem Labor, während in den übrigen Studien Standardlaborgeräte verwendet wurden. Die Studien wiesen eine hohe Heterogenität auf, die die Unterschiede in den Definitionskriterien eines positiven Tests, den Diagnosekriterien (einschließlich der Verwendung des CRP-Levels alleine oder als Teil eines klinischen Scores), den Patientinnengruppen und die Abwesenheit eines universellen Referenzstandards für die Diagnose von Antibiotika-bedürftigen RTIs widerspiegelt. Für die Analyse wurden die Studien nach den unterschiedlichen identifizierten RTIs gruppiert.

Zwei Studien berichteten über den Nutzen von CRP POCT bei der Diagnose einer Sinusitis. Beide Studien untersuchten eine Reihe von Grenzwerten und wählten einen Grenzwert von 10 bzw. 17 mg/L als geeignet aus, um die Diagnose einer Sinusitis auszuschließen [3,4]. Eine Studie verwendete CRP als Teil eines Scoring-Systems, wodurch die Hälfte der Patientinnen mit einem niedrigen Risiko für Sinusitis identifiziert werden konnte [3]. Die andere Studie untersuchte CRP

in Kombination mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit und zeigte, dass das Hinzufügen der Blutsenkungsgeschwindigkeit die Sensitivität des Tests erhöhte [4].

Zwei Studien versuchten, den optimalen Grenzwert für CRP-Testungen bei Patientinnen mit Halsschmerzen festzustellen und identifizierten unterschiedliche Grenzwerte (6 mg/L versus 35 mg/L). Jedoch unterschieden sich die Zielsetzungen dieser beiden Studien: eine Studie benutzte CRP, um zwischen einer bakteriellen und einer nicht-bakteriellen Pharyngitis zu unterscheiden [5], und die andere, um zwischen Infektionen mit GAS und ohne GAS zu differenzieren [6]. Bei einem Grenzwert von 35 mg/L stellte sich CRP als besser geeignet heraus, um eine bakterielle Pharyngitis zu bestätigen als auszuschließen und verbesserte sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität (0,78 [0,61-0,91] bzw. 0,82 [0,73 – 0,88]) verglichen mit der klinischen Diagnose alleine [5]. Die Autorinnen verwendeten diesen Grenzwert daraufhin als Teil eines zweistufigen klinischen Algorithmus, bei dem ungefähr 30% der Patientinnen, die sich mit Halsschmerzen vorstellten, nach der klinischen Untersuchung eine CRP-Messung benötigten [7]. Die Spezifität des Algorithmus war höher als die Sensitivität (0,95 [0,88-1,00] versus 0,74 [0,53-0,88]). Dieser zweistufige klinische Algorithmus benötigt weitere Validierung. Bei einem Grenzwert von 6 mg/L kann CRP in Verbindung mit dem Centor Score nützlich sein, um eine GAS-Pharyngitis auszuschließen (Centor Score 1-4: Sensitivität: 0,90; Spezifität: 0,45), aber nur wenn RADT nicht verfügbar ist (Centor Score 1-4: Sensitivität: 0,90; Spezifität: 0,97) [6]. Die niedrige Spezifität bei diesem Grenzwert bedeutet, dass viele falsch positiv Getestete unnötig mit Antibiotika behandelt werden könnten.

Neun Studien untersuchten den Nutzen von CRP bei LRTIs und speziell bei Pneumonie. Fünf Studien untersuchten die diagnostische Genauigkeit von CRP bei einem spezifischen Grenzwert für die Diagnose einer Pneumonie. Vier Studien behandelten einen Grenzwert von 20 mg/L: drei Studien zeigten eine Sensitivität zwischen 0,48 und 0,79 [8-11], während die vierte eine Sensitivität von 100% bei diesem Grenzwert berichtete [12]. Eine Studie (n=69 Patientinnen) untersuchte die diagnostische Genauigkeit bei einem niedrigeren Grenzwert von 11 mg/L (Sensitivität 0,82) [10], mit dem Ergebnis, dass einige Pneumoniefälle selbst bei diesem niedrigen Grenzwert übersehen werden könnten. Bei einem Grenzwert von 50 mg/L und 100 mg/L war die Spezifität zwischen 0,84 und 0,96 und könnte für eine Bestätigung der Diagnose einer Pneumonie verwendet werden. Fünf Studien untersuchten die diagnostische Genauigkeit von CRP in Kombination mit klinischen Symptomen für eine Pneumonie bei Patientinnen mit LRTIs. Eine Studie fand heraus, dass die Ergänzung von CRP bei einem Grenzwert von 20 mg/L zu einer erhöhten Spezifität führte, aber die Sensitivität im Vergleich mit der klinischen Beurteilung alleine herabsetzte, was bedeutet, CRP wäre von limitiertem Nutzen in der

