

CRP og SR i almen praksis

Per Grinsted, Bjarne Steen Dahler-Eriksen



Pjece fra DSAM og PLO - 2000



CRP og SR vejledning i almen praksis

Pjece nr. 1

Arbejdsgruppen bestod af:

Per Grinsted og

Bjarne Steen Dahler-Eriksen

Udgivet af Dansk selskab for almen medicin og

Praktiserende Lægers Organisation

Lægefaglig konsulent: Asmus Thun Bisgaard

Tryk: Budolfi Tryk, Aalborg

1. oplag: 4.000

2. oplag: 1.000

ISBN: 87-987432-4-4

1. udgave

2. oplag juli 2000

Vejledningen må kun gengives med angivelse af kilde.

Pjecen vil kunne hentes på internetadressen www.dsam.dk
eller købes hos Tidsskrift for praktisk lægegering: 35 26 67 85.

Indhold

Forord	4
Indledning	5
CRP eller SR?	6
CRP	6
Referenceområder for CRP	6
Tolkning af CRP	7
Indikationer for CRP	7
Indikationer i henhold til Landsoverenskomsten	7
Øvre lufvejsinfektioner	7
Nedre luftvejsinfektioner	8
Reumatologiske sygdomme	9
Inflammatoriske tarmlidelser	9
Gynækologiske infektioner	9
Urinvejsinfektioner	10
Antibiotisk monitorering	10
Løbende klinisk vurdering	10
SR	10
Referenceområder for SR	11
Tolkning af SR	12
Indikationer for SR	12
Generelle bemærkninger	13
Referenceliste	14

Forord

CRP er indført i Landsoverenskomsten som en ny analyse, der giver mulighed for en ydelse 7120 (5 enheder). Det har dog været vigtigt for overenskomstens parter, at denne ydelse kun anvendes i de situationer, hvor analysen har en sikkert dokumenteret værdi. Dens anvendelse er derfor begrænset til få indikationsområder. Derimod har SR i mange år været dækket af 7177 (2 enheder), men uden at indikationsområdet har været præciseret.

Per Grinsted og Bjarne Steen Dahler-Eriksen har i nærværende vejledning præciseret den rationelle brug af analyserne CRP og SR i almen praksis. Vejledningen har været udsendt til relevante høringssparter herunder også en række praktiserende læger, der har fundet vejledningen velegnet.

Som det fremgår af vejledningen, kan der argumenteres for anvendelse af CRP på indikationer, der omfatter flere indikationer, end der er angivet i Landsoverenskomsten (sinuitis, pneumoni og kontrol af rheumatiske sygdomme).

Afgrænsningen i Landsoverenskomsten er vedtaget for at sikre, at flest mulige patienter kan få gavn af ydelsen samtidig med den mest rationelle brug af ydelsen i daglig klinisk praksis.

Det er i alle parter interesse, at begrænsede ressourcer udnyttes bedst muligt. Dette betyder også, at indikationsområdet for CRP bør revideres, når ny viden og erfaringer fra almen praksis foreligger.

Vi byder denne vejledning velkommen. Den er med til at sikre et højt fagligt niveau i almen praksis.

Jørgen Lassen & Hans Kallerup

Indledning

Der er ofte diskrepans mellem hvorledes en ny teknik i sundhedsvæsenet tænkes anvendt, og den måde hvorpå teknikken så under faktiske forhold bliver anvendt, med deraf afledte konsekvenser såvel klinisk, organisatorisk som økonomisk. Der er derfor et stigende krav til dokumentation forud for indførelse af nye teknikker og behandlinger i sundhedsvæsenet, helst i form af medicinske teknologivurderinger. Det er ikke længere tilstrækkeligt at belyse en teknik ved tekniske og kliniske specifikationer alene. Forhold der vedrører organisation, patienter og ressourceforbrug er også væsentlige.

Der eksisterer i dag intet regelsæt for, hvilke krav der skal være opfyldt for patientnære analyser og for patientnært udstyr, før det kan tages i anvendelse i det danske sundhedsvæsen. Dette betyder, at de fleste af de allerede eksisterende patientnære analyser ikke er blevet valideret hverken med hensyn til klinisk anvendelse eller teknisk formåen. Ofte foreligger der kun fabrikantens analysetekniske undersøgelser for udstyret, og det er sjældent at udstyret er evalueret under de omstændigheder det tænkes anvendt i almen praksis.

