

## **Stellungnahme der DGKL**

### **(Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin)**

#### **zum AM-VSG**

An zwei Stellen des Entwurfs zu dem geplanten **GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AM-VSG** wird auf die Labordiagnostik Bezug genommen

1. Bei der Bildung von Festbetragsgruppen und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika durch den Gemeinsamen Bundesausschuss soll die Resistenzsituation berücksichtigt werden.

2. Um einen zielgenauen Einsatz von Antibiotika weiter zu unterstützen, wird dem Bewertungsausschuss der Auftrag gegeben, zu prüfen, in welchem Umfang Diagnostika zur schnellen und zur qualitätsgesicherten Antibiotikatherapie in der vertragsärztlichen Versorgung eingesetzt werden können. Auf dieser Grundlage sind entsprechende Anpassungen des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) zu beschließen.

Ad 1: Der Einsatz von Antibiotika entsprechend der Resistenzsituation ist zu begrüßen. Insbesondere bei multiresistenten Keimen ist das Repertoire der Antibiotika derzeit eingeschränkt und es ist zu hoffen, dass hier durch neue Medikamente zukünftig eine bessere Versorgung möglich ist. Wir möchten allerdings dazu anmerken, dass die Bewertung des Zusatznutzens sehr differenziert zu erfolgen hat. Untersuchungen aus anderen Ländern mit teilweise sehr viel höheren Prävalenzen der Multiresistenzen (insbesondere 4MRGN ) sind nur bedingt auf deutsche Verhältnisse übertragbar. Eine differenzierte Abwägung, idealerweise im direkten Vergleich zu den derzeit verfügbaren besten alternativen Therapien, wird empfohlen.

Ad 2: Der „zielgenaue Einsatz“ von Antibiotika im ambulanten Bereich ist hochkomplex. Häufige Indikationen für den therapeutischen Antibiotikaeinsatz sind die Therapie von

1. Harnwegsinfekten,
2. Bronchitis/Pneumonie,
3. HNO-Infektionen
4. urologischen/gynäkologischen Infektionen (STD).

Nicht behandelt werden sollen die perioperative Antibiotikaprophylaxe, die regelmäßig ohne vorherige Diagnostik indiziert ist sowie spezielle Therapien, die regelmäßig ohne Antibiogramm durchgeführt werden.

Für die „zielgenaue schnelle und qualitätsgesicherte“ Antibiotikatherapie sind folgende klinische und labormedizinische Parameter verfügbar:

1. Vermutetes Erregerspektrum (bakteriell vs. viral), bei bakteriellen Erregern mit den erwarteten Resistenzen
2. Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung bzw. der zeitlichen Phase mittels Entzündungsmarker wie CRP und Differentialblutbild
3. Direktnachweis der bakteriellen Erreger (in der Regel durch Kultur) mit nachfolgendem Antibiogramm (insbesondere bei gram-negativen Erregern und besonderen Resistenzen bei gram-positiven Erregern)
4. Klinische Abschätzung der verfügbaren Zeit bis zum Beginn einer Antibiose bzw. Abschätzung des möglichen Schadens durch eine verzögerte Antibiotikatherapie

Ad 2.1: In der ambulanten Therapie der Harnwegsinfektionen hat die POCT-CRP-Bestimmung wie auch die Messung des Differentialblutbildes keine Bedeutung. Für die Therapie der Harnwegsinfektionen existieren sehr differenzierte Empfehlungen unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Schwangerschaft, Vorhandensein eines Katheters und von Therapieversagern (vgl. S3 AWMF-Leitlinie 043/044). Bei einigen Patientengruppen ist ein Antibiogramm sinnvoll, insbesondere bei Therapieversagern. Dieses Antibiogramm erfolgt nach der kulturellen Anzucht und Identifikation der Erreger und ist daher regelmäßig erst nach 2 Tagen verfügbar.

