

Diplomarbeit

**Ursachen und Konsequenzen
von erhöhtem C-reaktivem Protein als Trigger von
infektiologischen Konsiliaranforderungen**

eingereicht von

Dany Mady

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für innere Medizin (UKIM)

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Infektiologie

Unter der Anleitung von

OA Priv.-Doz. Dr. Thomas Valentin

Dr.in med. univ. Lisa Marie Kriegl

Graz, 8. Januar 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 8. Januar 2026

Dany Mady ,eh.

Danksagungen

Hiermit möchte ich allen Personen danken, die zur Realisation dieser wissenschaftlichen Arbeit beigetragen haben.

Allen voran gilt mein Dank meinen BetreuerInnen OA Priv.-Doz. Dr. Thomas Valentin und Dr.in med. univ. Lisa Marie Kriegl, die mich durch ihre fachliche Expertise, ihr konstruktives Feedback und ihre stets verlässliche Unterstützung während des gesamten Prozesses begleitet haben.

Außerdem danke ich meiner Familie sowie meinen FreundInnen für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihre stetige Unterstützung, die mir in herausfordernden Phasen dieser Arbeit den nötigen Rückhalt gegeben haben.

Zusammenfassung in Deutsch (maximal 5000 Zeichen)

Trotz ihrer begrenzten diagnostischen Aussagekraft führen erhöhte CRP-Werte im klinischen Alltag häufig zu infektiologischen Konsilanforderungen. In der durchgeführten retrospektiven Datenanalyse wurden Ursachen und Konsequenzen CRP-getriggelter Konsile, sowie etwaige Zusammenhänge zwischen CRP-Parametern und diagnostisch-therapeutischen Entscheidungen untersucht.

Dafür wurden 200 infektiologische Konsile, welche zwischen 2021 und 2024 am Universitätsklinikum Graz durchgeführt wurden, analysiert. Im Rahmen der Studie wurden CRP-Höhe und -Kinetik, die empfohlenen diagnostischen Maßnahmen, Therapieanpassungen sowie die endgültige Ätiologie erhoben. Mittels deskriptiver Statistik und inferenzstatistischer Tests wurden die Daten beschrieben und Zusammenhänge geprüft.

Bei 69 % der PatientInnen wurden CRP-Werte über 100 mg/L erkannt, die überwiegende Kinetik war steigend. 18 % der Fälle konnten durch das infektiologische Konsil am selben Tag geklärt werden, meist handelte es sich dabei um Pneumonien, Bakteriämien (Blutkulturen wurden zwischen den Konsilanforderungen und Konsildurchführungen positiv) und Wund- oder Protheseninfektionen. Mikrobiologische Diagnostik wurde häufiger empfohlen als radiologische. Eine Anpassung der antiinfektiven Therapie erfolgte in 76 % der Fälle. Die endgültige Ätiologie konnte bei 71 % festgestellt werden, 66 % davon waren infektiös.

In der Zusammenhangsanalyse zeigten sich keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen CRP-Höhe oder -Kinetik und diagnostischen Empfehlungen, Therapieentscheidungen oder finaler Ätiologie. Der CRP-Verlauf scheint für die Anforderung infektiologischer Konsile relevanter zu sein als die absolute Höhe, da auch bei Werten < 100 mg/L insbesondere bei steigender Kinetik Mitbetreuung angefordert wurde. Die Übereinstimmung zwischen bestätigten infektiösen Ursachen und Therapieänderungen spricht für eine adäquate infektiologische Einschätzung. Trotz umfassender Diagnostik blieb die Ätiologie in etwa einem Drittel der Fälle unklar, was den Bedarf an verbesserten (diagnostischen) Strategien und prospektiven Studien zur Entwicklung standardisierter Herangehensweisen bei steigendem CRP unterstreicht.

Abstract in English (maximal 5000 Zeichen)

Although CRP has limited diagnostic specificity, high CRP levels commonly prompt infectious disease consultations in everyday clinical practice. The current retrospective data analysis investigates causes and consequences of CRP-triggered consultations as well as possible associations of CRP parameters with diagnostic or therapeutic decision-making.

In total, 200 infectious disease consultations from 2021 to 2024, conducted at the University Hospital Graz, were evaluated. Recorded information included CRP levels and kinetics, recommended diagnostic measures, therapeutic adjustments, and final etiologies. Descriptive statistics and appropriate inferential statistical tests were conducted to characterize the data and assess associations.

In 69% of the patients, CRP levels were above 100 mg/L, and the kinetic pattern was predominantly rising. In 18% of the cases, the etiology could be determined on the day of the consultation; the most frequent causes included pneumonia, bacteremia, and wound or prosthesis infection. Microbiological diagnostics were recommended more frequently than radiological imaging. Anti-infective therapy was modified in 76% of the consultations. In 71% of the cases, a definitive etiology was established, with 66% being infectious.

In the association analysis, no statistically significant associations were observed between CRP level or kinetics and diagnostic recommendations, therapeutic decisions, or final etiology. The CRP trajectory appears to be more relevant for requesting infectious disease consultations than the absolute CRP level, as co-management was requested even at values <100 mg/L, particularly in the presence of rising kinetics. The concordance between confirmed infectious causes and subsequent therapy modifications supports the adequacy of the infectious disease assessment. Despite extensive diagnostic workup, the etiology remained unclear in approximately one third of cases, underscoring the need for improved diagnostic strategies and prospective studies to develop standardized approaches for patients with rising CRP levels.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen (bei Bedarf)

- **Bei Veröffentlichungen:**
Angabe der Veröffentlichungen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	1
Glossar (bei Bedarf)	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis (bei Bedarf)	4
Einleitung.....	5
Hinführung zum Thema	5
Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke.....	5
Begründung der Fragestellung	5
Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen.....	5
Theoretischer Hintergrund:.....	6
1. Grundlagen des C-reaktiven Proteins (CRP).....	6
1.1. Biochemische Eigenschaften	6
1.2. CRP-Synthese.....	9
1.3. Physiologische Funktionen.....	12
1.4. Wissenslücken.....	18
1.5. Dynamik und klinische Verwendung.....	18
2. Diagnostische Bedeutung in der klinischen Praxis	20
2.1. Referenzwerte und Interpretation	20
2.2. Methoden zur CRP-Messung und Störfaktoren.....	21
3. CRP und Erkrankungen.....	22
3.1. CRP bei Infektionen.....	23
3.2. CRP bei rheumatologischen Erkrankungen.....	23
3.3. CRP bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen	24
3.4. CRP bei Malignomen.....	24
3.5. Sensitivität und Spezifität bei Infektionen	25
3.6. CRP zur Identifikation von Infektionen in der Notaufnahme	28
3.7. Unterscheidung von bakteriellen vs. nicht-bakteriellen Ursachen von febrilen Erkrankungen anhand von Biomarkern	29
Material und Methoden.....	30
Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen	33
1. Überblick über die Gesamtstichprobe.....	33
2. In welcher Gruppe befindet sich der CRP-Wert (< 100 , ≥ 100) und wie ist dessen Kinetik (hoch, steigend, nicht fallend)?.....	33
3. Bei welchem Anteil konnte durch ein infektiologisches Konsil noch am selben Tag die Ätiologie geklärt werden?	35
4. Wie viele diagnostische Maßnahmen wurden vonseiten der Infektiologie empfohlen (Bildgebung / Mikrobiologie)?.....	36
5. Wie viele der Konsil-Anforderungen hatten eine unmittelbare Umstellung der antiinfektiven Therapie zur Folge?.....	37
6. Bei wie vielen der Konsil-Anforderungen konnte eine definitive Ätiologie festgemacht werden und falls ja, war diese eine Infektionskrankheit oder nicht? 37	
7. Zusammenhangsanalysen:.....	38
Diskussion	49
Antworten auf die Forschungsfragen	49
Vergleichende Erläuterungen	51
Schlussfolgerungen	52

Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode	52
Implikationen für Theorie und Praxis	52
Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	53
Literaturverzeichnis.....	54
Anhang.....	56

Abkürzungen und deren Erklärung

BSI – Bloodstream infection (Blutstrominfektion)

CAP – Community-Acquired Pneumonia (Ambulant erworbene Pneumonie)

CI – Confidence Interval (Konfidenzintervall)

CRF – Case Report Form

CRP – C-reaktives Protein

DSGVO – Datenschutz-Grundverordnung

EK-Nummer – Ethikkommissionsnummer

ICU – Intensive Care Unit

IL-6 – Interleukin-6

IQR – Interquartile Range (Interquartilsbereich)

LKH – Landeskrankenhaus

mg/L – Milligramm pro Liter

SD – Standard Deviation (Standardabweichung)

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

UKIM – Universitätsklinik für Innere Medizin

VAP – Ventilator-Associated Pneumonia (Ventilator-assoziierte Pneumonie)

Glossar (bei Bedarf)

Abbildungsverzeichnis

1. Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res.* 2019;68(10):815-23.
2. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front Immunol.* 2018;9:1351.
3. Niehues T. C-reaktives Protein und andere immunologische Biomarker. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2017;165(7):560-71.

Tabellenverzeichnis (bei Bedarf)

Einleitung

Hinführung zum Thema

Infektionskrankheiten stellen weltweit eine große Herausforderung für Gesundheitssysteme dar und erfordern eine rasche, präzise Diagnostik. Ein zentrales Instrument in diesem Zusammenhang ist das C-reaktive Protein (CRP), ein Akute-Phase-Protein, das als Entzündungsmarker im klinischen Alltag breite Anwendung findet. Erhöhte CRP-Werte werden häufig als Hinweis auf bakterielle oder virale Infektionen interpretiert, können jedoch ebenso bei nicht-infektiösen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen oder malignen Prozessen auftreten. Diese unspezifische Natur des CRP macht seine Bewertung komplex und kontextabhängig.

Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke

Obwohl CRP ein etablierter Entzündungsmarker ist, besteht bislang ein deutlicher Mangel an systematischen Daten darüber, wie häufig infektiologische Konsile tatsächlich durch erhöhte CRP-Werte ausgelöst werden und welche diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen daraus resultieren. Es ist unklar welche Ätiologien – infektiös oder nicht-infektiös – diesen Anfragen zugrunde liegen und in welchem Ausmaß solche Konsile zu einer Änderung der antibiotischen Therapie führen. Diese Forschungslücke betrifft sowohl die klinische Entscheidungsfindung als auch die Ressourcenverteilung im Krankenhausalltag. Ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen CRP-Werten und Konsilanforderungen könnte dazu beitragen, Fehleinschätzungen zu vermeiden und die diagnostische Effizienz zu verbessern.

Begründung der Fragestellung

Die Fragestellung ergibt sich aus einer wiederkehrenden Beobachtung im klinischen Alltag: Erhöhte CRP-Werte führen bei behandelnden ÄrztInnen häufig zu diagnostischer Unsicherheit, insbesondere dann, wenn die klinische Situation der PatientInnen stabil oder unauffällig ist. In diesen Fällen werden häufig infektiologische Konsile angefordert – oftmals ohne, dass sich eine infektiöse Ursache bestätigt. Die Studie soll daher klären, wann ein CRP-Anstieg tatsächlich eine infektiologische Abklärung rechtfertigt, in welchen Fällen die Konsilanfrage therapeutische Konsequenzen nach sich zieht und welche Faktoren die Konsilentscheidung beeinflussen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, die Interpretation des CRP-Werts im klinischen Alltag zu verbessern, Entscheidungsprozesse zu rationalisieren.

Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen

Ziel der Studie ist es, retrospektiv die Ursachen und Konsequenzen von CRP-getriggerten infektiologischen Konsilanfragen im stationären Bereich zu untersuchen. Konkret soll ermittelt werden, in welcher Höhe und Dynamik die CRP-Werte (z. B. < 100 mg/L oder ≥ 100 mg/L) vorlagen, bei welchem Anteil der Fälle durch das Konsil eine Ätiologie geklärt oder eine Änderung der Therapie empfohlen wurde und ob ein Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und den diagnostischen bzw. therapeutischen Entscheidungen besteht.

Die Studie soll einen Beitrag dazu leisten, den Umgang mit CRP-getriggerten Konsilen evidenzbasiert zu beurteilen, die klinische Entscheidungsfindung zu optimieren und mögliche Ansatzpunkte für Schulungs- und Verbesserungsmaßnahmen in der Praxis aufzuzeigen.

Theoretischer Hintergrund:

1. Grundlagen des C-reaktiven Proteins (CRP)

1.1. Biochemische Eigenschaften

1.1.1. Grundlagen zu CRP

Beim C-reaktiven Protein handelt es sich um ein Akute-Phase-Protein, welches von der Leber produziert wird. Die Synthese nimmt infolge proinflammatorischer Zytokine während akuter Entzündungen deutlich zu. (1)

Durch seinen deutlichen Anstieg nach IL-6 (Interleukin-6) Induktion gilt CRP als exzellenter Biomarker für Entzündung und Gewebsschaden. (2)

Das CRP wurde 1930 von Tillet und Francis entdeckt. Sie beschrieben eine somatisch, nichtprotein-Fraktion namens „Fraktion C“, welche in hohen Titern nach der Isolierung aus dem Serum von PatientInnen, die mit Pneumokokken infiziert waren, ausfiel. Die Substanz zeigte biochemische Unterschiede zu den bisher bekannten Kapselpolysaccharid- und Nukleoprotein-Fraktionen, welche man bereits mit einem spezifischen Antikörper messen konnte. (3)

Etwa eine Dekade später berichteten Avery und McCarty über einen Stoff, dessen Konzentration bei einer Vielzahl an pathogenen entzündlichen Reizen erhöht war. Seinen Namen verdankt CRP einer weiteren Arbeit von Volanakis und Kaplan, die den genauen Liganden des CRP entdeckten. Bei dem bis dahin als C-Polysaccharid bezeichneten Bindungsstoff handelt es sich um Phosphocholin, das aus der Teichonsäure der Pneumokokken-Zellwand stammt. (3)

CRP zählt zur Familie der Pentraxine, einer Gruppe von kalziumabhängigen und ligandbindenden Plasmaproteinen. (4) Aus phylogenetischer Sicht betrachtet, zählt es zu den hochkonservierten Molekülen und weist sowohl bei den Wirbeltieren als auch bei den Wirbellosen Vertreter auf. (3)

Die Bestimmung des Biomarkers wird zur Diagnose und dem Monitoring von entzündlichen Erkrankungen genutzt. Aufgrund seiner raschen Kinetik zählt CRP zu den bevorzugten serologischen Markern von entzündlichen Erkrankungen und ist mit Infektionen, Malignomen, Ischämie, Nekrosen und Traumen assoziiert. (4)

1.1.2. Struktur des C-reaktiven Proteins

1.1.2.1. Grundlegendes zur Struktur

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mikroumgebung die Architektur von CRP verändern kann. Dabei wurde klar, dass CRP zumindest in drei verschiedenen Formen vorkommt. Einer monomeren Form, oft modifiziertes CRP genannt, welche aus einer einzelnen Untereinheit besteht. Einer „nativen“ pentameren Form (nCRP/pCRP), welche meist in kalziumabhängiger Weise auf Ligand-haltigen Membranen entdeckt wurde und einer multimeren Form, welche aus zehn oder mehr Untereinheiten besteht. Daneben wurden weitere dissoziierte Formen beschrieben, wie Dimere, Trimere, Tetramere und weitere nicht-native

pentamere Formen, welche erneut durch Änderungen der Mikroumgebung entstehen können. Neben der pentameren ringförmigen Konfiguration konnten Untersuchungen der Struktur auch eine kleine globulinartige Form, sowie eine fibrillenartige Struktur erkennen. Es wird angenommen, dass CRP unter bestimmten Umständen zwischen diesen Zuständen hin- und herwechseln kann, was als strukturelle Grundlage für die vielfältigen Funktionen von CRP dient. (3)

1.1.2.2. Pentameres CRP

Das menschliche, pentamere CRP, auch Pentraxin 1 oder natives CRP genannt, zählt zur Familie der kurzen Pentraxine. Der Begriff Pentraxin stammt vom griechischen Wort fünf (penta) und Beere (ragos) ab und bezieht sich auf die radiale (von einem Mittelpunkt ausgehende) Symmetrie. Der Begriff wird auch verwendet, um eine verwandte Gruppe an Proteinen mit dieser spezifischen Struktur zu beschreiben. Pentraxine sind evolutionär betrachtet hochkonservierte Proteine und sollen sich als Teil des angeborenen Immunsystems vor dem adaptiven Immunsystem entwickelt haben. Die pentamere-native Form setzt sich aus fünf nicht-kovalent verbundenen Monomeren zusammen, die sich symmetrisch-zyklischen um eine zentrale Pore anordnen und dabei eine scheibenförmige und flache Konfiguration bilden. (3)

Im Bereich von lokalisierter Entzündung bindet nCRP an Membranen von aktivierten Zellen und deren Mikropartikel. Durch die Bindung an Phosphatköpfe von Phospholipiden, i.e.L. von Phosphocholin, kommt es zu einer irreversiblen Dissoziation in die nicht wasserlösliche monomere (mCRP) Form, welche gebunden an Membranen und Mikropartikeln bleibt. Durch die Dissoziation eignet sich mCRP einzigartige proinflammatorische Eigenschaften an. (5)

1.1.2.3. Monomeres CRP

Mithilfe der Kristallstrukturanalyse (X-ray crystallography) konnte gezeigt werden, dass das CRP-Monomer aus einer nicht-glykosylierten globulären (kugelförmig) Untereinheit mit 206 Aminosäureresten besteht und ein Molekulargewicht von etwa 23 kDa hat. Das Monomer ist in zwei antiparallele β -Faltblätter mit einer abgeflachten Jelly-Roll-Topologie gefaltet und besitzt eine Phosphocholin-Bindungsstelle, die aus zwei Kalzium-Ionen besteht, die neben einer hydrophoben Tasche liegen. (3)

Die Kalzium-Ionen werden von Seitenketten der Aminosäuren gebunden, die sich an der konkaven Seite des Faltblatts sammeln (Seite B), dies ist außerdem der Bereich, in dem der Ligand andockt. Die andere Seite wird als Seite A bezeichnet und enthält eine einzelne α -Helix. Somit zeigt das Pentamer, auf der einen Seite 5 Helices und auf der anderen Seite zehn Kalzium-Ionen. (3)

Reflexionsdaten, welche von Kristallen gesammelt wurden, die sich in Anwesenheit von Phosphocholin bilden, zeigten jeweils ein Phosphocholin-Molekül in allen fünf CRP-Monomeren. Die Hauptinteraktion des CRP-Moleküls findet dabei zwischen der Phosphatgruppe des Phosphocholins und den gebundenen Kalzium-Ionen statt. Der übrige Teil des Phosphocholin-Moleküls verläuft entlang der CRP-Oberfläche, die an Phenylalanin 66 (Phe-66) gepackt ist und sich in Richtung der Seitenketten des Glutaminsäure-Rest 81(Glu-81) erstreckt. Während der Glu-81-Rest mit dem Stickstoff des Cholins wechselwirkt, interagiert der Phe-66-Rest mit drei Methylgruppen von Phosphocholin. Die Wichtigkeit der beiden Aminosäurereste bei der Bindung wurde im Rahmen von

Mutagenese-Studien untersucht und bestätigt. Somit spielen Phe-66 und Glu-81 eine entscheidende Rolle bei der Bindung von Phosphocholin an CRP. Ein weiterer Aminosäure-Rest, der an der Bindung von Phosphocholin beteiligt ist, ist Threonin 76 (Thr-76). Die kleine Seitenkette von Thr-76 bildet eine angemessen große Tasche zur Aufnahme des Liganden, in Form eines hydrophoben Hohlraums, welcher mit Atomen der Aminosäuren Glu-81, Gly-79, Asn-61 und Thr76 ausgekleidet ist und die Bildung von verzweigten Phosphocholin-Analoga fördert, welche mit einer höheren Affinität an CRP binden als gewöhnliches Phosphocholin. (3)

Strukturelle Analysen haben gezeigt, dass sich alle Phosphocholin-Bindungsstellen für CRP an derselben Seite der pentameren Scheibe befinden. Auf der gegenüber liegenden Seite gibt es weitere Bindungsstellen für andere Liganden, wie z.B. den Komplementfaktoren C1q. CRP bindet also an geschädigte oder aktivierte Zellmembranen und aktiviert auch die Komplement-Kaskade über den Faktor C1q. (5)

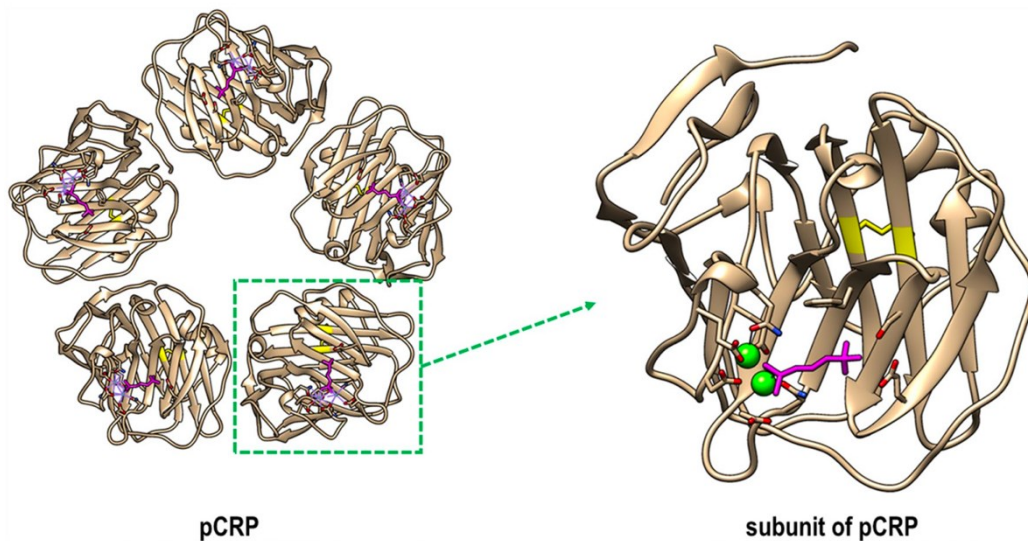


Abbildung 1: Struktur der CRP-Isoformen. Nachgedruckt aus Yao Z, Zhang Y, Wu H. *Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. Inflamm Res.* 2019 Oct;68(10):815-823. [1]

Nach der Bindung des pentameren CRP an einen Phosphocholin-haltigen Liganden kommt es zur Aktivierung des klassischen Komplementwegs bis zur Stufe der C3-Konvertase. Die Aminosäuren Asp112 und Tyr175 erfüllen dabei eine wichtige Funktion bei der Bildung der C1q-Bindungsstelle. Es wird angenommen, dass an der C1q-Bindungsstelle, auch Effektor-Fläche genannt, auch Fcy-Rezeptoren binden können. Ein dreidimensionales Modell der CRP-C1q-Interaktion suggeriert, dass die positiv geladene C1q-Kopfdomäne mit der negativ geladenen zentralen Pore des CRP-Pentamers interagiert. Der globuläre Kopf überspannt dabei die Pore und interagiert mit zwei der fünf Protomeren. Die spezifischen stereochemischen Anforderungen für die Interaktion legen nahe, dass die ideale Bindung mit konformationellen Änderungen des CRPs einhergehen und auch abhängig vom gebundenen Liganden ist. (3)

