

CRP-vieritesti kotisyntyisen keuhkokuumeen diagnostiikassa perusterveydenhuollossa

RAUTAKORPI ULLA-MAIJA, SAIJONKARI MAIJA, CARLSON PETTERI, ISOJÄRVI JAANA, POHJA-NYLANDER PAULA, PULKKI KARI, MÄKELÄ MARJUKKA

NOPEA
KATSAUS

CRP-vieritesti on nopea, laboratorion ulkopuolella tehtävä verikoe, jonka arvo nousee tulehduksen tai kudonvaurion yhteydessä. CRP:n käyttökelpoisuudesta keuhkokuumeen tunnistuksen apuvälineenä avohoidossa on eriäviä käsityksiä. Tässä katsauksessa arvioidaan CRP-vieritestin herkkyyttä ja spesifisyyttä alahengitystieinfektioiden erotusdiagnoosiikassa ja erityisesti sen soveltuvuutta kotisyntyisen keuhkokuumeen tunnistamiseen perusterveydenhuollossa. Lisäksi arvioidaan CRP-vieritestin yhtäpitävyyttä varsinaisen laboratoriossa tehtävän CRP-määrityksen kanssa, sen käyttöön liittyviä kustannuksia sekä eettisiä ja organisatorisia kysymyksiä.

TERVEYTEKNOLOGIAN KUVAUS

C-reaktiivinen proteiini (CRP) on maksan syntetisoima akuutin faasin proteiini, jonka pitoisuus veressä nousee tulehduksen tai kudonvaurion synnyttämien välittäjäaineiden vaikutuksesta (1). CRP-arvo kohoaa yli viitealueen ylärajan 6–12 tunnissa tulehduksen tai kudostuhon alusta ja saavuttaa huippuarvonsa 1–2 vrk:n kuluessa. Kun ärsyke poistuu, pitoisuus pienenee nopeasti (1, 2). CRP-pitoisuuden viitealueen yläraja on iästä riippuen 2–5 mg/l, mutta infektiodiagnostiikassa käytetään usein edelleen päätöksentekorajana vanhempien menetelmien herkkyyssrajaa 10 mg/l (2).

CRP-määritys perustuu immunokemialliseen reaktioon. Näytteessä oleva C-reaktiivinen proteiini reagoi CRP:lle spesifisen vasta-aineen kanssa muodostaen liukenemattoman kompleksin, jonka määrä voidaan havaita ja mitata. (3)

Vieritesti (point of care -test, POCT) on hoitoyksikössä tai muualla varsinaisen laboratorion ulkopuolella tehtävä testi (4). Testin voi suorittaa paitsi laboratorioalan ammattilainen myös siihen koulutettu muu terveydenhuollon työntekijä. Näytteeksi riittää sormenpäältä otettava pisara verta ja tulos saadaan muutamassa minuutissa. Vieritesti tukee diagnoosia ja hoitopäätöstä jo potilaan ollessa lääkärin vastaanotolla (2). Vieritestien nopeudesta mahdollisesti saatava etu korostuu, kun analyysipalveluiden keskittyminen pidentää viivettä näytteenotosta tuloksen saapumiseen.

Laboratoriomenetelmän luotettavuuden varmistaminen vaatii jatkuvaa laadun ohjausta ja seuranta. Yksikön sisäisellä laadunohjauksella tarkastetaan ja seurataan testien toimivuutta ja omia toimintatapoja. Ulkoiseen laadunarviointiin osallistutaan analysoimalla riippumattoman, ulkoisen tahon toimittamia laaduntarkkailunäytteitä. (4)



KOHDERYHMÄ JA TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Alahengitystieinfektiot muodostavat noin kymmenen prosenttia perusterveydenhuollon kaikista infektiosta (5). Ne ovat erotusdiagnostisesti ongelmallisia, koska mikrobilääkehoitoa tarvitsevien keuhkokuumeopotilaiden tunnistaminen alahengitystieinfektiopotilaiden joukosta on pelkkien kliinisten oireiden perusteella vaikeaa. Äkillistä keuhkoputkitulehdusta ei suositusten mukaan tule hoitaa antibiooteilla, mutta ainakin vielä vuonna 2002 kolme neljäsosaa näistä potilaista sai mikrobilääkekuurin (6). Perusterveydenhuollossa kaivataan diagnostisia apuvälineitä, joiden avulla mikrobilääkehoitoa kyettäisiin kohdentamaan paremmin.

CRP:stä on tullut Skandinaviassa suosittu laboratoriotesti perusterveydenhuollossa, mutta sen käyttö on muualla maailmassa selvästi vähäisempää. Sen käyttökelpoisuudesta keuhkokuumeen tunnistuksen apuvälineenä avohoidossa on eräviä käsityksiä. Sairaaloissa tehdyistä tutkimuksista on viitteitä siitä, että CRP-tuloksesta voisi olla hyötyä kotisyntyisen keuhkokuumeen tunnistamisessa sekä infektion vaikeusasteen arvioinnissa ja hoidon seurannassa (7, 8). Perusterveydenhuollon potilailla alahengitystieinfektiot ovat kuitenkin keskimäärin lievempiä ja keuhkokuumeen esiintyvyys alhaisempi kuin sairaalapotilailla. Sairaala-aineiston pohjalta CRP:n käyttökelpoisuudesta ei näin ollen voida vetää suoria johtopäätöksiä perusterveydenhuoltoon.