Ad 2.2: Die Messung von CRP wie auch des Differentialblutbildes erfolgt in Deutschland in der Regel in der Laborgemeinschaft des niedergelassenen Arztes oder als Überweisungsauftrag durch Laborärzte unter den Vorgaben der RiliBÄK (Qualitätssicherung) mittels leistungsfähiger Methoden. Die Ergebnisse der Untersuchung sind innerhalb weniger Stunden verfügbar und werden äußerst kostengünstig erstellt. Als zeitnahe Alternative werden POCT-Messungen angeboten. Diese POCT-Methoden ermöglichen eine Messung innerhalb von Minuten, so dass ein Ergebnis nach 30 Minuten realisierbar sein müsste und so zumindest theoretisch das Ergebnis unmittelbar in die Entscheidung für oder gegen eine Antibiose eingehen könnte.

Nachteile der POCT-Methoden sind die im Vergleich zu üblichen nass-chemischen Labormethoden teilweise deutlich schlechtere Qualität und die vielfach höheren Kosten.

Die schlechtere Qualität der POCT Methoden beruht auf Unterschieden in der Präanalytik (insbesondere bei der Kapillarblutentnahme), der geringeren Qualität der verwendeten Geräte (fehlende Kalibrierbarkeit) und der Reagenzien (insbesondere auch große Charge- zu-Charge-Unterschiede) und der oft geringeren Qualifikation der Durchführenden (vgl. Vorgaben des MTA-Gesetzes).

Es ist daher zu erwarten, dass die Klassifikation der Patienten mit den POCT-Methoden um ein vielfaches weniger treffsicher ist als mit herkömmlichen Labormethoden: Direkte Vergleiche zwischen POCT Methoden wurden z.B. durchgeführt für ein ganzes Panel von Methoden des Basislabors (1) oder für HbA<sub>1c</sub> (2) als Beispiel für eine immunologische Methode mit maschineller Auswertung. Ähnlich dramatische, d.h. falsche, Messungen fanden sich bei der INR Bestimmung (3).

Analog zu diesen Studien muss erwartet werden, dass mit der POCT Methode in etwa 4-fach höherer Frequenz eine Fehlbestimmung erfolgt, so dass Kranke nicht die notwendige Therapie erhalten bzw. Gesunde fälschlicherweise einer Therapie zugeführt werden.,

Zum Ausschluss einer bakteriellen Infektion mit der Konsequenz, dass eine Antibiose nicht durchgeführt wird, ist die Datenlage bei der Anwendung von POCT-CRP selbst von den aktuellsten prospektiven Studien nicht eindeutig (4-6).

Eine Cochrane Review aus dem Jahr 2014 zu diesem Thema ergab keine Überlegenheit des POCT-CRP Bestimmung. So zeigte sich zwar ein fraglich geringerer Antibiotikaeinsatz aber der gleiche klinische Erfolg und sogar eine höhere Hospitalisierungsrate unter POCT-CRP Einsatz als in der Vergleichsgruppe (7). Die Autoren der Cochrane Review schlussfolgern, dass CRP als POCT-Biomarker den Antibiotikaverbrauch vermindern kann, wobei aber das Ausmaß der Reduktion unklar ist. Der Einsatz des Testes verbessert allerdings nicht den klinischen Erfolg und kann sogar die Hospitalisierungsrate erhöhen. Die Datenlage ist derzeit noch ungenügend, um die Kosten der Intervention abzuschätzen und mit anderen Methoden, die die Verwendung von Antibiotika vermindern, zu vergleichen.

Bei der Blutbildmessung ist die Qualität stark abhängig von den eingesetzten Geräten und der korrekten Durchführung der qualitätssichernden Maßnahmen (interne und externe Qualitätskontrolle). Bei niedriger Untersuchungsfrequenz (wie in einem Praxislabor einer Einzelpraxis) ist der Aufwand für diese qualitätssichernden Maßnahmen im Vergleich zu den wenigen Patientenproben extrem hoch. So sind z.B. die Qualitätskontrollmaterialien für die Hämatologie nur wenige Wochen haltbar. Es ist so zu befürchten, dass bei der Vorgabe einer POCT-Blutbildbestimmung systematisch Einzelpraxen von der Versorgung dieser Patienten ausgeschlossen würden und so die wohnortnahe Versorgung der Patienten gefährdet würde.