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Aminosäuren-Reste von Threonin 173 (Thr-173) und Asparagin 186 (Asn-186) wichtig für die Bindung von CRP an FcyRIIa und FcyRI sind. (3)

Unter bestimmten Bedingungen, wie z.B. in vitro in saurem Milieu, kommt es zu einer Konfigurationsänderung des Pentamers und dadurch zur Freilegung einer verborgenen Ligand-Bindungsstelle. Diese erlaubt es CRP auch nicht-Phosphocholin-haltige Liganden wie immobilisierte, denaturierte und aggregierte Proteine zu binden, unabhängig vom ursprünglichen Biomolekül. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Mutagenese, ausgelöst durch Wasserstoffperoxid, von Glutaminsäure 42 (Glu-42) zu Glutamin 42 (Gln-42) oder Prolin 115 (Pro-115) zu Alanin 115 (Ala-115), welche in der Kontaktregion zwischen den Untereinheiten des CRP-Pentamers liegen, zur Umwandlung von CRP in Biomoleküle führt, welche an die oben beschriebenen Proteine binden kann und somit eine anderen finale pentamere CRP-Form darstellt. (3)

Außerdem wird vermutet, dass die fibrillenartigen Strukturen durch das Stapeln von einigen bis hundert CRP-Pentameren entstehen. (3)

1.2. CRP-Synthese

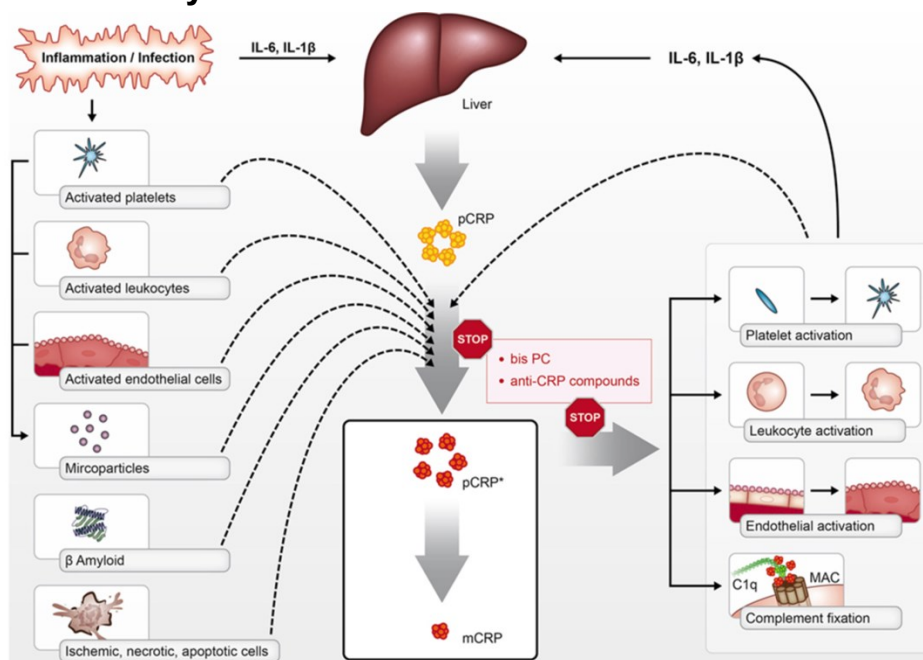


Abbildung 2: CRP-Synthese und Funktionen. Nachgedruckt aus McFadyen J.D, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa L.A, Eisenhardt S.U, Peter K. *Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes*. Front Immunol. 2018;9:1351. [2]

Das kodierende Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosom 1 in der 1q23.2 Region und besteht aus 2 Exons, zwischen denen 1 Intron liegt. Die CRP-Synthese findet vorrangig in der Leber statt, allerdings wurden bis zu 90 verschiedene Gewebearten identifiziert, welche CRP synthetisieren können. (3)

Die CRP-Synthese erfolgt in drei Schritten. Die Synthese wird auf transkriptioneller Ebene gesteuert. Die wichtigsten Induktoren sind IL-6 (Interleukin-6) und IL-1β (Interleukin-1β). (2) Diese steuern die Expression der Gene einiger Akute-Phase-Proteine, unter anderem CRP, über die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren wie STAT3, C/EBP-Moleküle und Rel-Proteine, welche zur Familie der NF-κB zählen. (3) Neben der durch Induktion ausgelösten, gibt es eine kontinuierliche geringgradige Basisproduktion durch den leberspezifischen Transkriptionsfaktor NF-

1. Trigger wie Trauma, Gewebsschädigung, Autoimmunerkrankungen, Infektionen führen zur Freisetzung von Signalmolekülen (damage-associated molecular patterns, pathogen-associated molecular patterns). Diese aktivieren Mustererkennungs-Rezeptoren (pattern recognition receptors, PRRs) auf Zellen des angeborenen Immunsystems und führen dadurch zur Bildung von Inflammasomen. Aktivierte Inflammasomen induzieren die Reifung und Freisetzung von Zytokinen, vor allem von Pro-IL-1 β und IL-18. (6)

Pro-IL-1 β wird hauptsächlich von Gewebsmakrophagen, dendritischen Zellen und Blutmonozyten produziert. Für die Umwandlung in seine aktive Form IL-1 β ist es auf die intrazelluläre Caspase-1 angewiesen, welche wiederum durch Inflammasomen aktiviert wird. Die Bindung an den IL-1 Rezeptor führt zum Start einer Signalkaskade mit konsekutiver Aktivierung von NF- κ B und Induktion von Zytokinen und folglich CRP. Auch IL-18 wirkt über den gleichen Pfad und führt zur Aktivierung von NF- κ B. (6)

IL-6 wird hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen produziert. Es bindet an den membranständigen IL-6 Rezeptor, der mit dem auch membranständigen Glykoprotein 130 interagiert, und führt so zur Aktivierung von NF- κ B sowie den Transkriptionsfaktoren STAT3 und C/EBP β , welche in der Lage sind die CRP-Expression zu steigern. Es kommt zur Bildung eines transkriptionellen Komplexes, welcher für die Zytokin-vermittelte CRP-Genexpression essenziell ist, aus c-Fos, STAT3 und hepatischem NF-1 α . Dieser bindet an den CRP-Promoter und führt zur Hochregulierung der CRP-Synthese. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von IL-1 β kommt es zu einer exponentiellen Steigerung der CRP-Produktion, die möglicherweise durch die Aktivierung einer autokrinen IL-6-Schleife erklärbar ist. Dies unterstreicht die zentrale Rolle von IL-1 β in der Aktivierung des humoralen Teils des angeborenen Immunsystems. (6) IL-6 weist eine kurze Halbwertszeit von ca. 100 Minuten auf. (7)

Allerdings spielen auch post-transkriptionelle Mechanismen eine Rolle. Unter physiologischen Bedingungen wird CRP in geringen Mengen synthetisiert. (8) Das Pentamer wird im endoplasmatischen Retikulum von Leberzellen, gebunden an zwei Carboxylesterasen (gp60a und gp50b), zurückgehalten und auch in der ruhenden nicht-entzündlichen Phase freigesetzt. Bei Erhöhung von einigen entzündlichen Zytokinen kommt es jedoch zur Abschwächung der Bindung und rapiden Freisetzung des Proteins. (3) Dadurch kommt es zur Abnahme der Halbwertszeit für den Austritt von pulsatilem CRP aus dem endoplasmatischen Retikulum von 18h auf 75min reduziert. Die Beschleunigung der Sekretion wird auf die verringerte Affinität von CRP für eine der Esterasen, durch eine Konformationsänderung, zurückgeführt. (8)

Daneben wurden auch Moleküle beschrieben, welche die CRP-Synthese negativ regulieren. IFN-alpha (Interferon-alpha) führt zu einer Inhibierung der CRP-Promoter Aktivität und CRP-Sekretion. (9) IFN-alpha ist das am besten untersuchte Typ 1 Interferon und besteht aus 12 unterschiedlichen Subtypen. Es spielt eine Rolle in der Abwehr von Viren und führt zur Induktion und Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen durch eine Vielzahl an Mechanismen, unter anderem durch die Produktion von Antikörpern. Rezeptoren der Typ 1 Interferone sind ubiquitär anzutreffen und medieren die Aktivierung unterschiedlicher STAT Hetero- und Homodimere (Transkriptionsfaktoren), die zur Aktivierung der Genexpression von antiviralen, entzündlichen und regulatorischen Proteinen führen. Bereits im Jahr 2008 wurden Typ 1 Interferone als potenzielle Inhibitoren der CRP-Produktion angesehen. Die Annahme beruhte auf der IFN-

ausgelösten Aktivierung von STAT1, welche den STAT3-Effekten entgegenwirkt und allein oder in Kombination mit der Aktivierung einer inhibitorischen Isoform des C/EBP-Transkriptionsfaktors dafür verantwortlich gemacht wurde. Tatsächlich konnte später ein hemmender Effekt auf die CRP-Transkription und Produktion durch alle Interferon-alpha Subtypen sowohl in hepatischen Zelllinien als auch primären Hepatozyten gezeigt werden. Weitere in vivo Untersuchungen der CRP- und Interferone-alpha-Konzentrationen bei PatientInnen mit SLE unterstützen die Annahme einer regulatorischen Funktion von Interferon-alpha auf die CRP-Produktion. Der exakte Mechanismus konnte allerdings noch nicht identifiziert werden. (2)

Polymorphismen des CRP-Gens wurden mit unterschiedlichen basalen CRP-Werten und Risiken für Erkrankungen wie Lungenkarzinom, KHK und anderen in Verbindung gebracht. (3)

Bei einer systematischen Resequenzierung des CRP-Gens erkannte man bis zu 40 Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) mit 29 unterschiedlichen Haplotypen und konnte damit zeigen, dass das CRP-Gen Polymorph ist. Personen mit bestimmten Allel-Kombinationen weisen 2-fach niedrigere CRP-Grundspiegel auf. Eine mögliche Erklärung dafür ist eine strukturelle Veränderung der DNA, mit Einfluss auf die Transkription. Zum Beispiel führen Einzelnukleotid-Polymorphismen im CRP-Gen zu deutlichen Variationen der CRP-Spiegel bei unterschiedlicher haplotypischer Ausprägung. Auch verschiedene Polymorphismen im Bereich der Transkriptionsfaktor-bindenden Anteile (E-box sites) von Promotoren führen zu unterschiedlichen CRP-Spiegeln. (3)

Einer dieser Polymorphismen (rs1205) wurde zusammen mit IL-6 und IFN-alpha hinsichtlich ihres Einflusses als potenzielle Regulatoren der CRP-Spiegel bei SLE untersucht. Dabei konnte bei PatientInnen mit IFN-alpha Aktivierung und/oder dem CRP-Polymorphismus niedrigere Werte erkannt werden als bei PatientInnen mit nur einem oder keinem dieser CRP-senkenden Ursachen. Somit kann der relative Mangel der CRP-Antwort bei viralen Infektionen oder Typ-1-IFN-gesteuerten Autoimmunerkrankungen der INF-alpha- sowie der CRP-Genpolymorphismen-abhängigen Niederregulation der CRP-Transkription zugeschrieben werden, welche bei PatientInnen mit SLE überrepräsentiert ist. (2) Dieser Zusammenhang wird auch durch die Erkenntnis gestützt, dass der Chromosomenabschnitt (1q23.2) auf dem das CRP-Gen liegt mit SLE assoziiert ist. (3)

Weitere Erkrankungen, die zu einer Aktivierung von Typ 1 Interferonen führen und durch niedrigere CRP-Konzentrationen aufweisen, sind inflammatorische Myopathien, das primäre Sjögren-Syndrom, sowie die Systemische Sklerose. Auch bei viralen Erkrankungen findet man selten einen substanzialen CRP-Anstieg. (2)

1.2.1. Einschränkungen der CRP-Antwort

Eine Einschränkung der Leberfunktion beeinflusst den CRP-Spiegel. Ross et. al. zeigten, dass PatientInnen mit einer immun-vermittelten entzündlichen Erkrankung und einer zusätzlichen Lebererkrankung niedrigere CRP-Werte aufweisen als PatientInnen, denen die Lebererkrankung fehlte. Dabei spielte das Stadium der Lebererkrankung keine signifikante Rolle auf das mediane CRP während des akuten Schubes. (10) Auch bei septischen PatientInnen mit Leberinsuffizienz und schweren Gerinnungsstörungen konnten trotz klinischer Verschlechterung nur deutlich reduzierte bis nicht-detektierbare CRP-Werte gemessen werden. (11) In

diesem Szenario gilt CRP mehr als Marker einer schweren Leberfunktionsstörung als einer Infektion. (12)

Glukokortikoide sind die wichtigsten physiologischen Inhibitoren von Entzündungsreaktionen. PatientInnen mit ARDS (acute respiratory distress syndrome) die mit Methylprednisolon behandelt wurden, zeigten signifikant niedrigere CRP-Spiegel als jene, die das Medikament nicht verabreicht bekamen. (12) Des Weiteren haben Medikamente wie z.B. IL-6 Inhibitoren einen Einfluss auf den CRP-Spiegel. (10) Auch Glukagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1), die zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus verwendet werden, wurden mit reduzierten CRP-Spiegeln assoziiert, was ihr anti-entzündlichen Eigenschaften hervorhebt. (13)

1.3. Physiologische Funktionen

1.3.1. Sinn und Ablauf einer Entzündungsreaktion

Die Entzündung ist eine multifunktionale Reaktion des Körpers mit dem Ziel der Abwehr von eingedrungenen Erregern, der Beseitigung von Noxen und der Induktion von Heilungsprozessen. Sie wird neben Infektionen durch Trauma, Neoplasien, Autoimmunerkrankungen und Ischämien ausgelöst. (7) Auch metabolische Störungen, wie Diabetes mellitus und Übergewicht, können sichtbare, aber auch subklinische Entzündungsreaktionen auslösen. (14)

Zu den systemischen Manifestationen der Entzündungsreaktion zählen Fieber, charakteristische Veränderungen des Leukozytenbildes (z. B. Leukozytose und Neutrophilie), kardiovaskuläre Anpassungsreaktionen, hormonelle Veränderungen sowie eine Neuausrichtung des Stoffwechsels mit gesteigerter Synthese verschiedener Akute-Phase-Proteine und anderer Mediatoren. Diese werden als Akute-Phase-Proteine bezeichnet, wobei das C-reaktive Protein den klassischen Vertreter der Gruppe darstellt. Das Auftreten von erhöhten Spiegeln von Akute-Phase-Proteinen in Blut und anderen Körperflüssigkeiten ist Teil einer komplexen Antwort auf lokale oder systemische Entzündung, welche als Akute-Phase-Reaktion bezeichnet wurde. Sie ist gekennzeichnet durch erhöhte Konzentrationen der oben genannten Moleküle, einer verringerten Albumin Produktion, Veränderungen im Eisenstoffwechsel sowie hormonellen Anpassungen. Diese Veränderungen treten sowohl bei akuten als auch chronischen, aber auch bei subklinischen Entzündungen auf. Eine grundlegende Funktion der Akuten-Phase-Reaktion liegt in der Unterstützung der antimikrobiellen Abwehr sowie der Förderung von Gewebereparaturprozessen. Einige der Akuten-Phase-Proteine spielen eine zentrale Rolle in der humoralen angeborenen Immunität. Daneben finden sie Anwendung als diagnostische Werkzeuge bei PatientInnen mit verschiedenen Erkrankungen, darunter Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bestimmten Malignomen, etc. (14)

Auf zellulärer Ebene werden molekulare Muster von Erregern (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) oder absterbenden Zellen (damage-associated molecular patterns – DAMP) von Entzündungszellen (Makrophagen, dendritischen Zellen) über Rezeptoren auf ihrer Oberfläche oder in ihrem Zytoplasma erkannt. Dies aktiviert sie und führt damit zur Steigerung der Freisetzung von Zytokinen und Hormokinen (Hormone mit zytokinähnlichem Verhalten, z.B. PCT) sowie zur erhöhten Expression von löslichen und membranständigen Mustererkennung-Rezeptoren (pattern recognition receptor – PRR). Zu den entzündungsfördernden Zytokinen zählen unter anderem IL-1 β , IL-

6, IL-8, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF). Sie weisen unterschiedliche Funktionen auf, z.B. führt TNF-alpha zu einer Vasodilatation und einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Zusammen mit IL-1 β und IL-6 führt es auch zu einer Umstellung der Solltemperatur im ZNS und zu einer Steigerung des Schmerzempfindens. Außerdem induzieren IL-1 β und IL-6 die Synthese der Akute-Phase-Proteine in der Leber. (7)

1.3.2. Transformation des CRP-Moleküls

CRP zählt zu den Proteinen des angeborenen Immunsystems und bietet einen grundlegenden Schutz durch seine Funktionen als Mustererkennungs-Biomolekül und Modulator der Abwehrreaktion des Körpers. Seine Schutzmechanismen haben Einfluss auf Gewebearrrieren, das Aktivieren von Blutgefäßen, die Phagozytose von Pathogenen und Amplifikationsmechanismen. (3)

Jedes Monomer besitzt eine Kalzium-abhängige spezifische Bindungsstelle für Phosphocholin, welches einen Hauptbestandteil der Lipiddoppelschicht von Zellmembranen ausmacht. An dieser Bindungsstelle findet die Interaktion zwischen dem Kalzium des CRPs und der Phosphatgruppe des Phosphocholins statt. Phosphocholin präsentiert seine Phosphatgruppe auf der Oberfläche von geschädigten und apoptotischen Zellen oder an aktivierten Zellen (Blutplättchen, Endothelzellen, Monozyten) mittels einer sogenannten Flip-Flop Lipidbewegung (Lipidbewegung zwischen der inneren und äußeren Schicht). Die Synthese von Phosphocholin wird über die Phospholipase A2 reguliert, welche in geschädigten und aktivierten Zellen hochreguliert ist. Bei der Zugabe von exogener Phospholipase A2, die die Bildung von Lysophospholipiden v.a. Phosphocholin katalysiert, wurde eine signifikante Zunahme an CRP-Bindungen beobachtet. Bei der Zugabe der Phospholipase D, welche die Phosphatgruppe der Phospholipide hydrolysiert und dadurch die Phosphocholin-Bindungsstelle für nCRP zerstört, kam es zu einer signifikanten Abnahme von nCRP-Bindungen. Auch die Zugabe des Phospholipase A2 Inhibitor ONO-RS-082 verhinderte die nCRP-Dissoziation an aktivierten Zellen. (5)

Des Weiteren gibt es Daten dazu, dass Cholesterin und die Phosphocholin-Gruppe von Sphingomyelin als nCRP-Ligand wirken kann. Das bedeutet, dass spezialisierte Membrandomänen mit einem hohen Cholesterin und Sphingomyelin-Gehalt auch als nCRP Bindungs- und Dissoziationsstelle agieren können. Sie werden auch als Lipid-Rafts bezeichnet. Die Lipid-Zusammensetzung in Lipid-Rafts ähnelt wahrscheinlich den Umständen an geschädigten Membranen, was die nCRP-Bindung ermöglicht. (5)

Das native, pentamere CRP dient als Grundlage für das weniger wasserlösliche monomere CRP. Nachdem das CRP-Pentamer an eine aktivierte Lipidmembran bindet, wofür es seine kalziumabhängige Bindungsspezifität für Liganden mit Phosphocholin nutzt, führen biochemische Kräfte zur Dissoziation. Membranständige Phosphocholin-Gruppen sind besonders zugänglich für die Bindung von nativem CRP, nachdem die Phospholipase A2, wie oben beschrieben, einen Acylrest von einem Phospholipid abgespalten hat, wodurch ein Detergenzien-ähnliches Molekül namens Lyso-Phosphocholin entsteht. (3) Vermutlich läuft der Prozess der Dissoziation nicht nur an Phosphocholin alleine ab, sondern bedarf einer komplexen Interaktion mit anderen Membranbestandteilen. Diese Annahme wird durch die Erkenntnis gestützt, dass die Dissoziation von CRP an Phosphocholin-reichen Membranen von

apoptotischen Zellen und Liposomen stattfindet, allerdings nicht an Phosphocholin in bovinem Serumalbumin. (5)

Die oben beschriebene Transformation findet über einen Zwischenschritt statt, der eine intermediäre CRP-Form beinhaltet, welche als „monomeres CRPm“ oder „pentameres CRP*“ bezeichnet wird. Nach der Interaktion des Pentamer mit der aktivierten Zellmembran kommt es zur Umwandlung in diese intermediäre Form. Trotz klassisch pentamerer Struktur, weist sie bereits antigenetische und funktionelle Eigenschaften auf, welche charakteristisch für das mCRP sind. Das Molekül löst sich rasch von der Zellmembran und dissoziiert anschließend in Lösung in die mCRPs-Form (monomeres CRP gelöst/in solution), welche die entscheidende und biologisch-wirksamste Form des mCRP darstellt. Dadurch kommt es zur Freilegung einer kryptischen Bindungsstelle. Bei diesem Neoepitop handelt es sich um ein Oktapeptid aus den Aminosäuren Phe-Thr-Lys-Pro-Gly-Leu-Trp-Pro, welches sich am C-terminalen Ende jeder Untereinheit befindet. Dabei bleibt das Monomer zum Großteil in Lipid-Rafts der Zellmembran verankert, unter bestimmten Bedingungen kann es aber auch in extrazellulären Mikrovesikeln vorkommen. (3)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass weniger als eine Stunde nach der Bindung an Zellmembranen, CRP partielle strukturelle Änderungen durchlaufen hat und bereits Neoepitop-Antigenität aufweist, gleichzeitig aber noch in pentamerer Form vorliegt. In den darauffolgenden 12-24 Stunden verliert es seine pentamere Struktur und liegt daraufhin in der monomeren CRP-Form vor. (5)

Nach der Dissoziation des CRP-Pentamers in seine Untereinheiten kommt es also zu einer nicht-proteolytischen Konformationsänderung in ein strukturell neues Biomolekül mit alternativen biochemischen, physiologischen, antigenetischen und immunologischen Eigenschaften. (3) Dabei wird die Offenlegung des Neoepitops als Voraussetzung für die proinflammatorische Aktivität des CRPs angenommen. (5)