CRP:n käyttöä infektioiden erotusdiagnostiikassa vaikeuttaa se, että CRP:n vaihtelualueet eri infektioiden menevät päällekkäin. Esimerkiksi keuhkokuumeessa CRP-taso voi olla etenkin sairauden alkuvaiheessa matala (9) ja toisaalta suuret CRP-arvot (>40 mg/l) ovat tavallisia esimerkiksi influenssassa (10) ja adenovirustaudeissa (11).

Tämän katsauksen tarkoituksena on arvioida CRP-vieritestin herkkyyttä ja spesifisyyttä alahengitystieinfektioiden erotusdiagnostiikassa, erityisesti sen soveltuvuutta kotisyntyisen keuhkokuumeen tunnistamiseen perusterveydenhuollossa. Lisäksi arvioidaan CRP-vieritestin kustannuksia ja yhtäpitävyyttä varsinaisen laboratoriossa tehtävän CRP-määrityksen kanssa. Lopuksi tarkastellaan eettisiä ja organisatorisia kysymyksiä, jotka liittyvät CRP-vieritestin käyttöön kotisyntyisen keuhkokuumeen diagnostiikassa perusterveydenhuollossa.

SÄÄDÖKSET JA KÄYTÄNTÖ SUOMESSA

Vieritestien turvallisuudesta, toimivuudesta ja ylläpitomenettelyistä säädetään laissa terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (12) sekä lain pohjalta annetuissa asetuksissa (13–17). Suomessa on laadittu myös suositus vieritestien käyttöön otosta, käytöstä

ja laadunvarmistuksesta terveydenhuollossa (4). Vastaavia suosituksia tai määräyksiä on ollut jo vuosia sekä Euroopassa että USA:ssa. Suosituksessa todetaan, että kaikki vieritestit tulisi ottaa laadunvarmistusjärjestelmän piiriin ja niiden tulokset rekisteröidä järjestelmällisesti. Tämä ei kuitenkaan vielä onnistu kaikissa potilastietojärjestelmissä.

Vuonna 2000 Suomen sairaaloiden ja terveyskeskusten päivystyspoliklinikoille tehdyn kyselytutkimuksen (18) mukaan CRP-vieritesti oli käytössä 222 yksikössä 301:stä (74 %). Sisäinen laadunohjaus kontrollinäytteillä oli käytössä 80 prosentissa CRP-laitteista, ulkoinen laadunarviointi vain 26 prosentissa.

Sairaanhoitopiirien pääosin omistaman Lab-quality Oy:n ulkoisen laadunarvioinnin piirissä oli alkuvuodesta 2008 kaikkiaan 216 CRP-vieritestilaitetta Suomessa. Kvantitatiivisia vieritestejä, joissa tuloksena on tarkka lukuarvo, oli käytössä kolmea tyyppiä: NycoCard® CRP Single Test, QuikRead® CRP ja Afinion™ CRP. Semi-quantitatiivisia laitteita, joilla saadaan luokiteltu, suuntaa antava tulos, oli käytössä kahta tyyppiä: Actim CRP® ja NycoCard® Visual (19). Asiantuntijat arvioivat, että CRP-vieritestien käyttö on tätä laajempaa, ja monia laitteita käytetään edelleen ilman ulkoista laadunarviointia.

Suomen käytäntöjä selvittääksemme pyysimme vuoden 2007 tilastotietoja CRP-testien käyttömääristä perusterveydenhuollossa Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin laboratoriolikelaitoksesta (HUSLAB), Itä-Suomen laboratorokeskuksesta (ISLAB) ja Salon seudun terveydenhuollon kuntayhtymästä. Vieritestien osuus kaikista CRP-määrityksistä vaihteli 7 prosentista 71 prosenttiin. Eri yksiköiden välillä oli eroja vieritestin määrittelyssä; osassa vieritestiksi luokiteltiin kaikki vieritestilaitteella tehdyt tutkimukset riippumatta laitteen sijainnista, osassa vain laboratorion ulkopuolella tehdyt tutkimukset. Yksityiskohtaiset tiedot löytyvät tämän katsauksen sähköisestä lisämateriaalista Finohtan verkkosivuilta. Lisäksi CRP-vieritestien tuloksia ei joka hoitoyksikössä kirjattu laboratoriotuloskertymään. Koska vieritestin määritelmä oli näin vaihteleva ja osaa tuloksista ei tilastoitu lainkaan, ei laajempaa kartoitusta pidetty toteuttamiskelpoisena.

KATSAUKSEN MENETELMÄT

Kirjallisuushaku tehtiin projektiryhmän ja informaatikon yhteistyönä. Tietoa CRP-vieritestien käytöstä infektioautien diagnostiikassa haettiin järjestelmällisillä kirjallisuushauilla kesä- ja lokakuussa 2007. Lisäksi tehtiin täydentävät kirjallisuushaut CRP-testin raja-arvoista lokakuussa 2007 sekä CRP-testin herkkyydestä ja spesifisyydestä tammikuussa 2008. Käytettyjä tietokantoja olivat Medline, Premedline, Cochrane Central, Cochrane database of systematic

reviews, DARE, HTA ja EED. Haussa käytettiin sekä MeSH-asiasanoja että avainsanoja.

Vuonna 2005 oli aiheesta julkaistu laadukas järjestelmällinen katsaus (20), jonka haku päättyi huhtikuuhun 2004. Näin ollen lähempään tarkasteluun otettiin vuonna 2004 ja sen jälkeen julkaistut katsaukset ja alkuperäisartikkelit. Ennen vuotta 2004 ilmestyneistä julkaisuista käytiin läpi katsaukset ja muut kuin englanninkieliset artikkelit, jotka oli suljettu aiemman katsauksen ulkopuolelle, sekä menetelmien vertailua, kustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta koskevat julkaisut. Lisäksi käytiin läpi mukaan hyväksytyjen katsausten ja artikkeleiden viiteluettelot.