Der Erregerdirektnachweis spielt vor der Antibiotikatherapie einer Bronchitis / Pneumonie im ambulanten Bereich keine Rolle. Ein Erregernachweis mittels Blutkulturen kann versucht werden, hat aber keine Bedeutung für oder gegen die Auswahl Ad und den zeitlichen Beginn einer Antibiose.

2.3: Die Therapie einer unkomplizierten Sinusitis bei Immunkompetenten erfolgt zunächst ohne Antibiotika. Erst bei einer Nichtverbesserung der Symptome nach 7-10 Tagen werden ggf. Antibiotika eingesetzt (8). Die POCT-CRP Bestimmung ist dabei ohne Bedeutung.

Ad 2.4: Bei der Chlamydiendiagnostik ist lediglich der molekulare Direktnachweis geeignet. Die POCT CRP-Bestimmung hat dabei keine Bedeutung.

### **Folgerungen:**

1. Wegen des offensichtlichen unklaren Nutzens der POCT-CRP-Bestimmung empfehlen wir daher, zur Verminderung des Antibiotikaeinsatzes und der Verminderung von (Multi-) Resistenzen auf andere Maßnahmen zu fokussieren. - „Verzögerte Therapie“), umfassen.
2. Aufgrund des im Vergleich zur Humanmedizin vielfach höheren Antibiotikaverbrauchs in der Veterinärmedizin wird empfohlen, dort einen möglichst restriktiven Antibiotikaverbrauch zu erreichen sowie den Import von Multiresistenten Erregern aus dem Ausland weit möglichst zu verhindern. Denkbar wäre dies durch eine individuelle Labordiagnostik bei Verdacht auf bakteriellen Erkrankungen bei den Tieren, einer gezielten Therapie einzelner erkrankter Tiere und ein Verzicht auf den Import von Gülle aus anderen Ländern (Belastung durch Tierantibiotika und durch VRE und andere MRE).
3. Für die Forderung nach einer grundsätzlichen mikrobiologischen Diagnostik als Voraussetzung einer antibiotischen Therapie in der ambulanten Humanmedizin können wir derzeit keinen ausreichenden Evidenzgrad erkennen. Vielmehr ist zu befürchten, dass durch eine solche Forderung Veränderungen in der Verordnung einzelner Antibiotika erzielt werden, die nicht in die erwünschte Richtung gehen.

### **Empfehlung:**

Da sowohl nass-chemische, konventionelle Labormethoden zur Bestimmung des CRP wie auch die POCT-Methoden den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin unterliegen, bietet sich zur Entwicklung eines sachgerechten neutralen Bildes über die Güte der verfügbaren Verfahren (POCT und Labormethoden) die Anhörung von Sachverständigen an, die dabei auch die Ergebnisse der von der RiliBÄK geforderten internen und externen Qualitätssicherung beurteilen können. Wir empfehlen Sachverständige aus den beiden von der Bundesärztekammer benannten Ringversuchsorganisationen INSTAND e.V., Düsseldorf, und dem Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB), Bonn.

## Literatur

1. Kidd BA, Hoffman G, Zimmerman N, Li L, Morgan JW, Glowe PK, et al. Evaluation of direct-to-consumer low-volume lab tests in healthy adults. *The Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(5):1734-44.
2. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*. 2014;60(8):1062-72.
3. Patel MR, Hellkamp AS, Fox KAA. Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(8):785-8.
4. van de Geijn GM, Denker S, Meuleman-van Waning V, Koeleman HG, Birnie E, Braunstahl GJ, et al. Evaluation of new laboratory tests to discriminate bacterial from nonbacterial chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int J Lab Hematol*. 2016.
5. Minnaard MC, van der Zand J, van de Pol AC, de Wit NJ, Schierenberg A, Hopstaken RM, et al. Analysis of recruitment in a pragmatic observational study on C-reactive protein-point-of-care testing in primary care. *The European journal of general practice*. 2016:1-6.
6. Minnaard MC, van de Pol AC, Hopstaken RM, van Delft S, Broekhuizen BD, Verheij TJ, et al. C-reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. *Family practice*. 2016;33(4):408-13.
7. Aabenhus R, Jensen JU, Jorgensen KJ, Hrobjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):Cd010130.
8. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, Liira H, Williams JW, Jr., Makela M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(2):Cd000243.