

## Chronische Unterleibsschmerzen

# Eine kleine Probe statt grosser Vorbereitungen

Natalie Décosterd<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Tamana Shams<sup>b</sup>, dipl. Ärztin; PD Dr. Vincent Aubert<sup>c</sup>; Prof. Dr. med. Alain Schoepfer<sup>b</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne: <sup>a</sup> Service de médecine interne, Département de médecine; <sup>b</sup> Service de gastro-entérologie et hépatologie, Département de médecine; <sup>c</sup> Département de Médecine de Laboratoires et de Pathologie

## Fallbeschreibung

Eine 30-jährige Patientin bei guter allgemeiner Gesundheit sucht ihren behandelnden Arzt auf, da sie seit acht Monaten an rund einmal wöchentlich auftretenden, gelegentlich mit Durchfall ohne Blutbeimengung einhergehenden Bauchschmerzen leidet. Die Schmerzen lassen sich durch den Stuhlgang lindern. Sie bemerkt weder einen Gewichts- noch einen Appetitverlust. Die Patientin hat kein Fieber, ist in letzter Zeit nicht verreist und nimmt ausser einem oralen Kontrazeptivum keine Medikamente ein.

Bei der klinischen Untersuchung ist die Patientin hämodynamisch stabil und fieberfrei. Klang und Frequenz der Darmgeräusche sind physiologisch. Das Abdomen ist weich und zeigt weder eine Abwehrspannung noch einen Loslassschmerz, aber eine Empfindlichkeit bei der tiefen Palpation an der Fossa iliaca links. Die übrige klinische Untersuchung ist unauffällig.

Der initiale Blutbefund zeigt einen CRP-Wert von 10 mg/l, einen Leukozyten-Wert von 8 G/l, eine normale Schilddrüsenfunktion und einen normalen Hämoglobin-Wert ohne Eisen- oder Vitaminmangel. Eine Stuhlkultur weist keine pathogene Keime nach, die Suche nach Parasiten verläuft negativ.

### Frage 1

Was ist der nächste Diagnoseschritt?

- Messung des fäkalen Calprotectins
- Ileokoloskopie
- Ernährungsmonitoring
- Abdomen-Bildgebung

### Antwort

Die richtige Antwort lautet a.

## Diskussion

### Einleitung

Die Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner sind sehr häufig mit Verdauungsbeschwerden wie Bauchschmerzen, Passagestörungen, Übelkeit und Erbrechen konfrontiert. Die Ursachen dieser Symptome können sehr verschieden sein und reichen von infektiöser Gastroenteritis über Karzinome im Magen-Darm-Trakt und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bis zu funktionellen Erkrankungen (wie dem Reizdarmsyndrom) [1–4].

In dieser Situation ist es das Ziel der Allgemeinmedizinerin respektive des Allgemeinmediziners, zwischen Patientinnen und Patienten, die eine spezialisierte Behandlung benötigen, und solchen, die direkt behandelt werden können, zu unterscheiden. Abgesehen von der eingehenden klinischen Beurteilung bestehen dazu drei Untersuchungsoptionen: Labor, Bildgebung und Endoskopie [3].

Die Diagnose von CED beruht auf dem typischen klinischen Bild, einer Koloskopie mit charakteristischen endoskopischen und histologischen Veränderungen sowie oftmals auf einer Abdomen-Bildgebung. Die Koloskopie-Vorbereitung erfordert die Entleerung des Darms, was die Patientinnen und Patienten manchmal schlecht tolerieren. Ausserdem sind die Kosten der Untersuchung hoch. Mithilfe der Messung des fäkalen Calprotectins (FC) können – auf rasche, kostengünstige und nicht invasive Weise – die entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (z.B. CED) von funktionellen Darmerkrankungen (Reizdarmsyndrom) unterschieden werden [3].

Zu den CED zählen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Sie sind geprägt von einer Ent-

zündung eines Teils der Darmwand. Ihre Prävalenz und Inzidenz nehmen in den Industrieländern zu. In der Schweiz wurde die Prävalenz auf 0,2 bis 0,4% der Gesamtbevölkerung extrapoliert. Im Vergleich zum Reizdarmsyndrom ist dies jedoch eine geringe Prävalenz [4–8].