In vitro kann die Dissoziation des Pentamers nur durch extreme Bedingungen wie denaturierende Substanzen (Guanidinhydrochlorid) oder sehr saure pH-Werte, unabhängig von der Anwesenheit von Kalzium, ausgelöst werden. Möglicherweise geschieht dies durch die Störung von elektrostatischen Wechselwirkungen, welche für die Kalziumbindung an CRP notwendig sind. Da Körperflüssigkeiten in der Regel kalziumreich sind, wurde initial an der Dissoziation im Körper gezweifelt, allerdings konnte, wie oben beschrieben, mittels Elektronenmikroskopie CRP an Lipidmonoschichten gebunden nachgewiesen werden. Schlussendlich unterstützen der Nachweis von Antikörpern gegen einzigartige Epitope (Abschnitt auf einem Protein, der vom Immunsystem erkannt wird) des monomeren CRP, sowie autoimmune Epitope bei Lupus Nephritis, welche nur bei mCRP freigelegt sind, die Annahme der Bildung von monomerem CRP im Körper. (3)

Da das pentamere CRP als Substrat für die Bildung des monomeren CRP dient, hängt der relative Wert im Blut teilweise von der Rate seiner Umwandlung in das monomere CRP ab. Dies wiederum wird maßgeblich durch Disulfidbrücken zwischen den Untereinheiten bestimmt, welche für die strukturelle Stabilität und die Umwandlung verantwortlich sind. Während das Pentamer resistent gegenüber der Proteolyse ist, kann das monomere CRP durch eine Reihe von Neutrophilen-abstammenden Peptidasen gespalten werden. Die dabei entstehenden Peptide können die Aktivierung von Blutplättchen und neutrophilen Granulozyten hemmen, was zu einer Herunterregulation der entzündungsfördernden Eigenschaften des

intakten Monomers führt. Dies gilt als direkter Feedbackmechanismus, der zu einer sofortigen Umkehrung der proinflammatorischen Bioaktivität des Monomers führt. (3)

In einer Studie von Agrawal et al. wurde postuliert, dass die Bindung des Komplementfaktors C1q an nCRP durch die Aminosäure Lysin 114 (Lys-114) behindert wird. Die Dissoziation in die Untereinheiten kann zur Beseitigung dieser führen, was für die Verstärkung der C1q-Interaktion mit den CRP-Untereinheiten notwendig ist. In vitro Studien zeigten, dass in Anwesenheit von Komplementfaktoren, mCRP-beschichtete apoptotische Zellen eine vermehrte Ablagerung von Komplementfaktoren aufwiesen. Gleichzeitig negiert ein Mangel an Komplementfaktoren die Effekte von CRP, was darauf hinweist, dass das Komplementsystem eine wichtige Rolle bei der Entfaltung der proinflammatorischen Effekte von CRP spielt. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Oberflächen-assoziiertes CRP an den Faktor H binden kann, wodurch der alternative Komplementweg aktiviert wird. (5)

Nach der Dissoziation bleibt mCRP vorwiegend an Membranen gebunden. Die eingeschränkte Wasserlöslichkeit wird durch eine Veränderung der Sekundärstruktur erklärt, wobei es zu einer Verlagerung des β -Faltblatts des nCRP in eine α -Helix des mCRP kommt. Diese bedingt, dass mCRP vorwiegend in entzündetem und geschädigtem Gewebe vorkommt, anders als nCRP, welches vorwiegend im Blutplasma gefunden wird. Daher kann mCRP als die Gewebsgebundene Form von CRP angesehen werden. Es wurde auch in vielerlei Gewebsarten gefunden, wie z.B. in atherosklerotischen Plaques, in amyloiden Plaques von PatientInnen mit Alzheimer-Demenz, in den Nieren von PatientInnen mit einer chronischen Niereninsuffizienz, etc. Vor Kurzem wurde ein Mechanismus für den Transport von Gewebsgebundenem mCRP entdeckt. Dabei wurden zelluläre Mikropartikel, welche mit mCRP beladen waren im Kreislauf von PatientInnen mit akutem Myokardinfarkt beobachtet. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die Mikropartikel von geschädigten und aktivierten Zellen, an denen es zur nCRP-Dissoziation kommt, im weiteren Verlauf als Transportmittel für die Verbreitung der proinflammatorischen mCRP-Effekte genutzt werden. (5)

Die Ansammlung an in-vivo und in-vitro Daten der Funktionen von mCRP legen nahe, dass das Molekül an mehr proinflammatorischen Interaktionen beteiligt ist, als nur der Komplement-Aktivierung. (5)

1.3.3. Funktionen des monomeren CRP

Die Kontext- und konformationsabhängigen Funktionen des C-reaktiven Proteins werfen die nach wie vor ungeklärte Frage auf wie CRP, als wichtiges Akute-Phase-Protein, als Feinmodulator von Entzündungen wirken kann. (3)

Gegenwärtig hat das monomere CRP weltweite wissenschaftliche Aufmerksamkeit erlangt, da es als Hauptakteur im Bereich von Entzündungs-Arealen, durch die Bindung an die Integrine $\alpha v \beta 3$ und $\alpha 4 \beta 1$ und den damit verbundenen proinflammatorischen Effekten, gilt. Das im Plasma unlösliche mCRP häuft sich im entzündeten Gewebe und verstärkt dort entzündliche Antworten durch einen positiven feedback-loop Mechanismus. Außerdem lässt es sich auch im Blutstrom in zellulären-exosomalen Mikropartikeln finden. (3)

1.3.3.1. Verstärkung der lokalen Entzündungsreaktion & Aktivierung des Komplementsystems

Die Verstärkung der lokalen Entzündungsreaktion und Aktivierung des Komplementsystems als Funktion des mCRPs wurde bereits im vorherigen Kapitel besprochen.

1.3.3.2. Endotheliale Dysfunktion

Ein möglicher Erklärungsansatz für die Aktivierung des Endothels durch mCRP liegt in dessen Interaktion mit den endothelialen Lipid-Raft Mikrodomänen, durch die es mit den inneren Membranproteinen, welche von außen nicht zugänglich sind, interagiert. Lipid-Rafts beinhalten einige Komponenten der intrazellulären Signalkaskade. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass mCRP die Transkription von monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), inter-cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin und IL-8 innerhalb von vier Stunden nach Inkubation mit menschlichen koronararteriellen Endothelzellen (human coronary artery endothelial cells – HCAEC) induziert. In derselben Studie konnte, bei der Inkubation mit nCRP, die Gen-Transkription nach sechs bis zwölf Stunden nachgewiesen werden. Das Maximum wurde nach 24 Stunden erreicht, was dem zeitlichen Verlauf der CRP-Dissoziation entspricht. (5)

mCRP- und nCRP-Konzentrationen von 1-5mg/ml, ein häufig beobachteter Wert bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen, induzierten unterschiedliche Genexpressions-Profile und Auswirkungen auf die Funktionalität von aus Nabelschnur-Blut gewonnenen endothelialen Vorläuferzellen (EPC – endothelial progenitor cells). Dabei konnte lediglich bei der Stimulation mittels mCRP von EPC eine resultierende Interferon- α Freisetzung beobachtet werden, die zu einer proinflammatorischen Aktivierung von Zellen führt. (5)

1.3.3.3. Modulation von Immunzellen

mCRP kann die Entzündungsreaktion, durch die Stimulation der Adhäsion und Transmigration von Leukozyten, verstärken. In einer Studie wurde vier Stunden nach der Inkubation von Blut mit neutrophilen Granulozyten und mCRP ein signifikanter Anstieg der IL-8 Synthese beobachtet. Bei der Inkubation mit nCRP konnte dieser erst nach 8 Stunden beobachtet werden. Das Maximum wurde nach 24 Stunden erreicht, was der zuvor beschriebenen Dissoziations-Kinetik von nCRP entspricht. Des Weiteren induziert mCRP die Expression von ICAM-1 und E-selectin, welche die Interaktion von neutrophilen Granulozyten mit dem Endothel fördern. In der Präsenz von mCRP haften neutrophile Granulozyten überwiegend an mCRP-aktivierte HCAEC, während dies in der Abwesenheit von mCRP nicht der Fall ist, was eine Beteiligung an der Stimulation von neutrophilen Granulozyten und der Interaktion mit dem Endothel aufzeigt. (5)

T-Zellen können Makrophagen, über Zytokin-vermittelte Signalwege, polarisieren. Unter der Stimulation von proinflammatorischen Zytokinen, welche von Th1-Zellen stammen, kommt es zur Ausbildung des proinflammatorischen M1-Phänotyps. Th2-Zellen führen zur Reifung des antiinflammatorischen M2-Phänotyps unter IL-13 Sekretion. Andersherum können auch Makrophagen, welche zu Beginn einer Immunantwort polarisiert werden, Einfluss auf die Polarisierung von T-Zellen haben, wodurch beide Zellarten in der Regel in ihrer immunologischen Aktivität gleich ausgerichtet sind. mCRP induziert die Polarisierung von T-Zellen in den Th1-Phänotyp und die Reifung von Monozyten zu Makrophagen des

proinflammatorischen M1-Phänotyps. Dies suggeriert den Einfluss von mCRP auf das angeborene sowie das erworbene Immunsystem. (5)

1.3.3.4. Aktivierung von Thrombozyten und Thrombus-Bildung

mCRP induziert die Expression von P-selectin, CD63 und die GPIIb/IIIa-Konformation in Thrombozyten in einer dosisabhängigen Art. Beide CRP-Formen (nCRP & mCRP) binden an ruhende und aktivierte Thrombozyten, aber nur aktivierte Thrombozyten führen zur Dissoziation von nCRP. Mithilfe der optischen Aggregometrie konnte gezeigt werden, dass in Plättchen-reichem Plasma (platelet-rich plasma – PRP) von gesunden ProbandInnen mCRP zu einer Plättchen-Aktivierung und Aggregation führt, während nCRP keinen Effekt zeigt. 15 Minuten nach der Inkubation mit PRP zeigte keine der beiden Formen einen Einfluss auf die Blutgerinnung. Allerdings wurde in einer weiteren Studie bei gesunden ProbandInnen, 4 Stunden nach einer CRP-Infusion, ein Anstieg der auf die Gerinnung wirkenden Substanzen (Prothrombin, D-Dimer, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1) erkannt. (5) Molins et al. erkannte eine signifikante Steigerung der Thrombus-Fläche in PRP von gesunden ProbandInnen, welches mit mCRP inkubiert wurde. In einer dreidimensionalen topographischen Bildgebung konnte gezeigt werden, dass mCRP die Thrombus-Bildung in einer dosisabhängigen Art beeinflusst. (5)

1.3.4. Funktionen des pentameren CRP (nCRP)

Das Pentamer besteht aus zwei gegenüberliegenden Flächen, die Bindungsfläche B und die Aktivierungsfläche A. (15)

Die B-Fläche jedes Monomers koordiniert zwei Kalzium-Ionen und ist somit für die Bindung an die Phosphocholin-Gruppe von Phosphatidylcholin zuständig. Phosphatidylcholin wird sowohl auf menschlichen Zellen als auch auf Pathogenen gefunden, was die Rollen von nCRP in der Klärung von apoptotischen Zellen und als Teil des angeborenen Immunsystems widerspiegelt. (15)

Die A-Fläche ist mit Effektor-Liganden wie den Fcy-Rezeptoren assoziiert, welche die Phagozytose vermitteln. Des Weiteren kann pentamerer CRP über die Stapelung an der A-Fläche zu Dekameren oligomerisieren, was möglicherweise zur Agglutination von Zellen und zellulären Trümmern führt. Auch der Initiator des klassischen Komplementwegs, der C1-Komplex, bindet vor seiner Aktivierung, an die A-Fläche. Der C-1 Komplex besteht unter anderem aus C1q, einem durch Disulfidbrücken verknüpftem Hexamer aus heterotrimeren Proteinen. Dieses bildet einen N-terminalen Stiel aus, welcher sich zu sechs kollagenartigen Armen auffächert, an denen sich die globulären C1q-Domänen (gC1q) befinden, welche Liganden wie Antikörper oder Pentraxine erkennen können. Nach der Bindung von gC1q an seinen Liganden kommt es zur Aktivierung der Proenzyme C1r und C1s. C1s spaltet daraufhin den Komplementfaktor C4 und bildet C4b, was zur Freilegung einer reaktiven Thioester-Bindung führt, welche eine kovalente Bindung mit angrenzenden Molekülen und Oberflächen bildet. Im Anschluss bindet C2 an C4b und wird erneut von C1s gespalten, wodurch die C3-Konvertase C4b2b entsteht, welche die Komplementkaskade weiter antreibt. (15)

Somit kann zusammengefasst werden, dass nCRP sowohl für die Bindung an Phosphocholin-Molekülgruppen als auch die Aktivierung des Komplementsystems verantwortlich ist. (15)

1.4. Wissenslücken

Viele Studien liefern widersprüchliche Ansichten hinsichtlich der pathophysiologischen Rolle von CRP. Diese Diskrepanz hat mehrere Ursachen. Erstens wurden viele Studien in vitro oder an Tiermodellen durchgeführt. Studien an Mausmodellen, welche die Funktionen von CRP untersuchen, sollten allerdings bedachtsam betrachtet werden, da sie zu verwirrenden Konzepten führen können. Dies ist darauf zurückzuführen, dass, anders als beim Menschen, CRP bei Mäusen nur als Spurenprotein vorkommt, während die Serum-Amyloid-P-Komponente ein Akute-Phase Protein ist. Des Weiteren interagiert humanes CRP nicht mit dem Komplementfaktor C1q von Mäusen. Zweitens wurden viele CRP-Funktions-Studien an transgenetischen Mäusen durchgeführt. Allerdings könnten diese Modelle für den Menschen nicht physiologisch relevant sein und daher sollten die Resultate nur vorsichtig auf den Menschen extrapoliert werden. Drittens wurde in früheren Studien nicht zwischen nativem/pentamerem und monomerem CRP unterschieden, was signifikant zur Diskrepanz der bestehenden Daten beiträgt. Viertens zeigen einige der verwendeten Antikörper eine Kreuz-Reaktivität zwischen den beiden CRP-Isoformen. Fünftens wurden einige in vitro Studien in der Abwesenheit von Kalzium durchgeführt, welches obligatorisch für zumindest einige der CRP-Funktionen ist. Die beschriebenen Faktoren führten zur Zuschreibung von sowohl pro- als auch antiinflammatorischen Eigenschaften von CRP. (5)

1.5. Dynamik und klinische Verwendung

Wichtige Eigenschaften des CRPs sind der schnelle Anstieg in der akuten Phase, bei der die Serumkonzentration innerhalb von 24-48h bis zu 1000-fach erhöht sein kann, und der ebenso schnelle Rückgang zur Ausgangslage. (16)

Die CRP-Synthese startet vier bis sechs Stunden nach einem inflammatorischen Reiz. Die Plasma-Konzentration verdoppelt sich alle acht Stunden und erreicht nach 36-50 Stunden ihren Spitzenwert, dieser hängt von der Intensität des inflammatorischen Stimulus und dem damit einhergehenden Einfluss auf die Syntheserate ab. Mit der Elimination oder Entfernung des primären inflammatorischen Stimulus kommt es zu einem raschen Abfall der CRP-Konzentration mit einer Halbwertszeit von 19 Stunden. (17)

Aufgrund seiner raschen Kinetik zählt CRP zu den bevorzugten serologischen Markern von entzündlichen Erkrankungen und ist mit Infektionen, Malignomen, Ischämie, Nekrosen und Traumen assoziiert. (4)

Vigushin et al. bewies, dass die einzige signifikante Determinante des CRP-Plasmaspiegels die Syntheserate ist und daher die klinische Verwendung von CRP-Messungen zur Überwachung der Krankheitsaktivität bei Erkrankungen, die durch eine starke Akute-Phase-Reaktion gekennzeichnet sind, durchaus Sinn macht. Die gemessenen Werte spiegeln das Vorhandensein, Ausmaß sowie die Aktivität der Krankheit wider. (18)

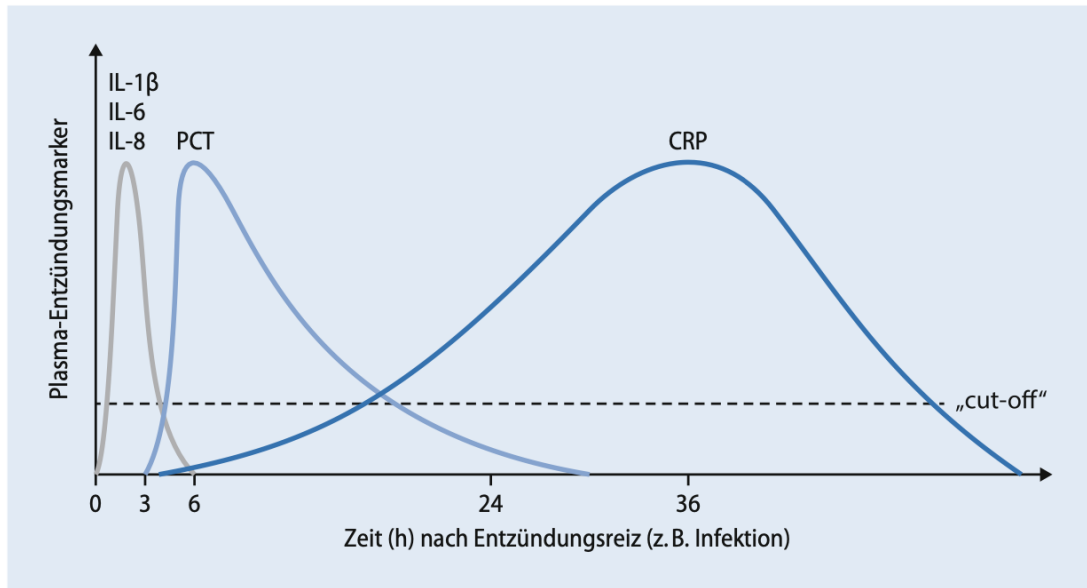


Abbildung 3: Schematisierte Darstellung der Kinetik verschiedener Biomarker. Nachgedruckt aus Niehues T. C-reaktives Protein und andere immunologische Biomarker. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2017;165(7):560-71. [3]

Die Konzentration von CRP im Plasma wird als prototypischer Biomarker für Entzündung betrachtet. Sie steigt um ein Vielfaches als Antwort auf proentzündliche Stimuli und ermöglicht dadurch die Detektion von entzündlichen Veränderungen mit hoher Sensitivität. Außerdem erfüllt sie die Anforderungen an einen Biomarker, wie es z.B. die Reproduzierbarkeit der individuellen Messungen, Unabhängigkeit von externen Faktoren, den niedrigen Testkosten und der Einfachheit des Tests, sowie die Verfügbarkeit des Reagenzes sind. Des Weiteren ist die CRP-Konzentration unabhängig von Schwankungen im Tagesverlauf, der Nahrungsaufnahme, etc. (5)

Aus den oben beschriebenen Gründen und da ähnliche Werte in frischen, gelagerten oder gefrorenen Proben gemessen werden, gilt CRP als robuster Biomarker, (4)

Generell spricht man von einem diagnostischen Biomarker, wenn dieser das Vorhandensein einer Erkrankung oder eines Zustandes, der von Interesse ist, identifiziert oder bestätigt. Ein „überwachender“ Biomarker hingegen kann mehrmals bestimmt werden, um den Verlauf zu beurteilen. (3)

Die aktuelle Literatur zeigt, dass CRP möglicherweise sowohl als diagnostischer als auch überwachender Parameter bei bestimmten Erkrankungen eingesetzt werden kann. (3) Daher unterstützt es sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei der Beurteilung des Therapieansprechens. In einem Cochrane-Review konnte gezeigt werden, dass die Nutzung von point-of-care CRP-Tests zu einer Reduktion der Verschreibung von Antibiotika führte, ohne dabei die Anzahl an erholten PatientInnen oder die Gesamtmortalität zu verändern. (4)

2. Diagnostische Bedeutung in der klinischen Praxis

2.1. Referenzwerte und Interpretation

Je nach Labor werden die Werte in mg/dL oder mg/L angegeben. (13) Dabei wird die pentamere Form gemessen, da es bisher noch keine Antikörper für die Messung des Monomers kommerziell zu erwerben gibt. (3)

Bei jungen, gesunden Erwachsenen beträgt die mediane CRP-Konzentration 0,8 mg/L, die 90. Perzentile 3,0 mg/L und die 99. Perzentile 10 mg/L. Zu einer physiologischen Erhöhung kann es im Alter oder während der Schwangerschaft kommen. (3)

Bei milden Entzündungen und viralen Infektionen kommt es zu CRP-Werten zwischen 10-40 mg/L. Moderate Entzündungen und pathogene Infektionen verursachen Werte zwischen 40-200 mg/L. Konzentrationen über 200 mg/L werden bei schweren bakteriellen Infektionen berichtet, noch höhere Konzentrationen bis über 1000 mg/L können bei schweren Gewebsschäden wie z.B. bei Verbrennungen auftreten. (3) Einige Studien haben jedoch gezeigt, dass einzelne CRP-Werte ohne Berücksichtigung der Kinetik des Entzündungsmarkers einen falschen Eindruck vermitteln können. (19) Siehe auch Ausführung unten.