Primärversorgung, außer die Allgemeinmedizinerinnen würden die Diagnose einer Pneumonie bestätigen wollen [8]. Vier andere Studien verwendeten CRP in Kombination mit klinischen Symptomen um die Patientinnen in Bezug auf ihr Pneumonierisiko zu klassifizieren. In diesen Studien erhöhte die Ergänzung von CRP POCT zum Scoring-System dessen Wirksamkeit. Hopstaken et al. berichteten, dass die Verwendung des Scores 41% der Verschreibungen für Antibiotika hätte einsparen können mit einem 2,5%igen Risiko einen Pneumoniefall zu übersehen [13]. In der Studie, die Teil des GRACE-Netzwerks war, war CRP nur in der Kategorie mit mittlerem Risiko, bei der es eine klinische Unsicherheit gab, nützlich und half, etwa die Hälfte dieser Gruppe in Kategorien mit hohem oder niedrigem Risiko einzuteilen [14]. Eine weitere Studie der GRACE-Arbeitsgruppe schloss, dass CRP den diagnostischen Wert eines klinischen Scores erhöhte, aber nur einen begrenzten klinischen Nutzen im Detektieren eines bakteriellen Ursprungs von LTRIs hatte [15].

### 2.4.3 Analytische Leistung (Analytical Performance)

Die systematische Suche nach Studien zur analytischen Leistung ergab 18 Studien (SR 3), die Daten zu elf quantitativen und zwei semi-quantitativen Geräten beinhalteten. In allen Studien wurde die analytische Leistung des CRP POCT-Geräts mit Standard CRP-Messungen durch geschultes Laborpersonal an Laboranalysegeräten verglichen. Aus den Studien wurden Daten über die Genauigkeit, Präzision und Benutzerfreundlichkeit für jedes Gerät extrahiert. Über die Studien hinweg gab es eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich des Settings, in dem die Blutprobe der Patientinnen gewonnen wurde, der Benutzerinnen der Geräte, der Patientinneneigenschaften und der Art der Erfassung der Studienergebnisse. Die eingeschlossenen Studien zeigten allgemein ein hohes Biasrisiko in mehreren Domänen.

Die Analytische Leistung beschreibt die Fähigkeit eines Tests, die CRP-Levels akkurat zu messen. Einige Studien erwähnten, dass es wenige internationale Leitlinien gibt, die die analytischen Qualitätsanforderungen für CRP POCT-Geräte beschreiben. Skandinavische Gesundheitsbehörden (Norwegen, Schweden und Dänemark) schlagen als akzeptablen Genauigkeitsgrad der CRP POCT einen Bias (der Unterschied zwischen gemessenem und wahren Wert) von nicht mehr als 15% vor (10% laut einigen Gesundheitsbehörden). Die häufigsten Methoden die Genauigkeit zu beschreiben waren eine Übereinstimmung einer Passing Bablok Regression, die Korrelation mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder Spearman oder eine mittlere Abweichung von Bland-Altman Plots. Präzision ist ein Maß des zufälligen Fehlers in einer Analyse und kann als Variationskoeffizient dargestellt werden.



Skandinavische Gesundheitsbehörden und andere Studien schlagen einen Variationskoeffizient von  $\leq 10\%$  als akzeptabel vor.

Nur zwei Studien untersuchten semi-quantitative Geräte. Die Übereinstimmung zwischen dem Referenztest und dem POCT war mittelmäßig bis gut für den Actim® test (Kappa 0,53 bis 0,93) und mittelmäßig für den Cleartest® (Kappa 0,56 bis 0,61). Die Genauigkeit des Tests nahm nach der optimalen Ablesezeit von 5 Minuten ab. Als Hauptvorteil dieser Geräte wurden ihre relativen Kosten genannt. Die größten Nachteile waren die schwierige präanalytische Handhabung, die Genauigkeit, die zeitsensible Beschaffenheit der Tests und die Tatsache, dass die Ergebnisse nicht automatisch in die Patientinnenakte übernommen werden können. Überdies haben die eingeschlossenen semiquantitativen Tests (Actim® und Cleartest®) eine obere Begrenzung von 80 mg/L.

Der Großteil der Evidenz beschrieb eine akzeptable Leistung aller elf quantitativen Geräte im Laborsetting. Die meisten Geräte hatten einen mittleren Unterschied von  $<10$  mg/L oder Bias  $<10\%$  außer bei Konzentrationen über 100 mg/L (Afinion™, NycoCard™, NycoCard™ Reader II, QuikRead® 101, Smart Eurolyser, iChroma™, Microsemi, AQT90 Flex). Auch die Präzision war für die meisten Geräte im Laborsetting akzeptabel (Afinion™, NycoCard™, QuikRead go®, QuikRead® 101, Microsemi, AQT90 Flex und ABX Micros), obwohl in zumindest einer Studie für den Smart Eurolyser, den NycoCard™ Reader II und den iChroma™ im Laborsetting Variationskoeffizienten größer als 10% berichtet wurden. Die meisten Geräte sind also unter den idealisierten Umständen im Labor genau und präzise.