Die Erkrankungen äussern sich durch Entzündungsschübe, deren Dauer und Frequenz individuell variieren und auf die Remissionsphasen folgen. Während der Schübe sind die CED meist von Bauchschmerzen und Durchfällen – manchmal mit Blutbeimengung – gekennzeichnet. Perianale Beschwerden (Fissur, Fistel, Abszess) sind vor allem bei Morbus Crohn zu beobachten. CED gehen oftmals mit Müdigkeit, Appetitverlust, Fieber und in manchen Fällen mit extraintestinalen Beschwerden (Gelenke, Haut, Augen, Leber, darunter primär sklerosierende Cholangitis) einher. Der labormedizinische Befund kann eine Erhöhung der Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate, Leukozytenzahl) sowie einen Vitaminmangel und eine Eisenmangelanämie zeigen. Die Spezifität dieser Entzündungsmarker ist allerdings gering [3, 7, 8].

Mithilfe des FC kann nicht nur zwischen CED und funktionellen Darmerkrankungen unterschieden werden, der FC-Wert korreliert auch gut mit der Schwere der endoskopischen Läsion und ist somit ein nützliches Werkzeug, um die Versorgung der Betroffenen zu lenken [4].

### Testmerkmale

Calprotectin ist ein Protein mit einer Masse von 36 kDa und gehört zur kalziumbindenden S100-Proteinfamilie. Es macht rund 60% der Proteine im Zytosol der Neutrophilen aus,

## Wie deuten Sie diesen Befund?

**Tabelle 1: Mit einer Erhöhung des fäkalen Calprotectins assoziierte Faktoren [3, 4, 9, 11]**

- Infektion (*Helicobacter-pylori*-Gastritis, infektiöser Durchfall)
- Neoplasie im Magen-Darm-Trakt, einschliesslich Polypen
- Unbehandelte Nahrungsmittelallergie, besonders Milcheiweissallergie
- Alter (<5 Jahre)
- Entzündung (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmuneropathie, Divertikulitis, eosinophile Gastroenteritis, mikroskopische und ischämische Kolitis, Zöliakie, peptisches Ulkus, gastroösophagealer Reflux, Zirrhose, Mukoviszidose, juveniles Polyposis-Syndrom)
- Mukoviszidose
- Strahlentherapie im Beckenbereich

**Falsch positiv**

- Nichtsteroidales Antirheumatikum, Acetylsalicylsäure, Protonenpumpenhemmer

die somit die Hauptquelle der Calprotectin-Produktion sind [1, 2, 8]. Calprotectin wirkt antimikrobiell und ist Teil des angeborenen Immunsystems. Seine Konzentration in den Körperflüssigkeiten ist proportional zum Entzündungszustand.

Normalerweise ist die Calprotectin-Konzentration im Stuhl sechsmal höher als im Plasma, was das Potential als Biomarker für eine Darmentzündung unterstreicht [9]. In dieser Situation kommt es zur Freisetzung von Calprotectin in den Stuhl. Bei Raumtemperatur bleibt das Protein drei bis sieben Tage stabil und wird nicht von der Ernährung beeinflusst. Seine Konzentration kann bei jeder Darmläsion, bei der es zu einer Extravasation von Neutrophilen aus dem Blut in das Darmlumen kommt, erhöht sein, etwa bei einer Magen-Darm-Infektion, einem Magen- oder Kolorektalkarzinom oder bei der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)

(Tab. 1). Im letztgenannten Fall wird empfohlen, die Behandlung einige Wochen vor dem Test abzusetzen, und wenn ein falsch positives Ergebnis vermutet wird, sollte der Test im Zweifelsfall wiederholt werden [3, 4, 10, 11].

Das FC wird hauptsächlich mit der ELISA-Methode («Enzyme-Linked Immunosorbent Assay») gemessen, für die es zahlreiche Testkits von diversen Herstellern gibt. Aufgrund der Schwankungen zwischen den einzelnen Tests und auch zwischen den Laboratorien wird empfohlen, für die Kontrolle des FC stets dieselbe Methode zu verwenden [3, 9, 12].

Am Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) wird der Test beispielsweise wöchentlich durchgeführt, das Ergebnis ist in zwei bis sieben Tagen verfügbar, je nachdem, an welchem Tag die Stuhlprobe eingesandt wird. Die Proben (zwischen 50 und 100 mg) werden bei Raumtemperatur ins Labor transportiert und dann bis zum Tag der Extraktion und Messung des FC tiefgefroren. Die Probenahme für die Extraktion erfolgt aufgrund der Variabilität der Calprotectin-Konzentration an mehreren Stellen des Stuhls. In der Schweiz kostet der Test derzeit 61 CHF.

Die Patientinnen und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie die Proben bei Raumtemperatur ohne starke Temperaturschwankungen aufbewahren sollten. Idealerweise sollte die Probe höchstens drei Tage nach der Entnahme dem Labor zugestellt werden.