CRP wird unter anderem zur Evaluierung des Schweregrades einer akuten febrilen Erkrankung bei PatientInnen, welche sich in der Notaufnahme vorstellen, genutzt. Dabei geht man bei PatientInnen mit höheren Werten häufiger von bakteriellen Infektionen aus, was zu einer raschen stationären Aufnahme und Einleitung einer antimikrobiellen Therapie führt. Andererseits werden PatientInnen mit niedrigeren CRP-Werten leichter entlassen oder erhalten ihre Therapie mit Verzögerung. Da es einen substanzialen Bereich gibt, in dem CRP-Werte sowohl durch virale als auch bakterielle Ursachen ausgelöst werden, kann der Parameter nicht zur Differenzierung der beiden Ätiologien genutzt werden. (19)

Aus diesem Grund wurden von Levinson et al. zwei Begriffe definiert, um die frühen Veränderungen der CRP-Werte im zeitlichen Verlauf bewerten zu können. (19)

Die geschätzte CRP-Geschwindigkeit (estimated CRP velocity, eCRPv) ist definiert als der erste gemessene CRP-Wert dividiert durch die Zeit seit dem Auftreten des ersten Symptoms, z.B. Fieber, und wird in mg/l/h angegeben. Die Idee dahinter ist, dass zwei PatientInnen mit gleichem CRP-Wert aber unterschiedlichen Krankheitsdauern (Stunden vs. Tage) unterschiedliche Entzündungsreaktionen aufweisen. Wenn sich also z.B. zwei PatientInnen mit jeweils 100 mg/L in der Notaufnahme vorstellen, der Erste seit 10h der Zweite seit 100h krank ist, dann ergibt sich ein eCRPv-Wert von 10mg/L/h beim ersten und 1mg/L/h beim zweiten Patienten. eCRPv bildet somit die Dynamik vom Einsetzen der Krankheit bis zur Aufnahme ab, hängt aber gleichzeitig von der Schätzung der Krankheitsdauer ab. Dabei gilt als wahrscheinlich, dass PatientInnen mit einem schnelleren CRP-Anstieg, ergo einem höheren eCRPv, ein höheres Risiko für einen Zytokinsturm haben. (19) Largman-Chalamish et al. konnten in einer Querschnittsstudie zeigen, dass der eCRPv-Wert bei PatientInnen mit einer bakteriellen Infektion im Schnitt 4-Mal höher als bei viraler Infektion war. Bei absoluten CRP-Werten zwischen 100-150, was sowohl bei bakteriellen als auch viralen Infektionen auftritt, ist ein hoher eCRPv-Wert hinweisend auf, ein eCRPv-Wert >4mg/L/h beweisend für eine bakterielle Infektion. (20)

Der zweite Begriff, die CRP-Geschwindigkeit (CRPv) ist definiert als die Veränderung zwischen den ersten beiden CRP-Werten, welche in der Regel bei der Erstvorstellung sowie am folgenden Tag erfolgen, geteilt durch die Zeit (in Stunden) zwischen den beiden Messungen. Die CRP-Geschwindigkeit lässt sich genauer berechnen und bildet den Verlauf der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme ab. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Nutzung der CRPv hilfreich ist, um bakterielle von viralen Infektionen zu unterscheiden und zwischen infektiöser und nichtinfektiöser Entzündung zu differenzieren. (19)

2.2. Methoden zur CRP-Messung und Störfaktoren

Das konventionelle CRP kann über qualitative, semi-quantitative und quantitative Tests nachgewiesen werden. Werte über 10 mg/L werden als potenziell klinisch signifikant interpretiert. Bei akuten Entzündungen können die CRP-Werte zwischen 20 und 500 mg/L liegen. (21)

Traditionelle Methoden zur CRP-Detektion beruhen auf der Präzipitation durch das C-Polysaccharid von Pneumokokken, dazu zählen die Röhrchen-Präzipitation, Komplementbindung, Latexagglutination, Radio-Immunoassay, radiale Immundiffusion und Fluoreszenz-polarisation. (22)

Bei der radialen Immundiffusion werden Agaroseplatten, die 1% anti-humanen CRP-Antikörper aus Kaninchen enthalten, verwendet. Serumproben werden in die Vertiefungen der Platte gegeben und der Durchmesser des radialen Rings nach 48 Stunden Inkubationszeit gemessen. Je größer der Durchmesser des Präzipitationsrings, desto höher die CRP-Konzentration. Limitationen des Tests sind die lange Zeit, welche für den Test benötigt wird, und seine semi-quantitative Natur. Zur Verbesserung der oben beschriebenen Methode wurde die Latexagglutination entwickelt. Dabei werden inerte Latexpartikel mit anti-humanen CRP-Antikörpern beschichtet. Ist CRP im Serum vorhanden kommt es zu einer Agglutinationsreaktion zwischen den Antikörpern und dem im Serum vorhandenen CRP. Im Gegensatz zur Präzipitationsreaktion benötigt sie weniger Zeit, die semiquantitative Natur der Methode bleibt jedoch eine Einschränkung. (22)

1990 entwickelte Kurosawa et al. den piezoelektrischen Latex-Immunoassay. Dabei wird ein piezoelektrischer Quarzkristall als Sensor verwendet, um Veränderungen der Viskosität oder Dichte der Lösung zu detektieren, die durch die Aggregation der Latex-Partikel entstehen. Das Verfahren löste Nachteile früherer Methoden zur CRP-Erkennung mittels Agglutination, durch die Verwendung von Antikörper-beladenem Latex ohne zusätzliche Applikation eines Films. Ältere Tests nutzen antikörperbeschichtete dünne Latexfilme, welche sich auf einem Kristall ablagern und dadurch zur Änderung der Schwingungsfrequenz des Kristalls führen. Der weiterentwickelte Ansatz führte zur Einsparung von Reporter-Molekülen und verbesserte die Sensitivität des Assays. (22)

Des Weiteren entwickelten Käpyaho et al. einen immunenzymometrischen Test zur CRP-Bestimmung, der zwei Antikörper verwendet. Dabei kommt es zu einer immunologischen Reaktion zwischen CRP und einem Peroxidase-markierten Antikörper, während ein weiterer an der Wand des Reagenzglases befestigt ist. Der gebildete Immunkomplex wird mithilfe eines Peroxidase-Substrats, kolorimetrisch, nachgewiesen. Die Sensitivität des Tests ist vergleichbar mit dem der turbidimetrischen Methode. Bedenken bezüglich der praktischen Anwendbarkeit bestehen aufgrund der Enzymstabilität sowie der Haltbarkeit und Dauer des Tests. (22)

Bei dem enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) zur CRP-Detektion, sind anti-CRP Antikörper auf einer Mikrotiterplatte fixiert und binden CRP. Ein enzymgebundener zweiter Antikörper führt beim Vorhandensein eines spezifischen Substrats zu einer kolorimetrischen Reaktion, deren optische Dichte gemessen werden kann, um die CRP-Konzentration zu quantifizieren. Die Nachweisgrenze des Tests liegt bei 0,1 ng/mL, allerdings werden viele falsch-positive Ergebnisse aufgrund von unspezifischen Bindungen erzielt, was die Einsatzmöglichkeit der Methode einschränkt. Weitere Nachteile sind die lange Nachweisdauer, geringe Sensitivität und Stabilität, sowie die Kreuzreaktion mit anderen Serumproteinen und der Mangel an Miniaturisierung. (22)

Daher wurden in den letzten Jahren auf Biosensoren basierende Systeme entwickelt, um die Detektion schnell, sensitiv und vor Ort durchzuführen. Ein Biosensor nutzt biologische Reaktionen zwischen einem Rezeptor und dem Zielmolekül und wandelt diese in lesbare und quantifizierbare Signale um. (22)

Lee et al. entwickelten einen Biosensor basierend auf der Oberflächenplasmonenresonanz-Spektroskopie. Sie beruht auf der Messung der molekularen Interaktionen an der Gold/Silber-Oberfläche des Sensors und damit der Messung der Lichtreflexion. Diese ändert sich in Abhängigkeit des Brechungsindex der Oberfläche des Sensorelements, welche durch die Bindung von CRP an die Oberfläche moduliert wird. Die Methode verwendet ein Polythiophen an welche die anti-CRP Antikörper kovalent binden. Auf der Goldoberfläche bildet sich eine selbstorganisierende Schicht des Polythiophens an welche die anti-CRP-Antikörper kovalent binden. Kommt es zur Bindung von CRP an die Antikörper führt das zur Änderung des Brechungsindex und folglich der Lichtreflexion, was mit der Oberflächenplasmonenresonanz hochsensitiv gemessen werden kann. (22)

Mit dem Fortschritt der Nanotechnologie wurden Nanobiosensoren immer populärer und zahlreiche hochsensitive miniaturisierte Methoden zur CRP-Detektion entwickelt. Dazu zählen unter anderem Silizium-Nanodraht-Sensoren, MOSFET/BJT-Hybridsysteme mit kapazitiver Messung, sowie elektrochemische und optische Verfahren auf Basis von Nanopartikeln, RNA-Aptameren oder mikrofluidischen Chips. Vorteile der neuen Methoden sind die hohe Sensitivität, geringe Größe, schnelle Reaktionszeit und die Möglichkeit der Vor-Ort-Diagnostik. Durch Austausch der Antikörper lassen sich auch andere Biomarker nachweisen. (22)

Unzuverlässige Ergebnisse können durch eine Reihe an Störfaktoren entstehen. Bei Bilirubin-Werten über 5 mg/dL werden ab einer CRP-Konzentration von 10 mg/dL falsch hohe Werte gemessen. Andersherum ist es bei hämolytischen Seren, diese täuschen falsch niedrige Werte vor. Des Weiteren werden die Messungen durch einen erhöhten Rheumafaktor oder Immunglobuline beeinflusst. (23)

3. CRP und Erkrankungen

CRP spielt, wie oben beschrieben, eine entscheidende Rolle bei der Entzündungsreaktion. Seine Konzentration steigt bei Invasion von Pathogenen wie Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten in den Körper, entzündlichen Reizen oder im Rahmen von Gewebsschädigung durch Trauma oder fortschreitende Krebserkrankungen. (8)

3.1. CRP bei Infektionen

Akute febrile Erkrankungen (AFE) stellen einen Großteil der Spitalsbelastung dar, sind weltweit eine häufige Ursache für Morbidität, Mortalität und einer der Hauptgründe für die ärztliche Vorstellung. Eine Reihe an infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen führen zu akuten febrilen Erkrankungen. Die Inzidenzen und Ätiologien von AFEs infektiöser Natur zeigen eine ausgeprägte Heterogenität, welche unter anderem vom Land, der Jahreszeit und unterschiedlichen Komorbiditäten, wie einer HIV-Infektion, abhängen. Die weitverbreitete Nutzung von Malaria-Schnelltests hat das Management von AFEs in tropischen Settings verändert. Allerdings hat es auch zu einer Zunahme der antiinfektiven Therapieverschreibungen geführt, da nach dem Ausschöpfen der diagnostischen Mittel PatientInnen mit fieberhaften Infekten in erster Linie wie bei einer bakteriellen Infektion behandelt werden. Ein nicht notwendiger Gebrauch von Antibiotika führt allerdings zu einer Zunahme der antimikrobiellen Resistenzen, welche eine ernsthafte Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen und außerdem mit schlechteren Outcomes der PatientInnen und erhöhten Gesundheitsausgaben verbunden sind. (24)

Die Differenzierung zwischen einer akuten bakteriellen oder viralen Infektion ist eine häufige Herausforderung für KlinikerInnen. Bakterielle Infektionen sind mit erhöhten CRP-Spiegeln assoziiert, trotzdem haben sie nur einen eingeschränkten Nutzen bei der Erkennung des Erregers. Eine Vielzahl an Studien haben versucht einen optimalen Grenzwert für eine wahrscheinliche bakterielle Infektion zu identifizieren. Ein CRP-Wert über diesem würde eine bakterielle Infektion bestätigen, eine niedrigere Konzentration eine unklare Diagnose darstellen. Vorgeschlagen Grenzwerte sind 10 mg/L, 20 mg/L, 60 mg/L, 75 mg/L und 100 mg/L. Tiefer angesetzte cut-off Werte zeigen hohe Sensitivitäten bei niedrigeren Spezifitäten, während es sich bei höheren cut-off Werte umgekehrt verhält. Ein exakter Grenzwert konnte nicht definiert werden, allerdings ist klar, dass niedrigere CRP-Werte sowohl auf eine bakterielle als auch eine virale Infektion hinweisen können. Als Unterstützung bei der Differenzierung der Ätiologie bei initial niedrigen CRP-Werten kann seine Kinetik, wie bereits oben beschrieben, genutzt werden. (25)

3.2. CRP bei rheumatologischen Erkrankungen

Viele rheumatologische Erkrankungen zeigen erhöhte CRP-Werte, bei einigen sind diese auch Teil der Klassifikationskriterien. (2)

CRP-Werte über 10 mg/L werden häufig bei unbehandelten PatientInnen mit rheumatoider Arthritis beobachtet. Auch andere Arthritis-Formen zeigen Tendenzen unterschiedliche CRP-Werte aufzuweisen. Bei einem akuten Gichtanfall kommt es zu hohen CRP-Werten, wodurch der Verdacht auf eine septische Arthritis aufkommen kann. Bei der Riesenzellerteritis können unerklärlich hohe CRP- und ESR-Werte, in Kombination mit unspezifischen Symptomen wie Gewichtsverlust und Kopfschmerzen, zur richtigen Diagnose führen. Die Riesenzellerteritis kann sich mit oder ohne Schmerzen der proximalen Muskeln, in dem Fall Polymyalgia rheumatica genannt, manifestieren. Neben den muskulären Beschwerden setzen sich die Diagnosekriterien aus dem Jahr 2012 noch aus dem Alter über 50 und abnormalen CRP und/oder ESR-Werten zusammen. Auch bei Anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern assoziierten Vaskulitiden werden häufig hohe CRP-Werte beobachtet und

scheinen auch mit einem erhöhten Risiko für eine renale Beteiligung verbunden zu sein. PatientInnen mit Spondyloarthritis, wie z.B. der Psoriasisarthritis, zeigen in der Regel keine erhöhten CRP-Werte, wobei beim Befall von großen Gelenken Ausnahmen auftreten können. Aus diesem Grund wurden abnormale Akute-Phase Proteinspiegel nicht in die Klassifikation-Kriterien der Psoriasis Arthritis aufgenommen. Auch bei PatientInnen mit aktiver systemischer Lupus Erythematoses Erkrankung werden in der Regel keine erheblichen CRP-Wert-Erhöhungen beobachtet, auch hier gibt es Ausnahmen z.B. bei Serositis oder Polyarthritis. (2)

Obwohl CRP einen wichtigen Biomarker im klinischen Management von einigen rheumatologischen Erkrankungen darstellt, muss der Laborparameter immer im Rahmen der Symptome der PatientInnen interpretiert werden. Einige der immunsuppressiven Medikamente, welche zur Therapie von rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt werden, führen zu einer erhöhten Infektneigung, dies gilt vor allem für hochdosierte Glukokortikoide. Andere immunsuppressive Medikamente beeinflussen direkt die Fähigkeit von Hepatozyten zur CRP-Synthese. Offensichtlich wird dieser Zusammenhang bei den IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab. Weitere CRP-Synthese beeinflussende Medikamente sind die Januskinase-Inhibitoren und hochdosierte Glukokortikoide. Außerdem ist das Risiko für einige Tumorerkrankungen bei PatientInnen mit rheumatologischen Erkrankungen erhöht. (2)

3.3. CRP bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen

Basierend auf den Resultaten einiger prospektiver epidemiologischer Studien konnte CRP als einer der wichtigsten Prädiktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Normalbevölkerung identifiziert werden. In der Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease Studie (FRISC), welche beinahe 1000 PatientInnen mit instabiler koronarer Herzkrankheit einschloss, konnte gezeigt werden, dass CRP-Werte eine starke Assoziation mit dem Langzeitrisiko für den Tod durch kardiale Ursachen aufweisen, unabhängig von anderen bereits bekannten Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Rauchen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass CRP in den verschiedenen Abschnitten der Atherogenese eine Rolle spielt, genauer bei der endothelialen Dysfunktion, der Bildung, Reifung, Destabilisierung und Ruptur der atherosklerotischen Plaques. (2)

3.4. CRP bei Malignomen

Krebserkrankungen sind gekennzeichnet durch ihr unkontrolliertes Zellwachstum. Dieses kann sich lokal vollziehen, was zur Bildung von Tumormassen und Änderung des Mikroenvironments führt, oder verstreut im Körper stattfinden und dabei mehrere Gewebe und Organe betreffen. Dies beeinflusst auch die Gewebs-Integrität und -Homöostase, was zur Aktivierung der Akuten-Phase-Reaktion führt. Zur Beurteilung der laufenden Entzündungsreaktionen, welche auch bei Krebserkrankungen auftreten, werden CRP-Spiegel genutzt. Dabei sind hohe CRP-Werte stark mit einem fortgeschrittenem Krankheitsverlauf bei zahlreichen Krebserkrankungen assoziiert. Werte >10 mg/L sind mit aktiven und fortgeschrittenen Krebserkrankungen verbunden. Außerdem können Werte in dieser Größenordnung einen diagnostischen Hinweis auf Komplikationen wie z.B. Infektionen liefern. Werte über 50-100 mg/L sind mit fortgeschrittenen

Krebserkrankungen, Metastasen und einer schlechten Prognose des Ansprechens assoziiert. Dabei sind die Plasmaspiegel nicht spezifisch für bestimmte Krebsarten. Bei der Interpretation von CRP-Werten im Rahmen von Krebserkrankungen gilt es außerdem den Abnahmezeitpunkt zu berücksichtigen, da die Plasmaspiegel von der Krankheitsphase (Ruhe- oder Wachstumsphase), der therapeutischen Behandlung sowie dem Ansprechen darauf abhängen. (26)

3.5. Sensitivität und Spezifität bei Infektionen

Landry et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Ursachen und Outcomes von PatientInnen mit CRP-Werten über 100 mg/L. Dafür wurden die Ergebnisse der CRP-Messungen eines kommunalen und regionalen Referenzkrankenhauses über 2 Jahre ausgewertet. Von den 40843 gemessenen Werten lagen 1260 (3,1%) über 100 mg/L, das mittlere Alter der PatientInnen lag bei 63 Jahren. Die häufigste Ursache einer CRP-Erhöhung über 100 mg/L waren mit 55,1% Infektionen. Außerdem nahm der Anteil an Fällen, die durch Infektionen verursacht wurden bei höheren CRP-Werten zu, sodass Werte über 350 mg/L in 88,9% Infekt-bedingt waren. Zu den häufigsten Lokalisationen dieser zählten mit absteigender Relevanz Lunge, Harnwege, Haut- und Weichteile, G.I. Trakt, Gelenke, Abszesse, andere und Infektionen des Blutstroms. (27)

Nicht-infektiöse Ursachen der Studie umfassten entzündliche und rheumatologische Erkrankungen, Tumoren, Arzneimittelreaktionen, unbekannt, multiple, sowie andere Ursachen. In der Kategorie der Tumoren waren es vor allem solide Neoplasien wie z.B. Tumoren der Lunge und des Kolons, die zu einem deutlichen CRP-Anstieg führten. Entzündliche Erkrankungen wie die Perikarditis, Pankreatitis oder entzündliche Darmerkrankungen waren für die deutlich erhöhten CRP-Werte der Gruppe verantwortlich. Bei den rheumatologischen Erkrankungen waren die kristallinduzierten Arthritiden größtenteils für CRP-Werte über 100 mg/L verantwortlich. Andere Erkrankungen der Gruppe, welche weniger häufig zu solchen Werten führten, waren Vaskulitiden, rheumatoide und andere entzündliche Arthritiden, die Polymyalgia rheumatica und der systemische Lupus erythematoses mit Perikarditis. (27)

Auch ungewöhnliche Auslöser für CRP-Werte über 100 mg/L wurden in der Studie beschrieben, wobei die Anzahl an Fällen sehr gering war (N=9). Dazu zählten die tiefe Venenthrombose, der Darmverschluss, die gastrointestinale Ischämie, der akute Extremitäten Verschluss, die Rhabdomyolyse und das Hämatom. (27)

Mit Ausnahme von unbekannt Ursachen (17,6%) war keiner der nicht-infektiösen Auslöser für mehr als 8% der CRP-Werte über 100 mg/L verantwortlich. Der Anteil an nicht-Infekt-bedingten Ursachen blieb relativ stabil bis zu CRP-Werten von 350 mg/L, danach waren nur zwei von 18 Fällen nicht Infekt-bedingt. Allerdings konnte kein Schwellenwert, zum Ausschluss von bestimmten Ursachen, definiert werden. (27)

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Vanderschueren et al. Dabei wurde retrospektiv nach der Ätiologie von PatientInnen mit CRP-Werten über 500 mg/L gesucht. Der Prozentsatz an CRP-Werten über 500 mg/L machte dabei 0,065% aus. (28)

Infektionen waren in 88% der Fälle für die massiven CRP-Werte verantwortlich. Die häufigsten Lokalisationen waren der untere Respirationstrakt mit Pneumonien und Lungenabszessen, das Abdomen mit Peritonitis, intraabdominellen Abszessen, Divertikulitis, Cholezystitis, infektiöse Kolitis und infektiöse Pankreatitis. Weniger häufige Lokalisationen waren Haut- und

Weichteilinfektionen, wie bei Wundinfektionen oder -abszessen, Cellulitis, Erysipel oder Myositis, und auch Blutstrominfektionen. Seltene Lokalisationen waren der Urogenitaltrakt, Knochen- und Gelenke. (28)

Zu den nicht-infektiösen Ursachen, welche insgesamt für 12% der massiven CRP-Erhöhung verantwortlich waren, zählten Malignome mit hoher Tumorlast, der kardiogene Schock mit Multiorganversagen, die Colitis ulcerosa, die schwere Pankreatitis, die Pulmonal-Embolie, die akute Ischämie beider unterer Extremitäten, die Mesenterial-Thrombosen, hepatische Hämatome und bei einem Fall blieb die Ätiologie unklar. (28)

3.5.1. Sepsis, BSI, VAP, CAP

3.5.1.1. Vorhersage der oben genannten Erkrankungen

Über die Kinetik des C-reaktiven Proteins kann die Entstehung einiger Erkrankungen abgeschätzt werden. Bei einem täglich maximalen CRP-Anstieg von >41 mg/L, vor allem wenn dieser mit einer absoluten Konzentration von >87 mg/L einhergeht, kann die Entstehung einer ICU-erworbenen Sepsis vorausgesagt werden. Ähnliche Ergebnisse wurden bei den ambulant erworbenen Infektionen des Blutstroms (BSI – blood stream infection) erkannt, wo es in den drei Tage vor der definitiven Diagnosestellung zu einem kontinuierlichen Anstieg der CRP-Konzentration kommt. Des Weiteren konnte in der BioVAP multicenter-Studie gezeigt werden, dass CRP und die CRP-Steigung im zeitlichen Verlauf gute Prädiktoren, für eine Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) bei PatientInnen, welche aus nicht infektiösen Gründen invasiv mechanisch ventiliert werden mussten, waren. Trotzdem wird die Verwendung von Biomarkern für die Diagnose einer VAP laut Leitlinien nicht-empfohlen. (29)

3.5.1.2. Diagnose der oben genannten Erkrankungen

Der Wert einer einzelnen CRP-Bestimmung, bei PatientInnen mit Verdacht auf Sepsis, konnte in zwei Meta-Analyse nicht bestätigt werden. Die angegebenen Sensitivitäts- und Spezifität Bereiche lagen dabei zwischen 78-80% bzw. 60-61%. In einer prospektiven Beobachtungsstudie (CAPTAIN-study), welche die Leistung von 53 Biomarkern in der Unterscheidung zwischen Sepsis und nicht-septischem systemischem inflammatorischem Response-Syndrom (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) untersuchte, konnte jedoch gezeigt werden, dass kein Biomarker allein oder in Kombination bessere Ergebnisse liefert als CRP allein. (29)

Die Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie (community acquired pneumonia – CAP) stellt häufig eine Herausforderung dar, da regelmäßig innerhalb der ersten 24-72h keine Infiltrate im Thorax-Röntgen erkennbar sind. In einer Studie erhielten PatientInnen, mit einer klinischen CAP-Diagnose, eine CT-Untersuchung zur Diagnosesicherung bzw. Ausschluss. Dabei konnte gezeigt werden, dass ein sehr hoher CRP-Wert ein guter Prädiktor für das Vorliegen einer CAP ist, auch bei falsch-negativen Thorax-Röntgen. Andersherum dient ein niedriger CRP-Wert zum Ausschluss einer CAP bei PatientInnen mit einem falsch-positivem Thorax-Röntgen. (29)

