

Empfehlungen einer Schweizerischen Expertengruppe

Diagnostischer Nutzen von Calprotectin im klinischen Alltag

Emanuel Burri^a, Christoph Beglinger^b, Luc Biedermann^c, Pierre Michetti^d, Andreas Nydegger^e, Alain Schoepfer^d, Frank Seibold^f, Stephan Vavricka^g, Gerhard Rogler^c

^a Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland, Liestal

^b Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Basel

^c Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich

^d Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

^e Unité de Gastroentérologie et Nutrition pédiatrique, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

^f Gastroenterologische Praxis Balsiger, Seibold & Partner, Crohn-Colitis-Zentrum, Lindenhofspital, Bern

^g Gastroenterologie und Hepatologie, Stadtspital Triemli, Zürich

Einleitung

Chronische Abdominalbeschwerden bei Erwachsenen und Kindern sind ein häufiger Konsultationsgrund, sowohl in der hausärztlichen als auch der gastroenterologischen Praxis, und stellen oft eine diagnostische Herausforderung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte dar. Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen, insbesondere ein Reizdarmsyndrom (*irritable bowel syndrome*, IBS) [1], sind oft ursächlich für das Beschwerdebild. 10–20% der Bevölkerung weisen vermutlich abdominale Symptome durch funktionelle Erkrankungen auf [2]. Demgegenüber stehen nicht-funktionelle Erkrankungen, insbesondere chronisch entzündliche Darm-Erkrankungen (*inflammatory bowel disease*, IBD) wie Morbus Crohn (*Crohn's disease*, CD) und die Colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC), bei denen die frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer korrekten Therapie von entscheidender Bedeutung sind. Die klinische Symptomatik von IBD ist allerdings unspezifisch, und bis zu 40% aller IBD-Patienten erfüllen auch die Rom-III-Kriterien für das Reizdarmsyndrom [3]. Die Risikostratifizierung von Patienten mit chronischen Abdominalschmerzen mit Hilfe eines sensitiven, nicht-invasiven Testverfahrens ist also wünschenswert.

Was ist Calprotectin?

Calprotectin ist ein Kalzium-bindendes, lysosomales Protein der S100-Proteinfamilie (Calgranulin: S100A8/A9 = Calprotectin, S100A12), das fast ausschliesslich in neutrophilen Granulozyten und in geringen Mengen auch in Makrophagen gespeichert wird. Es wird bei akuten und chronisch entzündlichen Prozessen in hoher Konzentration sowohl am Entzündungsort als auch im Serum gemessen [4]. Calprotectin hat als Teil des unspezifischen Immunsystems proinflammatorische Eigenschaften und fördert die Extravasation neutro-

philer Granulozyten durch Bindung an Endothelzellen [5]. Bei Entzündungen der intestinalen Schleimhaut wird Calprotectin durch zerfallende Granulozyten in das Darmlumen abgegeben, wo es im Stuhl detektiert und quantifiziert werden kann. Dies reflektiert entzündliche Prozesse der intestinalen Mukosa sehr viel genauer als die Bestimmung von Serummarkern [6].

Wann sollte eine Calprotectin-Bestimmung durchgeführt werden?

Dieser Artikel enthält Empfehlungen einer Schweizerischen Expertengruppe über den Einsatz der Quantifizierung des Stuhl-Calprotectins im klinischen Alltag. Die Empfehlungen basieren auf den Daten aktueller Originalarbeiten und Richtlinien von Fachgesellschaften sowie systematischen Metaanalysen und Übersichtsartikeln (bis Dezember 2014). Mit Hilfe des Delphi-Prozesses [7] wurden die Empfehlung ausgearbeitet und der genaue Wortlaut bei einem Treffen in Bern am 12. Januar 2015 im Plenum festgelegt. Basierend auf den Empfehlungen wurde zusätzlich ein Algorithmus für den Einsatz von Stuhl-Calprotectin in der Abklärung von Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden erarbeitet (Abb. 1). Falls nicht speziell hervorgehoben, gelten diese Empfehlungen auch für Kinder.

A. Bei welchen Patienten sollte Calprotectin im Stuhl gemessen werden?

Bei Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden (>4 Wochen) wie Schmerzen, Blähungen, Stuhlnormregelmässigkeiten und chronischem Durchfall sollte Stuhl-Calprotectin bestimmt werden.