Die Genauigkeit des Tests hängt vom Grenzwert ab (Tab. 2). Beim Grenzwert von 50 µg/g Stuhl zeigt das FC für die Unterscheidung zwischen CED und Reizdarmsyndrom eine Sensitivität von rund 97% und eine Spezifität von rund 74%. Aufgrund des hohen, wenn auch prävalenzabhängigen negativen Vorhersagewerts (0,99), ist der Test eine geeignete Untersuchung. Gleichwohl gilt es zu beachten, dass der positive Vorhersagewert gering ist (0,37), das heisst, dass ein hoher Calprotectin-Wert ein Reizdarmsyndrom nicht zwangsläufig ausschliesst. So ist laut einer Metaanalyse von

Menees et al. aus dem Jahr 2015 ein Calprotectin-Wert von über 100 µg/g in 15% der Fälle mit einem Reizdarmsyndrom assoziiert [3, 10–14].

**Unterscheidung zwischen CED und Reizdarmsyndrom**

Das FC kann bei Personen gemessen werden, die an chronischen Bauchschmerzen leiden, die im Prinzip mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar sind, sofern keine Alarmzeichen festzustellen sind. Zu den Alarmzeichen zählen B-Symptome, eine positive Familienanamnese für eine kolorektale Neoplasie Rektorrhagie oder Meläna, Passagestörungen seit über sechs Monaten, eine Eisenmangelanämie oder ein neu aufgetretener Vitaminmangel oder eine abdominale Raumforderung. Liegt ein derartiges Alarmzeichen vor, sollte die Person rasch zusätzlich untersucht werden (darunter umfassend auf Infektionsursachen) und eventuell zwecks diagnostischer Endoskopie und spezieller Untersuchungen an eine Spezialistin respektive einen Spezialisten überwiesen werden [7, 15]. Ansonsten ermöglicht die Bestimmung des FC – aufgrund der Kosten, der Sensitivität und des negativen Vorhersagewerts – in der allgemeinmedizinischen Praxis, bei Patienten, die die Kriterien für ein Reizdarmsyndrom nach Rom IV erfüllen, mit hoher Sicherheit eine organische Schädigung auszuschliessen [15, 16]. Ein neues Instrument, welches derzeit evaluiert wird, ist der CalproQuest-Fragebogen, welcher acht Fragen beinhaltet: Er soll bei der Auswahl von Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit helfen und somit die Verfeinerung der Patientenauswahl ermöglichen [4, 13].

Liegt der Wert unter 50 µg/g, gilt der Test als negativ. Die Allgemeininternistin respektive der Allgemeininternist kann dann die betroffene Person beruhigen: Die Bauchbeschwerden sind sehr wahrscheinlich funktionell und nicht durch eine zugrunde liegende CED bedingt. Bei Werten über 50 µg/g muss von Fall zu Fall abgewogen werden, ob zusätzliche Untersuchungen oder sogar eine Endoskopie im Ver-

**Tabelle 2: Diagnosegenauigkeit des fäkalen Calprotectins (FC) bei unterschiedlichen Grenzwerten, um eine CED von einem Reizdarmsyndrom zu unterscheiden (Tabelle nach Kennedy et al. [14])**

Grenzwert des fäkalen Calprotectins (µg/g)	Sensitivität (95%-KI)		Spezifität (95%-KI)		Positiver Vorhersagewert (95%-KI)		Negativer Vorhersagewert (95%-KI)	
20	0,99	(0,93–1,00)	0,49	(0,44–0,53)	0,24	(0,20–0,28)	1,00	(0,98–1,00)
50	0,97	(0,90–0,99)	0,74	(0,70–0,77)	0,37	(0,31–0,44)	0,99	(0,98–1,00)
70	0,97	(0,90–0,99)	0,8	(0,76–0,83)	0,44	(0,37–0,51)	0,99	(0,98–1,00)
100	0,96	(0,89–0,99)	0,87	(0,84–0,90)	0,54	(0,46–0,62)	0,99	(0,98–1,00)

CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

**Tabelle 3: Fäkales-Calprotectin-Werte [10, 11, 13]****Ergebnisse der Messung des fäkalen Calprotectins**

<50 µg/g	Wahrscheinlichkeit einer CED <1%, Reizdarmsyndrom sehr wahrscheinlich
≥50 µg/g	Suche nach andere Faktoren, die mit einer Erhöhung des fäkalen Calprotectins assoziiert sind, besonders nach Ursachen falsch positiver Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kausale Behandlung oder Ausschaltung des Faktors, der das positive Ergebnis verursacht, und erneute Kontrolle, falls eine verzögerte Diagnose zulässig erscheint</li> <li>• Falls das klinische Bild den starken Verdacht nahelegt: spezialisierter Befund mit sofortiger Endoskopie</li> </ul>

CED: chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

gleich zu einer erneuten Calprotectin-Kontrolle im Abstand sinnvoll sind, wobei jedoch zu bedenken ist, dass dies zu einer Verzögerung der Diagnose führen kann (Tab. 3). Je stärker der FC-Wert erhöht ist, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit einer CED. So ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer CED das FC häufig bis auf 1000 µg/g erhöht [8, 10, 11, 13].