3.5.1.3. Bewertung des Therapieansprechens

CRP als Marker zur Beurteilung des Therapieansprechens bei schweren Infektionen, genauer bei VAP, CAP und BSI, wurde im Rahmen von Studien ausgiebig untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der CRP-Verlauf nach der Einleitung einer antiinfektiven Therapie mit dem klinischen Verlauf und der Prognose korreliert. Informativer und damit von größerem Nutzen als absolute CRP-Veränderungen sind relative CRP-Variationen (CRP-Ratio), dabei handelt es sich um das Verhältnis zwischen dem CRP-Wert des untersuchten Tages (Dx) und dem des ersten Tages (D0). Ein steiler Abfall der CRP-Ratio gilt als Surrogat-Marker für die Auflösung der Sepsis, während eine konstant erhöhte bis steigende CRP-Ratio eine Therapieresistenz anzeigt. Eine CRP-Ratio von $>0,6$ am Tag vier der Behandlung, bei PatientInnen mit einer mikrobiologisch bestätigten VAP, gilt als Marker für ein schlechtes Outcome. Ähnliche Ergebnisse wurden bei BSI, schwerer CAP, nosokomialer Pneumonie und Sepsis beobachtet. (29)

Das Konzept der CRP-Ratio bildet, wie bereits beschrieben, das Verhältnis zwischen dem Ausgangs CRP-Wert und dem CRP-Wert am Tag X der Behandlung. Dabei wurden vier verschiedene Muster des Therapieansprechens definiert. Das erste Muster zeigt ein schnelles Ansprechen auf die Therapie und ein CRP-Verhältnis von $<0,4$ am Tag vier der Behandlung. Beim Zweiten kommt es zu einem langsameren Ansprechen, sodass das CRP-Verhältnis am vierten Tag der Behandlung bei $<0,8$ aber $>0,4$ liegt. Beim dritten Muster liegt eine persistierende ($>0,8$) bis steigende CRP-Ratio vor, welche als Nichtansprechen interpretiert wird. Das vierte Muster zeigt einen biphasischen Verlauf und ist charakterisiert durch einen initialen Abfall des CRP-Verhältnisses von $<0,8$ gefolgt von einem sekundären Anstieg über den vorherigen Schwellenwert. PatientInnen mit schwerer CAP, VAP oder BSI und einem schnellen oder langsamen Muster der Entwicklung des CRP-Verhältnisses zeigen deutlich niedrigere Mortalitäts-Raten als PatientInnen mit einem nichtansprechenden oder biphasischem Muster. Trotz mangelnden Daten aus RCTs erkennen die ERS/ESICM/ESCMID/ALAT – Guidelines aus dem Jahr 2017 den zusätzlichen Wert von Biomarkern (CRP-Ratio & -Muster) in der Beurteilung des Therapieansprechens an. (29)

3.5.1.4. CRP-gesteuerte Antibiotikatherapie

In früheren Studien, welche die Kinetik von Biomarkern zur Steuerung der Antibiotika-Therapiedauer untersuchten, wurden PatientInnen der Kontrollgruppen mittels den seinerzeit gültigen Standardverfahren therapiert. In Anbetracht des Mangels an Evidenz, für die Behandlung der meisten Infektionen, erhielten PatientInnen Therapieschemata welche man aus heutiger Sicht als ausufernd beschreiben würde. Dies führte zur potenziell verzerrten Schlussfolgerung, dass eine Biomarker-gesteuerte Strategie zu einer Reduktion der antibiotischen Exposition führt. Um diese Limitationen zu überwinden, wurden in neueren Studien kürzere, fixierte Therapiedauern der Kontrollgruppen genutzt. Ein neues Therapiekonzept stellt die individualisierte Therapie dar, welche sich aus der Kombination einer fixierten Therapiedauer mit einer Biomarker-Steuerung zusammensetzt. Dabei spricht man auch von einer doppelten Auslöser-Strategie. Nach einigen Tagen der Behandlung wird die Fortführung der antiinfektiven Therapie, gemäß dem klinischen Zustandsbild und entweder dem Abfall der Biomarker-Spiegel nach einem fixierten Algorithmus oder der Vollendung einer 5–7-tägigen Antibiotika-Gabe, je nachdem, was zuerst eintritt, evaluiert. Die individualisierte Strategie wurde in einigen RCTs untersucht, dabei zeigte sich,

dass Biomarker-gesteuerte Therapieentscheidungen auf sichere Weise die Länge der Therapie reduzieren können. (29)

3.6. CRP zur Identifikation von Infektionen in der Notaufnahme

3.6.1. Allgemeines zur Studie

Bruhn et al. haben in ihrer multizentrischen Querschnittsstudie zur diagnostischen Genauigkeit verschiedene Biomarker zur Detektion einer Infektion bei PatientInnen, welche sich in der Notaufnahme vorstellten, untersucht. Die untersuchten Biomarker waren das C-reaktive Protein, Procalcitonin, Club Cell Protein 16, Interleukin-6, Chitinase-like Protein und der lösliche Urokinase-type Plasminogen Activator Rezeptor. Als Referenzstandard zum Vergleich der Leistungsfähigkeit der Biomarker diente die retrospektive Diagnose einer Infektion, welche von zwei ExpertInnen (Infektiologie, Notfallmedizin) in Zusammenschau von Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor mit Mikrobiologie (Sputum- & Harnkulturen, Sputum-PCR, Harn-Dipstick) und Bildgebung (Thorax-Röntgen, Ultraschall) gestellt wurde. (30)

Von den inkludierten 966 PatientInnen konnte bei 789 eine Infektion nachgewiesen werden. PatientInnen mit einer Infektion zeigten höhere CRP-Werte 119 mg/L (IQR: 141 mg/L), als jene ohne diese 16 mg/L (IQR: 60 mg/L). (30)

3.6.2. Diagnostische Genauigkeit und Leistungsfähigkeit

Die diagnostischen Genauigkeiten der serologischen Tests wurden mithilfe des Youden-Index-Cutoff bestimmt. CRP zeigte dabei die höchste Spezifität (79%; 95% CI 72-84%), den höchsten positiven Prädiktivwert (93%; 95% CI 91-95%) sowie die beste gesamte diagnostische Performance der analysierten Biomarker mit einer Fläche unter der Kurve von 0,79 (95% CI, 0,76-0,83). (30)

3.6.3. Einfluss der Zeit seit Symptombeginn auf die Biomarker-Werte

Die CRP-Spiegel erreichten 3 Tage nach Symptombeginn ihr Maximum mit einem Median von 159 mg/L (IQR: 202 mg/L). Im Vergleich dazu konnte zu Beginn der Symptome ein Minimum mit einem Median von 27 mg/L (IQR: 43 mg/L) beobachtet werden. Bei PatientInnen mit einer Infektion, im Vergleich zu Infekt-freien PatientInnen, zeigt CRP also einen Anstieg der Konzentration im Verlauf. (30)

3.6.4. Einfluss von Allgemeinsymptomen auf die Performance der Biomarker

In einem weiteren Schritt wurde in der Studie die Leistungsfähigkeit von Biomarkern nach der Präsenz von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Unwohlsein und Müdigkeit stratifiziert. Dabei konnte im Rahmen von Fieber (selbstberichtet) eine leichte Verbesserung der Sensitivität von CRP erkannt werden. (30)

3.6.5. Diskussion

In der angeführten Studie konnte keiner der untersuchten Biomarker eindeutig eine Infektion ein- oder ausschließen. CRP, IL-6 und Procalcitonin (PCT) erzielten die besten Ergebnisse mit Sensitivitäten von 68-75%, Spezifitäten von 68-79%, positiven Prädiktiv- von 91-93% und negativen Prädiktivwerten von 34-38% bei den durch den Youden-Index-Test bestimmten cut-off Werten. Überlappende

Konfidenzintervalle zeigen an, dass CRP, IL-6 und PCT eine ähnliche Aussagekraft besitzen, allerdings erreichte keiner der Marker eine ausreichende Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) von $>0,8$, was als Grenzwert für eine akzeptable Unterscheidung definiert wurde. (30)

In einer weiteren Studie, in der gesunde ProbandInnen ohne Infekt-Zeichen oder -Symptome als Kontrollgruppe dienten, konnte bei einem cut-off Wert von 1,7 mg/L eine Fläche unter der Kurve von 88,6% mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 61% erreicht werden. Bei den PatientInnen der initial beschriebenen Studie war eine Infektion suszipiert worden, was zu einem höheren cut-off Wert von 69,5 mg/L und dadurch zu einer schlechteren diagnostischen Leistung, mit einer Sensitivität von 68% und Spezifität von 79%, führte. (30)

3.7. Unterscheidung von bakteriellen vs. nicht-bakteriellen Ursachen von febrilen Erkrankungen anhand von Biomarkern

Die vorliegende Meta-Analyse untersuchte wissenschaftliche Arbeiten (01.01.2015–31.12.2019), die die diagnostische Leistungsfähigkeit von Host-Biomarkern zur Unterscheidung bakterieller von nicht-bakteriellen Infektionen analysierten. Ziel war die Identifikation geeigneter Marker zur Verbesserung des klinischen Managements und zur Reduktion unnötiger Antibiotikagaben. Insgesamt wurden 55 Studien mit 265 Biomarker-Einträgen eingeschlossen, darunter Proteinmarker (v. a. CRP, PCT, IL-6), hämatologische Parameter (Leukozytenzahl, neutrophile Granulozyten), RNA-Biomarker, Metaboliten (z. B. Laktat) sowie kombinierte Signaturen (z. B. CRP + PCT oder CRP + IP-10 + TRAIL). (24)

Sensitivitäts-/Spezifitätswerte lagen für 121 Einträge vor, AUROC-Werte für 54, und reine Signifikanzangaben für 90. Die meisten Arbeiten (201/265) wiesen aufgrund retrospektiver Fall-Kontroll-Designs ein hohes Bias-Risiko auf; nur 64 Einträge stammten aus Studien mit geringem bis moderatem Verzerrungsrisiko. (24)

Vier Studien zeigten eine hohe diagnostische Leistungsfähigkeit (Sensitivität $> 0,9$; Spezifität $> 0,8$). Darunter befanden sich CRP bei Meningitis sowie die kombinierte CRP-, IP-10-, TRAIL-Signatur bei febrilen Erkrankungen und respiratorischen Infekten. Eine RNA-Signatur (FAM89A, IFI44L) zeigte ebenfalls eine hohe Genauigkeit bei febrilen Erkrankungen. (24)

CRP war der am häufigsten untersuchte Biomarker (32 Einträge). Bei Meningitis erreichte CRP eine Sensitivität/Spezifität von 0,91/1,0 bei niedrigem Bias-Risiko. Mehrere weitere Studien zeigten eine moderate Leistungsfähigkeit (Sensitivität 0,71–0,91; Spezifität 0,78–0,97) bei respiratorischen Infekten, febrilen Erkrankungen und Bakteriämien, wobei die Cut-off-Werte (20–80 mg/L) deutlich variierten. (24)

Insgesamt zeigte sich, dass einige Biomarker, insbesondere CRP und kombinierte Signaturen, ein hohes Potenzial zur Differenzierung bakterieller und nicht-bakterieller Infektionen besitzen. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankungen und Studiendesigns bleibt die Definition eines universell einsetzbaren Biomarkers jedoch eine Herausforderung. (24)

Material und Methoden

Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, die an der Klinischen Abteilung für Infektiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH-Graz durchgeführt wurde. Ziel ist es, infektiologische Konsilanfragen zu identifizieren und zu analysieren, die durch erhöhte, steigende oder persistierend hohe CRP-Werte ausgelöst wurden.

Ort und Zeitraum

Die Daten wurden am Universitätsklinikum Graz (UKIM-Graz) erhoben. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Juli 2021 bis Juni 2024.

Datenquellen

Die Datensätze stammen aus dem Krankenhausinformationssystem openMEDOCS und wurden sowohl über interne PCs innerhalb des Krankenhauses als auch über einen gesicherten externen Serverzugang der UKIM abgerufen. Letzterer Zugang wurde für die Analyse auf einem privaten Laptop genutzt und entsprach den institutionellen Datenschutz- und Sicherheitsvorgaben. Dabei wurden ausschließlich Datensätze verwendet, die den definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die Datenerhebung umfasste sowohl Laborwerte als auch klinische Angaben und Konsiltexte.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Anforderung eines infektiologischen Konsils, ausgelöst durch einen erhöhten, steigenden oder nicht-fallenden CRP-Wert, ohne dass zum Zeitpunkt der Anforderung eine klare klinische Erklärung durch die primär behandelnde Station vorlag.
- Vollständige elektronische Krankenakte zur Überprüfung verfügbar.
- Bestätigung der Diagnose durch die infektiologische Konsiliarärztin bzw. den -arzt.

Ausschlusskriterien

- Unvollständige Krankenakte.
- PatientInnen unter 18 Jahren.

Identifikation geeigneter Fälle

Die Vorauswahl der potenziell geeigneten Konsile erfolgte über eine elektronische Stichwortsuche im Freitextfeld der Konsilanforderung. Hierzu wurden die Begriffe „CRP“, „Entzündungswerte“, „Entzündungsparameter“ und „EP“ verwendet. 200 Konsile, die den Einschlusskriterien entsprachen und innerhalb des oben beschriebenen Zeitraumes erfolgten, wurden in zufälliger Reihenfolge ausgewählt. Anschließend wurden alle Treffer unabhängig von zwei StudienärztInnen hinsichtlich ihrer Eignung überprüft. Konsile, die nicht primär durch eine CRP-Veränderung ausgelöst wurden (z.B. „*neu aufgetretene Pneumonie und CRP-Anstieg*“), wurden ausgeschlossen.

Datenerhebung

Für alle eingeschlossenen Konsile wurden die relevanten Daten in ein standardisiertes elektronisches Erfassungsformular (Case Report Form, CRF) in Microsoft Excel übertragen. Erfasst wurden insbesondere:

- CRP-Werte bei Konsilanforderung und deren Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend)
- Diagnosestellung durch den Konsil-ausführenden Arzt/Ärztin
- empfohlene diagnostische Zusatzuntersuchungen (Bildgebung/Mikrobiologie)
- Änderung der antiinfektiven Therapie
- definitive Diagnose (rückblickend): infektiös, nicht-infektiös, unklar

Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics durchgeführt. Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung aller relevanten Variablen, einschließlich Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerten, Medianen, Standardabweichungen sowie 95 %-Konfidenzintervallen. Zur Beurteilung der Verteilungsform metrischer Variablen wurde die Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Da die CRP-Werte signifikant von einer Normalverteilung abwichen, wurden im weiteren Verlauf nichtparametrische Tests durchgeführt.

Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der CRP-Höhe (metrische Variable) und der Anzahl diagnostischer Maßnahmen (diskret-metrisch) wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet. Gruppenvergleiche zwischen ordinalen und kategorialen Variablen – insbesondere der CRP-Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend) – und der Anzahl diagnostischer Maßnahmen (radiologisch bzw. mikrobiologisch) erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen CRP-Parametern und dichotomen Zielvariablen (z. B. Klärung der Ätiologie am selben Tag, Therapieumstellung) wurde der Mann-Whitney-U-Test für die metrischen Variablen und der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton für nominale Variablen angewendet. Für die multikategoriale Variable der endgültigen Ätiologie (Infektionskrankheit, keine Infektionskrankheit, unklar) wurde ebenfalls der Kruskal-Wallis-Test sowie der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Ethik und Datenschutz

Die Studie wurde gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt. Das Studienprotokoll mit der EK-Nummer 1068/2024 wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz zur Begutachtung vorgelegt und am 02.08.2024 von dieser genehmigt. Da ausschließlich bereits vorhandene Krankenakten retrospektiv ausgewertet wurden, war keine informierte Zustimmung der PatientInnen erforderlich. Alle Daten wurden pseudonymisiert erfasst und in Übereinstimmung mit der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) verarbeitet. Ein Rückschluss auf einzelne Personen war zu keinem Zeitpunkt möglich. Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde

folgendes Tool verwendet: ChatGPT 5.1, OpenAI, 15.12.2025,
<https://chatgpt.com>.

Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt. Die Analyse umfasst deskriptive und inferenzstatistische Auswertungen.

1. Überblick über die Gesamtstichprobe

Insgesamt wurden 200 infektiologische Konsilanforderungen in die Analyse eingeschlossen. Der durchschnittliche CRP-Wert betrug 153,7 mg/L (SD = 90,6). Der Median lag bei 131,5 mg/L, mit einem Minimum von 6 mg/L und einem Maximum von 600 mg/L (Spannweite: 594 mg/L). Der Interquartilsbereich reichte von Q1 = 85,5 mg/L bis Q3 = 205,8 mg/L, sodass 75 % der Werte bei 205,8 mg/L oder darunter lagen.

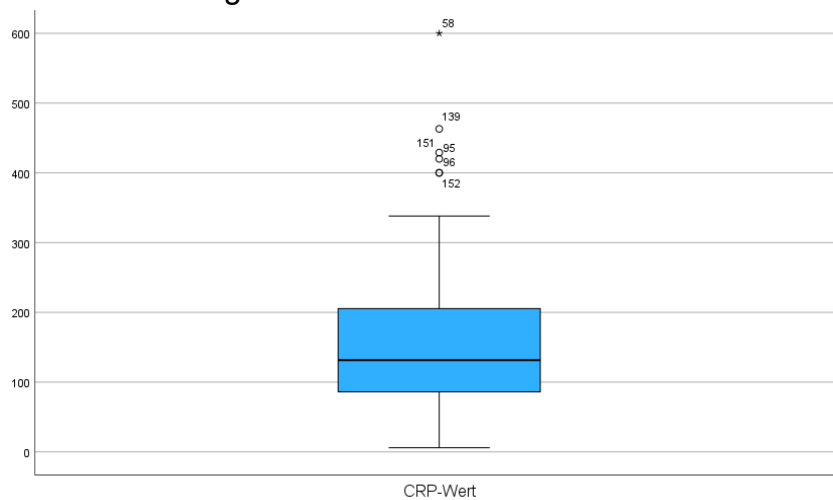


Abbildung 1: Boxplot der absoluten CRP-Werte

2. In welcher Gruppe befindet sich der CRP-Wert (< 100, ≥ 100) und wie ist dessen Kinetik (hoch, steigend, nicht fallend)?

Die absoluten CRP-Werte wurden in zwei Gruppen unterteilt (< 100 mg/L vs. ≥ 100 mg/L). 62 von 200 Fällen (31 %) wiesen CRP-Werte unter 100 mg/L auf, die übrigen 138 Fälle (69 %) lagen bei 100 mg/L oder darüber.

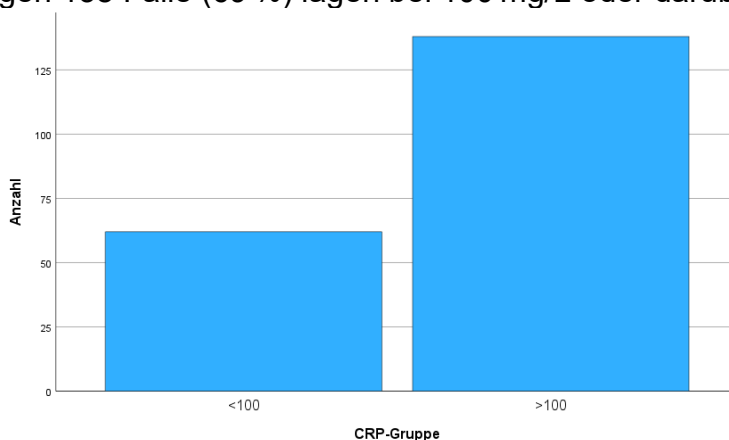


Abbildung 2: Balkendiagramm der CRP-Gruppen (<100 & ≥100 mg/L)

Die CRP-Kinetik wurde in drei Gruppen unterteilt: ‚erhöht‘, ‚steigend‘ und ‚nicht fallend‘. Mit 6 von 200 Fällen (3,0 %) stellte die Gruppe mit lediglich erhöhten Werten den kleinsten Anteil dar, gefolgt von den nicht-fallenden Verläufen (47/200; 23,5 %). Den größten Anteil bildete die Gruppe mit steigendem CRP-Verlauf, die 147 von 200 Konsilen (73,5 %) umfasste (siehe Abbildung 3).

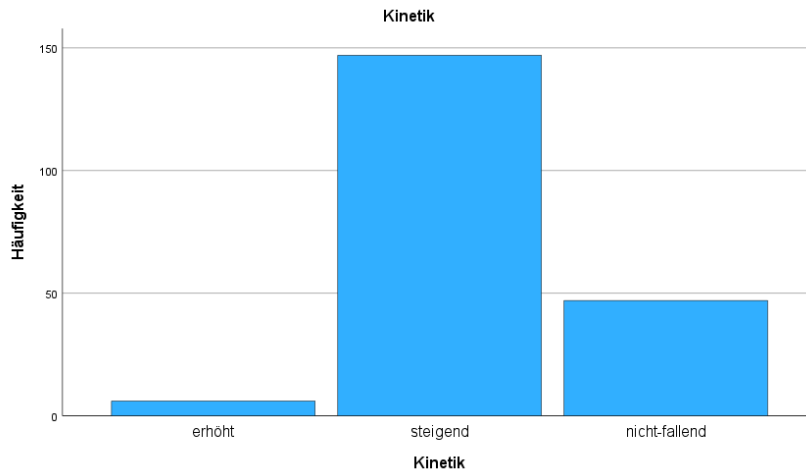


Abbildung 3: Balkendiagramm der absoluten Häufigkeiten der CRP-Kinetik-Gruppen (erhöht, steigend, nicht-fallend)

Eine Kreuztabelle aus der CRP-Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend) und der CRP-Gruppe (<100, \geq 100 mg/L) wurde angefertigt (Siehe Abbildung 4). Diese zeigte, dass in der Gruppe mit CRP-Werten <100 mg/L 2 der 200 Fälle (1 %) mit einer erhöhten, 36 (18 %) mit einer steigenden und 24 (12 %) mit einer nicht-fallender Kinetik einhergingen. In der Gruppe \geq 100 mg/L zeigten 4 der 200 Fälle (2 %) eine erhöhte, 111 (55,5 %) eine steigende und 23 (11,5%) eine nicht-fallende Kinetik.

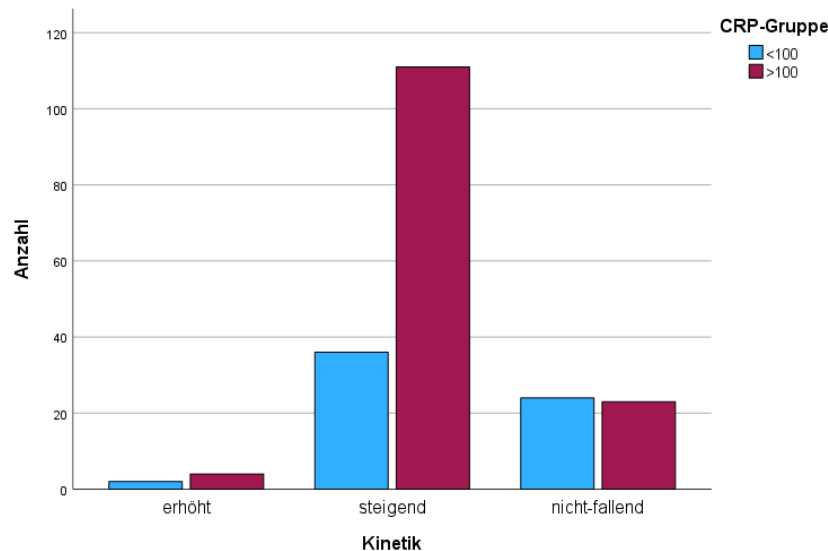


Abbildung 4: Gruppiertes Balkendiagramm der CRP-Kinetik in Abhängigkeit von der CRP-Gruppe (< 100 mg/L vs. \geq 100 mg/L)

3. Bei welchem Anteil konnte durch ein infektiologisches Konsil noch am selben Tag die Ätiologie geklärt werden?

Bei 36 der 200 Fälle (18 %) konnte noch am selben Tag durch ein infektiologisches Konsil die Ätiologie geklärt werden. Beim Großteil der Fälle (164/200, 82 %) war dies nicht möglich (siehe Abbildung 5).

