

Unterscheidung von funktioneller und entzündlicher Darmkrankheit leicht gemacht

Calprotectin: sinnvoller Test in der Praxis?

Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins (fC) als „nicht-invasiver Test“ bei bekannter oder vermuteter (entzündlicher) Darmerkrankung hat eine wichtige Rolle in der Diagnostik eingenommen. Dieser Artikel soll vor allem die Anwendung, den Nutzen und die Tücken der Calprotectin-Bestimmung im hausärztlichen Alltag diskutieren.

Das fäkale Calprotectin (fC) ist ein stabiles Eiweiss in Leukozyten, insbesondere neutrophilen Granulozyten, welches in diesen Zellen gut 60% der zytoplasmatischen Eiweisse ausmacht. Bei verschiedenen Magen-Darm-Erkrankungen ist das fC in Stuhlproben erhöht, seinen eigentlichen Stellenwert hat es aber im Bereich der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), also dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. CED betreffen in der Schweiz ca. 15 000 Patienten.

Wie bestimmt man das Calprotectin?

Das fC ist in Stuhlproben bei Raumtemperatur 5 bis 7 Tage stabil (1). Damit ist der Test im ambulanten Bereich relativ problemlos anwendbar. Der Patient kann von zu Hause aus eine Nativ-Stuhlprobe an irgendeinem Wochentag („auch Freitag abends“) auf dem Postweg einsenden.

Nicht sinnvoll ist die Bestimmung bei sehr wässrigen Durchfällen. Aus methodischen Gründen sollte eine zumindest teilweise nicht-flüssige Stuhlprobe untersucht werden, da das fC normalerweise als „µg pro g Stuhl“ angegeben wird.

Die meisten Labors bestimmen das fC mehrmals wöchentlich, weswegen das Resultat nach wenigen Tagen erwartet werden kann. Der Einsatz als „Notfallmarker“ in der Hausarztpraxis oder im Spital ist aber derzeit noch nicht möglich. Schnell- und Heimtests sind aber in der Entwicklung und werden 2016 auf den Markt kommen. Die fC-Bestimmung kostet 61 CHF.

Welcher Calprotectin-Wert ist (im Screeningbereich) normal?

Wie bei jedem Messwert stellt sich auch beim fC die Frage nach dem Grenzwert, der als normal betrachtet wird. Als Normwert gilt meist ein fC < 50 µg/g Faeces. Bei einem Wert > 50 µg/g ist die Sensitivität für die CED sehr hoch (> 90%), aber die Spezifität wegen den unten erwähnten Differentialdiagnosen nicht ideal.

Einsatzbereich

Crohn-/Colitis-Screening durch den Grundversorger

Je höher der klinische Verdacht auf eine entzündliche (oder andere) Darmerkrankung ist, desto mehr ist eine direkte endoskopische Abklärung gerechtfertigt (ausser bei einer vermuteten Infektion). Wenn sich aber bei einer unspezifischen Klinik zum Beispiel mit Bauchschmerzen, Blähungen oder Durchfällen die Frage nach einer CED stellt, ist die fC-Bestimmung sinnvoll. Bei einem normalen fC ist eine CED sehr unwahrscheinlich. Dies ist also vergleichbar mit der Serologie bei einer vermuteten Sprue – hier wird in der Regel zuerst eine Serologie und nicht direkt eine Gastro-Duodenoskopie durchgeführt.



PD Dr. med.
Pascal Frei
Zürich



Prof. Dr. med. Dr. phil.
Gerhard Rogler
Zürich

Verlaufsuntersuchung bei bekannter chronisch-entzündlicher Erkrankung

Eine CED kann im Verlauf über verschiedene Wege kontrolliert werden (Anamnese/Klinik, Labor, Ultraschall, Endoskopie, Histologie). Häufig wird das fC bestimmt, um den Verlauf einer CED nicht-endoskopisch zu beobachten, was billiger und für den Patienten auch angenehmer ist. Idealerweise werden unter einer CED-Therapie Werte unter 50 µg/g Stuhl erreicht (was aber nicht immer gelingt).