**Überwachung der Entzündungsaktivität**

CED sind durch abwechselnde Schub- und Remissionsphasen geprägt. Eine Entzündungsaktivität der Schleimhaut kann manchmal klinisch unspezifisch oder wenig symptomatisch sein. In zahlreichen Studien wurde eine Korrelation zwischen endoskopischer Aktivität und CF nachgewiesen. Dies ermöglicht es, die CF zum Ausschluss einer entzündlichen Aktivität bei Patientinnen und Patienten mit geringen Symptomen zu verwenden. Ausserdem ist ein Rückgang des CF-Wertes ein guter Hinweis auf ein Ansprechen auf die Behandlung. Ein Anstieg des CF deutet auf einen neuen Schub hin [8–11].

**Schlussfolgerung des Falles**

Die Messung der Konzentration des FC ergibt bei unserer Patientin 45 µg/g. Angesichts des hohen negativen Vorhersagewerts des Tests benötigt sie keine Koloskopie. Gemäss den Rom-IV-Kriterien wird ein Reizdarmsyndrom diagnostiziert [15, 16]. Durch eine ballaststoffreiche Ernährung, regelmässige Bewegung und gelegentliche Einnahme von Butylscopolamin wird die Patientin eine bessere Lebensqualität haben, wobei sich die Frequenz der schmerzhaften Episoden auf zwei- bis dreimal jährlich verringert.

**Natalie Décosterd, dipl. Ärztin**

Service de médecine interne, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

**Kernbotschaften**

- Bei der initialen Befundung von Personen mit chronischen Magen-Darm-Symptomen (Schmerzen, Veränderung von Frequenz und Konsistenz des Stuhls) ist das fäkale Calprotectin (FC) relevant, um zu beurteilen, ob weitere Untersuchungen nötig sind. Künftig könnten neue Instrumente wie der Fragebogen CalproQuest eine Unterstützung bei der Auswahl der Patientinnen und Patienten sein, bei denen eine FC-Messung sinnvoll ist.
- Angesichts des Anstiegs der Prävalenz von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist vorstellbar, dass die Nachbeobachtung ausgewählter Patientinnen und Patienten künftig bei der Allgemeininternistin respektive beim Allgemeininternisten erfolgen könnte (um sie je nach Ergebnis an die Fachärztin respektive den Facharzt zu überweisen).

**Korrespondenz**

Natalie Décosterd  
Intesto  
Centre Fribourgeois de Gastroentérologie  
Chemin des Pensionnats 1  
CH-1700 Fribourg  
natalie.decosterd[at]bluewin.ch

**Verdankung**

Die Autoren bedanken sich bei: dem Gastroenterologen und Internisten Dr. Konstantin Burgmann; Intesto, Centre Fribourgeois de Gastroentérologie, für die Fallbeschreibung; Prof. Dr. Gérard Waeber, Département de médecine interne des CHUV, für das Korrekturlesen.

**Discosure Statement**

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenkonflikte zu haben.

**Literatur**

1 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. 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.* 2010;105(1):162–9.

2 Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):32–9.

3 Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1518–32.

4 Chmiel C, Vavricka SR, Hasler S, Rogler G, Zahnd N, Schiesser S, et al. Feasibility of an 8-item questionnaire for early diagnosis of inflammatory bowel disease in primary care. *J Eval Clin Pract.* 2019;25(1):155–62.

5 Bähler C, Vavricka SR, Schoepfer AM, Brügger B, Reich O. Trends in prevalence, mortality, health care utilization and health care costs of Swiss IBD patients: a claims data based study of the years 2010, 2012 and 2014. *BMC gastroenterology.* 2017;17(1):38–138.

6 Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis.* 2008;2(2):131–41.

7 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756–70.

8 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741–55.

9 Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56(5):307–20.

10 D'Angelo F, Felley C, Frossard JL. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion.* 2017;95(4):293–301.

11 Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin – a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13557.

12 Freeman K, Willis BH, Fraser H, Taylor-Phillips S, Clarke A. Faecal calprotectin to detect inflammatory bowel disease: a systematic review and exploratory meta-analysis of test accuracy. *BMJ Open.* 2019;9(3):e027428.

13 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(3):444–54.

14 Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JC, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16–50 years. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):41–9.

15 Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222–5.

16 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–61.