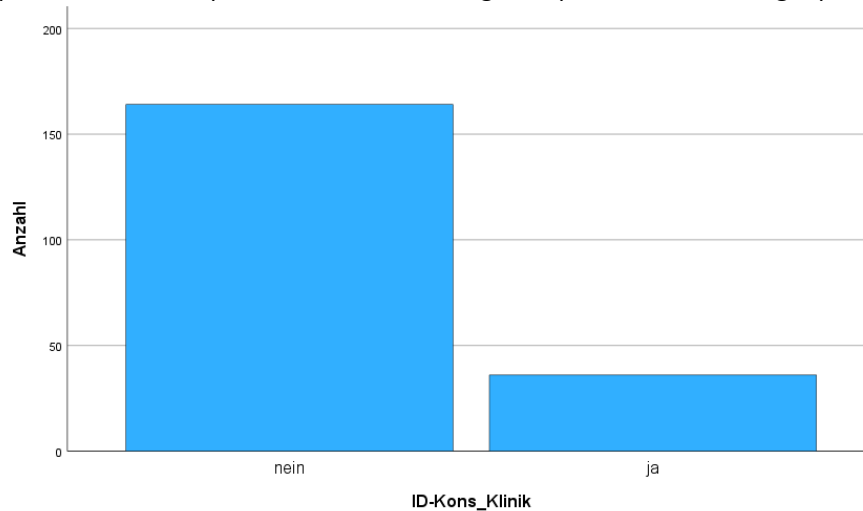


Abbildung 5: Balkendiagramm mit Häufigkeiten: Klärung der Ätiologie durch infektiologisches Konsil am selben Tag

Unter den 36 Fällen, die noch am selben Tag geklärt werden konnten, fanden sich 15 Pneumonien, 6 Bakteriämien (Blutkulturen wurden zwischen den Konsilanforderungen & Konsildurchführungen positiv), 5 Wund- und Protheseninfektionen, 3 Harnwegsinfektionen, 3 sonstige Infektionen (Cholangitis, pulmonale Fusariose, BCG-Infektion), 2 Pleuraempyeme, eine Sepsis sowie eine Endokarditis (siehe Abbildung 6).

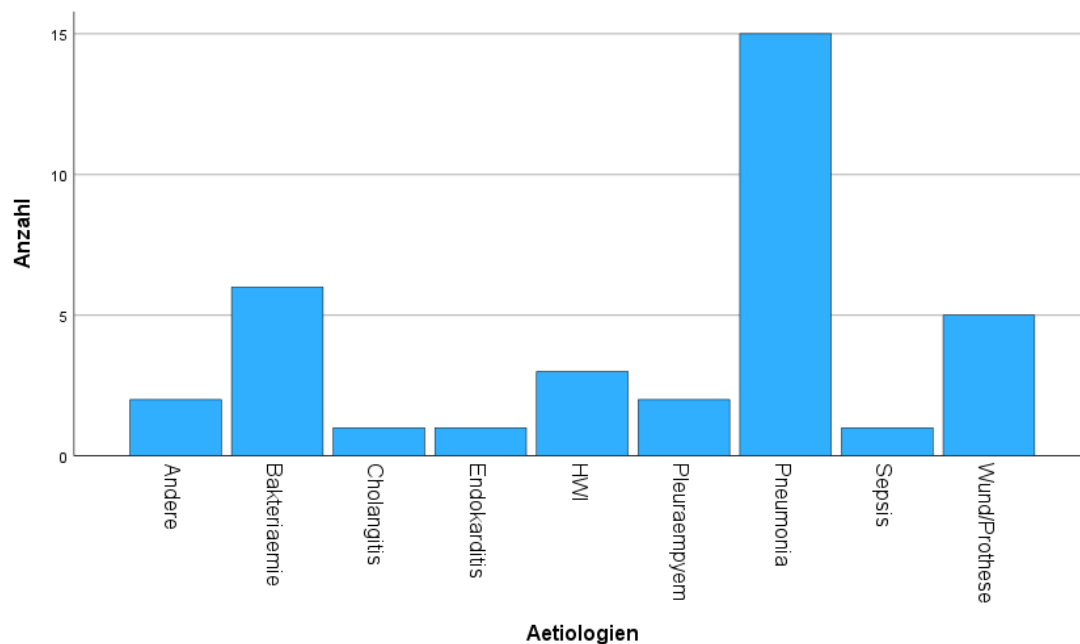


Abbildung 6: Balkendiagramm mit endgültigen Diagnosen der noch am selben Tag geklärten Ätiologien

4. Wie viele diagnostische Maßnahmen wurden vonseiten der Infektiologie empfohlen (Bildgebung / Mikrobiologie)?

Im Rahmen des infektiologischen Konsils wurde jeweils eine Anzahl an radiologischen und mikrobiologischen diagnostischen Maßnahmen empfohlen (siehe Abbildungen 7 & 8). Keine radiologisch-diagnostische Maßnahme wurde bei 116 (58 %) der 200 Fälle, eine bei 65 (32,5 %), zwei bei 16 (8 %) und drei bei 3 (1,5 %) angeraten (siehe Abbildung 7).

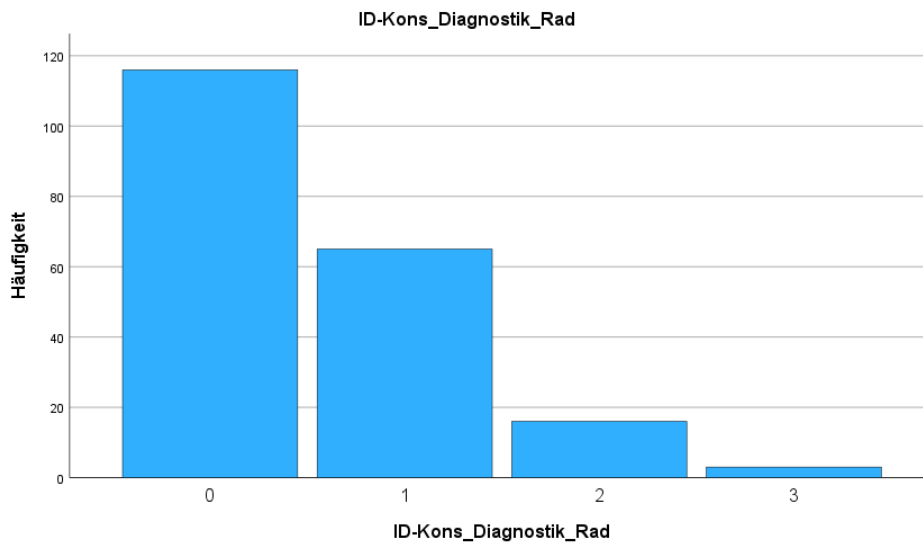


Abbildung 7: Balkendiagramm mit Häufigkeiten der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen.

Bei 55 von 200 Fällen (27,5 %) wurde keine mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahme empfohlen. In den übrigen Fällen wurden wie folgt Maßnahmen angeraten: eine bei 27 Fällen (13,5 %), zwei bei 24 Fällen (12 %), drei bei 32 Fällen (16 %), vier bei 29 Fällen (14,5 %), fünf bei 15 Fällen (7,5 %), sechs bei 14 Fällen (7 %) sowie sieben oder acht jeweils bei 2 Fällen (1 %) (siehe Abbildung 8).

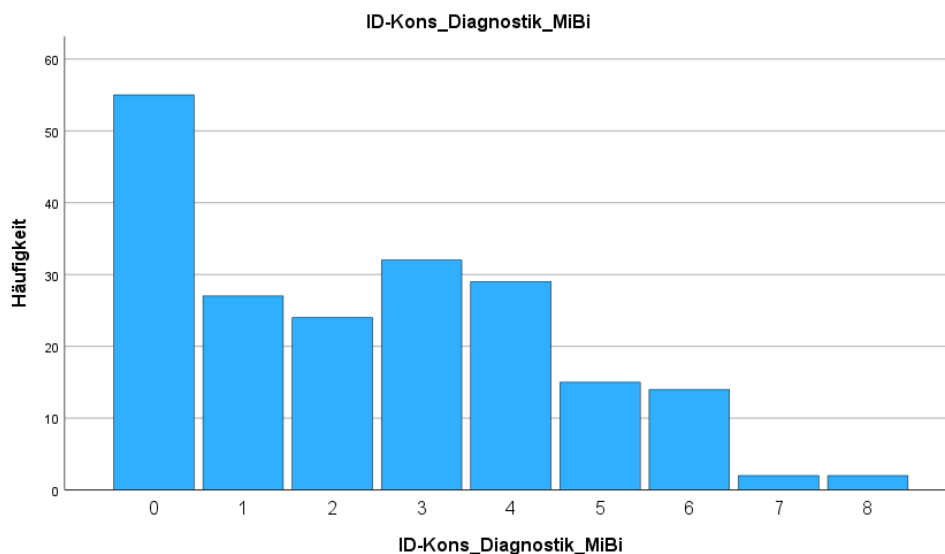


Abbildung 8: Balkendiagramm mit Häufigkeiten der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen.

5. Wie viele der Konsil-Anforderungen hatten eine unmittelbare Umstellung der antiinfektiven Therapie zur Folge?

Im Rahmen der infektiologischen Konsile kam es bei 152 (76 %) der 200 Fälle zu einer, sowie bei 48 (24 %) zu keiner Umstellung der antiinfektiven Therapie (siehe Abbildung 9).

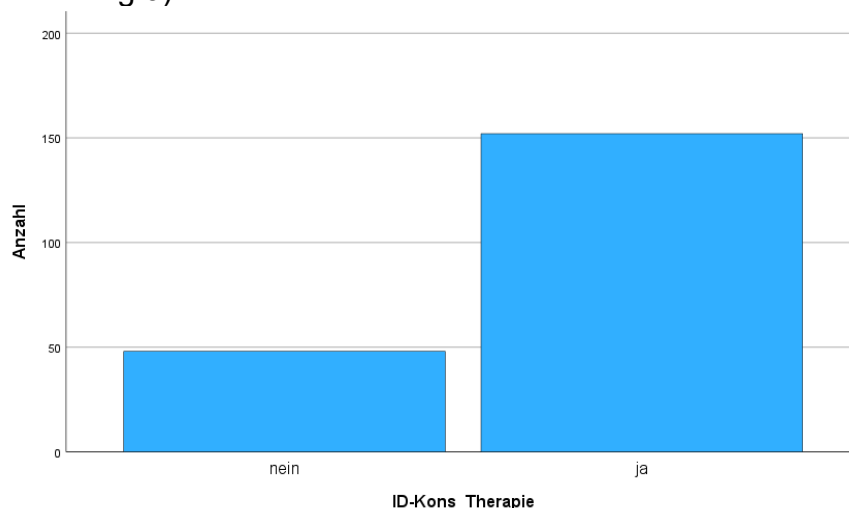


Abbildung 9: Balkendiagramm mit Häufigkeiten der antiinfektiven Therapieumstellung

6. Bei wie vielen der Konsil-Anforderungen konnte eine definitive Ätiologie festgemacht werden und falls ja, war diese eine Infektionskrankheit oder nicht?

Rückblickend konnte in 142 der 200 Fälle (71 %) eine definitive Ursache der erhöhten CRP-Werte identifiziert werden. Davon waren 132 (66 %) Infekt-bedingt und 10 (5 %) nicht Infekt-bedingt. Bei 58 Fällen (29 %) blieb die Ätiologie trotz aller Diagnostik unklar (siehe Abbildung 10).

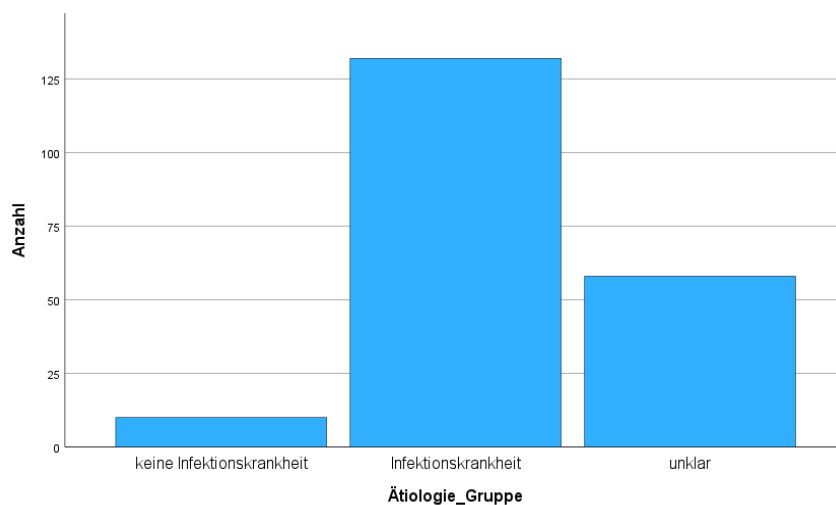


Abbildung 10: Balkendiagramm mit Häufigkeiten der definitiven Ätiologien

7. Zusammenhangsanalysen:

Ad a)

- I. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Höhe und der Anzahl der empfohlenen diagnostischen Maßnahmen?

Um einen Zusammenhang zwischen der CRP-Höhe und der Anzahl der empfohlenen diagnostischen Maßnahmen (radiologisch/mikrobiologisch) zu erkennen wurden die Daten im ersten Schritt deskriptiv aufgearbeitet. Für die Beschreibung der absoluten CRP-Werte siehe Unterpunkt 1: Überblick über die Gesamtstichprobe.

In der Gruppe mit keiner empfohlenen radiologischen Maßnahme lag der Mittelwert bei 163,1 mg/L (SD = 98). Der Median betrug 145,5 mg/L, der Wertebereich reichte von 6 bis 600 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 94 und 222 mg/L.

In der Gruppe mit einer empfohlenen radiologischen Maßnahme lag der Mittelwert bei 132,7 mg/L (SD = 71,2). Der Median betrug 122 mg/L, der Wertebereich reichte von 30 bis 338 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 78 und 179 mg/L.

In der Gruppe mit zwei empfohlenen radiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 164,8 mg/L (SD = 99,0). Der Median betrug 127 mg/L, der Wertebereich reichte von 78 bis 420 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 71 und 212 mg/L.

In der Gruppe mit drei empfohlenen radiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 186,7 mg/L (SD = 77,5). Der Median betrug 185 mg/L, der Wertebereich reichte von 110 bis 265 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 133 und 238 mg/L (siehe Abbildung 11).

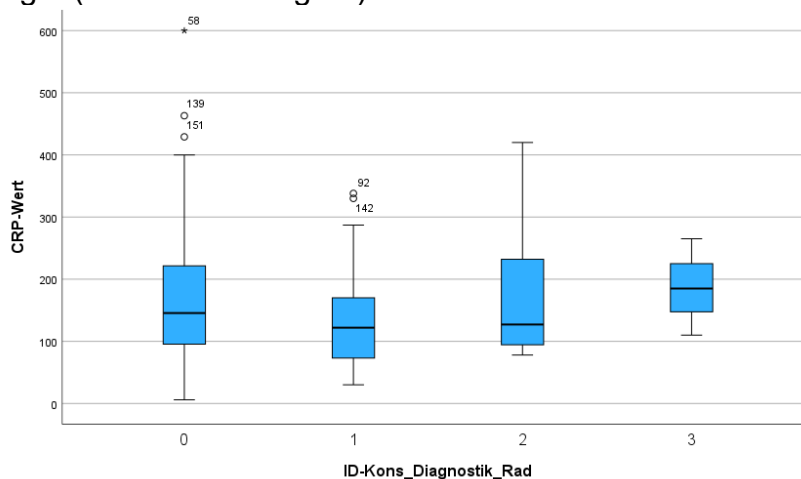


Abbildung 11: Boxplots der absoluten CRP-Werte in Abhängigkeit der Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Test.

In der Gruppe ohne empfohlene mikrobiologische Maßnahme lag der Mittelwert bei 149,2 mg/L (SD = 103,6). Der Median betrug 135 mg/L, der Wertebereich reichte von 6 bis 600 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 81 und 221 mg/L.

In der Gruppe mit einer empfohlenen mikrobiologischen Maßnahme lag der Mittelwert bei 153,3 mg/L (SD = 80,7). Der Median betrug 127 mg/L, der

Wertebereich reichte von 30 bis 326 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 82 und 185 mg/L.

In der Gruppe mit zwei empfohlenen mikrobiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 153,0 mg/L (SD = 84,3). Der Median betrug 120,5 mg/L, der Wertebereich reichte von 63 bis 400 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 65 und 203 mg/L.

In der Gruppe mit drei empfohlenen mikrobiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 143,5 mg/L (SD = 84,6). Der Median betrug 122 mg/L, der Wertebereich reichte von 13 bis 400 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 69 und 197 mg/L.

In der Gruppe mit vier empfohlenen mikrobiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 168,9 mg/L (SD = 93,7). Der Median betrug 135 mg/L, der Wertebereich reichte von 50 bis 429 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 84 und 212 mg/L.

In der Gruppe mit fünf empfohlenen mikrobiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 168,7 mg/L (SD = 110,3). Der Median betrug 138 mg/L, der Wertebereich reichte von 25 bis 463 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 76 und 230 mg/L.

In der Gruppe mit sechs empfohlenen mikrobiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 157,2 mg/L (SD = 67,0). Der Median betrug 167 mg/L, der Wertebereich reichte von 46 bis 260 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 114 und 221 mg/L.

In der Gruppe mit sieben empfohlenen mikrobiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 168,5 mg/L (SD = 30,4). Der Median betrug 168,5 mg/L, der Wertebereich reichte von 147 bis 190 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 156 und 182 mg/L.

In der Gruppe mit acht empfohlenen mikrobiologischen Maßnahmen lag der Mittelwert bei 84,5 mg/L (SD = 9,2). Der Median betrug 84,5 mg/L, der Wertebereich reichte von 78 bis 91 mg/L. Der Interquartilsbereich lag zwischen 81 und 89 mg/L (siehe Abbildung 12).

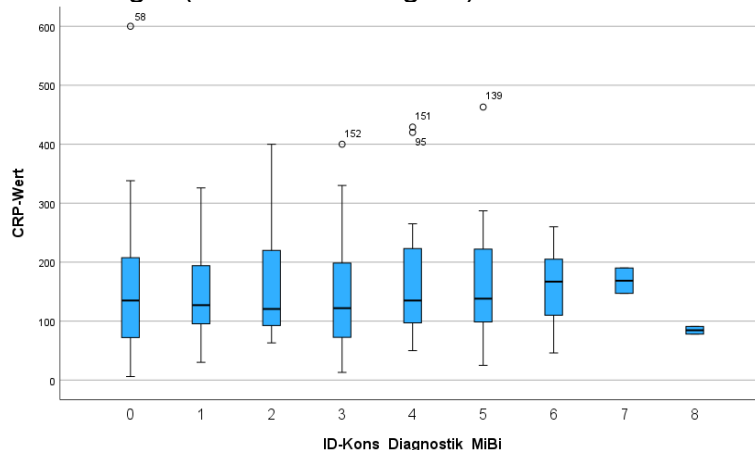


Abbildung 12: Boxplots der absoluten CRP-Werte in Abhängigkeit der Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Test.

Es folgte ein Test auf Normalverteilung der absoluten CRP-Werte, diese wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Mit einem p-Wert von $< 0,001$ zeigte sich eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, wodurch eine Nicht-

Normalverteilung der Daten angenommen wurde. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch im Q-Q-Diagramm wider (siehe Abbildung 13).

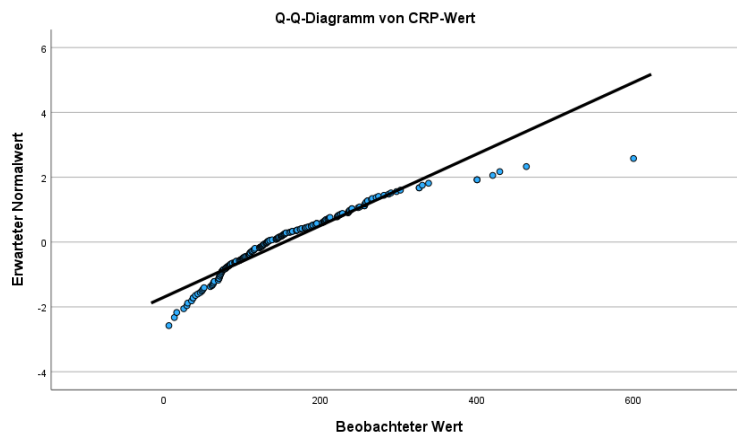


Abbildung 13: Q-Q-Diagramm der absoluten CRP-Werte

Schließlich wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Diese ergab eine sehr schwache negative Korrelation zwischen der CRP-Höhe und der Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen ($r_s = -0,09$). Dieser Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ($p = 0,203$). Eine weitere Analyse zeigte eine sehr schwache positive Korrelation zwischen der CRP-Höhe und der Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen ($r_s = 0,063$), die ebenfalls nicht signifikant war ($p = 0,374$).

II. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der Anzahl der empfohlenen diagnostischen Maßnahmen?

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der CRP-Kinetik und der Anzahl der empfohlenen diagnostischen Maßnahmen (radiologisch/mikrobiologisch) wurden die Daten zunächst deskriptiv aufbereitet (siehe Unterpunkte 2 und 4).

Anschließend wurde eine Kreuztabelle zwischen der CRP-Kinetik und der Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen erstellt.

In der Gruppe ohne angeratene radiologische Diagnostik zeigten 2,6 % der Fälle eine erhöhte, 78,4 % eine steigende und 19 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 1,5 % ($n = 3$), 45,5 % ($n = 91$) und 11 % ($n = 22$) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit einer empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahme wiesen 3,1 % der Fälle eine erhöhte, 63,1 % eine steigende und 33,8 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik auf. Dies entspricht 1 % ($n = 2$), 20,5 % ($n = 41$) und 11 % ($n = 22$) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit zwei angeratenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen zeigten 6,3 % der Fälle eine erhöhte, 75 % eine steigende und 18,8 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 0,5 % ($n = 1$), 6 % ($n = 12$) und 1,5 % ($n = 3$) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit drei empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen wiesen 0 % der Fälle eine erhöhte, 100 % eine steigende und 0 % eine nicht-

fallende CRP-Kinetik auf. Dies entspricht 0 % (n = 0), 1,5 % (n = 3) und 0 % (n = 0) der Gesamtfälle.