Disse krav til kvalitetsprocessen er nu søgt løst dels ved oprettelsen af SKUP, dels ved udarbejdelsen af denne vejledning.

SKUP (skandinavisk afprøvning af analyseudstyr til praksissektoren) har, i anledning af den nye overenskomsts ikræfttræden den 1. oktober 1999, foretaget en praksisrelevant afprøvning af udstyr til måling af CRP. Almen praksis kan således på objektiv baggrund vælge sig det udstyr, der opfylder de enkelte klinikkers behov, og som er bedømt som praksisrelevant af SKUP.

Nærmere information herom kan fås på DSAM's og P.L.O.'s website. Denne vejledning er udarbejdet til støtte for den kliniske beslutningsproces. Et analyseresultat skal altid indgå som et af de mange elementer, der rummes i hele beslutningsprocessen.

Det må være en intention om på lignende måde at udarbejde vejledningerne ved indførelse af nye analysetyper i fremtiden, samtidig med at SKUP løbende foretager de tekniske afprøvninger.

CRP eller SR?

CRP er den bedst tilgængelige analyse i almen praksis på nuværende tidspunkt til udredning af mange infektionssygdomme, specielt ved differentieringen mellem bakterielle og viroge årsager.

Det skal pointeres, at det er en misforståelse at mene, at CRP erstatter en sænkingsreaktion (SR). SR og CRP som uspecifikt mål for sygdomsaktivitet er ikke umiddelbar sammenlignelige og bør anvendes afhængigt af den kliniske situation.

SR er et kompleks af mange faktorer, bl.a. plasmaproteiner, erythrocytantal og -form. Patologiske forandringer i disse faktorer kan medføre stigende SR. CRP syntetiseres i leveren på baggrund af inflammation, cancer eller anden form for »vævsskade«. CRP har kort halveringstid, hvilket gør denne markør specielt egnet i akutte situationer, hvorimod SR har sin styrke ved mere kroniske lidelser.

CRP

CRP er et akut faseprotein og stiger i forbindelse med kroppens uspecifikke inflammatoriske respons.

Koncentrationen kan øges op til 1000 gange. Koncentrationsøgningen kan hos de fleste påvises 6-8 timer efter symptomdebut, men først efter 12 timer hos alle. CRP har en fordoblingstid på 8 timer. Ved akut celledskade nås maksimal CRP inden for 48 timer. Da halveringstiden er kort ca. 20 timer, vil CRP være normaliseret inden for 7-8 døgn efter at den aktive proces er ophørt. CRP er den mest følsomme af de akutte fasereaktanter og følger ofte sygdomsprocessen og patientens egen sygdomsopfattelse nøje.

Referenceområde for CRP

Referenceområdet er forskelligt mellem de danske laboratorier. Nogle opgiver referenceområdet til <5 mg/l andre til <10 mg/l. Der kendes ingen tilstande med manglende CRP-respons. Patienter med hæmning af det specifikke immunsystem, f.eks. leukæmipatienter og AIDS-patienter har normalt CRP-respons.

I populationsundersøgelser findes 99% af alle CRP-værdier hos raske <10 mg/l. Dog findes der let forhøjede værdier hos rygere, som udtryk for kronisk luftvejsinflammation. Der er ingen variation med alder og køn og ingen døgnvariation.

CRP har kort halveringstid, hvilket gør denne markør specielt egnet i akutte situationer, hvorimod SR har sin styrke ved mere kroniske lidelser.

CRP-stigning kan påvises efter 6-8 timer efter symptomdebut, og når sin højeste værdi efter 48 timer. CRP normaliseres efter 7-8 dage.

CRP er normalt mindre end 10 mg/l.

Tolkning af CRP

Talrige arbejder har dokumenteret CRP-stigning hos patienter med infektion, specielt bakterielle infektioner. En gennemgang af litteraturen viser imidlertid, at også andre infektioner udviser CRP-stigninger, f.eks. virus-, mycoplasma-, svampe- og protozoainfektioner. Disse udviser dog sjældent udtalte CRP-forhøjelser. Findes der således en moderat CRP-forhøjelse (10-50 mg/l) bør bakteriel og non bakteriel ætiologi overvejes på lige fod, medens høje værdier (>50 mg/l) tyder på et bakterielt agens.

