

# BIJLAGE CRP OF BSE

## (BIJ LESA LABORATORIUMDIAGNOSTIEK ALGEMEEN ONDERZOEK)



Deze bijlage is vastgesteld in maart 2019

© Nederlands Huisartsen Genootschap

### Achtergrond

Bij het herzien van het hoofdstuk '[Algemeen onderzoek](#)' van de LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek kwam de vraag naar voren of, bij algemeen onderzoek wegens moeheid en/of aspecifieke klachten, de BSE-bepaling kan worden vervangen door een CRP-bepaling om inflammatoire aandoeningen en maligniteiten minder waarschijnlijk te maken.

### Uitgangsvraag

Is een CRP-bepaling aan te bevelen boven een BSE-bepaling om inflammatoire aandoeningen en maligniteiten minder waarschijnlijk te maken bij het doen van algemeen onderzoek?

### PICO

Patiënten	Met moeheid en/of aspecifieke klachten in de eerste lijn
Interventie	CRP-bepaling
Vergelijking	BSE-bepaling
Uitkomstmaten	Maligniteiten, inflammatoire ziekten

### Methoden

Er is via PubMed in oktober 2018 een systematische literatuurzoekactie uitgevoerd naar publicaties over CRP en BSE bij aspecifieke klachten.

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde 8 bruikbare artikelen op [Assasi 2015, Bray 2016, Colombet 2010, Dinant 1995, Dos Anjos 2010, Hansson 1995, Litao 2014, S bong 2015]. Daarnaast zijn er nog 2 artikelen door derden aangeleverd [Boesten 2011, Pepys 2003].

Alleen Dinant [Dinant 1995] en Hansson [Hansson 1995] betroffen een eerstelijns populatie; de overige artikelen voornamelijk tweedelijns patiënten. De onderzoeken beschrijven de verschillen tussen en de bruikbaarheid van de 2 bepalingen of van 1 van de 2 bepalingen.

### Beschrijving onderzoeken

Assasi (Canada), Boesten (Nederland), Bray (USA) en Litao (USA) beschrijven de verschillen en overeenkomsten van een CRP- en BSE-bepaling op basis van literatuuronderzoek. Pepys (UK) schrijft alleen op basis van de literatuur over CRP.

Colombet (Frankrijk) heeft de laboratoriumwaarden bestudeerd van 5.777 patiënten waarbij de BSE en CRP tegelijkertijd zijn gemeten in een academisch ziekenhuis. Het niveau van overeenkomst is berekend met de kappa-coëfficiënt.

Dinant (Nederland) heeft de data onderzocht van 396 patiënten waarbij BSE en CRP waren afgenomen na aanvraag van 11 huisartsen. ROC-curves sensitiviteit en specificiteit zijn berekend door de testresultaten te vergelijken met de follow-up diagnoses (1 jaar later). In de categorie 'pathology' (n = 76) hadden 7 personen een maligniteit.

Don Anjos (Brazilië) includeerde 83 kinderen die wegens een vermoeden van ontsteking of infectie op de spoedeisende hulp werden gezien en bij wie verschillende laboratoriumbepalingen waren uitgevoerd, onder andere BSE en CRP. Er werd gekeken welke bepaling de accuraatste indicator van een ontstekings- of infectieus proces was.

Hansson (Zweden) includeerde de CRP- en BSE-bepalingen van 607 patiënten in de eerste lijn en bekeek de overeenkomst van de resultaten.

S bong (USA) onderzocht de data van 70 patiënten die bij de prikpoli van het ziekenhuis kwamen en waarbij de BSE en CRP werden gemeten. De overeenkomst tussen deze 2 bepalingen werd berekend.

### Kwaliteit van bewijs

- Er lijkt geen hoog risico op bias te zijn in de studieopzet van de onderzoeken.
- Geen van de populaties betreft specifiek patiënten met moeheid en/of specifieke klachten (afwijking van PICO, dus indirectheid).
- Er lijkt geen risico op onnauwkeurigheid in de uitkomsten van de onderzoeken.
- De onderzoeken zijn heel verschillend en/of niet goed vergelijkbaar: de heterogeniteit is hoog.
- Publicatiebias wordt niet vermoed.

Op basis hiervan waarden we de kwaliteit van bewijs met 2 stappen af naar 'laag'.