Wenn die Geräte am „Point of Care“ verwendet wurden, war die Genauigkeit und Präzision unterschiedlicher. Hinsichtlich der Genauigkeit wurde vom Afinion™ ein Bias von  $<5\%$  in zwei Studien berichtet, während der Bias für den NycoCard™, den QuikRead go® und den iChroma™  $<15\%$  betrug. Die Genauigkeit war für den QuikRead® und den Smart Eurolyser unterschiedlicher. Für den QuikRead® 101 und den Spinrit® war der Variationskoeffizient in allen Studien  $<10\%$ , während für Smart Eurolyser- und iChroma™-Geräte widersprüchliche Ergebnisse berichtet wurden.

Vier Studien verglichen mehrere Geräte und lieferten einen direkten Vergleich der Geräte [16-19]. Minnaard et al. kamen zu dem Schluss, dass vier der Geräte eine akzeptable Leistung im Laborsetting zeigten (Afinion™, NycoCard™ Reader II, QuikRead go® und QuikRead 101), während der Smart Eurolyser eine inakzeptable hohe Ungenauigkeit aufwies. Der Afinion™ und der Smart Eurolyser wurden als am einfachsten in der Anwendung beschrieben [18]. Brouwer et al. verglichen sechs quantitative Tests (Afinion™, QuikRead go®, Smart Eurolyser, iChroma™,

Microsemi und AQTgo Flex) und kamen zu dem Schluss, dass der Afinion™ und der Smart Eurolyser auf Grund ihrer analytischen Leistung und einfachen Handhabung für CRP POCT zu bevorzugen seien [16]. Die Studie von Bukve et al. verglich sechs Geräte am „Point of Care“ (Afinion™, QuikRead go®, QuikRead®101, iChroma™, NycoCard™ und ABX Micros): der Afinion™ und der QuikRead® hatten den niedrigsten systematischen Bias und der Afinion™, QuikRead® und QuikRead go® waren mit einer guten Leistung der Teilnehmerinnen im Qualitätssicherungsprogramm assoziiert [17]. Die Studie von Monteny et al., die den NycoCard™ am POC und den QuikRead® im Laborsetting verglich, stellte fest, dass der NycoCard™ eine bessere analytische Leistung hatte [19].

Vier Studien untersuchten die analytische Leistung der Geräte im Laborsetting und im Primärversorgungssetting [20-23]. Der Smart Eurolyser hatte eine akzeptable Genauigkeit und Präzision im Labor und am POC, aber eine bessere Leistung im Labor. Die anderen Geräte (ABX Micros, iChroma™ und QuikRead®) hatten eine akzeptable analytische Leistung im Labor, aber eine inakzeptable Präzision oder Genauigkeit in mindestens einem Primärversorgungszentrum oder bei höheren CRP-Werten [21]. Genauigkeit und Präzision scheinen also negativ beeinflusst zu werden, wenn das Gerät am „Point of Care“ verwendet wird.

Hinsichtlich der Benutzerfreundlichkeit haben die Geräte, die leichter zu bedienen sind, eher weniger präanalytische Handhabungsschritte und sind so entworfen, dass sie weniger anfällig für menschliche Fehler sind. Die Gesamtzeit, die die Testdurchführung in Anspruch nahm, war ein wichtiger Faktor, mit Zeiten von knapp über drei Minuten (QuikRead® 101) bis zu über 13 Minuten (AQTgo Flex). Es ist jedoch aus der Literatur nicht ersichtlich, welche Zeitspanne für die Verwendung im Setting der Primärversorgung akzeptabel wäre. Mit einer guten Testleistung waren die mehrmalige Teilnahme an einem externen Qualitätssicherungsprogramm, die Durchführung interner mindestens wöchentlicher Qualitätskontrollen, die Art des verwendeten Instruments, das Durchführen der Tests durch labortechnisch geschultes Personal und das Durchführen von mehr als zehn CRP Tests pro Woche assoziiert.

#### 2.4.4 Sicherheit

Für die Beurteilung der Sicherheit wurden alle zwölf Studien des SR1 (Klinische Wirksamkeit) berücksichtigt.

In den eingeschlossenen RCTs oder nicht-randomisierten Studien wurden keine Todesfälle von Patientinnen berichtet. Fünf der eingeschlossenen RCTs erklärten ausdrücklich, dass es zu keinen Todesfällen während des Studienzeitraums kam.

Keine Studie berichtete gezielt von Wiedervorstellungen oder Krankenhauseinweisungen aufgrund von Antibiotika-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Fünf RCTs erklärten, keine Krankenhauseinweisungen während der Follow-Up-Periode registriert zu haben. Ein RCT berichtete von mehreren Patientinneneinweisungen, fand aber keinen signifikanten Unterschied zwischen der CRP POCT- und der Vergleichsgruppe (RR =0,73; 95% KI: 0,25 – 2,09). Eine zweite Studie berichtete signifikant mehr Krankenhauseinweisungen in der CRP POCT-Gruppe relativ zur Kontrollgruppe; jedoch war der Unterschied nach Berücksichtigung aller möglichen Störfaktoren nicht mehr statistisch signifikant (OR 2,91; 95% KI: 0,96 – 8,85; p=0,060).