Chronische Abdominalbeschwerden mit Schmerzen, Blähungen, Stuhlnormregelmässigkeiten oder chronischem Durchfall können durch eine Vielzahl intestinaler Erkrankungen hervorgerufen werden. Häufig lie-

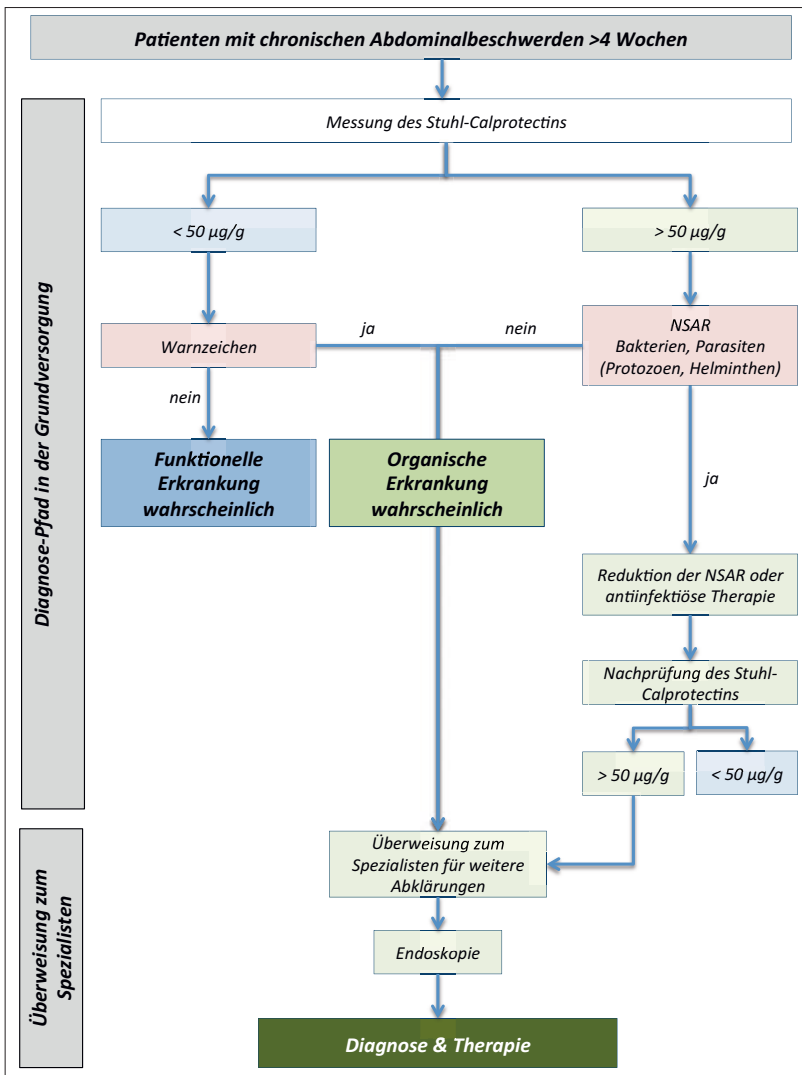


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung chronischer Abdominalbeschwerden unter Einbezug des Stuhl-Calprotectins. NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika.

gen den Beschwerden ein Reizdarmsyndrom oder andere funktionelle Darmerkrankungen zugrunde. Die Unterscheidung zwischen «funktionellen» und «organischen» Beschwerden basierend auf der klinischen Symptomatik ist unzuverlässig, und ein beträchtlicher Teil der Patienten, die eine Endoskopie erhalten, weisen einen normalen Untersuchungsbefund auf [8].

Auf der anderen Seite ist bekannt, dass die Diagnose von IBD, insbesondere des Morbus Crohn, häufig verzögert, oft erst Monate nach Beginn der Symptomatik gestellt wird. Auch in der Schweiz beträgt die Latenz von Symptombeginn zur Diagnose bei 25% der Patienten mit Morbus Crohn mehr als 24 Monate [9]. Bleibt eine IBD unbehandelt, kann die Aktivität und Ausdehnung zunehmen oder es können Komplikationen (z.B. Strikturen oder Abszesse) entstehen [10, 11]. Es gibt zudem Hinweise, dass die frühzeitige Kontrolle der intes-

tinalen Entzündung durch adäquate medikamentöse Therapie einen besseren Langzeitverlauf verspricht. Die rasche Diagnose und frühzeitige adäquate Therapie von IBD sind folglich wichtig.

Es gilt dennoch hervorzuheben, dass bei Kindern die funktionellen Darmbeschwerden klar dominieren und organische Erkrankungen viel seltener sind als bei Erwachsenen. Solange keine Warnzeichen (Tab. 2) vorhanden sind und die Beschwerden den Rom-III-Klassifikationen entsprechen, kann auch länger mit der Bestimmung des Stuhl-Calprotectins zugewartet werden.