Potilaiden tuli olla perusterveydenhuollossa tai vastaavassa valikoitumattomassa asetelmassa todettuja alahengitystieinfektiopotilaita, joilta oli otettu CRP-vieritesti. Alle kolmen kuukauden ikäisiä lapsia koskevat tutkimukset suljettiin analyysin ulkopuolelle. Vertailumenetelmäksi hyväksyttiin pelkkä kliininen diagnoosi, laboratoriossa tehty varsinainen CRP-määritys tai muu infektioerä (esim. veren leukosyytit tai lasko). Päätulosmuuttuja oli CRP-vieritestin herkkyys ja spesifisyys eri raja-arvoilla radiologisesti varmennetun kotisyntyisen keuhko-kuumeen tunnistamisessa. Toissijaisina tulosmuuttujina tarkasteltiin, vaikuttaako CRP-vieritestin käyttö antibioottien määräämiseen tai hoitopaikan valintaan tai läheteisiin. Alun perin katsaus oli tarkoitettu rajata järjestelmällisiin katsauksiin ja diagnostisiin sekä satunnaistettuihin vertaileviin tutkimuksiin. Koska näitä löytyi vain kolme, mukaan hyväksyttiin myös muut vertailevat sekä kuvailevat tutkimukset.

CRP-vieritestin ja verrokkina käytetyn laboratoriossa tehdyn CRP-testin tulosten yhtäpitävyyden arvioinnissa tulosmuuttujana tuli olla Bland–Altman-analyysillä saatu testien keskimääräinen erotus ja yhtäpitävyysrajat (21). Bland–Altman-analyysissä pyritään välttämään vertailtavien menetelmien mahdollisen systemaattisen virheen aiheuttama harha vertaamalla mittaustulosten erotusta referenssilaitteen tuloksen sijasta vertailtavien laitteiden antamien mittaustulosten keskiarvoon.

Kaksi henkilöä (UMR ja MS) suoritti artikkelien otsikoiden ja tiivistelmien perusteella itsenäisesti ensimmäisen karsinnan kirjallisuushaun tuottamista 585 artikkelista. Mahdollisesti relevantit katsaukset ja alkuperäistutkimukset (n = 82) tarkistettiin täydellisinä alkuperäisjulkaisuina. Kaksi tutkijaa (UMR ja MS) valitsi itsenäisesti mukaan hyväksyttävät julkaisut (n = 13) ja arvioi niiden laadun sekä keräsi niistä tiedot taulukkoon. Näkemysten ollessa eriävät etsittiin konsensus keskustellen. Järjestelmällisten katsausten laadun arviointiin käytettiin Oxmanin ym. katsausarvioinnin suuntaviivoja (22), alkuperäisartikkeleiden laadun arviointi perustui QUADAS-kriteeristöön (23). Koontitaulukot löytyvät Finohntan verkkosivuilta.

CRP-vieritestien suorien kustannusten arvioinnissa otettiin huomioon myös laadunvarmistus ja laboratorion tukipalvelu. Hintatiedot vuodelta 2008 kysyttiin laitteiden myyjiltä ja työvoimakustannusten laskemisessa käytettiin HUSLABin keskimääräisiä henkilöstökustannuksia. Laboratoriossa tehtävän CRP-tutkimuksen hintatiedot saatiin Stakesin julkaisusta Terveydenhuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006 (24).

YHTEENVETO TUTKIMUSTIEDOSTA

CRP-vieritestin ja laboratoriossa tehtävän CRP-määrityksen vertailu

CRP-vieritestin ja laboratoriossa tehtävän varsinaisen CRP-määrityksen tulosten yhtäpitävyyttä verrattiin kaikkiaan kymmenessä tutkimuksessa, mutta vain neljässä niistä (2, 25–27) oli käytetty Bland–Altman-analyysiä yhtäpitävyyden indikaattorina. NycoCard-testiä arvioitiin kolmessa näistä tutkimuksista (2, 25, 27) ja QuikRead-testiä niin ikään kolmessa tutkimuksessa (2, 25, 26). Bland–Altman-analyysillä saatu laboratorio-CRP:n ja CRP-vieritestin tulosten keskimääräinen ero vaihteli NycoCardilla välillä $-1,92$ mg/l (2SD ± 18 mg/l) ja $0,6$ mg/l (2SD $\pm 19,7$ mg/l) ja QuikReadillä välillä $-6,1$ mg/l (2SD $\pm 31,3$ mg/l) ja $5,39$ mg/l (2SD $\pm 11,4$ mg/l).