#### **2.4.5 Ethische, organisatorische, patientinnenbezogene und soziale und rechtliche Aspekte (falls anwendbar)**

Mögliche ethische Bedenken in Bezug auf die Einführung der CRP POCT umfassten die Möglichkeit eines geringen Schadensrisikos der Patientinnen oder des Personals durch Ansteckung aus Blut. Aus der organisatorischen Perspektive wurde angemerkt, dass die Einführung zu Veränderungen in den Versorgungspfaden der Patientinnen führen kann, abhängig davon wer den Test durchführt und wer den Patientinnen das Ergebnis kommuniziert. Mögliche organisatorische Probleme können auch durch die Entwicklung und Einführung eines umfassenden Qualitätssicherungsprogramms, das die Testungen in der Primärversorgung unterstützen soll, aufkommen.

#### **2.4.6 Laufende Studien**

Es wurde eine geplante Studie, bei der die diagnostische Testgenauigkeit eines semi-quantitativen CRP POCT-Geräts (FebriDx®) bei Patientinnen, die mit akuter ambulant erworbener febriler Infektion der Atemwege in der Primärversorgung, Akutambulatorien und Notfallabteilungen vorstellig werden, gefunden. In diese Studie werden die ersten Patientinnen ab April 2019 eingeschrieben werden. Laut dem Feedback einer externen Expertin wurde das 12-monatige Follow-Up einer großen Studie, die in SR<sub>1</sub> (Klinische Wirksamkeit und Sicherheit) inkludiert worden war, zur Publikation akzeptiert.

### 2.4.7 Kostenerstattung

Die Verwendung von CRP POCT bei Patientinnen mit Verdacht auf LRTI wurde zur Bestimmung des Schweregrades einer Infektion und als Entscheidungshilfe für Antibiotikaverschreibungen in die Leitlinien von England, Norwegen, Schweden, den Niederlanden, Deutschland, der Schweiz, Tschechien und Estland aufgenommen. CRP POCT als Entscheidungshilfe für Verschreibungen in der Primärversorgung war in 16 der 19 Ländern, von denen Daten zur Verfügung standen, beschrieben und wird für diese Indikation in neun dieser Länder erstattet.

## 2.5 Diskussion

### 2.5.1 Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (Effectiveness and Safety)

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Nutzung von CRP POCT zu einer Reduktion der Antibiotikaverschreibungen (sowohl beim Erstkontakt als auch bei der Nachuntersuchung innerhalb von 28 Tagen) bei Patientinnen mit Infektionen der Atemwege führt. Diese Ergebnisse basieren jedoch auf Kurzzeitdaten. Die Patientinnen wurden generell in einem Zeitraum von 14 bis 28 Tagen nachuntersucht. Es waren 7.5 Monate von der Einschreibung in der Studie der ersten bis zur Nachuntersuchung der letzten Patientin und die mittlere Einschreibedauer betrug 6.5 Monate. Aufgrund fehlender Daten bleibt unklar, ob der beschriebene Einfluss auf das Verschreibungsverhalten von Allgemeinmedizinerinnen langfristig bestehen bleibt.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass CRP POCT die Antibiotikaverschreibungen für Infektionen der oberen und unteren Atemwege beim Erstkontakt reduziert, jedoch wiesen die Studien eine große Heterogenität auf, was die Stärke der Evidenz verringerte. Eine Aussage zum Einfluss von CRP POCT auf die Verschreibung von Antibiotika bei Kindern ist aufgrund der limitierten Datengrundlage und der inkonsistenten Ergebnisse nicht möglich. Der Effekt von CRP POCT auf Ältere (>65a) als eigene Gruppe wurde in keiner der Studien untersucht. Weitere Studien zur Effektivität von CRP POCT in dieser Altersgruppe sind folglich notwendig, da die ältere Bevölkerung aufgrund der hohen Prävalenz von Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen von Atemwegsinfektionen hat. Neun der elf in die Metaanalyse inkludierten Studien wurden in Europa durchgeführt, daher sollten die Ergebnisse dieses systematischen Reviews auf die Mehrheit der europäischen Einrichtungen der Primärversorgung übertragbar sein, auch wenn die einzelnen Länder sich in ihren Leistungen der Standardversorgung und ihren Antibiotikaverschreibungspraktiken unterscheiden mögen. Gewiss können viele

verschiedene Maßnahmen alleine oder in Kombination im Sinne eines Antimicrobial Stewardship verwendet werden. Die Kombination dieser Maßnahmen und die Reihenfolge ihrer Verwendung könnten ihre Effektivität beeinflussen.

In den inkludierten Studien wurde nur auf drei der 15 CE-gekennzeichneten Geräte (alle quantitativ) referenziert. Es ist daher nicht bekannt, ob die Daten auch auf semi-quantitative Geräte übertragbar sind, da diese in ihren Eigenschaften, ihrer Leistung und ihrer Bedienbarkeit unterschiedlich sein könnten. Es gab sehr wenige Daten zur Zahl der Antibiotikaverschreibungen für die mögliche Einlösung zu einem späteren Zeitpunkt. Eine einzelne Studie zeigte, dass Patientinnen eine Verschreibung für einen späteren Zeitpunkt weniger häufig einlösten. Falls diese Art der Verschreibungen bei CRP Werten zwischen 20 und 99mg/L häufig ist und ein höherer Anteil dieser Verschreibungen nicht eingelöst wird, könnte die von uns berechnete Effektstärke niedriger sein als der tatsächliche Wert.