Zuverlässigkeit der Calprotectin-Messung

B. Ist das Stuhl-Calprotectin ein zuverlässiger Marker für Krankheiten des Magen-Darm-Traktes?

Ein Stuhl-Calprotectin-Wert $>50 \mu\text{g/g}$ ist prädiktiv für das Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt (Sensitivität 73%, Spezifität 93%) mit besserer diagnostischer Genauigkeit für Läsionen im Dickdarm [12].

Der diagnostische Nutzen von Stuhl-Calprotectin ist vor allem zur Unterscheidung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gegenüber funktionellen Beschwerden untersucht. Die Sensitivität und Spezifität für Stuhl-Calprotectin zur Unterscheidung von IBD versus Nicht-IBD wird in Metaanalysen von bis zu 30 Studien mit 5938 Patienten zwischen 80 und 95% bzw. 76 und 91% angegeben [13]. In einer exzellenten Studie an 670 Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose einer IBD, die alle endoskopisch abgeklärt wurden, konnte die diagnostische Genauigkeit von Stuhl-Calprotectin bestätigt werden (Sensitivität 93%, Spezifität 96%) [14]. Der Einsatz von Stuhl-Calprotectin als Triage-Instrument führte zu einer Reduktion notwendiger Endoskopien von 67% bei gleichzeitiger Verzögerung der Diagnose einer IBD durch falsch negative Testresultate in nur 6%. Die diagnostische Genauigkeit von Stuhl-Calprotectin ist deutlich höher als diejenige des C-reaktiven Proteins (CRP) oder der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) [2].

Stuhl-Calprotectin ist allerdings nicht spezifisch für Dün- und Dickdarmläsionen, sondern ein Marker für entzündliche Läsionen im Verlauf des gesamten Magen-Darm-Traktes. Für Läsionen im Kolon ist die diagnostische Genauigkeit besser als für Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über mögliche differentialdiagnostische Überlegungen.

Obwohl bei Kindern ein Stuhl-Calprotectin-Wert $>50 \mu\text{g/g}$ als Cut-off üblich ist [15], muss festgehalten werden, dass je nach Alter höhere Werte normal sein

Tabelle 1: Entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die zu einer Erhöhung des Stuhl-Calprotectins (>50 µg/g) führen können.

Diagnose

Erosive Ösophagitis
Erosive Gastritis
Magen-Ulkus (<i>gastric ulcers</i>)
Magenkarzinom (<i>gastric carcinomas</i>)
Zöliakie (<i>celiac disease</i>)
Infektiöse Gastroenteritis (<i>infectious gastroenteritis</i>)
Divertikulitis
Mikroskopische Kolitis (<i>microscopic colitis</i>)
Ischämische Kolitis (<i>ischemic colitis</i>)
Adenomatöse Polypen (<i>adenomatous polyps</i>)
Kolorektales Karzinom (<i>colorectal cancer</i>)
Morbus Crohn (<i>Crohn's disease</i>)
Colitis ulcerosa (<i>ulcerative colitis</i>)
Zystische Fibrose
Bei Kindern zusätzlich: Kuhmilchproteinallergie

Tabelle 2: Warnzeichen (*Red flags*) bei Patienten mit Stuhl-Calprotectin-Werten <50 µg/g.

Symptome / Befunde

Okkulte Gastrointestinalblutung (Anämie)
Overt Gastrointestinalblutung (Hämatochezie, Melaena)
Fieber
Neu aufgetretene Obstipation
Nächtliche Abdominalschmerzen und veränderte Stuhlgewohnheiten
Positive Familienanamnese für gastrointestinale Tumoren, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Sprue
Abdominalbeschwerden bei Alter >50 Jahre
Bei Kindern zusätzlich: Wachstumsverzögerung, nächtliches Erbrechen aufgrund von Schmerzen und Symptomen, positive Familienanamnese für IBD

können: Während Säuglinge bis 3 Monate Medianwerte von 375 µg/g (77–962) aufweisen, nehmen diese mit zunehmendem Alter ab und belaufen sich im Alter von 12 bis 18 [16] Monaten noch auf 104 µg/g (10–501). Generell kann festgehalten werden, dass ab dem 2. Lebensjahr Werte unter 50 µg/g erwartet werden können [17].