Taulukko 1. CRP-vieritestien ja laboratorio-CRP:n tulosten yhtäpitävyys Bland–Altman-analyysiä käyttäen

	n	Keskimääräinen ero (mg/l)	2SD (mg/l)
NycoCard vs. vertailumenetelmä			
Dahler-Eriksen ym. (1997)	898	-0,3	19,2
<10 mg/l	594	0,6	4,2
10–25 mg/l	145	-0,7	12,8
26–50 mg/l	74	-4,5	28,2
51–100 mg/l	58	-1,5	35,6
>100 mg/l	27	-2,5	74,6
Ibraimi ym. (2006)	35	-1,9	18,0
Monteny ym. (2006)	61	0,6	19,7
<70 mg/l	46	1,4	11,0
>70 mg/l	15	-1,9	35,4
QuikRead vs. vertailumenetelmä			
Ibraimi ym. (2006)	23	5,4	11,4
Monteny ym. (2006)	59	-6,1	31,3
<70 mg/l	46	-0,4	11,8
>70 mg/l	13	-26,4	44,0
Seamark ym. (2003)	48	-1,0	10,0

Järjestelmälliset katsaukset CRP-testin diagnostisesta arvosta alahengitystieinfektiossa

Haussa löytyi yksi CRP-tutkimuksen käyttöä alahengitystieinfektioissa käsittelevä järjestelmällinen katsaus (20). Tämä vuonna 2005 julkaistu laadukas katsaus käsitti 13 alkuperäisartikkelia, joista kuudessa tulomuuttujana oli CRP:n kyky tunnistaa radiologisesti varmistettu kotisyntyinen keuhkokuume ja kahdessa CRP:n kyky erotella toisistaan virus- ja bakteeriperäinen alahengitystieinfektio. Katsauksessa mukana olleista tutkimuksista kolme oli tehty perusterveydenhuollossa ja kahdessa oli sekä perusterveydenhuollon että sairaalan (secondary care) potilaita. Tutkimuksista vain yksi oli tehty CRP-vieritestä käyttäen (28), joten se sisällytettiin myös tämän katsauksen päätulosanalyysiin.

Keuhkokuumeen tunnistuksessa CRP-tutkimuksen herkkyys vaihteli 10 ja 98 prosentin välillä ja spesifisyys 44 ja 99 prosentin välillä (Taulukko 2).

Kahdestatoista virus- vs. bakteerietiologiaa käsittelevästä tutkimuksesta kahdeksasta voitiin laskea herkkyys ja spesifisyys. Herkkyys vaihteli 8 ja 99 prosentin välillä ja spesifisyys 27 ja 95 prosentin välillä.

Katsauksen tekijät arvioivat alkuperäistutkimusten menetelmällisen laadun yleisesti heikoksi. Heidän johtopäätöksensä oli, että näiden tutkimusten tulosten perusteella CRP ei ole riittävän herkkä sulkemaan pois eikä riittävän spesifinen tunnistamaan radiologisesti todettavaa keuhkokuumetta muiden alahengitystieinfektioiden joukosta. Tutkimusnäyttö ei myöskään tue laajamittaista CRP:n käyttöä alahengitystieinfektioiden antibiootihoidon ohjauksen välineenä.

Alkuperäistutkimukset CRP-vieritestin kyvystä tunnistaa kotisyntyinen keuhkokuume perusterveydenhuollossa

Sisäänottokriteerit täyttäviä tutkimuksia tunnistettiin kolme (9, 28, 29). Niiden tarkemmat tiedot on koottu taulukkoon, joka on luettavissa Finohntan verkkosivuilla. Yksi tutkimuksista (28) sisältyi edellä kuvattuun järjestelmälliseen katsaukseen (20) ja oli laadultaan kohtalainen. Kaksi muuta oli julkaistu katsauksen jälkeen; näistä toinen oli kotisyntyistä keuhkokuumetta sairastavien kliinisiä parametrejä kuvaileva tutkimus (9) ja toinen kliininen koulutusintertentiotutkimus, jonka sivutuloksena tarkasteltiin

Taulukko 2. CRP:n herkkyys ja spesifisyys eri raja-arvoilla kotisyntyisen keuhkokuumeen tunnistamisessa van der Meerin järjestelmällisessä katsauksessa vuodelta 2005

Kirjoittaja	Raja-arvo	Keuhkokuumeen esiintyvyyden aineistossa	Herkkyys (95 % CI)	Spesifisyys (95 % CI)
Raja-arvo <20 mg/l				
Flanders ym.*	11	12 %	85 % (64–95 %)	55 % (47–63 %)
Melbye ym. (1988)	11	16 %	82 % (52–95 %)	60 % (47–71 %)
Babu ym.**	20	50 %	98 % (86–100 %)	89 % (73–96 %)
Hopstaken ym.	20	13 %	91 % (76–97 %)	51 % (44–57 %)
Melbye ym. (1992)	20	5 %	80 % (58–92 %)	72.5 % (67–76 %)
Raja-arvo 33–50 mg/l				
Almiral ym.***	33	93 %***	83 % (77–88 %)	44 % (27–63 %)
Babu ym.**	35	50 %**	98 % (86–100 %)	98 % (86–100 %)
Flanders ym.*	40	12 %	70 % (48–86 %)	90 % (84–94 %)
Almiral ym.***	50	93 %***	76 % (69–81 %)	63 % (39–82 %)
Hopstaken ym.	50	13 %	88 % (72–95 %)	75 % (69–81 %)
Melbye ym. (1992)	50	5 %	50 % (30–70 %)	90 % (87–93 %)
Melbye ym. (1988)	50	16 %	73 % (43–90 %)	97 % (88–99 %)
Raja-arvo 100 mg/l				
Almiral ym.***	100	93 %***	55 % (48–62 %)	75 % (51–90 %)
Babu ym.**	100	50 %**	89 % (73–96 %)	98 % (86–100 %)
Flanders ym.*	100	12 %	35 % (18–57 %)	99 % (96–100 %)
Hopstaken ym.	100	13 %	69 % (51–82 %)	89 % (84–92 %)
Melbye ym. (1992)	100	5 %	10 % (3–30 %)	98 % (96–99 %)

*tehty käyttäen CRP-vieritestä

**sairaala-aineisto

***valikoitu aineisto pth+sairaalapotilaita

mm. potilaiden CRP-tuloksia (29). Näiden tutkimusten laatu oli heikko.