**Tabel Samenvatting BSE versus CRP**

Artikel	Context	Samenvatting
Assasi	Algemeen	<p>Gepoolde sensitiviteit en specificiteit van de volgende waarden werden berekend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSE</li> <li>▪ CRP</li> <li>▪ BSE+CRP (= BSE én CRP beide positief)</li> <li>▪ BSE/CRP (= BSE óf CRP positief)</li> </ul> <p>Deze waarden werden berekend voor ontstekingen rond een prothese, kinder-orthopedische infecties, inflammatoire darmziekten en giant-cell-arteriitis (zie tabel Assasi).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De sensitiviteit van BSE/CRP was hoger dan de BSE of CRP als enkele bepaling, terwijl de specificiteit lager was.</li> <li>▪ De sensitiviteit van BSE+CRP was steeds lager.</li> <li>▪ De specificiteit was juist hoger dan de BSE of CRP als enkele bepaling.</li> </ul>
Boesten	Algemeen	<p>De CRP is over het algemeen sensitiever en specifiekere bij monitoren van ontstekingen dan de BSE, omdat de CRP al na 6-8 uur na een infectie stijgt en de BSE pas na enkele dagen verhoogd is, en erg specifiek is.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSE wordt beïnvloed door geslacht, leeftijd, zwangerschap, geneesmiddelengebruik, hematocriet en morfologie van de rode bloedcellen.</li> <li>▪ Op de CRP-concentratie hebben leeftijd, geslacht en medicatie weinig tot geen effect.</li> </ul>
Bray	Algemeen	<p>Omdat de BSE en CRP beide geen hoge sensitiviteit en specificiteit hebben, zouden ze alleen in combinatie met anamnese en lichamelijk onderzoek gebruikt moeten worden.</p> <p>Er zijn verscheidene fysiologische factoren (bijvoorbeeld niet-infectieuze condities en een genezende ontsteking) die kunnen zorgen voor abnormale BSE- of CRP-waarden. Maligniteiten kunnen bijvoorbeeld zorgen voor een verhoogde bezinking.</p>
Colombet	Ziekenhuis	<p>Overeenkomst BSE- en CRP-bepaling: 67%.</p> <p>De kappacoëfficiënt liet een lage overeenkomst zien tussen BSE en CRP: 0,38. BSE is vaak misleidend in patiënten met aspecifieke klachten, doordat de BSE ook beïnvloed wordt door algemene patiëntcondities.</p> <p>Wanneer een ontsteking wordt vermoed: geef de voorkeur aan CRP.</p>
Dinant	Huisartsenpraktijk	<p>BSE en CRP zijn beide bruikbaar voor het diagnosticeren van patiënten bij wie er een vermoeden van een inflammatoire aandoening of maligniteit is, om pathologie te onderscheiden van ziekten die vanzelf weer overgaan.</p> <p>De CRP lijkt iets hogere sensitiviteit en specificiteit te hebben dan de BSE (verschil 11-15%), maar er is geen reden om de voorkeur te geven aan CRP, tenzij de huisarts een snelle uitslag wil en de kosten minder belangrijk zijn.</p>
Don Anjos	Kinderen	<p>CRP lijkt de accuraatste bepaling voor ontstekings- en infectieuze processen (kappacoëfficiënt bij &gt; 5,0 mg/L: 0,89).</p> <p>De kappacoëfficiënt van de BSE (&gt; 10mm/uur) hiervoor is 0,72.</p> <p>Het blijft belangrijk om klinische informatie en laboratoriumbepalingen te combineren om tot een accurate diagnose te komen.</p>
Hansson	Huisartsenpraktijk	<p>Overeenkomst BSE- en CRP-bepaling: 71%.</p> <p>Wanneer er een inflammatoire aandoening wordt vermoed, geeft de CRP duidelijkere resultaten dan de BSE (bron: gesponsord onderzoek).</p>
Litao	Algemeen	<p>BSE en CRP zijn beide belangrijk in de klinische praktijk, beide in verschillende situaties, bij verschillende ziektes.</p> <p>Het belangrijkste is dat deze bepalingen alleen bruikbaar zijn in combinatie met anamnese en lichamelijk onderzoek.</p>
Pepys	Algemeen	<p>CRP geeft een acute-faserespons bij infecties, allergische complicaties of infectie, inflammatoire ziekten, necrose, trauma en maligniteiten.</p>
Sbong	Volwassenen	<p>Overeenkomst BSE- en CRP-bepaling: 80%.</p> <p>Redenen van het niet overeenkomen van de bepalingen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. kleine schommelingen in de BSE en CRP rond de afkapwaarde</li> <li>2. ontwikkeling van een bijkomende ziekte</li> <li>3. verschillende tijdverloop van de CRP- en BSE-verhoging tijdens een ziekte en/of ontsteking (CRP stijgt en daalt sneller dan de BSE)</li> </ol>