Ökonomische Aspekte

Der diagnostische Nutzen von Calprotectin ist etabliert, und es wird anerkannt, dass die Anzahl notwendiger Endoskopien reduziert werden kann. Daten über die Kosteneffektivität sind bislang aber noch kaum vorhanden. In einem ökonomischen Modell wurde für den Einsatz von Calprotectin bei Verdacht auf IBD bei einem Grenzwert von 100 µg/g eine Kostenersparnis von \$ 417 pro Patient bei Erwachsenen und \$ 300 pro Patient bei Kindern errechnet [18]. Die Kosteffektivität galt aller-

dings nur bei einer Vortest-Wahrscheinlichkeit für IBD von ≤75% bei Erwachsenen und ≤65% bei Kindern. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von ≥85% bzw. 78% war die Kosteneffektivität nicht mehr gegeben. Wurde ein Calprotectin-Grenzwert von 50 µg/g gewählt, verringerte sich die Kosteneffektivität ebenfalls leicht, dafür wurden mehr Krankheitsfälle erfasst (3% bei Erwachsenen, 6% bei Kindern). In der Schweiz wird gemäss eidgenössischer Analysenliste (EAL) die quantitative Bestimmung von Calprotectin im Stuhl nach Ziffer 1224.10 mit 61 Taxpunkten abgerechnet (www.bag.admin.ch).

Ursachen einer Erhöhung des Calprotectin-Wertes

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR-Enteropathie)

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten, die langfristig NSAR einnehmen, können gastrointestinale Nebenwirkungen gefunden werden, die meist oligosymptomatisch verlaufen [19]. Nach 14-tägiger Therapie mit Diclofenac 150 mg/d konnten in 30 von 40 Patienten (75%) erhöhte Stuhl-Calprotectin-Werte und in 68% neu aufgetretene entzündliche Läsionen (Erosionen, Ulzerationen) mittels Dünndarm-Videokapselendoskopie festgestellt werden [20]. Aspirin cardio® 100 mg scheint dagegen weniger Dünndarmläsionen zu verursachen, entsprechend konnten keine Unterschiede der Stuhl-Calprotectin-Werte vor und nach Therapie festgestellt werden [21].

Peptische Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt

Die diesbezügliche Datenlage peptischer Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt ist limitiert. Es gibt einzelne Berichte über erhöhte Stuhl-Calprotectin-Werte bei Magenulzera und Magenkarzinom [22], aber nur eine einzige Studie hat diese Fragestellung systematisch untersucht [12]. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Refluxösophagiden (mindestens LA Grad B) als auch Erosionen bzw. Ulzerationen des Magens oder Duodenums zu erhöhten Werten führen können. Bei chronischer Gastritis (histologisch gesichert) ohne mukosale Läsionen bleibt das Stuhl-Calprotectin hingegen normal [23, 24].

Infektiöse Enteritiden

In einer Studie mit 2383 Patienten mit akuter Diarrhoe konnten bakterielle Enteritiden mit 83% Sensitivität und 87% Spezifität durch Stuhl-Calprotectin erkannt werden. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Diarrhoe und der Höhe der Stuhl-Calprotectin-Werte [25].

Mikroskopische Kolitis

Die mikroskopische Kolitis ist eine primär lymphozytäre Entzündung, erhöhte Stuhl-Calprotectin-Werte sind aber beschrieben. Patienten mit aktiver Erkrankung wiesen in einer kleinen Studie (n = 24) im Vergleich zu Patienten in Remission (p = 0,025) und gesunden Personen (p = 0,002) höhere Stuhl-Calprotectin-Werte auf [26]. In der Erfahrung der Expertenkommission ist das Stuhl-Calprotectin bei rund zwei Drittel aller Patienten mit aktiver mikroskopischer Kolitis erhöht (Werte bis >1000 µg/g möglich).

Calprotectin und Indikation zur Koloskopie

Sofern keine Warnzeichen (*Red flags*) vorliegen (Tab. 2), weist ein Stuhl-Calprotectin <50 µg/g einen exzellenten positiv prädiktiven Wert für das Vorliegen einer nicht-entzündlichen Darmerkrankung (Reizdarmsyndrom, Laktoseintoleranz) auf. Eine Koloskopie wird bei Fehlen zusätzlicher Warnzeichen nur bei einem Calprotectin-Wert >50 µg/g empfohlen.

Der Grenzwert von 50 µg/g, der zur Abgrenzung von entzündlichen und nicht-entzündlichen, zum Beispiel funktionellen Erkrankungen vorgeschlagen wird, ist gut validiert worden. In einer Schweizer Studie an 595 konsekutiven Patienten, die wegen chronischen Abdominalbeschwerden eine Endoskopie (457 Koloskopien, 271 Gastroskopien) erhalten hatten, wies Stuhl-Calprotectin bei einem Grenzwert von 50 µg/g eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 93% für das Vorliegen entzündlicher Läsionen im Darm auf. Daraus resultierte ein negativ prädiktiver Wert von 88%, was bedeutet, dass eine entzündliche Darmerkrankung bei einem Wert <50 µg/g sehr unwahrscheinlich ist. Bei einem Grenzwert von 10 µg/g wäre der negative prädiktive Wert auf 93% angestiegen.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurde der Nutzen von Stuhl-Calprotectin zum Ausschluss einer IBD bei Patienten mit Reizdarmsyndrom untersucht (8 Studien, n = 1062) [27]. Bei einem Stuhl-Calprotectin von <40 µg/g betrug die Wahrscheinlichkeit einer IBD lediglich 1%. Die Wahrscheinlichkeit eines IBS lag bei 14,9%. Ein negatives Stuhl-Calprotectin kann folglich mit hoher Sicherheit eine IBD ausschliessen. Bei Fehlen von Alarmzeichen (Tab. 2) kann also in aller Regel auf eine endoskopische Abklärung, insbesondere auf eine Koloskopie, verzichtet werden.