Die reduzierte Antibiotikaverschreibung durch POCT beeinträchtigt die Patientinnensicherheit nicht. Die in den Studien beschriebenen Outcomes behandeln jedoch möglicherweise nicht alle Sicherheitsaspekte. Während schwere Nebenwirkungen, die in schwerer Krankheit oder Tod enden, selten auftreten, sind Nebenwirkungen von Antibiotika häufig und könnten die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life) beeinflussen. Darüber hinaus können Inzidenzänderungen seltener eitriger Komplikationen von Infektionen der Atemwege, die aufgrund einer nicht rechtzeitig erfolgten antibiotischen Behandlung entstehen (z.B. Peritonsillarabszesse, Empyeme oder intrakranielle Abszesse), in klinischen Studien nicht präzise evaluiert werden. Diese Daten werden in großen Langzeit-Kohortenstudien generiert, welche zeigen, dass beträchtliche Reduktionen in der Antibiotikaverschreibung sicher möglich sind, wobei Vorsicht bei Untergruppen mit erhöhtem Pneumonierisiko geboten sein kann.

### 2.5.2 Diagnostische Testgenauigkeit (Diagnostic Test Accuracy)

Die Evidenz zur diagnostischen Testgenauigkeit von CRP-Tests in der Primärversorgung zeichnet sich durch eine sehr hohe Heterogenität der untersuchten Populationen, der diagnostischen Kriterien (u.a. CRP-Werte alleine oder als Teil eines Algorithmus), der CRP-Grenzwerte und der Darstellung der Testleistung aus. Überdies fehlt ein allgemeingültiger Referenzstandard für die Diagnose von Infektionen der Atemwege, bei denen eine Antibiotikabehandlung nötig ist. Aufgrund dieser Heterogenität konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden und es wurde ein narrativer Review erstellt. Eine Analyse verschiedener Untergruppen (Kinder, Ältere  $\geq 65$ a), Patientinnen in Einrichtungen der Randzeitenversorgung

und in Pflegeheimen) konnte aufgrund der beschränkten Datenlage nicht durchgeführt werden. Nur in einer Studie wurden Kinder inkludiert (im Alter von 3 Monaten bis 15 Jahren) und Ältere kamen in keiner Studie als eigene Gruppe vor. Daher kann keine Aussage zur diagnostischen Testgenauigkeit von CRP-Tests in diesen Untergruppen getroffen werden und die Ergebnisse sollten in Bezug auf die generelle Bevölkerung gesehen werden. Die Resultate dieses systematischen Reviews gewähren wichtige Einblicke in die Eigenschaften von CRP-Tests zur Identifikation von Patientinnen, die Antibiotika benötigen, und als Entscheidungshilfe bei verschiedenen Krankheiten.

Die Ergebnisse zur diagnostischen Testgenauigkeit von CRP bei Infektionen der oberen Atemwege sind nicht eindeutig. Bei akuter Sinusitis gab es nur geringe Evidenz für die Verwendung von CRP-Tests. Zudem empfehlen aktuelle Leitlinien die generelle Verwendung von Antibiotika bei akuter Sinusitis nicht und es ist daher unklar, was, auch wenn ein passender Grenzwert gefunden würde, das Ziel der Testung wäre (allein oder als Teil eines Scoring-Systems). Bei Pharyngitis/Tonsillitis wird eine antibiotische Behandlung generell nur bei Infektionen mit Gruppe A-Streptokokken (GAS) empfohlen, welche 5 bis 30% der Patientinnen mit Halsschmerzen betreffen. Ein Grenzwert von 35 mg/L CRP kann zur Unterscheidung von bakterieller und nicht-bakterieller Pharyngitis hilfreich sein. Eine Studie zeigte, dass CRP bei diesem Grenzwert als Teil eines Scoring-Systems (clinical prediction rule) bei Patientinnen mit Halsschmerzen nützlich sein kann, deren Diagnose nach der klinischen Untersuchung nicht eindeutig ist. Dieser Score muss jedoch noch weiter getestet werden. Bei einem Grenzwert von 6 mg/L kann die Verwendung von CRP zusammen mit einem Score um GAS auszuschließen dagegen zu unnötigen Verschreibungen von Antibiotika führen. Diese Studie berichtete außerdem, dass CRP POCT keinen Vorteil gegenüber anderen Tests (z.B. RADT) bietet.