Flanders ym. (28) tutkivat kalifornialaiselle yliopiston päivystyspoliklinikalle yskän vuoksi hakeutuneita potilaita. Aineiston 173 potilaasta 25:llä (14 %) todettiin radiologisesti varmennettu kotisyntyinen keuhkokuume, mikä vastaa perusterveydenhuollossa havaittua keuhkokuumeen esiintyvyyttä tässä potilasryhmässä (5, 30, 31). CRP-vieritesti yhdistettynä kliiniseen päätöksentekomalliin (Heckerling score) (32) näytti tässä tutkimuksessa erottavan keuhkokuumeen paremmin (ROC-käyrän alle jäävä pinta-ala 0,93) kuin kumpikaan näistä menetelmistä yksin (CRP yksin 0,83, Heckerling yksin 0,88). ROC-käyrän perusteella paras herkkyys ja spesifisyys saavutettiin, kun raja-arvona oli 40 mg/l (herkkyys 70 %, spesifisyys 90 %).

Tutkijoiden johtopäätös oli, että CRP-vieritestin tulos on hyödyllinen yskäpotilaiden keuhkokuumeen ennustamisessa avoterveydenhuollossa. CRP-testi ja kliininen päätöksentekomalli täydentävät toisiaan kuitenkin vain silloin, kun jompikumpi näistä on raja-alueella. CRP:n tason ja sairauden vaikeusasteen tai oireiden lievenemisen välillä ei havaittu yhteyttä.

Ruotsalaisessa kuvailevassa tutkimuksessa (9) kontrolliryhmästä (muu alahengitystieinfektio kuin radiologisesti varmennettu keuhkokuume) ei ollut annettu riittäviä tietoja spesifisyyden laskemiseksi. Vaikka tutkimus oli tehty perusterveydenhuollossa, keuhkokuumeen esiintyvyys aineistossa oli poikkeuksellisen korkea (82 radiologisesti varmennettua keuhkokuumetta 177 kliinisin perustein epäillystä, 46 %). Tutkimuksessa havaittiin, että 82 keuhkokuumepotilaasta 65:llä CRP-vieritestin tulos oli yli 20 mg/l (herkkyys 79 %), 50:llä se oli yli 50 mg/l (herkkyys 61 %) ja 25:llä yli 100 mg/l (herkkyys 31 %).

Tutkijoiden johtopäätös oli, että suurella CRP-arvolla (>50 mg/l) voi olla diagnoosia tukevaa merkitystä, mutta pieni CRP-arvo ei sulje pois keuhkokuumetta. CRP:stä ei ole apua keuhkokuumeen etiologian erittelyssä ("klassinen" taudinaiheuttaja-bakteeri, atyyppinen bakteeri vai virus).

Sveitsissä tehdyn satunnaistetun, kontrolloidun koulutusinterventiotutkimuksen (29) sivutuloksena tarkasteltiin kuvailevasti myös CRP-vieritestin tuloksia. Tutkimus käsitti kaikkiaan 1108 perusterveydenhuollon hengitystieinfektiopotilasta, joista 198:lla oli alahengitystieinfektio. Näistä 103:lta oli määritetty CRP vieritestillä ja 20:llä (19 %) todettiin keuhkokuume. Keuhkokuumepotilaista viideltätoista (75 %), mutta muilta alahengitystiepotilaista vain joka neljänneltä (22/88, 25 %), oli otettu keuhkokuva. Viidestätoista keuhkokuumepotilaasta yhdeksällä oli CRP >50 mg/l (herkkyys 60 % ja spesifisyys 70 %). Tutkijat eivät ottaneet kantaa CRP-vieritestin ennustearvoon keuhkokuumeen tunnistamisessa.

CRP-vieritestin käytön vaikutus antibioottien määräämiseen tai hoitopaikan valintaan

CRP-vieritestin käytön vaikutusta antibioottien määräämiseen selvitettiin seitsemässä tutkimuksessa (29, 33–38), joista kolme oli satunnaistettuja ja kontrolloituja (33–35). Yhdessäkin tutkimuksessa ei tarkasteltu vaikutuksia läheteisiin tai sairaalahoitoon ja vain yhdessä arvioitiin vaikutuksia hoitotulokseen (35).

Tanskalaisessa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin CRP-vieritestin käyttöä pelkkään kliiniseen diagnostiikkaan 812 hengitystieinfektiopotilaalla, joista 507:llä oli keuhko-oireita (33). Tutkimukseen osallistuneilla lääkäreillä ei ollut aikaisempaa kokemusta CRP-vieritestin käytöstä, eikä heille annettu siitä selkeitä hoitosuosituksia. Koko aineistossa CRP-tuloksen taso vaikutti monimuuttujamallissa eniten siihen, määrittiinkö potilaalle antibioottia vai ei (OR 1,09/CRP:n nousu yhdellä yksiköllä; 95 %:n luottamusväli 1,06–1,12). CRP-ryhmän ja kontrolliryhmän välillä ei kuitenkaan ollut merkitsevää eroa antibioottireseptien kokonaismäärässä.