Wie erfolgt die Calprotectin-Messung?

C. Wie sollte Calprotectin im Stuhl gemessen werden?

Die Probe zur Calprotectin-Messung sollte vom ersten Stuhlgang des Tages entnommen werden.

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Verteilung von Calprotectin innerhalb einer Stuhlprobe homogen und der Entnahmeort folglich nicht von Bedeutung ist (R >0,9) [12]. Allerdings scheint eine gewisse Variabilität der Messwerte, die zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen wurden, vorzuliegen. In einer Studie an 18 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden insgesamt 287 Stuhlproben konsekutiv während mehrerer Tage gesammelt [28]. Der Variationskoeffizient von Proben des gleichen Tages und von Proben verschiedener Tage lag bei 52 und 41%. Da die Variabilität aber vor allem für sehr hohe Calprotectin-Werte erheblich war, ist der klinische Nutzen dieser Beobachtung fraglich. Weiter fand sich eine Korrelation der Calprotectin-Werte mit dem Zeitpunkt der Defäkation, weshalb die Autoren empfahlen, den ersten Stuhlgang des Tages für die Messung zu verwenden. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit konnten diese Resultate allerdings nicht bestätigt werden [29].

Nach Entnahme der Probe sollte die Stuhl-Calprotectin-Messung innerhalb von drei Tagen erfolgen.

Initial wurde beschrieben, dass Calprotectin im Stuhl bei Zimmertemperatur bis zu 7 Tage stabil bleibt [6]. Aktuellere Untersuchungen deuten eher darauf hin, dass eine optimale Stabilität nur für 3 Tage gegeben ist (Reduktion um 28% nach 7 Tagen) [28]. Es ist daher sinnvoll, dass Patienten ihre Stuhlproben nach Entnahme per Post versenden oder direkt im Labor vorbeibringen. Werden die Proben in einem Kühlschrank bei -20 °C gelagert, sind sie über Monate haltbar.

Für die Calprotectin-Bestimmung gibt es sowohl qualitative Tests (Ergebnis: positiv oder negativ) mit vorgegebenen Grenzwerten als auch quantitative Messverfahren. Als Goldstandard gilt weiterhin die Bestimmung mittels ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), wobei diejenigen Testverfahren, die zur Detektion des Calprotectins einen monoklonalen Antikörper verwenden, bessere Testcharakteristika erreichen [30]. Zusätzlich sind sogenannte *linear flow assays* erhältlich, die eine quantitative Bestimmung des Stuhl-Calprotectins unter Praxisbedingungen, unabhängig von einem Labor, erlauben. Innerhalb kürzester Zeit erhält man so Ergebnisse, die exzellent mit der ELISA-Referenzmethode korrelieren [31].

Monitoring bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

D. Ist Stuhl-Calprotectin nützlich zur Überwachung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)?

Bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) korreliert die Höhe des Stuhl-Calprotectin-Wertes mit dem Schweregrad der mukosalen Entzündung.

Calprotectin wird fast ausschliesslich von neutrophilen Granulozyten abgegeben und korreliert gut mit der Exkretion von ¹¹¹In-markierten Leukozyten im Stuhl [32]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die endoskopische Krankheitsaktivität sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa zuverlässig und nicht-invasiv mit Hilfe des Stuhl-Calprotectins beurteilt werden kann [33]. Bei Colitis ulcerosa korreliert die Höhe des Stuhl-Calprotectins nicht nur mit verschiedenen endoskopischen Scores zur Erfassung der mukosalen Entzündung (Korrelationskoeffizient $R \approx 0,82$), sondern konnte im Gegensatz zu klinischen Aktivitätsindices und systemischen Entzündungszeichen wie der Leukozytenzahl oder dem C-reaktiven Protein auch zwischen leicht-, mittel- und schwergradiger Entzündung unterscheiden [34, 35]. Bei Morbus Crohn ist die Korrelation weniger gut ($R \approx 0,73$), da sich diese Erkrankung nicht nur in der Mukosa, sondern auch in tieferen Wand-schichten abspielt und deshalb die mukosale Entzündung die Krankheitsaktivität nicht immer abbildet. Dennoch konnte gezeigt werden, dass Stuhl-Calprotectin bei Morbus Crohn eine endoskopisch sichtbare Schleimhautentzündung mit guter Sensitivität (72%) und Spezifität (92%) angab [36] und wiederum zuverlässiger war als klinische Aktivitätsindices und systemische Entzündungszeichen [35].