En moderat forhøjelse af CRP (10-50 mg/l) kan være af bakteriel som viral genese, men en høj CRP (over 50 mg/l) tyder på en bakteriel årsag.

Indikationer for CRP

Som hovedregel gælder, at der er et lavere respons for CRP hos patienter med virale infektioner, end hos patienter med bakterielle infektioner.

CRP bruges sikrest til udelukkelse af bakterielle infektioner. To værdier under 25 mg/l målt med mindst 24 timers interval taler imod en bakteriel infektion.

To CRP målinger under 25 mg/l indenfor et døgn taler imod en bakteriel infektion.

Det afgørende er dog fortsat den kliniske vurdering. CRP er at betragte som en supplerende information til brug i den samlede kliniske vurderingsproces.

Indikationer i henhold til Landsoverenskomsten

Tillægsydelsen 7120 for CRP i henhold til Landsoverenskomsten er diagnosticering af pneumoni og sinusitis samt ved kontrol af inflammatoriske rheumatiske tilstande.

CRP bruges på lige fod med andre analyser i følgende situationer:

1. Den diagnostiske situation
 - med en tentativ diagnose ("obs. pro. situationen")
 - uden en tentativ diagnose ("screeningssituationen")
2. Den kontrollerende situation
 - kontrol af den tentative diagnose
 - kontrol af behandlingseffekten
 - kontrol af »screeningssituationen«

Øvre luftvejsinfektioner

1. Otitis media:

CRP-responset er begrænset ved de bakterielle infektioner i mellemøret, og CRP har ikke den store værdi i udredningen af otitis media.

Otitis media:
CRP har ikke den store værdi i diagnostikken.
Dækkes ikke af 7120

Dækkes ikke af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Sinuitis acuta:

Både forhøjet CRP og SR tyder på bihulebetændelse. Den positive prædiktive værdi er 0,68, og den negative prædiktive værdi er 0,74.

Dækkes af 7120

2. Sinuitis acuta:

Netop ved diagnosen sinuitis acuta foreligger der praksisrelevante undersøgelser af betydningen af en CRP-måling. Forhøjet CRP og SR er begge uafhængigt og signifikant associeret til pus i kæbehulerne. Cut off værdierne er CRP >10 mg/l for begge køn, mænd SR >10 mm/t, kvinder >20 mm/t. Et klinisk kriterium baseret på enten forhøjelse af CRP eller SR resulterer i en positiv prædiktiv værdi¹ på 0,68 og en negativ prædiktiv værdi² på 0,74 (5). Anvendes det kliniske kriterium i den daglige klinik på patienter mistænkt for akut kæbehulebetændelse, er der vist signifikant effekt af penicillin over for placebo hos patienter med kæbehulesmerter >3 på en skala fra 0-5. Cure rate efter 7 dage er 71% vs 37% (6).

Dækkes af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Tonsillitis acuta:

Her bør Strep-A test anvendes i stedet for CRP.

Dækkes ikke af 7120

3. Tonsillitis acuta:

Her har CRP stort set ingen plads, da Strep A test er den test, der primært bør anbefales. Ved mistanke om mononukleose kommer andre undersøgelser på banen.

Dækkes ikke af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Nedre luftvejsinfektioner**Pneumoni:**

Bakterielle pneumonier giver næsten altid CRP over 50 mg/l. CRP under 10 mg/l udelukker næsten sikkert en bakteriel pneumoni.

Dækkes af 7120

1. Pneumoni:

De bakterielle pneumonier giver næsten altid en CRP > 50 mg/l. En CRP < 10 mg/l udelukker næsten sikkert en bakteriel pneumoni. Værdier mellem 10-50 mg/l er en gråzone, og eventuel antibiotisk behandling er afhængig af klinikken og patientens tilstand.

Dækkes af landsoverenskomstens ydelse 7120.

2. Bronchitis:

Den akutte, den kroniske og de akutte exacerbationer i den kroniske bronchitis er meget vanskelige tilstande, når indikationen for en antibiotisk behandling skal tages og effekten bedømmes. Indtil i dag råder almen praksis ikke over analyse eller test, der hjælper i den kliniske situation.