Toisessa tanskalaisessa satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon sisältyi myös kustannus-vaikuttavuusanalyysi (34) arvioitiin antibioottien määräämistä infektiopotilaille, joista oli pyydetty CRP-tutkimus. Interventiojaksolla lääkäreillä oli käytössä CRP-vieritesti ja kontrollijaksolla CRP-näyte lähetettiin tutkittavaksi tukilaboratorioon. Interventio ei sisältänyt koulutusta tai ohjeistusta CRP:n kliiniseen tulkintaan. Antibiootteja määrättiin yhtä usein riippumatta siitä, saatiinko CRP-tulos muutaman minuutin vai muutaman päivän viiveellä eikä ryhmien välillä havaittu merkitseviä eroja millään CRP-tasolla.

Norjalaisessa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (35) 239 potilaan antibiootin tarve arvioitiin ensin kliinisin perustein, jonka jälkeen 108 satunnaistetulta potilaalta määritettiin CRP vieritestillä. Lääkäreille annettiin selkeät ohjeet, miten toimia antibioottihoidon suhteen eri CRP-tasoilla. Interventoryhmässä 45 % potilaista olisi saanut antibiootin kliinisin perustein (kontrolliryhmässä 50 %), mutta CRP-määrityksen jälkeen antibiootti määrättiin 50 %:lle. Kolmen viikon seurannan aikana kaikkiaan 56 % interventoryhmästä ja 60 % kontrolliryhmästä oli saanut antibioottihoidon. Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa. Potilaiden oireiden lievittymistä seurattiin haastatteluin viikon ja kolmen viikon kuluttua ensikäynnistä eikä ryhmien välillä ollut tilastollista eroa.

Ruotsalaisessa kuvailevassa poikkileikkaustutkimuksessa (36) CRP-vieritestin käyttö näytti korreloivan antibioottireseptien kokonaismäärään vain vähän. Suuri CRP-arvo (>25 mg/l) korreloi antibiootin

määräämiseen virusperäisinä pidetyissä infektioissa, kuten bronkiitissa, mutta ei keuhkokuumeessa.

Toisessa ruotsalaisessa, retrospektiivisessä, kuvailevassa tutkimuksessa (37) todettiin, että 68 % CRP-vieritestitutkimuksista liittyi ylähengitystieinfektiodiagnooseihin. Antibioottien määrääminen korreloi tässä tutkimuksessa CRP-tasoon diagnoosista riippumatta.

Espanjassa tehdyssä ennen–jälkeen-tutkimuksessa (38) puolet CRP-vieritestimäärityksistä oli tehty epäiltäessä ylähengitystieinfektiota. Tässä tutkimuksessa koulutusinterventio, joka sisälsi myös ohjeistusta CRP:n käyttöön, vähensi antibioottien määräämistä sekä koko aineistossa että alahengitystieinfektiopotilailla. CRP-taso vaikutti selvästi antibioottireseptien määrään myös alahengitystieinfektioissa.

Sveitsissä tehdyn satunnaistetun, kontrolloidun koulutusinterventiotutkimuksen (29) CRP-vieritestiä käsittelevä kuvaileva osaraportti tarkasteli myös testin vaikutusta antibioottien määräämiseen hengitystieinfektioissa. CRP-tulos >50 mg/l korreloi antibiootin määräämiseen voimakkaasti (OR 26,4; 95 %:n luottamusväli 10,4–67,1). Lääkärit tukeutuivat testituloksiin myös määrätessään antibiootteja virustauteihin: 51 % potilaista, joilla oli tyypillisesti virusperäinen infektio, mutta CRP-tulos >50 mg/l, sai antibiootin ilman erityisiä lisäperusteita.

KUSTANNUKSET

CRP-vieritestien kustannusvaikuttavuudesta löytyi yksi satunnaistettu kontrolloitu vaihtovuoroinen tutkimus Tanskasta vuodelta 1999 (34). Siinä 29 terveyskeskusta (yhteensä 64 yleislääkärinä) satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toiselle annettiin käyttöön CRP-vieritesti, muttei annettu tarkempia suosituksia sen käytöstä. Potilaita oli yhteensä 919, joista 194 poti alahengitystieinfektiota.

CRP-vieritestin saatavuus yleislääkärin vastaanotolla lisäsi kustannuksia vastaanotolla, mutta vähensi niitä laboratorioissa, siten että laskennallinen nettokustannussäästö Vejlen maakunnalle (340 000 asukasta) oli 111 160 USD/vuosi. CRP-vieritestin kustannuksiin ei ilmeisesti kuitenkaan sisällynyt laadunvarmistuksen kustannuksia eikä laitteen hankintakustannuksia.

Rajasimme oman kustannusarvionne suoriin kustannuksiin ja käytimme terveydenhuollon näkökulmaa. Potilaalle, hänen saattajalleen ja yhteiskunnalle aiheutuvia kustannuksia ei huomioidu. Laskelmassa kullakin laitteella tehdään 500 analyysiä vuodessa ja laitteen käyttöikä on viisi vuotta. Näytteenottoon, vieritestin suorittamiseen ja laadunvarmistukseen liittyvien kustannusten lisäksi huomioimme laboratorion tukipalvelusta aiheutuvat kustannukset, mm. laitteen toiminnan tarkistaminen

ennen käyttöönottoa ja käyttäjien perehdytys. Laskelma on Finohtan verkkosivuilla.