### Samenvatting van het bewijs

- Er is geen onderzoek beschikbaar voor patiënten met de indicatie 'moeheid en/of aspecifieke klachten'.
- Het beschikbare onderzoek betreft patiënten in de eerste en tweede lijn met allerlei verschillende klachten.
- Beide bepalingen zijn bruikbaar in de klinische praktijk.
- Overeenkomst van de uitkomst van de BSE- en CRP-bepaling ligt tussen de 67 en 80%.
- CRP stijgt en daalt snel na een ontsteking, terwijl de BSE trager reageert.
- De BSE kan beïnvloed worden door fysiologische factoren, de CRP in mindere mate.
- In 4 van de 10 publicaties wordt de CRP genoemd als accuraatste bepaling bij vermoeden van infecties en/of inflammatoire ziekten.
- Het is onbekend welke bepaling de voorkeur heeft bij het meer of minder waarschijnlijk maken van maligniteiten.
- Beide bepalingen zijn minder goede bepalingen voor case-finding en moeten altijd beoordeeld worden in combinatie met lichamelijk onderzoek en anamnese.

### Tabellen Dinant

**Table 6.** Positive (PV+) and negative predictive values (PV-) and corresponding 95% confidence intervals (CI) at the optimal cut-off points of ESR and CRP

	ESR		CRP	
	Males 31 mm	Females 31 mm	Males 15 mg L <sup>-1</sup>	Females 34 mg L <sup>-1</sup>
PV+ (%)	71	45	44	40
CI	47-95	16-74	31-57	21-59
PV- (%)	78	87	83	89
CI	72-84	82-93	76-90	85-93

**Appendix 1.** The most important cut-off points (CO) used in constructing ROC curves for ESR (see Fig. 1). The corresponding sensitivities (Se), specificities (Sp), positive (PV+) and negative predictive values\* (PV-) and odds ratios\* (OR) are also given

CO (mm)	Males					Females				
	Se (%)	Sp (%)	PV+ (%)	PV- (%)	OR	Se (%)	Sp (%)	PV+ (%)	PV- (%)	OR
5	59	73	34	81	2.15	75	48	17	90	1.81
6	55	73	34	80	2.04	72	62	20	91	2.56
7	50	82	35	80	2.10	72	65	22	92	3.31
9	50	84	39	81	2.63	66	74	24	92	3.39
11	48	89	42	81	3.09	**	**	27	92	4.07
12	45	89	41	80	2.82	59	86	30	92	4.58
13	**	**	42	80	2.95	56	88	31	91	4.55
14	45	91	43	81	3.09	50	93	31	90	4.17
15	43	91	42	80	2.95	44	96	30	89	3.61
17	39	93	44	80	3.01	41	97	33	89	4.21
21	30	93	45	78	2.91	34	97	33	89	3.90
23	27	98	50	78	3.59	**	**	42	89	5.97
28	25	100	65	79	6.72	19	99	40	87	4.54
31	23	100	71	78	9.04	16	99	45	87	5.56

\* Predictive values and odds ratios were calculated by comparing 'pathology' with 'no pathology' plus all other diseases. \*\* The cut-off point has not been used in constructing the ROC curve concerned.

**Appendix 2.** The most important cut-off points (CO) used in constructing ROC curves for CRP (see Fig. 1). The corresponding sensitivities (Se), specificities (Sp), positive (PV+) and negative predictive values\* (PV-) and odds ratios\* (OR) are also given

CO (mg L <sup>-1</sup> )	Males					Females				
	Se (%)	Sp (%)	PV+ (%)	PV- (%)	OR	Se (%)	Sp (%)	PV+ (%)	PV- (%)	OR
5	66	71	38	84	3.29	69	85	30	93	5.63
6	64	73	39	84	3.42	63	90	30	92	5.04
7	**	**	41	84	3.67	59	91	31	92	4.98
9	**	**	41	83	3.38	44	94	27	89	3.01
11	59	78	42	83	3.65	**	**	28	89	3.22
12	59	80	43	84	3.80	41	94	27	89	2.93
13	57	82	42	83	3.60	**	**	27	89	2.93
14	55	87	44	83	3.72	41	96	28	89	3.15
15	**	**	44	83	3.72	41	97	30	89	3.40
18	52	87	43	82	3.54	**	**	33	89	4.18
22	48	89	44	81	3.38	34	100	34	89	4.09
28	39	96	44	80	3.01	31	100	36	88	4.22
34	34	98	45	79	3.13	**	**	40	89	5.15

\* Predictive values and odds ratios were calculated by comparing 'pathology' with 'no pathology' plus all other diseases. \*\* The cut-off point has not been used in constructing the ROC curve concerned.