CRP er på nuværende tidspunkt den bedste analyse, vi har til rådighed. Konsekvensen af CRP-resultatet er de samme anbefalinger, som de der gælder for pneumoni.

¹ Positiv prædiktiv værdi: Chancen for at have en sygdom med en positiv test.
² Negativ prædiktiv værdi: Chancen for ikke at have med en negativ test.

Dækkes ikke af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Reumatologiske sygdomme

Ved adskillige reumatologiske sygdomme findes CRP (og andre akut fase reaktanter) forhøjede. Patienter med f.eks. reumatoid artrit og polyarteritis nodosa har forhøjet CRP, og koncentrationen synes godt korreleret med sygdomsaktiviteten. Patienter med polymyalgi rheumatica/arteriitis temporalis har ligeledes forhøjet CRP, i størrelsesordenen 10-60 mg/l, enkelte har dog mere udtalte forhøjelser. Nogle forfattere mener, at CRP-målinger stemmer bedre overens med sygdomsaktiviteten end SR, idet man ved steroidbehandling finder hurtigere fald i CRP end SR, svarende til det kliniske respons.

Ved lupus erythematosus disseminatus findes forhøjet CRP hos nogle patienter, men ikke alle, og CRP-værdierne er relativt lave, når sygdommens sværhedsgrad tages i betragtning.

Dækkes af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Inflammatoriske tarmlidelser

Såvel morbus Crohn som colitis ulcerosa giver moderate (40-70 mg/l) CRP-forhøjelser. Funktionelle tarmlidelser har normal CRP.

Dækkes ikke af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Cancer

Der findes spredte undersøgelser af CRP ved forskellige typer af cancer. For dem alle gælder, at der findes moderat forhøjede CRP-værdier hos nogle patienter, men ikke hos alle. Nogle af de forhøjede CRP-værdier skyldes formentlig komplicerede infektioner.

En normal CRP udelukker ikke cancer.

Dækkes ikke af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Gynækologiske infektioner

Klamydiainfektioner giver ikke en CRP-forhøjelse.

Ved mistanke om salpingitis kan CRP være velegnet til at differentiere de svære infektioner fra de milde.

Der findes ingen undersøgelser, der klart viser en sammenhæng mellem bakterieætiologi og CRP-forhøjelsen. En høj CRP (> 50 mg/l), samtidig med at klinikken peger på salpingitis, bør give anledning til at overveje

Reumatologiske sygdomme:

Adskillige reumatologiske sygdomme, fx reumatoid artrit, polyarteritis nodosa og arteriitis temporalis, har forhøjet CRP (10-60 mg/l) ved sygdomsaktivitet. LED har hos nogle patienter forhøjet CRP.
Dækkes af 7120

Inflammatoriske tarmlidelser:

Morbus Crohn og colitis ulcerosa giver i sine aktive faser moderate CRP-forhøjelser (40-70 mg/l).
Dækkes ikke af 7120

Cancer:

CRP er forhøjet ved forskellige typer af cancer, men ikke hos alle.
Dækkes ikke af 7120

Gynækologiske infektioner:

Chlamydia giver ikke CRP-forhøjelse. Ved mistanke om salpingitis er CRP velegnet til at skelne de svære infektioner fra de milde.
Dækkes ikke af 7120

en antibiotisk behandling. Det er da vigtigt med kontrol af den kliniske tilstand og CRP med henblik på anden sygdom (f.eks. cancer).

Dækkes ikke af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Urinvejsinfektioner

Her har CRP kun plads ved mistanke om pyelonephritis. Positive fund i urinmikroskopien (bakterier, leukocytter og eventuelt erythrocytter) med samtidig kliniske tegn på pyelonephritis, og en CRP > 50 mg/l tyder på, at nyrebækkenet er involveret i den infektiøse tilstand.

Dækkes ikke af landsoverenskomstens ydelse 7120.

Antibiotisk monitorering

Til kontrol (monitorering) af om den givne antibiotiske behandling er den rette, er CRP et velegnet instrument.

To til tre dage efter indsættelsen af antibiotisk behandling kan forventes et klart fald i CRP, hvis det er det korrekte antibiotika der primært er valgt.

Løbende klinisk vurdering?

Efter indførelse af CRP, som fast undersøgelsesargumentarium i almen praksis, kan gentagne målinger af CRP anbefales i en lang række tvivlstilfælde.