Die sogenannte *deep remission*, definiert als das Vorliegen von Symptommfreiheit (= klinische Remission), normalen Entzündungszeichen (= laborchemische Remission) und entzündungsfreier Schleimhaut (= endoskopische Remission), wird zunehmend als therapeutisches Ziel bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen definiert. Da repetitive Endoskopien bei symptomfreien Patienten nicht praktikabel sind, spielt folglich das Stuhl-Calprotectin als Surrogatmarker für die intestinale Entzündungsaktivität eine immer wichtigere Rolle.

Überwachung von symptomatischen Patienten

Das Ziel der regelmässigen Überwachung symptomatischer Patienten ist, das Ansprechen der eingeleiteten Therapie zu überprüfen und bei Bedarf anzupassen. Die Messung des Stuhl-Calprotectins kann neben anderen klinischen und laborchemischen Parametern hilfreich sein in der Beurteilung der mukosalen Entzündungsaktivität.

Bei symptomatischen Patienten ist das Stuhl-Calprotectin zusammen mit den Entzündungszeichen im Blut einer von mehreren Parametern, die zur Verlaufsbeobachtung verwendet werden können. Je nach klinischem

Bild können auch sonographische oder radiologische Verlaufskontrollen (z.B. bei perianaler Fistulierung) notwendig sein.

Bei Patienten, die ein ungenügendes Ansprechen auf eine Therapie zeigen und weiterhin symptomatisch bleiben, sollte Stuhl-Calprotectin vor Durchführung einer Endoskopie gemessen werden. Es ist allerdings zu bedenken, dass der M. Crohn eine nicht strikt mukosale Entzündung darstellt und trotz adäquater Therapie und entzündungsfreier Schleimhaut zum Beispiel durch Strikturen und Stenosen weiterhin Symptome bestehen können. Zusätzlich beschreiben rund ein Drittel aller Patienten mit IBD in klinischer, laborchemischer und endoskopischer Remission Reizdarmsyndrom-ähnliche Beschwerden [37]. IBS-ähnliche Beschwerden sind häufiger bei M. Crohn als bei C. ulcerosa (46 vs. 36%) [38].

Überwachung von asymptomatischen Patienten

Die Messung des Stuhl-Calprotectins kann für die Vorhersage eines klinischen Rezidivs hilfreich sein.

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Stuhl-Calprotectin bei Patienten in klinischer Remission mit einem erhöhten Risiko für ein klinisches Rezidiv innerhalb eines definierten Beobachtungszeitraumes (meist 1 Jahr) einhergeht [33]. In einer Studie an 163 Patienten mit IBD in Remission (89 M. Crohn, 74 C. ulcerosa) lag das Risiko eines klinischen Rezidivs innerhalb eines Jahres bei einem Stuhl-Calprotectin von 150 µg/g bei 30% und ansonsten bei 7% [39]. Der prädiktive Wert von Stuhl-Calprotectin ist dabei höher bei C. ulcerosa als bei M. Crohn (insbesondere des terminalen Ileums) [39, 40]. In einer anderen Studie war das Risiko eines klinischen Rezidivs bei einem Stuhl-Calprotectin >150 µg/g für Patienten mit C. ulcerosa 14-fach erhöht [41]. Der Wert einer einmaligen Calprotectin-Messung wurde allerdings hinterfragt, weshalb neuere Untersuchungen sich zunehmend mit der seriellen Messung von Stuhl-Calprotectin befasst haben [42, 43]. In einer Studie wurde das Stuhl-Calprotectin bei Patienten mit C. ulcerosa unter einer Erhaltungstherapie mit Infliximab (Remicade®) monatlich gemessen [42]. Bei denjenigen, die ein Rezidiv erlitten, wurden bereits drei Monate zuvor höhere Stuhl-Calprotectin-Werte gemessen als bei Patienten, die in Remission blieben (477 µg/g vs. 27 µg/g). Ein Stuhl-Calprotectin >300 µg/g in zwei aufeinanderfolgenden Monaten war mit 61,5% Sensitivität und 100% Spezifität prädiktiv für ein Rezidiv.