Laskelmamme mukaan yhden kvantitatiivisen CRP-vieritestin kokonaiskustannukset vaihtelivat 5,34 eurosta 6,94 euroon. Kokonaiskustannuksista hieman yli puolet (52–55 %) muodostui laite-, reagenssi- ja tarviketekuluista. Työvoimakulujen osuus oli 25–32 % ja laadunvarmistus sekä laboratorion tukipalvelut yhteensä noin 16–20 % kustannuksista. Laboratorioissa tehtävän CRP-tutkimuksen hinta ilman näytteenoton kustannuksia oli 1,4 euroa (24). Monissa laboratorioissa peritään lisäksi näytteenottomaksu samalla kertaa otettavista näytteistä (yksikkökustannus 4,4 euroa) (24).

EETTISET JA ORGANISATORISET KYSYMYKSET

Testin kliininen käyttö

CRP-tutkimuksen herkkyys ja spesifisyys ovat kotisyntyisen keuhkokuumeen diagnosoinnissa riittämättömät ja lisäksi CRP-vieritestin tarkkuus verrattuna laboratorio-CRP:hen on jossain määrin heikompi. Siten CRP-vieritestillä on merkitystä ainoastaan kliinisen arvioinnin lisänä. Matalat CRP-tasot keuhkokuumeepotilaalla ovat mahdollisia ja diagnoosia harhaanjohtavina potilaalle vaarallisia. Suuri CRP-arvo virustautia sairastavalla potilaalla voi taas ohjata tarpeettomaan antibioottien käyttöön, mikä voi lisätä bakteerien resistenssiä.

Laadunvarmistus ja koulutus

Jos vieritestejä käytetään, on erityisen tärkeää huolehtia niiden laadusta, koska tulokset johtavat välittömiin hoitopäätöksiin. Vieritestilaitteita hankitaan joskus suoraan terveydenhuollon toimintayksiköihin, jolloin laboratorion asiantuntemusta laitevalinnassa ja laadunvarmistuksessa ei aina muisteta käyttää. Jos laitetta käytetään ilman asianmukaista koulutusta ja perehdytystä, voivat tulokset olla epäluotettavia (39).

Ympäristövaikutukset

Muodostuneen jätteen määrä riippuu käytetystä testistä, mutta se on vieritestejä käytettäessä suurempi kuin kemian analysaattorilla tehtäessä. Toisaalta kun vieritesti tehdään ihopistosnäytteestä, säästytään veriputkijätteeltä. Tarkastelluista kolmesta kvantitatiivisesta vieritestistä eniten jätettä tuottaa Afinion™-menetelmä, jonka kasetit ovat yksittäispakattuja ja kooltaan suurehkoja.

CRP:n käyttökelpoisuudesta perusterveydenhuollon alahengitystieinfektioiden erotusdiagnoosissa on vähän tutkimuksia, ja ne ovat pääosin laadultaan heikkoja. Valta-osa tutkimuksista on tehty laboratoriossa tehtävää CRP:tä käyttäen. CRP ei yksinään ole riittävän herkkä sulkemaan pois eikä riittävän spesifinen tunnistamaan radiologisesti todettavaa keuhkokuumetta muiden alahengitystieinfektioiden joukosta. Suurella CRP-arvolla (>50 mg/l) voi olla diagnoosia tukevaa merkitystä kliinisen päätöksenteon täydentäjänä, mutta pieni CRP-arvo ei sulje pois keuhkokuumetta.

Kun laadunvarmistuksesta ja testin käyttäjän perehdytyksestä on huolehdittu, CRP-vieritestin yhtäpitävyys laboratoriossa tehtävän CRP-määrityksen kanssa on keskimäärin tyydyttävä. Kuitenkin päätöksenteon kannalta ongelmallisella raja-alueella 50–70 mg/l tulos voi yksittäistapauksissa poiketa todellisesta harhaanjohtavassa määrin. Siksi on tärkeää aina arvioida tulosta kliinistä kuvaa vasten. CRP-vieritestin kustannukset terveydenhoitoyksikölle ovat noin 4–6-kertaiset keskuslaboratorion analysaattorilla tehtyyn CRP-määritykseen verrattuna (ilman näytteenottokuluja).

CRP-vieritestin tulos ohjaa hieman antibioottien käyttöä, mutta tieto sen vaikutuksesta antibioottereptien kokonaismäärään on ristiriitaista. Korkea CRP-taso ohjaa antibiootin määräämiseen myös virusinfektioissa. Valtaosa tutkimuksista oli laadultaan heikkoja ja useimpiin ei liittynyt koulutusta tai ohjeistusta CRP:n kliiniseen tulkintaan. Vaikutuksia läheteiden määrin ja erikoissairaanhoidon käyttöön ei ole tutkittu.

Tarkkaa arviota Suomessa tehtävien CRP-vieritestien määrästä ei voitu tehdä, koska yksiköiden välillä on eroja vieritestin määrittelyssä. CRP-vieritestien tuloksia ei aina kirjata laboratoriotuloskertymään, jolloin tilastotiedot käyttömääristä ovat epäluotettavia. Lisäksi on aihetta epäillä, että vieritestien laadunvarmistus ei ole aina asianmukainen.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen diagnoosi on perustunut lähinnä potilaan kliinisen tilan arviointiin ja keuhkokuvaan. Tämän katsauksen perusteella CRP-vieritestin rutiinomaista käyttöä kotisyntyisen keuhkokuumeen tunnistamisessa ei voida pitää tieteellisesti perusteltuna, mutta sillä voi olla merkitystä joissain tapauksissa kliinisen päätöksenteon täydentäjänä.