Aktuelle Leitlinien empfehlen bei Pneumonie eine antibiotische Behandlung unabhängig von der Ätiologie. Antibiotika werden generell nicht für andere Infektionen der unteren Atemwege empfohlen (außer bei Patientinnen mit einem hohen Komplikationsrisiko), da diese generell selbstlimitierend sind und eine Antibiotikabehandlung nur einen geringen klinischen Nutzen bringt. Die große Heterogenität der Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit bei Pneumonie (vor allem bei der Art der Intervention und der Darstellung der Testleistung) machte einen Vergleich der Studien schwierig. Patientinnen mit Pneumonie können niedrige CRP-Level haben, daher kann die alleinige Verwendung von CRP-Messungen zum Übersehen von Pneumoniefällen führen. Bei einem Grenzwert von 20 mg/L wurde in drei von vier Studien eine Sensitivität von  $<0,75$  angegeben. Dies wurde als zu niedrig befunden, um diesen Grenzwert zum Ausschluss einer Pneumonie zu verwenden. Ein Grenzwert von 50 oder 100mg/L wurde in

den meisten Studien indes als ausreichend spezifisch für die Diagnose einer Pneumonie beschrieben. Viele der Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit beschreiben die Tests in Kombination mit einem Score (clinical prediction rule), wodurch es schwer war, herauszufinden, welchen Effekt die CRP-Tests allein hatten. Während der Nutzen von CRP-POCT in Kombination mit klinischen Kriterien zur Diagnose von Pneumonie unklar ist, sind die Tests bei Patientinnen, bei denen nach der klinischen Untersuchung noch diagnostische Unklarheit besteht, am ehesten nützlich.

Ein Schlüsselergebnis des Reviews ist, dass die Sensitivität und Spezifität des CRP-Tests generell niedrig sind. Es kann ein Grenzwert gewählt werden, bei dem entweder die Sensitivität oder Spezifität hoch ist, aber nicht beide zugleich. Mit einem Grenzwert, der eine hohe Sensitivität gewährleistet, wäre der Test besser zum Ausschluss, und bei hoher Spezifität besser zum Einschluss einer Diagnose geeignet. Die Ergebnisse zeigen, dass für die verschiedenen akuten Infekte der Atemwege, mit denen die Patientinnen vorstellig werden, jeweils andere Grenzwerte passend wären. Das Setzen unterschiedlicher Grenzwerte könnte jedoch zu Verwirrung führen, während ein allgemeingültiger Grenzwert verschiedene Raten an Fehldiagnosen mit sich bringen würde. Allein aufgrund der Betrachtung der diagnostischen Testgenauigkeit ist CRP POCT kein sehr guter Test um zwischen viralen und bakteriellen Atemwegsinfektionen zu unterscheiden. Diesem Ergebnis steht jedoch der signifikante Einfluss von POCT auf die Antibiotikaverschreibungen, der in den Studien zur klinischen Wirksamkeit beobachtet wurde, gegenüber. Es mag sein, dass die Genauigkeit der Tests weniger wichtig ist, sie aber eine Diskussion zwischen Ärztin und Patientin anregen und möglicherweise einen eher konservativen Ansatz zum Management von akuten Atemwegsinfektionen fördern.

Nur vier Studien untersuchten CRP POCT in der Primärversorgung, alle anderen nutzten CRP-Tests die von Laborpersonal, entweder an POCT-Geräten oder Standardlaborgeräten, durchgeführt wurden. Daher ist nicht sicher, ob die Ergebnisse auf CRP POCT zutreffen, wenn diese von der Benutzerin am Point-of-care durchgeführt werden. Eine Studie berichtete, dass Unterschiede der Messergebnisse von POCT versus Standardlabormessungen nicht zu klinisch relevanten Unterschieden bei der Diagnose einer Pneumonie durch Röntgen bei Erwachsenen, die mit akutem Husten in der Primärversorgung vorstellig wurden, führten.

Dieser Review behandelt nur Patientinnen, die mit einem akuten Infekt der Atemwege in der Primärversorgung vorstellig wurden. Dieses Kriterium wurde strikt eingehalten, so dass Studien, die Patientinnen in anderen Settings (wie Notfallabteilungen, Notfallzentren und Ambulanzen) untersuchten, ausgeschlossen wurden - außer die primärversorgungsspezifischen

Daten konnten daraus extrahiert werden. Die Übertragbarkeit von Daten aus diesen Settings auf die Primärversorgung wurde aufgrund von Unterschieden in der Personalbesetzung, dem Zugang zu diagnostischen Leistungen und dem Patientinnenspektrum als begrenzt angesehen. Deshalb wurden Daten zu verschiedenen Geräten von diesem systematischen Review ausgeschlossen. Diese Einschränkung ist möglicherweise nicht für alle Länder relevant, in denen bestimmte Ambulanzen und Notfallzentren Teil des Primärversorgungssystems sind.

### 2.5.3 Analytische Leistung (Analytical Performance)

Insgesamt 18 Studien untersuchten die analytische Leistung (analytical performance) von zwei semi-quantitativen und elf quantitativen POCT-Geräten. Die Literatur zur analytischen Leistung der quantitativen und semi-quantitativen POC-Tests unterschied sich deutlich hinsichtlich der Studiendesigns, der Resultate, und der Qualität der Evidenz. Die analytische Leistung wurde mithilfe der Maße Genauigkeit (accuracy) und/oder Präzision (precision) dargestellt. Zehn Studien behandelten auch die Benutzerfreundlichkeit der Geräte. Die Studien beinhalteten drei Methoden und unterschieden sich in der Herkunft der Blutprobe, der Anwenderin der Tests oder dem Setting der Tests (im Labor oder in der Primärversorgung). Die Unterschiede in der Untersuchung der analytischen Leistung, sowie in der Studienmethodik erschweren einen direkten Vergleich der Daten.