Drejer det sig om en bakteriel eller virogen årsag? Det er det problem vi ofte står overfor. I disse tvivlssituationer og med en samtidig CRP-værdi i »gråzonen« (10-50 mg/l), vil det være af stor værdi for både patient, læge og antibiotikaøkologien, at afvente antibiotikaordinationen og gentage CRP 1 eller 2 dage senere.

En klar CRP-forhøjelse (> 50% af udgangsværdien) peger i retning af bakteriel genese, og de rette forholdsregler kan herefter tages.

SR

SR er defineret som det antal mm erythrocyterne sedimenterer på 1 time. SR er afhængig af blandt andet tilstedeværende plasmaproteiner og fibrinogen samt erythrocyternes form, størrelse og antal.

SR stiger ved stigende plamakoncentration af forskellige proteiner og ved nedsat hæmatokrit. Forhøjet SR ved lymfoproliferative tilstande er forårsaget af en meget høj koncentration af immunoglobulin.

Urinvejsinfektioner:

Bør kun anvendes ved mistanke om pyelonephritis, helst i kombination med urinundersøgelse. Dækkes ikke af 7120

Tabel 1: Oversigt over tilstande, hvor CRP og SR kan anvendes, og hvilke der dækkes af ydelse 7120.

Tentativ diagnose	CRP	SR	Ydelse 7120
Sinuitis acuta	+ Relevant i kombination med SR	(+) Kun relevant i forbindelse med CRP	+
Pneumoni	+	-	+
Reumatologiske sygdomme	+	+	+
Inflammatoriske tarmsygdomme	+	-	-
Otitis media acuta	-	-	-
Bronchitis	+	-	-
Tonsillitis acuta	- Ikke relevant, anbefaler Strep-A-test	-	-
Cancer	+ Kan være relevant med alle kendte forbehold	+ Kan være relevant med alle kendte forbehold	-
Gynækologiske infektioner	+ Relevant ved mistanke om salpingitis	+ Relevant ved mistanke om salpingitis	-
Urinvejsinfektion	(+) Ved mistanke om pyelonephritis, ellers ikke	(+) Ved mistanke om pyelonephritis, ellers ikke	-
Antibiotikamonitorering	+ Relevant	(+) Kun relevant ved reumatiske sygdomme	-
Løbende klinisk vurdering	+ Særdeles relevant, og bør benyttes mere inden antibiotisk behandling iværksættes	(+)	-

SR er et meget langsomt reagerende parameter, hvilket medfører, at SR kan være normal, når sygdommen er sværest og maksimal når sygdommen er ovre.

Referenceområde for SR

Mænd: 2-13 arbitrære enheder.

Kvinder: 2-21 arbitrære enheder.

P-piller og graviditet giver SR op til 30 arbitrære enheder. Værdierne stiger med alderen, med mest udtalt stigning efter 50-års alderen, således at referenceområdet for personer over 50 år er: Mænd: 2-20 enheder, kvinder: 2-30 enheder.

Tolkning af SR

SR findes forhøjet ved en række sygdomme og normal ved en række andre tilstande, både af neoplastisk og inflammatorisk karakter. SR's sensitivitet¹ for »sygdom« er derfor ringe, i flere undersøgelser omkring 50% (lav prædiktiv værdi af et negativt resultat). Specificiteten² findes ofte mere end 90%. Typisk er der hos en patient med forhøjet SR ca. 95% sandsynlighed for, at patienten har infektiøs, kronisk inflammatorisk eller neoplastisk proces (høj prædiktiv værdi af et positivt resultat). Derfor må en forhøjet SR af ukendt årsag altid give anledning til diagnostisk arbejde til erkendelse af eventuel patologisk tilstand.

Indikationer for SR

SR er som omtalt bedst til at udelukke visse sygdomme. En SR-forhøjelse - over 50 mm/t bør altid give anledning til nærmere udredning. En normal SR og fortsat kliniske symptomer skal foranledige andre undersøgelser.

Nedenfor vil kun de indikationer blive nævnt, hvor SR og CRP vil kunne supplere hinanden.

- Sinuitis:

En forhøjet SR med samtidig forhøjet CRP støtter stærkt diagnosen. Kun ca. 10% af patienterne med akut sinuitis og forhøjet SR har en CRP <25 mg/l.