Die relative Verteilung der CRP-Kinetik unterschied sich zwischen den Gruppen. Diese beobachteten Muster lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen der Dynamik des CRP-Verlaufs und der Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen vermuten, welcher anschließend durch ein geeignetes statistisches Verfahren geprüft wurde. (siehe Abbildung 14).

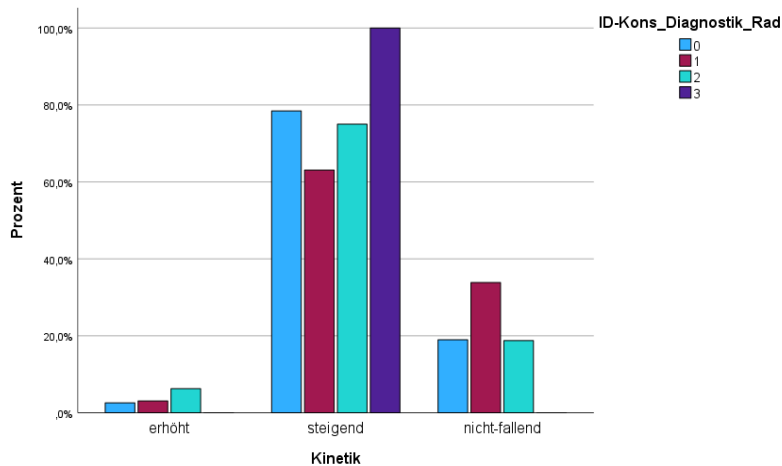


Abbildung 14: Gruppieretes Balkendiagramm der relativen Häufigkeiten der Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen in Abhängigkeit der CRP-Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend)

Die Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen wurden in Abhängigkeit von der CRP-Kinetik („erhöht“, „steigend“, „nicht-fallend“) deskriptiv ausgewertet. In der Gruppe mit erhöhter CRP-Kinetik lag der Median der angeratenen Maßnahmen bei 0,5 mit einer Spannweite von 0 bis 2 und einem Interquartilsbereich zwischen 0 und 1. In der Gruppe mit steigendem CRP zeigte sich ein Median von 0, wobei die Spannweite 0 bis 3 betrug und der Interquartilsbereich ebenfalls zwischen 0 und 1 lag. Die nicht-fallend-Gruppe wies einen Median von 1, mit einer Spannweite von 0 bis 2 und einem Interquartilsbereich zwischen 0 und 1 auf. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen insgesamt niedrig war und scheinbar nur geringfügig zwischen den Kinetik-Gruppen variierte (siehe Abbildung 15).

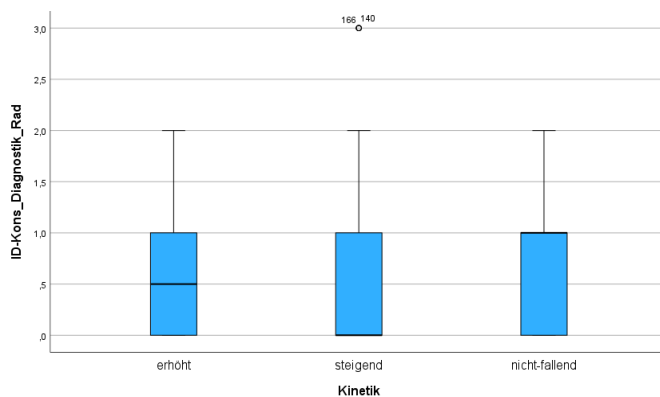


Abbildung 15: Boxplots der Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen in Abhängigkeit der CRP-Kinetik.

Anschließend wurde eine weitere Kreuztabelle, zwischen der CRP-Kinetik und der Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen, erstellt.

In der Gruppe ohne angeratene mikrobiologische Diagnostik zeigten 5,5 % der Fälle eine erhöhte, 65,5 % eine steigende und 29,1 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 1,5 % (n = 3), 18 % (n = 36) und 8 % (n = 16) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit einer empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahme wiesen 0 % der Fälle eine erhöhte, 74,1 % eine steigende und 25,9 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik auf. Dies entspricht 0 % (n = 0), 10 % (n = 20) und 3,5 % (n = 7) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit zwei angeratenen Maßnahmen zeigten 0 % der Fälle eine erhöhte, 87,5 % eine steigende und 12,5 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 0 % (n = 0), 10,5 % (n = 21) und 1,5 % (n = 3) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit drei empfohlenen Maßnahmen wiesen 0 % der Fälle eine erhöhte, 75 % eine steigende und 25 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik auf. Dies entspricht 0 % (n = 0), 12 % (n = 24) und 4 % (n = 8) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit vier angeratenen Maßnahmen zeigten 6,9 % der Fälle eine erhöhte, 72,4 % eine steigende und 20,7 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 1 % (n = 2), 10,5 % (n = 21) und 3 % (n = 6) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit fünf empfohlenen Maßnahmen fanden sich 0 % mit erhöhter, 80 % mit steigender und 20 % mit nicht-fallender CRP-Kinetik. Dies entspricht 0 % (n = 0), 6 % (n = 12) und 1,5 % (n = 3) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit sechs angeratenen Maßnahmen wiesen 7,1 % der Fälle eine erhöhte, 78,6 % eine steigende und 14,3 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik auf. Dies entspricht 0,5 % (n = 1), 5,5 % (n = 11) und 1 % (n = 2) der Gesamtfälle.

In den Gruppen mit sieben bis acht empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen zeigten jeweils 0 % der Fälle eine erhöhte, 50 % eine steigende und 50 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht jeweils 0 % (n = 0), 0,5 % (n = 1) und 0,5 % (n = 1) der Gesamtfälle.

Die relativen Häufigkeiten der CRP-Kinetik unterschieden sich somit zwischen den Gruppen, was die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen dem Verlauf der CRP-Werte und der Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen eröffnete, welcher anschließend statistisch geprüft wurden.

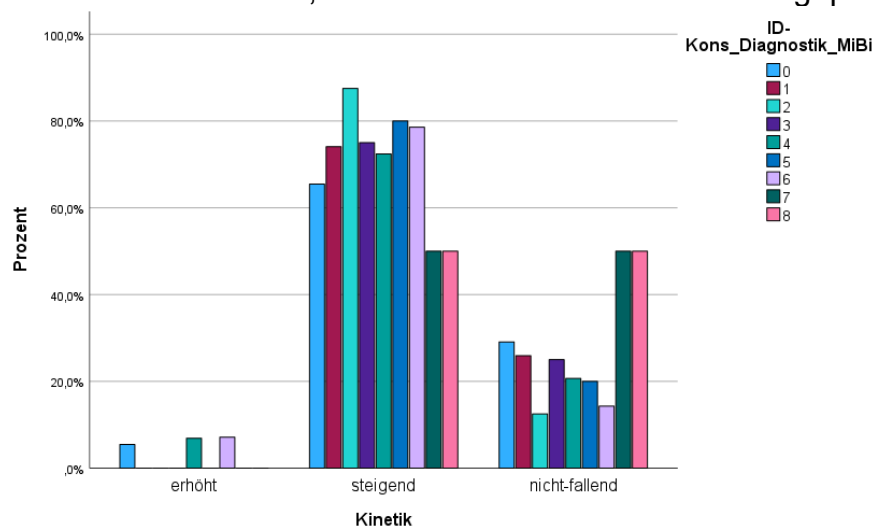


Abbildung 16: Gruppiertes Balkendiagramm der relativen Häufigkeiten der Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen in Abhängigkeit der CRP-Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend)

Die Anzahl der angeratenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen wurde in Abhängigkeit von der CRP-Kinetik („erhöht“, „steigend“, „nicht-fallend“) deskriptiv ausgewertet. In der Gruppe mit erhöhter CRP-Kinetik lag der Median bei 2, mit einer Spannweite von 0 bis 6 und einem Interquartilsbereich zwischen 0 und 4. In der Gruppe mit steigendem CRP zeigte sich ebenfalls ein Median von 2, die Spannweite reichte von 0 bis 8 und der Interquartilsbereich lag zwischen 1 und 4. Die nicht-fallend-Gruppe wies ebenfalls einen Median von 2 auf, mit einer Spannweite von 0 bis 8 und einem Interquartilsbereich zwischen 0 und 4. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen scheinbar zwischen den CRP-Kinetik-Gruppen nur geringfügig variierte (siehe Abbildung 17).

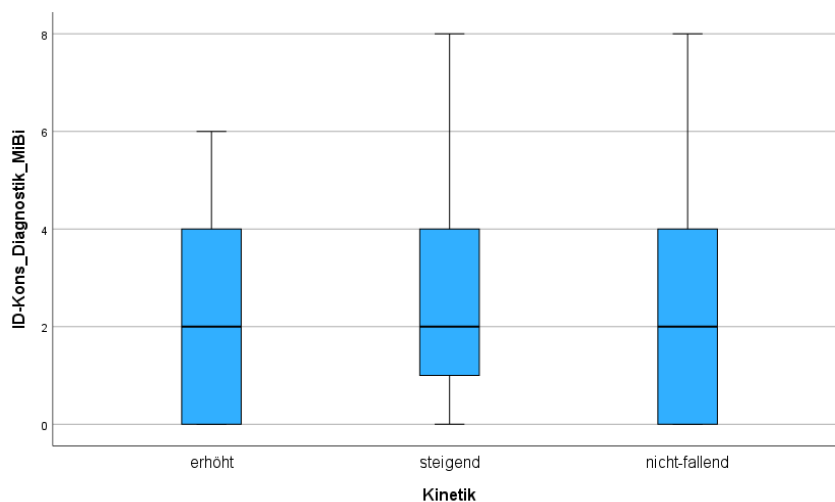


Abbildung 17: Boxplots der Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen in Abhängigkeit der CRP-Kinetik.

Anschließend wurden Unterschiede der Verteilungen zwischen den Gruppen mittels Kruskal-Wallis-Test überprüft. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,333$), sodass kein Unterschied in der Anzahl der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen zwischen den Gruppen nachweisbar war.

Für die Anzahl der angeratenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen ergab sich ein ähnliches Bild, auch hier waren die Unterschiede zwischen den CRP-Kinetik-Gruppen statistisch nicht signifikant ($p = 0,640$).

Ad b)

- I. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Höhe und der Anzahl der am selben Tag geklärten Ätiologien?

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der CRP-Höhe und der Anzahl der am selben Tag geklärten Ätiologien wurden die Daten zunächst deskriptiv aufbereitet (siehe außerdem Unterpunkte 1 und 3).

Bei PatientInnen ohne Klärung der Ätiologie am selben Tag lag der mittlere CRP-Wert bei $M = 150,6$ mg/L ($SD = 89$). Der Median betrug 130,5 mg/L, der Wertebereich reichte von 6 bis 600 mg/L. Bei PatientInnen, bei denen die Ätiologie

am selben Tag geklärt wurde, zeigte sich ein höherer mittlerer CRP-Wert von $M = 168,1$ mg/L ($SD = 97,5$). Der Median lag bei 140,5 mg/L, die Werte variierten zwischen 30 und 463 mg/L. Insgesamt zeigen die deskriptiven Kennwerte, dass PatientInnen, bei denen die Ätiologie am selben Tag geklärt werden konnte, scheinbar tendenziell höhere CRP-Werte aufwiesen als jene, bei denen dies nicht der Fall war. (siehe Abbildung 18).

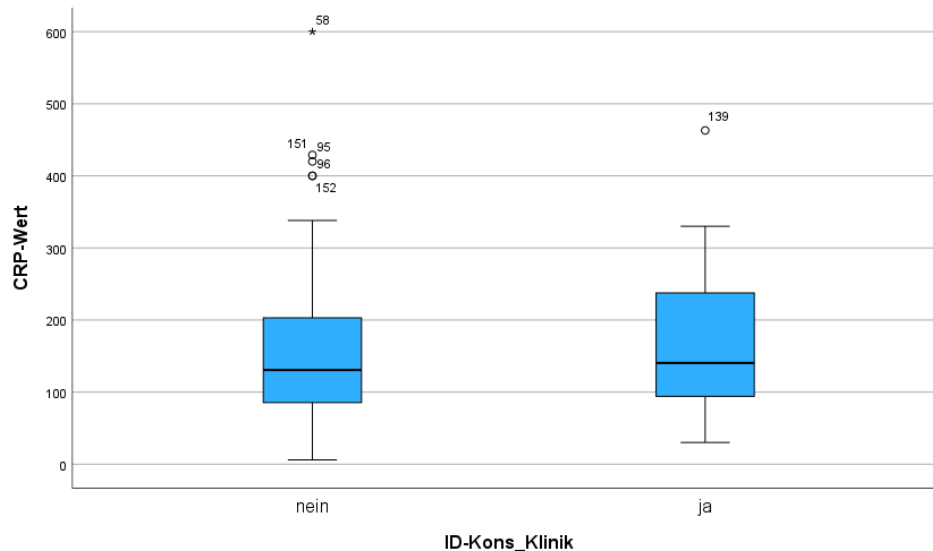


Abbildung 18: Boxplots der absoluten CRP-Werte in Abhängigkeit der Klärung der Ätiologie am selben Tag.

Anschließend wurde die Verteilung der CRP-Werte zwischen den Gruppen („Ätiologie am selben Tag geklärt“ – ja/nein) mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,307$).

II. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der Anzahl der am selben Tag geklärten Ätiologien?

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der CRP-Kinetik und der Klärung der Ätiologie am selben Tag wurden die Daten zunächst deskriptiv aufbereitet (siehe Unterpunkte 2 und 3) und anschließend eine Kreuztabelle erstellt. In der Gruppe ohne Klärung der Ätiologie am selben Tag zeigten 2,4 % der Fälle eine erhöhte, 73,8 % eine steigende und 23,8 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 2,0 % ($n = 4$), 60,5 % ($n = 121$) und 19,5 % ($n = 39$) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit Klärung der Ätiologie am selben Tag wiesen 5,6 % der Fälle eine erhöhte, 72,2 % eine steigende und 22,2 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik auf. Dies entspricht 1,0 % ($n = 2$), 13,0 % ($n = 26$) und 4,0 % ($n = 8$) der Gesamtfälle.

Die Verteilung zeigt, dass die relative Häufigkeit der verschiedenen CRP-Kinetiken zwischen beiden Gruppen vergleichbar war (siehe Abbildung 19).

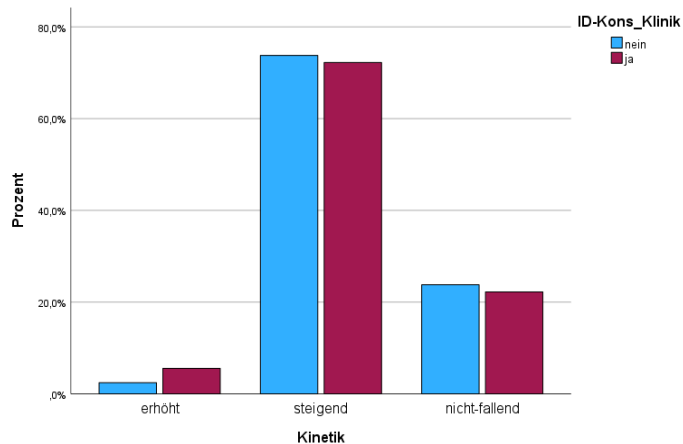


Abbildung 19: Gruppierendes Balkendiagramm der relativen Häufigkeiten der noch am selben Tag geklärten Ätiologien in Abhängigkeit von der CRP-Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend)

Im Anschluss wurde der Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der am selben Tag geklärten Ätiologie mittels exaktem Fisher-Freeman-Halton-Test untersucht. Dieser Test wurde gewählt, da zwei Zellen (33,3 %) eine erwartete Häufigkeit von weniger als fünf aufwiesen und somit die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt waren. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,525$), wodurch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der Klärung der Ätiologie am selben Tag festgestellt werden konnte.

Ad c)

- I. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Höhe und der Anzahl der am selben Tag geänderten antiinfektiven Therapien?

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der CRP-Höhe und der Therapieumstellung am selben Tag (ja/nein) wurden die Daten zunächst deskriptiv aufbereitet (siehe außerdem Unterpunkte 1 und 5).

Bei PatientInnen ohne Therapieumstellung lag der mittlere CRP-Wert bei $M = 145,9$ mg/L ($SD = 101,8$). Der Median betrug 131 mg/L, der Wertebereich reichte von 6 bis 600 mg/L. Bei PatientInnen mit Therapieumstellung zeigte sich ein höherer mittlerer CRP-Wert von $M = 156,2$ mg/L ($SD = 87$). Der Median lag bei 132,5 mg/L, die Werte variierten zwischen 13 und 463 mg/L. Insgesamt zeigen die deskriptiven Kennwerte, dass PatientInnen, bei denen die antiinfektive Therapie umgestellt wurde, scheinbar tendenziell höhere CRP-Werte aufwiesen als jene, bei denen dies nicht der Fall war (siehe Abbildung 20).

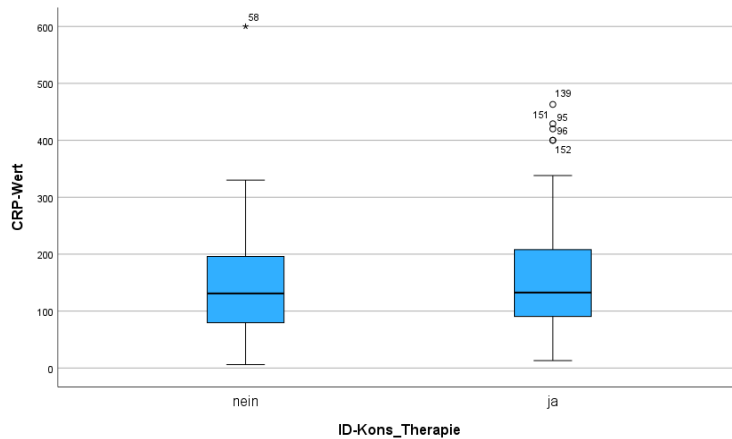


Abbildung 20: Boxplots der absoluten CRP-Werte in Abhängigkeit der Therapieumstellung.

Anschließend wurde die Verteilung der CRP-Werte zwischen den Gruppen („Therapieumstellung“ – ja/nein) mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,353$).

II. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der Anzahl der am selben Tag geänderten antiinfektiven Therapien?

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der CRP-Kinetik und der Anzahl der am selben Tag erfolgten Therapieumstellungen wurden die Daten zunächst deskriptiv aufbereitet (siehe Unterpunkte 2 und 5) und anschließend eine Kreuztabelle erstellt. In der Gruppe ohne Therapieumstellung zeigten 2,1 % der Fälle eine erhöhte, 70,8 % eine steigende und 27,1 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 0,5 % ($n = 1$), 17 % ($n = 34$) und 6,5 % ($n = 13$) der Gesamtfälle.

In der Gruppe mit Therapieumstellung wiesen 3,3 % der Fälle eine erhöhte, 74,3 % eine steigende und 22,4 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik auf. Dies entspricht 2,5 % ($n = 5$), 56,5 % ($n = 113$) und 17 % ($n = 34$) der Gesamtfälle.

Die Verteilung zeigt, dass die relative Häufigkeit der verschiedenen CRP-Kinetiken zwischen beiden Gruppen vergleichbar war (siehe Abbildung 21).

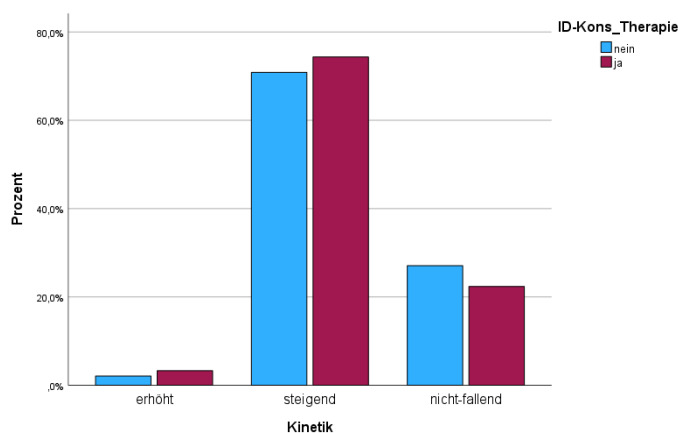


Abbildung 21: Gruppieretes Balkendiagramm der relativen Häufigkeiten der Therapieumstellungen am selben Tag in Abhängigkeit von der CRP-Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend)

Im Anschluss wurde ein Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der Therapieumstellung am selben Tag mittels exaktem Fisher-Freeman-Halton-Test untersucht. Dieser Test wurde gewählt, da zwei Zellen (33,3 %) eine erwartete Häufigkeit von weniger als fünf aufwiesen und somit die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt waren. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,838$), wodurch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der Therapieumstellung am selben Tag festgestellt werden konnte.

Ad d)

I. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Höhe und der endgültigen Ätiologien?

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der CRP-Höhe und der endgültigen Ätiologien wurden die Daten zunächst deskriptiv aufbereitet (siehe außerdem Unterpunkte 1 und 6). Bei PatientInnen ohne Infektionskrankheit lag der mittlere CRP-Wert bei $M = 123,9$ mg/L (SD = 67,5). Der Median betrug 91 mg/L, der Wertebereich reichte von 51 bis 257 mg/L. Bei PatientInnen mit Infektionskrankheit zeigte sich ein höherer mittlerer CRP-Wert von $M = 161$ mg/L (SD = 93,4). Der Median lag bei 132,50 mg/L, die Werte variierten zwischen 13 und 600 mg/L. In der Gruppe mit unklarer Ätiologie betrug der mittlere CRP-Wert $M = 142,3$ mg/L (SD = 86,5). Der Median lag bei 130,5 mg/L, der Wertebereich zwischen 6 und 420 mg/L. Insgesamt zeigen die deskriptiven Kennwerte, dass PatientInnen mit Infektionskrankheiten scheinbar tendenziell höhere CRP-Werte aufwiesen als die beiden anderen Gruppen (siehe Abbildung 22).