1. Pepys MB ym., *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805–12.
2. Monteny M ym., *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(12):1428–32.
3. Tietz NW, toim. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.
4. Ihalainen J ym., *Moodi.* 2002;26(5):161–75.
5. Rautakorpi UM ym., *Scand J Infect Dis.* 2001;33(12):920–6.
6. Rautakorpi UM ym., *Clin Infect Dis.* 2006 May 1;42(9):1221–30.
7. Babu G ym., *Trop Geogr Med.* 1989 Oct;41(4):309–15.
8. Smith RP ym., *Chest.* 1995 Apr;107(4):1028–31.
9. Lagerström F ym., *Scand J Infect Dis.* 2006;38(11–12):964–9.
10. Melbye H ym., *Br J Gen Pract.* 2004 Sep;54(506):653–8.
11. Lin CH ym., *J Microbiol Immunol Infect.* 2007 Aug;40(4):302–9.
12. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 1505/1994 muutettuna 345/2000, 892/2001.
13. Asetus terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 1506/1994 muutettuna 426/2000, 438/2002.
14. Valtioneuvoston asetus 830/2000.
15. Sosiaali- ja Terveysministeriön asetus 831/2000.
16. Sosiaali- ja terveysministeriön asetus 832/2000.
17. Sosiaali- ja terveysministeriön päätös terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 66/94
18. Liikanen E. Voiko vierianalytiikka olla laadukasta? Tutkimus sydän- ja verisuonitautien vierianalytiikasta [väitöskirja]. Kuopio: Kuopion Yliopisto; 2003.
19. Rauvo Päivi, Labquality Oy. Henkilökohtainen tiedonanto. 30.4.2008.
20. van der Meer V ym., *BMJ* 2005 February;331–26.
21. Bland JM ym., *Lancet.* 1986 Feb 8;1(8476):307–10.
22. Oxman AD ym., *JAMA.* 1994 Nov 2;272(17):1367–71.
23. Whiting P ym., *BMC Med Res Methodol.* 2003 Nov 10;3:25.
24. Hujanen T ym., *Terveydenhuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006.* Helsinki: STAKES; 2008.
25. Ibraimi F ym., *Anal Bioanal Chem.* 2006 Feb;384(3):651–7.
26. Seamark DA ym., *Ann Clin Biochem.* 2003 Mar;40(Pt 2):178–80.

27. Dahler-Eriksen BS ym., *Clin Chem.* 1997 Nov;43(11):2064–75.
28. Flanders SA ym., *Am J Med.* 2004 Apr 15;116(8):529–35.
29. Briel M ym., *Swiss Med Wkly.* 2006 Apr 15;136(15–16):248–53.
30. Macfarlane JT ym., *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):511–4.
31. Hopstaken RM ym., *Br J Gen Pract.* 2003 May;53(490):358–64.
32. Heckerling PS ym., *Ann Intern Med.* 1990 Nov 1;113(9):664–70.
33. Diederichsen HZ ym., *Scand J Prim Health Care.* 2000 Mar;18(1):39–43.
34. Dahler-Eriksen BS ym., *Clin Chem.* 1999 Apr;45(4):478–85.
35. Melbye H ym., *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1995 May;115(13):1610–5.
36. Andre M ym., *Scand J Infect Dis.* 2004;36(3):192–7.
37. Engström S ym., *Scand J Infect Dis.* 2004;36(3):213–8.
38. Bjerrum L ym., *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(11):913–8.
39. Hjortdahl P ym., *Scand J Prim Health Care.* 1991 Mar;9(1):3–10.

Täydelliset lähdetiedot ja lisämateriaalia Finohdan nettisivuilla.
ISBN 978-951-33-2286-1

Tämän nopean katsauksen on tuottanut Terveystieteiden tutkimuskeskus Finohda. Nopea katsaus perustuu tavallisesti ulkomaisiin arviointiraportteihin, joiden tietoja arvioidaan kriittisesti ja sovelletaan Suomen oloihin. Tavoitteena on tarjota terveydenhuollon päätösten perustaksi muutaman viikon varoitusaikalla paras saatavilla oleva tieteellinen näyttö ja samalla tuoda esiin muita keskeisiä päätöksenteossa varten otettavia näkökohtia.

Tiukan aikataulun ja tiiviin ilmaisutavan vuoksi ei kaikkia tietolähteitä ole käyty kattavasti läpi, ja katsauksesta voi puuttua merkittäviäkin seikkoja. Finohda ei anna suosituksia eikä tee päätöksiä menetelmien käyttöönotosta.

Terveystieteiden tutkimuskeskus Finohda tuottaa tietoa päätöksenteon tueksi.

Finohdan perustehtävä on edistää hyvien, näyttöön perustuvien menetelmien käyttöä Suomen terveydenhuollossa ja siten kehittää terveydenhuollon tehokkuutta ja vaikuttavuutta.

Arviointiyksikkö on perustettu vuonna 1995 ja se toimii Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimus- ja kehittämiskeskus Stakesissa.

Toimintaamme ohjaavat periaatteet:

- Riippumattomuus
- Luotettavuus
- Merkittävien päätösten tukeminen
- Käyttökelpoisuus
- Yhteistyö
- Menetelmätuki

Finohda

Terveystieteiden tutkimuskeskus
Finnish Office for Health Technology Assessment

Postiosoite Stakes/Finohda, PL 220, 00531 Helsinki, Käyntiosoite Lintulahdenkuja 4, 00530 Helsinki
Puhelin (09) 39 671 (vaihe), Faksi (09) 3967 2278, Sähköposti etunimi.sukunimi@stakes.fi

Lisätietoja Finohdasta verkko-osoitteessa finohda.stakes.fi/