¹ Sensitivitet: Chancen for at have en positiv test, når du er syg.
² Specificitet: Chancen for at have en negativ test, når du ikke er syg.

Referenceområder for SR:
Mænd: 2-13 enheder
Kvinder: 2-21 enheder
For personer over 50 år:
Mænd: 2-20 enheder
Kvinder: 2-30 enheder

SR er bedst til at udelukke visse sygdomme. En SR-forhøjelse - over 50 mm/t bør altid give anledning til nærmere udredning.

Sinuitis:
Forhøjet SR og CRP støtter stærkt diagnosen.

- Reumatologiske sygdomme:

Mange reumatologer anbefaler, at begge analyser udføres ved disse tilstande. Sygdomsaktivitet og behandlingseffekten monitoreres med begge analyser, idet det skal erindres at ændringen først påvises i CRP-niveauet og senere i SR-niveauet.

- Gynækologiske infektioner:

Både en CRP- og SR-forhøjelse tyder på en infektiøs årsag, når klinikken går i den retning.

Reumatologiske sygdomme:

Måling af både SR og CRP anbefales ved disse tilstande.

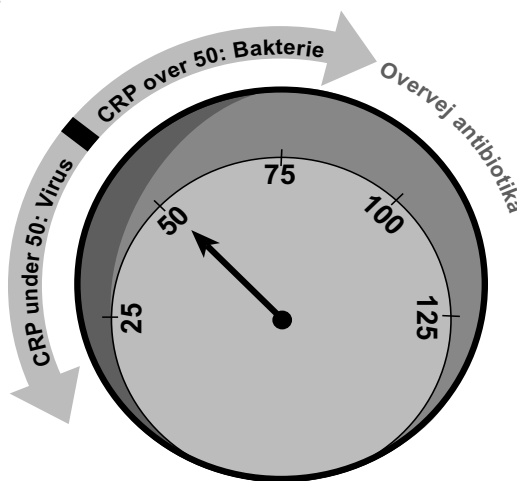
Gynækologiske infektioner:

Måling af både SR og CRP anbefales ved disse tilstande.

Generelle bemærkninger

CRP-forhøjelse, hos en patient uden kendt sygdom, bør ligesom ved SR medføre yderligere grundig undersøgelse, specielt hvis CRP persisterer eller stiger yderligere. Et fald i CRP (enten ved tilstedeværelse eller fravær af aktiv terapi) er tegn på bedring, som et resultat af fx heling af ødelagt væv eller effekten af antibiotika. Manglende fald eller stigende CRP under behandling kan være tegn på, at behandlingen enten ikke er sufficient eller tilstedeværelsen af sideløbende aktiv proces.

CRP og SR er at betragte som to selvstændige analyser, der i nogle situationer supplerer hinanden, og i andre situationer kun skal bruges selvstændigt.



Til illustration af den betydning en CRP-måling kan have i den kliniske beslutningsproces, er udarbejdet "speedometermodellen"

Indikationsområdet:	Rødt	"Ingen antibiotika"
Gråzoneområdet:	Rødt/grønt	"Afvente/ny kontrol"
		"Måske antibiotika"
Indikationsområdet:	Grønt	"Antibiotika"

Referenceliste

1. Svaneborg N og Ahlers A. Sænkingsreaktion og C-reaktivt protein. Månedsskrift for Praktisk lægegerning, 1991; 69: 215-9.
2. Ahlers A og Schönheyder HC. C-reaktivt protein hos patienter med infektion. Ugeskrift for Læger. 1990; 153: 13-6
3. Dahler-Eriksen BS. Brugen af C-reaktivt protein. Kliniske, organisatoriske og økonomiske aspekter, specielt med fokus på nær-patient analysering. Ph.d.-afhandling, København: Månedsskrift for praktisk lægegerning, 1999
4. Hansen AB. CRP og andre akutte fasereaktanter. KKA, Nyhedsbrev, februar 1998, KKA, Svendborg
5. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting Acute maxillary sinusitis in a general practice population. BMJ 1995, 311: 233-236.
6. Hansen JG, Schmidt H, Grinsted P. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults in general practice. Scand J Prim Health Care 2000 (i trykken).