Die Relevanz der Genauigkeit und Präzision von CRP POCT-Geräten bei der klinischen Entscheidungsunterstützung kann man am Beispiel der NICE Leitlinie für Pneumonie sehen: Hier wird ein CRP POCT bei Patientinnen mit Infektionen der unteren Atemwege in der Primärversorgung empfohlen, wenn die Diagnose nach der klinischen Untersuchung unklar ist. Antibiotika sollen je nach Testergebnis verschrieben werden: bei CRP  $<20$  mg/L ist kein Antibiotikum nötig, bei  $\geq 100$  mg/L soll sofort ein Antibiotikum verschrieben werden und bei Werten zwischen 20 und 99 mg/L kann eine Verschreibung, die zu einem späteren Zeitpunkt eingelöst werden kann, erwogen werden. Diese Kategorien sind sehr breit und man könnte daraus folgern, dass es nur wichtig ist, ob die analytische Leistung von CRP POC-Tests ausreichend ist, um eine Kategorisierung der Patientinnenproben übereinstimmend mit der durch Labortests zu erhalten. Obwohl einige Geräte eine schlechtere Testleistung bei niedrigen ( $<2$  mg/L) oder höheren ( $\geq 100$  mg/L) CRP-Konzentrationen zeigen, muss dies demzufolge nicht klinisch relevant für die Nutzung dieser Geräte bei Patientinnen mit Atemwegsinfekten sein.

Die Ergebnisse zeigen, dass die meisten Geräte unter idealen Laborbedingungen ausreichend genau und präzise arbeiten und im Primärversorgungssetting genutzt werden können,



allerdings muss das bedienende Personal gründlich in der Handhabung geschult werden. Zusätzlich muss ein externes Qualitätssicherungsprogramm etabliert werden um sicherzustellen, dass ein ausreichend hoher Grad an Genauigkeit und Präzision langfristig aufrechterhalten wird. Essentiell für ein Qualitätssicherungsprogramm ist die Verwendung von vorab definierten Werten, so dass diejenigen, die CRP POCT in der Primärversorgung nutzen, sicher sein können, dass die Testergebnisse einen akzeptablen Grad an analytischer Leistung aufweisen. Obwohl es keine allgemeingültigen Grenzwerte für einen akzeptablen Grad der Genauigkeit eines CRP POCT gibt, sind sich skandinavische Gesundheitsbehörden in Norwegen, Schweden und Dänemark einig, dass ein Bias größer als +/- 15% eine schlechte Testleistung darstellt [17,23]. Weitere Untersuchungen sind nötig um herauszufinden wie hoch der ausreichende Grad an Genauigkeit in jedem einzelnen Land wäre.

## 2.6 Schlussfolgerungen

Wir können mit mittlerer Sicherheit sagen, dass die Nutzung von CRP POCT zu einer signifikanten Reduktion von Antibiotikaverschreibungen bei der Erstvorstellung von Patientinnen mit Infektionen der Atemwege führt. Wir sind überzeugt, dass diese Reduktion die Patientinnensicherheit nicht beeinträchtigt. Die beschriebenen Ergebnisse basieren auf Kurzzeit-Daten und es bleibt daher offen, ob die Änderungen im Verschreibungsverhalten langfristig anhalten und ob die Studienbedingungen (anhaltende Verwendung von CRP POCT als Entscheidungshilfe) aufrechterhalten werden können. Da die Verschreibungsrate für akute Infektionen der Atemwege so hoch ist, ist anzunehmen, dass die Reduktion durch CRP POCT von klinischer Relevanz ist, da sowohl das individuelle Risiko für antibiotische Resistenzbildung als auch unnötige Antibiotikaverschreibungen für selbstlimitierende Infektionen der Atemwege mit einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis reduziert werden.

Hinsichtlich der diagnostischen Testgenauigkeit (diagnostic test accuracy) gibt es nur geringe Evidenz für die Verwendung von CRP-Tests bei Patientinnen mit akuten Atemwegsinfektionen in der Primärversorgung. Bei unklaren klinischen Untersuchungsergebnissen können CRP-Tests sinnvoll sein, wenn sie in Kombination mit einer klinischen Untersuchung oder einem Scoring-System (clinical decision rule) genutzt werden, um die Patientinnen zu finden, die eher nicht von einem Antibiotikum profitieren würden, vor allem, wenn nach der klinischen Untersuchung diagnostische Unsicherheit besteht. Es sind weitere Studien erforderlich, um klinische Scoring-Systeme, die CRP POCT beinhalten, zu überprüfen.