Das fC korreliert mit dem endoskopischen Schweregrad einer CED, dies aber leider nicht linear. Ein Wert von 400 µg/g kann also sowohl bei einer leichten, mässigen oder auch schwer-aktiven Erkrankung beobachtet werden; umgekehrt kann auch eine eindruckliche Colitis nur einen fC-Wert von 100 µg/g Faeces zeigen. Es ist ohnehin zu beachten, dass die CEDs einen teils schwankenden Verlauf zeigen können. Ein fC-Wert von 1000 µg/g ist jedoch nicht mit einem endoskopischen Normalbefund vereinbar, es muss von einer schweren entzündlichen Aktivität ausgegangen werden. Bei einem individuellen Patienten ist der fC-Verlauf darum relevanter als das einzelne Resultat.

Wenn ein CED-Patient unter Therapie Restbeschwerden hat (z. B. Blähungen oder intermittierende Durchfälle), kann mittels fC-Bestimmung geklärt werden, ob weitere Untersuchungen notwendig sind und ob die Therapie intensiviert werden muss. Mit welchem Wert man zufrieden ist, sollte dem behandelnden Gastroenterologen überlassen werden, da er festlegen muss, was das aktuelle Behandlungsziel ist und mit welcher Behandlungs-Aggressivität dies erreicht werden soll. Dies ist das aktuell propagierte Prinzip des „treat to target“.

Lassen sich mit dem Calprotectin CED-Schübe voraussehen?

CED-Patienten mit einem normalen fC haben ein kleines Schubrisiko. Aber: soll bei Patienten mit einer noch asymptomatischen fC-Erhöhung die Therapie intensiviert werden, um einen drohenden Schub zu verhindern? Hierfür gibt es immer mehr Evi-

denz. Bei Colitis-Patienten in Remission (Beschwerdefreiheit) aber mit einer fC-Erhöhung konnte in Studien mit einer Mesalazinerhöhung sowohl das Calprotectin gesenkt als auch das klinische Outcome verbessert werden (2). Weitere Studien müssen zeigen, ab welchem Schwellenwert oder welchem fC-Anstieg bei einem (noch) beschwerdefreien Patienten unter CED-Therapie ein baldiger Schub befürchtet und damit eine Therapie pro-aktiv intensiviert werden muss. Wenn die Daten einer kleinen Studie an Proctitis ulcerosa-Patienten stimmen, dürfte das Schubrisiko schon bei einer geringen fC-Erhöhung steigen, wobei das fC in dieser Studie schon 8 Wochen vor klinischem Schub zu steigen begann (3). Man könnte dies auch so formulieren: Asymptomatische Patienten mit einer fC-Erhöhung profitieren wahrscheinlich davon, wenn man sie über eine frühzeitige Therapieintensivierung „zu Ihrem Glück zwingt“. Dies braucht Zeit und Fingerspitzengefühl im Gespräch.

Differentialdiagnose

Es gibt viele Differentialdiagnosen bei einem erhöhten fC, was vor allem für den Grundversorger sehr relevant ist. Nebst einer CED kann das fC auch bei einer Infektion (viral, bakteriell), einem Karzinom/Polypen, einer Ischämie und anderen Krankheiten erhöht sein. Vor allem Infektionen sind weit häufiger als die CED!