### Tabel Assasi

Plaats ontsteking	BSE		CRP		BSE en CRP pos.		BSE of CRP pos.	
	sens.	spec.	sens.	spec.	sens.	spec.	sens.	spec.
Ontstekingen rond een prothese (gepoolde data 4 onderzoeken)	0,92	0,70	0,93	0,73	0,87	0,85	0,96	0,57
Kinderorthopedische infecties (2 onderzoeken)	0,88 0,94	0,66 -	0,71 0,95	0,87 -	0,65 -	0,90 -	- 0,98	- -
Inflammatoire darmziekten (1 onderzoek)	0,79	0,67	0,77	0,70	0,50	0,84	-	-
Giant-cell-arteritis (2 onderzoeken)	0,84 0,97	0,30 0,67	0,86 1,00	0,31 0,82	0,81 0,98	0,41 0,92	- -	- -

## Van bewijs naar aanbeveling

### Voor- en nadelen

Voordeel: de huidige informatie over BSE en CRP staat op een rijtje. Nadeel: er is weinig informatie over de testeigenschappen van BSE en CRP bij moeheid en/of aspecifieke klachten en het minder waarschijnlijk maken van maligniteiten en inflammatoire ziekten.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag.

- Geen van de publicaties beantwoordde precies aan de uitgangsvraag en de PICO.
- De beschreven publicaties zijn zeer verschillend van opzet en niet goed vergelijkbaar.

### Waarden en voorkeuren van patiënten

We zijn van mening dat de meeste patiënten waarschijnlijk de voorkeur geven aan een juiste diagnose en dus de accuraatste test, waarbij ze niet specifiek de voorkeur geven aan hetzij CRP- hetzij BSE-bepaling.

## Kosten

Een CRP-test kost € 4,09, een BSE-test € 1,92 (NZA-tarief 2019) [NZA 2019]. Per bepaling zijn de kosten relatief laag, maar omdat deze bepalingen in de top 10 van meest aangevraagde bepalingen staan, gaat het om substantiële aantallen en bedragen.

Vanuit organisatorisch perspectief is het efficiënter voor het laboratorium om 1 bepaling uit te voeren. Bepaling van de BSE is tijdsintensiever dan bepaling van de CRP. Welk effect dit heeft op de kosten, is onbekend.

## Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventie

- Een CRP-bepaling kan op de praktijk zelf uitgevoerd worden met behulp van een vingerprik; voor een BSE-bepaling moet de patiënt naar een prikpost om een buisje bloed af te staan.
- De CRP-bepaling is een gestandaardiseerde bepaling, terwijl een BSE-bepaling op verschillende manieren uitgevoerd kan worden.

Voor BSE-bepaling zijn er wel en niet op Westergren gebaseerde methoden. De Westergren-methode is een klassieke bepaling: een buisje onstolbaar gemaakt bloed blijft gedurende een uur onder trill-vrije omstandigheden staan; daarna wordt afgelezen hoeveel mm rode bloedcellen naar beneden zijn gezakt.

- Er is 1 op Westergren gebaseerde methode.
- Er zijn 2 niet op Westergren gebaseerde methoden: Test1 en VesMatic Cube.

Alle op Westergren gebaseerde methoden leiden tot vergelijkbare BSE-resultaten wanneer volgens specificaties wordt gemeten en gecorrigeerd voor temperatuur en meettijd.

Resultaten van de niet op Westergren gebaseerde methoden:

- Test1-systeem, een microcentrifugatiesysteem waarbij de aggregatie van rode bloedcellen gedurende 20 seconden wordt gemeten: minder gevoelig voor de detectie van M-proteïne, dat een rol speelt in hematologische maligniteiten
- VesMatic Cube-systeem meet BSE direct in de EDTA-buis:
  - bias vergeleken met de Westergren-gebaseerde methode
  - zeer gevoelig voor het hematocriet

Niet op Westergren gebaseerde methoden verschillen tot 42% van elkaar [Kratz 2017], en op Westergren gebaseerde methoden kunnen verschillen van niet op Westergren gebaseerde methoden [Hardeman 2010, Raijmakers 2008]. Let wel: dit is alleen bij specifieke patiëntgroepen onderzocht: bij reumatische aandoeningen en M-proteïnemie.