Die analytische Leistung der CE-gekennzeichneten quantitativen CRP POCT-Geräte, die in diesem Assessment evaluiert wurden, ist (unter idealisierten Bedingungen) weitgehend mit CRP-Labortests vergleichbar. Die analytische Testleistung (analytical performance) kann sich bei extremen Werten verschlechtern, jedoch ist es unwahrscheinlich, dass dies die Entscheidungen in der Primärversorgung beeinflusst, da der Entschluss, ein Antibiotikum zu verschreiben oder nicht, alle Werte über oder unter einem Grenzwert einschließt. Es gab eine größere Variabilität in der Leistung (performance), wenn Gesundheitspersonal in der Primärversorgung, das nicht labortechnisch geschult war, die Tests durchführte. Diese Variation war mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Bedienungsfehler zurückzuführen. Geräte, die leichter zu bedienen sind, könnten daher zu einer verbesserten Leistung führen. Um das Risiko für Bedienungsfehler und daraus folgender schlechter analytischer Leistung zu minimieren, ist adäquates Training notwendig, um zu gewährleisten, dass die Geräte korrekt und angemessen bedient werden. Überdies ist ein Qualitätssicherungsprogramm zu verwenden, um sicherzustellen, dass die Testleistung langfristig aufrechterhalten wird.

Die Durchführung weiterer Studien zur Langzeitwirkung von CRP POCT auf das Verschreibungsverhalten und zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von CRP POCT bei spezifischen Populationen wie Kindern und Älteren ( $\geq 65$ a) und Patientinnen in anderen Einrichtungen der Primärversorgung, wie Einrichtungen für die Randzeitenversorgung und Pflegeheime, wo möglicherweise eine andere Patientinnenklientel vorstellig wird, sind erforderlich.

## 2.7 Ausblick

Im Jahr 2019 ist seitens des Hauptverbands (Abteilung EWG) die Durchführung einer Budget Impact Analyse für CRP POCT in Österreich geplant.

### 3 Referenzen

- [1] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(1):56-66.
- [2] Commission E. The new EU one health action plan against antimicrobial resistance. 2018. Available from: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_summary\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_summary_action_plan_2017_en.pdf).
- [3] Ebell MH, Hansen JG. Proposed Clinical Decision Rules to Diagnose Acute Rhinosinusitis Among Adults in Primary Care. *Ann Fam Med*. 2017;15(4):347-54.
- [4] Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *Bmj*. 1995;311(6999):233-6.
- [5] Gulich MS, Matschiner A, Gluck R, Zeitler HP. Improving diagnostic accuracy of bacterial pharyngitis by near patient measurement of C-reactive protein (CRP). *British Journal of General Practice*. 1999;49(439):119-21.
- [6] Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis*. 2014;46(5):376-83.
- [7] Gulich M, Triebel T, Zeitler H-P. Development and validation of a simple, two-step algorithm to identify streptococcal infection in adults with sore throat. *European Journal of General Practice*. 2002;8(2):57-61.
- [8] Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *British Journal of General Practice*. 2007;57(540):547-54.
- [9] Lagerstrom F, Engfeldt P, Holmberg H. C-reactive protein in diagnosis of community-acquired pneumonia in adult patients in primary care. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(11-12):964-9.
- [10] Melbye H, Straume B, Aasebo U, Brox J. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. *Scand J Prim Health Care*. 1988;6(2):111-7.
- [11] Minnaard MC, Van De Pol AC, De Groot JA, De Wit NJ, Hopstaken RM, Van Delft S, et al. The added diagnostic value of five different C-reactive protein point-of-care test devices in detecting pneumonia in primary care: a nested case-control study. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75(4):291-5.
- [12] Hopstaken RM, Cals JW, Dinant GJ. Accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in

differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group. 2009;18(3):227-30.

- [13] Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *British Journal of General Practice*. 2003;53(490):358-64.
- [14] van Vugt SF, Broekhuizen BDL, Lammens C, Zuithoff NPA, de Jong PA, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ : British Medical Journal*. 2013;346.
- [15] Teepe J, Broekhuizen BD, Loens K, Lammens C, Ieven M, Goossens H, et al. Predicting the presence of bacterial pathogens in the airways of primary care patients with acute cough. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2016.
- [16] Brouwer N, van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;439:195-201.
- [17] Bukve T, Stavelin A, Sandberg S. Effect of Participating in a Quality Improvement System over Time for Point-of-Care C-Reactive Protein, Glucose, and Hemoglobin Testing. *Clin Chem*. 2016;62(11):1474-81.
- [18] Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD, Verheij TJ, Hopstaken RM, van Delft S, et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2013;73(8):627-34.
- [19] Monteny M, ten Brinke MH, van Brakel J, de Rijke YB, Berger MY. Point-of-care C-reactive protein testing in febrile children in general practice. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1428-32.
- [20] SKUP. Quikread Analysis 2001. *Scandinavian Evaluation of Laboratory Equipment for Primary Health Care 2001*.
- [21] 21. SKUP. ABX Micros Analysis 2002. *Scandinavian Evaluation of Laboratory Equipment for Primary Health Care 2002*.
- [22] SKUP. iChroma Analysis 2011. *Scandinavian Evaluation of Laboratory Equipment for Primary Health Care*. 2011.
- [23] SKUP. Smart Eurolyser Analysis 2013. *Scandinavian Evaluation of Laboratory Equipment for Primary Health Care 2013*:51