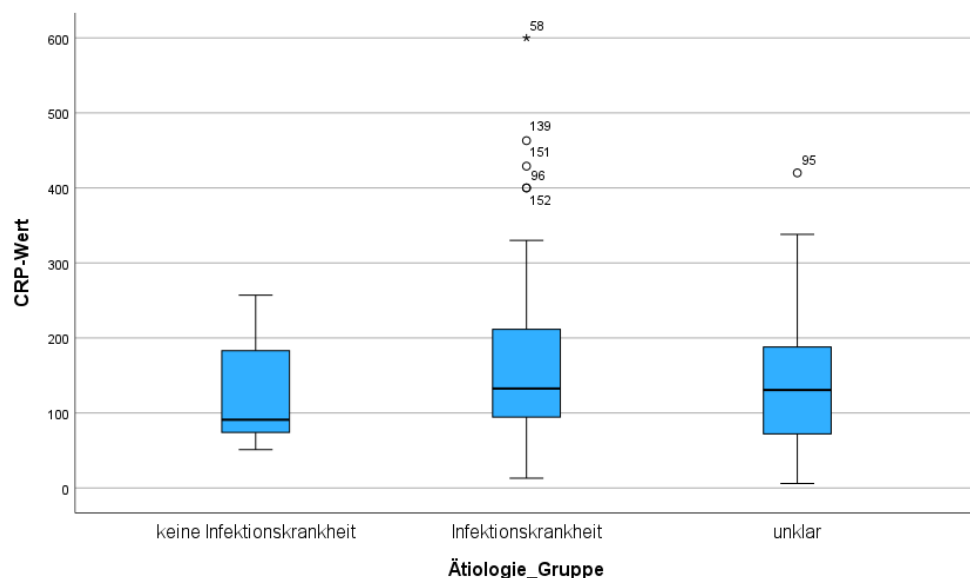


Abbildung 22: Boxplots der absoluten CRP-Werte in Abhängigkeit der endgültigen Ätiologien.

Anschließend wurde die Verteilung der absoluten CRP-Werte hinsichtlich der endgültigen Ätiologien mittels Kruskal-Wallis-Test analysiert. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,241$), sodass kein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar war.

II. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der endgültigen Ätiologien?

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der CRP-Kinetik und der endgültigen Ätiologien wurden die Daten zunächst deskriptiv aufbereitet (siehe Unterpunkte 2 und 6). Anschließend wurde eine Kreuztabelle zwischen der CRP-Kinetik („erhöht“, „steigend“, „nicht-fallend“) und der endgültigen Ätiologie („keine Infektionskrankheit“, „Infektionskrankheit“, „unklar“) erstellt.

In der Gruppe „keine Infektionskrankheit“ zeigten 0 % der Fälle eine erhöhte, 80 % eine steigende und 20 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 0 % (n = 0), 4 % (n = 8) und 1 % (n = 1) der Gesamtfälle.

In der Gruppe „Infektionskrankheit“ zeigten 3,8 % der Fälle eine erhöhte, 75 % eine steigende und 21,2 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 2,5 % (n = 5), 49,5 % (n = 99) und 14 % (n = 28) der Gesamtfälle.

In der Gruppe „unklar“ zeigten 1,7 % der Fälle eine erhöhte, 69 % eine steigende und 29,3 % eine nicht-fallende CRP-Kinetik. Dies entspricht 0,5 % (n = 1), 20 % (n = 40) und 8,5 % (n = 17) der Gesamtfälle. Die relative Verteilung der CRP-Kinetik unterschied sich somit zwischen den Gruppen, was auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Dynamik des CRP-Verlaufs und der endgültigen Ätiologie hinweist (siehe Abbildung 23).

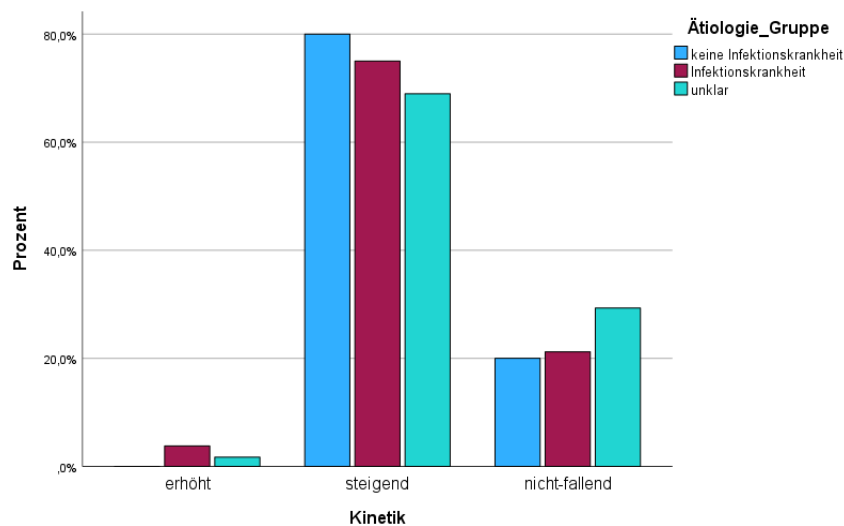


Abbildung 23: Gruppieretes Balkendiagramm der relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen Ätiologien in Abhängigkeit von der CRP-Kinetik (erhöht, steigend, nicht-fallend)

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der endgültigen Ätiologie mithilfe des exakten Fisher-Freeman-Halton-Tests überprüft. Dieser Test wurde gewählt, da in vier Zellen (44,4 %) die erwartete Häufigkeit unter fünf lag und somit die Voraussetzungen für einen Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt waren. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,720$), sodass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CRP-Kinetik und der endgültigen Ätiologie festgestellt werden konnte.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Charakteristika von CRP-getriggerten infektiologischen Konsilanforderungen zu identifizieren, sowie mögliche Zusammenhänge zwischen der CRP-Höhe und -Kinetik und diagnostischen bzw. therapeutischen Entscheidungen, der Klärung der Ätiologie am selben Tag und der endgültigen Ätiologie zu untersuchen. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, lag der Fokus primär auf der deskriptiven Erfassung von Mustern und Zusammenhängen, weniger auf der Ableitung kausaler Schlussfolgerungen.

Antworten auf die Forschungsfragen

Beinahe 70 % der PatientInnen wiesen CRP-Werte über 100 mg/L auf. Hinsichtlich der CRP-Kinetik zeigten sich ähnliche Ergebnisse, am häufigsten war diese steigend und zusammen mit der nicht-fallend Kinetik ergaben sich nahezu 100 %. Dies deutet darauf hin, dass infektiologische Konsile vor allem bei zunehmender oder persistierender Entzündungsaktivität gestellt werden. Allerdings scheint der CRP-Verlauf eine wichtigere Rolle als die absoluten Werte zu spielen, da auch bei moderater CRP-Erhöhung (< 100 mg/L) insbesondere bei ansteigender Kinetik infektiologische Mitbetreuung angefordert wurde.

Durch die Anamnese, klinische Untersuchung, die umfassende Interpretation und Aushebung bereits vorliegender Befunde sowie rasch verfügbare Untersuchungen wie z.B. Thorax Röntgen konnte bei knapp unter einem Fünftel der Fälle die Ätiologie noch am selben Tag geklärt werden. Die 36 Fälle setzten sich beinahe zur Hälfte aus Pneumonien, zu einem Sechstel aus Bakteriämien (Blutkulturen wurden zwischen den Konsilanforderungen und Konsildurchführungen positiv) und etwa einem weiteren Sechstel aus Wund- und Protheseninfektionen zusammen. Das Muster lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die beschriebenen Krankheitsbilder anhand der Anamnese und klinischen Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden können, während andere Ursachen weitere Diagnostik erfordern.

In mehr als der Hälfte der Fälle wurde keine, bei rund einem weiteren Drittel lediglich eine radiologisch-diagnostische Maßnahme empfohlen. Mehr als eine Bildgebung war selten und die maximale Anzahl von drei empfohlenen Maßnahmen wurde nur bei 1,5 % der Fälle angeraten. Die ausgewerteten Daten legen nahe, dass in vielen Fällen bereits durch die Anamnese und klinische Untersuchung ein Verdacht auf den Infekt-Fokus bestand, sodass auf weiterführende radiologische Diagnostik verzichtet wurde. Dies deutet darauf hin, dass radiologische Diagnostik vor allem in komplexeren oder klinisch unklaren Situationen ergänzend herangezogen wird.

Die Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen zeigte eine deutlich breitere Verteilung. Nichtsdestotrotz war auch hier die häufigste Ausprägung, mit rund einem Drittel der Fälle, keine empfohlene Maßnahme. Daneben entfielen auf eine, zwei, drei und vier angeratene mikrobiologische Untersuchungen jeweils 15 % der Fälle. Höhere Anzahlen stellten Ausreißer dar, sieben und acht Maßnahmen wurden nur bei 1 % der PatientInnen empfohlen. Dieses Muster könnte dadurch erklärt werden, dass mikrobiologische Diagnostik neben der Fokussuche auch zur Diagnosebestätigung mittels Erregernachweis dient. Demnach wird mikrobiologische Diagnostik breiter eingesetzt als

radiologische Verfahren, vor allem dann, wenn Anamnese und Klinik bereits einen Verdacht nahelegen, der durch den Erregernachweis weiter gestützt werden kann. Eine Anpassung der antiinfektiven Therapie wurde bei rund drei Viertel der Fälle vorgenommen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die behandelnden InfektiologInnen bei dem Anteil eine behandlungsbedürftige infektiöse Ursache vermuteten. Dies könnte teilweise durch den sogenannten ‚Action Bias‘ erklärt werden, bei dem ÄrztInnen in Situationen von Unsicherheit eher zu aktivem Handeln neigen, selbst wenn abwarten die bessere Option wäre.

Eine definitive Ätiologie konnte bei über 70 % der Fälle festgestellt werden, davon waren 66 % infektiöser und 5 % nicht-infektiöser Natur. Die enge Übereinstimmung zwischen bestätigten infektiösen Ursachen und durchgeführten Therapieänderungen spricht dafür, dass die Beurteilung durch die behandelnden InfektiologInnen in den meisten Fällen korrekt war. Trotz aller Diagnostik blieb jedoch beinahe ein Drittel der Fälle unklar. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Daten im Krankenhausinformationssystem lediglich bis zur Entlassung der PatientInnen erfasst wurden und somit potenziell relevante Informationen wie Symptomverlauf, Laborwerte und Ergebnisse von Bildgebungen, nach dem stationären Aufenthalt fehlten.

Die Verteilung der empfohlenen radiologisch-diagnostischen Maßnahmen in Abhängigkeit von den absoluten CRP-Werten zeigte keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den Variablen. Diese Beobachtung wurde durch die Ergebnisse der Korrelationsanalyse bestätigt.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Anzahl der empfohlenen mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen. Weder die deskriptive Aufarbeitung noch die Korrelationsanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen den Variablen.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Anzahl der diagnostischen Empfehlungen nicht durch die absolute CRP-Höhe beeinflusst wird.

Zwischen den CRP-Kinetik Gruppen zeigten sich Unterschiede in den relativen Häufigkeiten und Medianwerten der radiologisch-diagnostischen Maßnahmen. Letztlich konnte bei einem statistisch nicht-signifikanten Kruskal-Wallis Test kein Zusammenhang angenommen werden.

Die Analyse der relativen Häufigkeiten der mikrobiologisch-diagnostischen Maßnahmen zwischen den CRP-Kinetik Gruppen lieferte ein ähnliches Ergebnis, welches sich jedoch nicht in den Boxplots widerspiegelte, die eine vergleichbare Verteilung nachwiesen. Die inkongruenten Ergebnisse der deskriptiven Statistik erklärt sich durch die hohe Varianz in kleinen Zellgruppen. Bei einem nicht-signifikanten Ergebnis des statistischen Tests konnte kein Zusammenhang zwischen den Variablen belegt werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Dynamik des CRP-Verlaufes möglicherweise keinen Einfluss auf die Anzahl der empfohlenen diagnostischen Maßnahmen hat.

Die deskriptive Gegenüberstellung der absoluten CRP-Werte in den Gruppen mit bzw. ohne Klärung der Ätiologie am selben Tag zeigte geringe Unterschiede in den Median- und Mittelwerten, bei deutlich überlappenden Verteilungen. Ein Zusammenhang zwischen den Variablen konnte bei nicht-signifikantem Mann-Whitney-U-Test auf Basis der vorliegenden Daten nicht-bestätigt werden. Bei einer ähnlichen Verteilung der relativen Häufigkeiten zwischen der CRP-Kinetik und der Klärung der Ätiologie am selben Tag, ergab sich bei einem statistisch nicht-signifikanten Fisher-Freeman-Halton-Test kein statistisch nachweisbarer

Zusammenhang zwischen den Variablen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass weder die absoluten CRP-Werte noch deren Kinetik mit der Klärung der Ätiologie assoziiert sind.

Auch in der Zusammenhanganalyse zwischen den absoluten CRP-Werten bzw. der CRP-Kinetik und der Therapieumstellung wurden sowohl deskriptiv als auch interferenzstatistisch keine Unterschiede im Vergleich zur Analyse der Ätiologie-Klärung beobachtet.

Im Vergleich der absoluten CRP-Werte in Bezug auf die endgültige Ätiologie zeigten sich geringgradig unterschiedliche Median- und Mittelwerte, bei erneut stark überlappenden Interquartilsbereichen. Der angeschlossene Kruskal-Wallis-Test war nicht-signifikant, somit lieferten die Daten keinen Anhalt für einen Zusammenhang. Die relativen Häufigkeiten der endgültigen Ätiologien zeigten einen Unterschied in der Verteilung. Ein angenommener Zusammenhang wurde bei einem statistisch nicht-signifikanten Ergebnis der vorliegenden Daten nicht bestätigt. Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass weder die absoluten CRP-Werte noch die CRP-Kinetik mit der endgültigen Ätiologie systematisch assoziiert sind.

Vergleichende Erläuterungen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in den Kontext der bestehenden Literatur eingegliedert. Da die durchgeführte Studie Pilotcharakter aufweist, stehen nur wenige Arbeiten mit vergleichbaren Fragestellungen zur Verfügung.

Von den 200 eingeschlossenen Fällen zeigten 69 % CRP-Werte über 100 mg/L und 66 % letztlich eine infektiöse Ursache. Die Ergebnisse zeigen eine ähnliche Verteilung wie bei Landry et al., die in ihrer retrospektiven Arbeit bei 55,1 % der untersuchten Fälle mit CRP-Werten über 100 mg/L eine infektiöse Ursache der CRP-Genese nachwies.

Allerdings konnte man auch Unterschiede zu den bisherigen Arbeiten erkennen. Während in der von uns durchgeführten Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der absoluten CRP-Höhe und einer infektiösen bzw. nicht-infektiösen Ätiologie nachweisbar war, zeigte sich bei Bruhn et al., dass PatientInnen mit nachgewiesener Infektion signifikant höhere CRP-Werte aufwiesen als jene ohne. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten unter anderem durch die geringe Fallzahl der Pilotstudie bedingt sein. Des Weiteren untersuchten Bruhn et al. PatientInnen, die sich in der Notaufnahme vorstellten, während die von uns durchgeführte Studie im stationären Setting durchgeführt wurde und PatientInnen bei denen ein infektiologisches Konsil angefordert wurde, einschloss. Weitere denkbare Einflussfaktoren sind Unterschiede in der untersuchten Population, in den Einschlusskriterien, sowie im Zeitpunkt der Blutabnahme.

Insgesamt kann man daraus ableiten, dass sich die Verteilung der Ursachen von hohen CRP-Werten mit der Literatur deckt, eine spezifische Zuordnung der Ätiologie anhand der absoluten CRP-Werte in der vorliegenden Arbeit jedoch eingeschränkt ist. Um offene Fragen abschließend beantworten zu können sind daher weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einem standardisierten Protokoll erforderlich.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass eine infektiologische Mitbetreuung mehrheitlich bei CRP-Werten über 100 mg/L und steigender CRP-Kinetik angefordert wurde. Dabei scheint die Kinetik eine wichtigere Rolle als die absolute Höhe zu spielen. Der Großteil der Fälle wurde letztlich durch eine infektiöse Ursache bedingt. Die diagnostischen Empfehlungen und therapeutischen Handlungen der InfektiologInnen bestätigten häufig die Verdachtsdiagnose, was auf eine hohe klinische Trefferquote hinweist. Allerdings konnte zwischen den absoluten CRP-Werten bzw. der CRP-Kinetik und dem diagnostischen Vorgehen, der Therapiewahl oder der endgültigen Ätiologie kein Zusammenhang festgestellt werden. In diesem Setting legen die Ergebnisse nahe, dass weder die absoluten CRP-Werte noch deren Verlauf entscheidend zur differenzierten diagnostischen Einordnung beitragen.

Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Die Studie hat Pilotcharakter und beinhaltet eine relativ kleine Stichprobe (n = 200), welche lediglich einen Bruchteil der in diesem Zeitraum durchgeführten Konsile umfasst (ca. 12000). Dies führt einerseits zur Begrenzung der statistischen Power, andererseits zur Einschränkung der Aussagekraft interferenzstatistischer Tests.

Des Weiteren basieren die Daten beinahe ausschließlich auf Konsilen eines Universitätsklinikums (Single-Center-Design), der Anteil an Telekonsilen, bei dem ein weiteres Krankenhaus telefonische Mitbetreuung anfordert, liegt bei < 5. Dies führt zu einer Einschränkung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse, da Universitätskliniken in der Regel andere Ressourcen, Arbeitsabläufe sowie ein komplexeres PatientInnen-Kollektiv aufweisen als andere Versorgungseinrichtungen.

Das retrospektive Studiendesign stellt eine weitere Limitation der Arbeit dar. Die analysierten Daten wurden demnach im Rahmen der klinischen Routine und nicht explizit für Forschungszwecke dokumentiert. Dies kann mittels ungenauer oder unvollständiger Einträge im Krankenhausinformationssystem zu einem Informationsbias führen. Identes gilt für etwaige Störfaktoren, welche nicht vollständig oder gar nicht dokumentiert worden sein könnten. Eine prospektive Studie mit standardisierter Erhebung der Daten wäre demnach methodisch überlegen.

Die letztliche Klärung der Ätiologie begrenzt sich auf den stationären Aufenthalt, wodurch Erkrankungen, welche sich erst nach der Entlassung manifestierten oder später diagnostiziert wurden nicht berücksichtigt werden konnten. Außerdem ist nicht geklärt wie viele der empfohlenen Maßnahmen tatsächlich umgesetzt wurden und welche davon zur endgültigen Diagnosestellung geführt hat, was die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der Konsilempfehlungen limitiert.

Implikationen für Theorie und Praxis

Die Resultate der Arbeit betonen die relevantere diagnostische Bedeutung der CRP-Kinetik gegenüber dem absoluten CRP-Wert und unterstützen damit theoretische Modelle, welche die Dynamik von Entzündungsparametern in den Vordergrund stellen. Praktisch zeigt sich, dass bei rund einem Viertel der Fälle eine ätiologische Klärung der CRP-Genese am Tag der Konsildurchführung

möglich ist, vor allem bei Pneumonien, Bakteriämien und Wund- oder Protheseninfektionen. Letztlich konnte bei 71 % der Fälle eine endgültige Ätiologie festgestellt werden, während diese bei knapp 30 % offenblieb. Für die Konsilpraxis bedeutet dies vor allem die CRP-Kinetik zu berücksichtigen, als auch die diagnostischen Grenzen realistisch einzuschätzen.

Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Die Studie wirft mehrere weiterführende Fragen auf, z.B. was mit PatientInnen geschah deren Ätiologie der CRP-Genese ungeklärt blieb. Ein nächster sinnhafter Schritt wäre eine prospektive Studie zur Entwicklung eines standardisierten Vorgehens für Konsilanforderungen bei steigendem CRP.

Literaturverzeichnis

1. Agrawal A, Wu Y. Editorial: Biology of C-reactive protein. *Front Immunol.* 2024;15:1445001.
2. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, Wu Y, Kushner I, Wettero J, et al. The Complex Role of C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 2021;10(24).
3. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases.* 2023;11(4).
4. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(9):1540-5.
5. Melnikov IS, Kozlov SG, Saburova OS, Avtaeva YN, Prokofieva LV, Gabbasov ZA. Current Position on the Role of Monomeric C-reactive Protein in Vascular Pathology and Atherothrombosis. *Curr Pharm Des.* 2020;26(1):37-43.
6. Zaczekiewicz M, Zimmermann O, Torzewski J. A short review on CRP synthesis inhibition in cardiovascular disease. *Frontiers in Drug Discovery.* 2024;4.
7. Niehues T. C-reaktives Protein und andere immunologische Biomarker. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2017;165(7):560-71.
8. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol.* 2024;15:1425168.
9. Enocsson H, Sjowall C, Skogh T, Eloranta ML, Ronnblom L, Wettero J. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3755-60.
10. Ross Y, Ballou S. Reliability of C-reactive protein as an inflammatory marker in patients with immune-mediated inflammatory diseases and liver dysfunction. *Rheumatol Adv Pract.* 2023;7(2):rkad045.
11. Silvestre JP, Coelho LM, Pova PM. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J Crit Care.* 2010;25(4):657 e7-12.
12. Lobo SM. Sequential C-reactive protein measurements in patients with serious infections: does it help? *Crit Care.* 2012;16(3):130.
13. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2025.
14. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *N Engl J Med.* 2023;388(5):439-52.
15. Noone DP, Isendoorn MME, Hamers S, Keizer ME, Wulffele J, van der Velden TT, et al. Structural basis for surface activation of the classical complement cascade by the short pentraxin C-reactive protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121(37):e2404542121.
16. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001;38(2-3):189-97.
17. Pova P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):32.
18. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1351-7.
19. Levinson T, Wasserman A. C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15).

20. Largman-Chalamish M, Wasserman A, Silberman A, Levinson T, Ritter O, Berliner S, et al. Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity. *PLoS One*. 2022;17(12):e0277401.
21. Administration USFaD. Review criteria for assessment of C-Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) assays: guidance for industry and FDA staff. 2005.
22. Chandra P, Suman P, Airon H, Mukherjee M, Kumar P. Prospects and advancements in C-reactive protein detection. *World J Methodol*. 2014;4(1):1-5.
23. Oremek GM, Holzgreve F, Wanke EM, Germann U, Ohlendorf D. C-reaktives Protein (CRP) – ein diagnostischer Entzündungsmarker am Beispiel ausgewählter Indikationen. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*. 2023;74(3):140-4.
24. Leticia Fernandez-Carballo B, Escadafal C, MacLean E, Kapasi AJ, Dittrich S. Distinguishing bacterial versus non-bacterial causes of febrile illness - A systematic review of host biomarkers. *J Infect*. 2021;82(4):1-10.
25. Coster D, Wasserman A, Fisher E, Rogowski O, Zeltser D, Shapira I, et al. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. *Infection*. 2020;48(2):241-8.
26. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol*. 2020;11:595835.
27. Landry A, Docherty P, Ouellette S, Cartier LJ. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. *Can Fam Physician*. 2017;63(6):e316-e23.
28. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med*. 2006;17(6):430-3.
29. Pova P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49(2):142-53.
30. Bruhn R, Skjot-Arkil H, Skovsted TA, Brasen CL, Andersen ES, Heltborg A, et al. Biomarker profiling for infection diagnosis in emergency departments: A diagnostic study evaluating C-reactive protein, procalcitonin, Club Cell Protein 16, interleukin-6, chitinase-like protein, and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor. *Clin Biochem*. 2025;138:110943.

Anhang

(technische Dokumentation, die für die Durchführung der Diplomarbeit/Masterarbeit wichtig waren, z.B. Fragebögen (Projektplan, Messprotokolle, Case Report Forms, Anamnesebögen, u. a.)