Der Grenzwert für Stuhl-Calprotectin, der eine endoskopische Remission anzeigt, ist jedoch nicht eindeutig

definiert. Als allgemein akzeptiert gilt, dass er höher liegt als 50 µg/g.

Überwachung von postoperativen Patienten

Die Messung von Stuhl-Calprotectin sechs Monate nach Operation sowie nach der ersten endoskopischen Kontrolle kann für die nicht-invasive postoperative Überwachung verwendet werden. Calprotectin-Werte <100 µg/g haben einen hohen negativ-prädiktiven Wert für das Fehlen einer Schleimhautentzündung bei Morbus Crohn, womit regelmässige endoskopische Kontrollen entfallen.

Nach Ileozökalresektion aufgrund von Ileitis terminalis bei M. Crohn können innerhalb eines Jahres bei bis zu 80% der Patienten wiederum Schleimhautläsionen nachgewiesen werden [44], während ein klinisches Rezidiv bei einem Drittel innerhalb von 3–5 Jahren auftritt. Die aktuellen Richtlinien der *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) empfehlen deshalb die Durchführung einer Koloskopie 6–12 Monate nach Operation [45]. In einer prospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, dass ein Stuhl-Calprotectin >200 µg/g mit 63% Sensitivität und 75% Spezifität das Vorliegen einer endoskopischen Krankheitsaktivität nach 12 Monaten vorhersagen konnte [46]. Andere Studien haben einen Cut-off von 100 µg/g (Sensitivität 95%, Spezifität 54%) zur Detektion einer endoskopisch aktiven Entzündung vorgeschlagen [47]. Die *post operative Crohn's endoscopic recurrence*-(POCER)-Studie an 135 Patienten untersuchte den Nutzen von Stuhl-Calprotectin 6, 12 und 18 Monate nach Operation zur Vorhersage eines Rezidivs (endoskopisch aktive Erkrankung). Calprotectin korrelierte im Gegensatz zum klinischen Aktivitätsindex CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) und dem CRP mit dem Vorhandensein und dem Schweregrad der mukosalen Entzündung. Ein Grenzwert von 100 µg/g zeigte ein endoskopisches Rezidiv mit einer Sensitivität von 89% und Spezifität von 58% mit einem negativ prädiktiven Wert von 91%. Durch den Einsatz von Stuhl-Calprotectin hätten 47% aller Endoskopien vermieden werden können, bei 11% der Patienten wäre allerdings ein endoskopisches Rezidiv verpasst worden. Lag das Stuhl-Calprotectin 6 Monate postoperativ unter 51 µg/g, war eine langfristige Remission wahrscheinlich (negativ prädiktiver Wert 79%).

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Dr. phil.
Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
gerhard.rogler[at]usz.ch

Zusammenfassung

Calprotectin ist ein Entzündungsprotein, das von neutrophilen Granulozyten abgegeben wird. Die Messung von Calprotectin im Stuhl hat sich als sensitiver Marker für entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts etabliert und kann bei Patienten mit Abdominalbeschwerden zuverlässig zwischen einem Reizdarmsyndrom und einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung unterscheiden. Bei einem Wert >50 µg/g sollte eine endoskopische Abklärung durchgeführt werden. Die Einnahme von NSAR, infektiöse Enteritiden und auch eine mikroskopische Kolitis können ebenfalls zu erhöhten Werten führen. Erhöhte Werte sind auch bei Neugeborenen und Säuglingen üblich. Zusätzlich ist Calprotectin hilfreich in der Überwachung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Die mukosale Entzündungsaktivität sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa korreliert gut mit der Stuhl-Calprotectin-Konzentration. Der Calprotectin-Wert zeigt bei Patienten in klinischer Remission das Risiko eines zukünftigen Rezidivs an. Nach Operation bei Morbus Crohn ist Stuhl-Calprotectin ebenfalls hilfreich zur Überwachung der intestinalen Entzündungsaktivität. Stuhl-Calprotectin ist heutzutage sowohl in der Abklärung von Patienten mit Abdominalschmerzen als auch zur Verlaufskontrolle bei bekannter chronisch entzündlicher Darmerkrankung ein unverzichtbarer Bestandteil der täglichen Praxis geworden.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Dr. Nadine Zahnd-Straumann, Centerview GmbH, für die professionelle technische, inhaltliche und redaktionelle Unterstützung.