## Rationale

Zowel BSE- als CRP-bepalingen worden vaak gebruikt in de klinische praktijk. Beide bepalingen moeten altijd beoordeeld worden in combinatie met anamnese, lichamelijk onderzoek en de andere uitslagen van aanvullend (laboratorium-) onderzoek.

- CRP-bepaling reageert sneller op ontstekingen, wordt minder sterk beïnvloed door fysiologische factoren en lijkt duidelijkere resultaten te geven wanneer het om het diagnosticeren van ontstekingen of inflammatoire ziekten gaat.
- BSE-bepaling reageert trager op ontstekingen en infecties (is dus langer verhoogd) en kan beïnvloed worden door fysiologische factoren, waardoor een negatieve BSE-bepaling een teken is dat er waarschijnlijk geen sprake is van een ontsteking en/of infectie bij deze patiënt.
- Er is nauwelijks of geen informatie over het gebruik van een BSE- of CRP-bepaling bij maligniteiten. Zowel klinisch chemici als huisartsen zien in de praktijk dat BSE- en CRP-bepalingen fors verhoogd kunnen zijn bij een onderliggende maligniteit.

## Conclusie

Zowel de BSE als de CRP kunnen worden gebruikt bij de indicatie algemeen onderzoek bij patiënten met moeheid en/of specifieke klachten in de eerste lijn voor het onwaarschijnlijker maken van inflammatoire aandoeningen en maligniteiten.

- Over maligniteiten is er onvoldoende literatuur beschikbaar om de keuze te maken tussen de BSE en CRP.
- Mogelijk is de CRP accurater voor inflammatoire aandoeningen en heeft deze test de voorkeur op grond van laboratoriumtechnische aspecten.
- Daar staat tegenover dat er op basis van de huidige NZA-tarieven een significant verschil in kosten is ten bate van de BSE.

Het is verder niet wenselijk om voor algemeen onderzoek twee tests met eenzelfde doel uit te voeren.

## Aanbeveling

Regionaal maken laboratorium en huisartsen de keuze voor hetzij BSE, hetzij CRP.

## Literatuur

- Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, Hopkins RB, Levine M, Richter T, Budden A. Comparative value of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) testing in combination versus individually for the diagnosis of undifferentiated patients with suspected inflammatory disease or serious infection: a systematic review and economic analysis [Internet]. Source Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015 Nov. Health Technology Assessments. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333369/> ['contents']
- Boesten LSM, Vlasveld LT, Van Rossum AP. CRP en BSE (verdieping labquiz). Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3087.
- Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, Yale SH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. WJM 2016;115:317-21.
- Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein in hospital practice. Am J Med 2010;123:863.e7-13.
- Dos Anjos BL, Grotto HZ. Evaluation of C-reactive protein and serum amyloid A in the detection of inflammatory and infectious diseases in children. Clin Chem Lab Med 2010;48:493-9.
- Dinant GJ, De Kock CA, Van Wersch JW. Diagnostic value of C-reactive protein measurement does not justify replacement of the erythrocyte sedimentation rate in daily general practice. Eur J Clin Invest 1995;25:353-9.
- Hansson LO, Carlsson I, Hansson E, Hovelius B, Svensson P, Tryding N. Measurement of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate in general practice. Scand J Prim Health Care 1995;13:39-45.
- Hardeman MR, Levitus M, Pelliccia A, Bouman AA. Test 1 analyser for determination of ESR 1. Practical evaluation and comparison with the Westergren technique. Scan J Clin Lab Invest 2010;70:21-5.
- Hardeman MR, Levitus M, Pelliccia A, Bouman AA. Test 1 analyser for determination of ESR. 2. Experimental evaluation and comparison with RBC aggregometry. Scan J Clin Lab Invest 2010;70:26-32.
- Kratz A, Plebani M, Peng M, Lee YK, McCafferty, Machin SJ, on behalf of the International Council for Standardization in Haematology (ICSH). ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. Int J Lab Hem 2017;39:448-57.
- Litao MK, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. Pediatr Ann 2014;43:417-20.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003;111:1805-12.
- Raijmakers MT, Kuijper PH, Bakkeren DL, Vader HL. The effect of paraproteins on the erythrocyte sedimentation rate: a comparison between the StarrSed and Test 1. Ann Clin Biochem 2008;45:593-7.
- Spong S, Feldman M. Frequency and causes of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate disagreements in adults. Int J Rheum Dis 2015;18:29-32.
- NZA. Tarieven 2019. Utrecht: Nederlandse Zorgautoriteit, 2019. Raadpleegbaar via: [https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC\\_236092\\_22/1/](https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_236092_22/1/).