- Wenn Sie bei einem Patienten mit plötzlich auftretenden Schmerzen, Durchfällen (und eventuell Blutabgang) eine Infektion vermuten, macht die fC-Bestimmung keinen Sinn (dieses wird häufig erhöht sein und unterscheidet nicht, ob eine chronische Entzündung oder akute Infektion vorliegt). Bei bakteriellen Infektionen scheint das fC höher zu sein als bei viralen Gastroenteritiden (4). Bei bakteriellen Infektionen beträgt das fC üblicherweise mehrere hundert µg/g Stuhl, bei viralen Infekten <100µg/g (5).
- Bei einem kolorektalen Karzinom kann das fC in bis zu 85% der Fälle erhöht sein (6). Das heisst aber nicht, dass mit einem normalen fC ein Kolonkarzinom ausgeschlossen werden kann! In Analogie zur Helicobacter-Suche (die nur erfolgen sollte, wenn man die Keime bei Nachweis auch behandelt), gilt auch hier: wenn man das fC für das (CED-) Screening bestimmt, dann sollte bei einer fC-Erhöhung eine Endoskopie erfolgen.
- Bei einer ischämischen Colitis als Ursache von Durchfällen bei älteren Patienten (die durchaus auch einmal eine Erstdiagnose einer CED haben können) kann das fC ischämiebedingt erhöht sein. Publierte Studien hierzu finden sich aber nicht.
- Nicht möglich ist die fC-Bestimmung zum Ausschluss einer mikroskopischen Colitis (MC). Die MC ist eine häufige Durchfallerkrankung bei Patienten ab 40–50 Jahre (die typische Patientin ist eine 65-jährige Frau mit chronischen Durchfällen). Wie es der Name suggeriert, ist diese Krankheit nur über Kolonstufenbiopsien zu diagnostizieren respektive auszuschliessen. Das fC kann hier normal, aber auch erhöht sein (7). Bei chronischen Durchfällen MUSS darum eine Koloskopie erfolgen.

Die Zukunft – oder: wer bestimmt wo wann das Calprotectin?

Bisher ist es Standard, das fC in einer eingesandten Stuhlprobe im Labor zu bestimmen. Alternativ können sich Ärzte, die häufig mit CED konfrontiert sind, ein eigenes Messgerät kaufen. Es wird aber

bald auch Schnelltests für die Arztpraxis geben, die kein eigenes Messgerät erfordern.

Neu auf dem Markt (aber noch nicht in der Schweiz verfügbar) sind Schnelltests zur fC-Selbstmessung durch den Patienten zu Hause (die ähnlich aussehen wie Schwangerschafts-Schnelltests) mit Datentransfer zum Arzt via Mobile-App. Wie sich ein solches Heim-Monitoring zukünftig durchsetzen wird, und wenn es etabliert ist, wie oft es erfolgen sollte, bleibt abzuwarten.

PD Dr. med. Pascal Frei¹, Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler²

1 Gemeinschaftspraxis Gastroenterologie Bethanien, Zürich

2 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Pascal Frei

Gemeinschaftspraxis Gastroenterologie Bethanien

Toblerstrasse 51, 8044 Zürich

pascal.frei@hin.ch

Interessenkonflikt: PD Dr. med. Pascal Frei hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert. Prof. Dr. Dr. Gerhard Rogler gibt an, Vortragshonorare von Phadia erhalten zu haben.

Take-Home Message

- ◆ Das fC ist ein nicht-invasiver Parameter zur Suche, Verlaufsbeobachtung und zum „Ausschluss“ einer aktiven CED (bei einer CED in Remission mit abgeheilter Schleimhaut kann das fC auch normal sein)
- ◆ Das fC ist kein spezifischer CED-Marker. Die Differentialdiagnosen sind zahlreich, und ein erhöhter Wert muss im klinischen Kontext interpretiert werden
- ◆ Wenn Sie in falschen Momenten (z. B. bei einem klinisch vermuteten Infekt) ein fC bestimmen, wird dies zu einer sinnlosen Koloskopie führen
- ◆ Wer A sagt, muss (meistens) B sagen: Wenn Sie beim Screening ein fC bestimmen und danach bei erhöhtem fC nicht koloskopieren, ist dies inkonsequent
- ◆ Durch Bestimmung des fC können vielen Patienten Koloskopien erspart werden

Literatur:

- Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:615–21.
- Osterman MT, Aberra FN, Cross R et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1887-93.
- Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:549-58.
- Duman M, Gencpinar P, Biçmen M et al. Fecal calprotectin: can be used to distinguish between bacterial and viral gastroenteritis in children? *Am J Emerg Med* 2015;33:1436-9.
- Gonzalez MD, Wilen CB, Burnham CA. Markers of intestinal inflammation for the diagnosis of infectious gastroenteritis. *Clin Lab Med* 2015;35:333-44.
- Parente F, Marino B, Ilardo A et al. A combination of faecal tests for the detection of colon cancer: a new strategy for an appropriate selection of referrals to colonoscopy? A prospective multicentre Italian study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1145-52.
- Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F et al. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:567-74.