Disclosure statement

Diese Arbeit wurde durch finanzielle Unterstützung der Firma Thermo Fisher Scientific möglich gemacht. GR war beratend für Abbott, Abbvie, Augurix, Boehringer, Calypso, FALK, Ferring, Fisher, Genentech, Essex/MSD, Novartis, Pfizer, Phadia, Roche, Takeda, Tillots, UCB, Vifor, Vital Solutions und Zeller tätig; er erhielt Vortragshonorare von AstraZeneca, Abbott, Abbvie, FALK, MSD, Phadia, Tillots, UCB und Vifor; er erhielt Forschungsunterstützung von Abbott, Abbvie, Ardeypharm, Augurix, Calypso, Essex/MSD, FALK, Flamentera, Novartis, Roche, Takeda, Tillots, UCB und Zeller.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- 1 Hillila MT, Farkkila MA. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:339–45.
- 2 Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease *Gastroenterology.* 2002;123:450–60.
- 3 Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders *Gastroenterology.* 2006;130:1466–79.
- 4 Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation *Clin Chim Acta.* 2004;344:37–51.
- 5 Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD et al. Anti-Infective Protective Properties of S100 Calgranulins Antiinflamm Antiallergy Agents *Med Chem.* 2009;8:290–305.
- 6 Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:793–98.
- 7 Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria *J Clin Epidemiol.* 2003;56:1150–6.
- 8 Lasson A, Kilander A, Stotzer PO. Diagnostic yield of colonoscopy based on symptoms *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:356–62.
- 9 Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease *Inflamm Bowel Dis.* 2011.
- 10 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases *Gastroenterology.* 2011;140:1785–94.
- 11 Pariente B, Cosnes J, Danese S et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415–22.
- 12 Manz M, Burri E, Rothen C et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study *BMC Gastroenterol.* 2012;12:5.
- 13 Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease *Dig Liver Dis.* 2009;41:56–66; von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy *Am J Gastroenterol.* 2007;102:803–13.
- 14 van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis *BMJ.* 2010;341:c3369.
- 15 Kolho KL, Turner D, Veereman-Wauters G et al. Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:436–9.
- 16 Li F, Ma J, Geng S et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months *PLoS One.* 2015;10:e0119574.
- 17 Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74:254–8.
- 18 Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:253–262 e252.
- 19 Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy *World J Gastroenterol.* 2013;19:1861–76.
- 20 Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy *Gastroenterology.* 2005;128:1172–8.
- 21 Montalto M, Curigliano V, Santoro L et al. Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:965–7.
- 22 Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:841–5.
- 23 Montalto M, Gallo A, Ianaro G et al. Can chronic gastritis cause an increase in fecal calprotectin concentrations? *World J Gastroenterol.* 2010;16:3406–10.
- 24 Nielsen HL, Engberg J, Ejlersen T, Nielsen H. Evaluation of fecal calprotectin in *Campylobacter concisus* and *Campylobacter jejuni/coli* gastroenteritis *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:633–5.
- 25 Shastri YM, Bergis D, Povse N et al. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea *Am J Med.* 2008;121:1099–1106.
- 26 Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:567–74.
- 27 Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS *Am J Gastroenterol.* 2015;110:444–54.
- 28 Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapparna M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis *J Crohns Colitis.* 2014.
- 29 Calafat M, Cabre E, Manosa M, Lobaton T, Marin L, Domenech E. High Within-day Variability of Fecal Calprotectin Levels in Patients with Active Ulcerative Colitis: What Is the Best Timing for Stool Sampling? *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1072–6.
- 30 Burri E, Manz M, Rothen C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort *Clin Chim Acta.* 2013;416:41–7.
- 31 Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:825–31.

- 32 Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:50–4.
- 33 Burri E, Beglinger C. The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease *Expert review of gastroenterology & hepatology.* 2014;8:197–210.
- 34 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:332–41.
- 35 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI *Am J Gastroenterol.* 2009.
- 36 Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:40–6.
- 37 Simren M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Bjornsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in -remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors *Am J Gastroenterol.* 2002;97:389–96.
- 38 Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for -irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: -systematic review and meta-analysis *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1474–82.
- 39 Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease -relapse *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1190–8.
- 40 Garcia-Sanchez V, Iglesias-Flores E, Gonzalez R et al. Does fecal -calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis.* 2010;4:144–52.
- 41 Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli Let al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease *Gut.* 2005;54:364–8.
- 42 De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2111–7.
- 43 Burri E, Beglinger C, von Felten S, Lehmann FS. Fecal calprotectin and the clinical activity index are both useful to monitor medical treatment in patients with ulcerative colitis *Dig Dis Sci.* 2015;60:485–91.
- 44 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease *Gastroenterology.* 1990;99:956–63.
- 45 Van Assche G, Dignass A, Reinisch Wet al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations *J Crohns Colitis.* 2010;4:63–101.
- 46 Orlando A, Modesto I, Castiglione Fet al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10:17–22.
- 47 Boschetti G, Laidet M, Moussata Det al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease *Am J Gastroenterol.* 2015.