

Fäkales Calprotectin bestimmen

Ein Biomarker, der für die Praxis taugt

Christoph Beglinger, Basel; Pierre Michetti, Lausanne; Gerhard Rogler, Zürich; Frank Seibold, Bern; Alex Straumann, Olten

Calprotectin ist ein Proteinkomplex im Faeces. Bei unspezifischen Gastrointestinal-Beschwerden gibt seine Konzentration sehr genaue Hinweise auf die Ursache. Experten empfehlen, den Test in die tägliche Praxis zu integrieren und erklären, wie man die Ergebnisse interpretiert.

Am Beispiel des Reizdarms ist ersichtlich, dass die Sensitivität und Spezifität von gängigen klinischen Untersuchungen ungenügend sind, um einen Patienten mit Reizdarm zu definieren. Ebenso fehlen entsprechende biologische Marker, um die Reizdarm-Diagnose zu untermauern.

Unspezifische Symptome zielgerichtet abklären

Hausärzte und Gastroenterologen sind häufig mit unspezifischen gastrointestinalen Symptomen konfrontiert wie Bauchschmerzen, Blähungen, Völlegefühl sowie Stuhlnunregelmässigkeiten wie chronische Diarrhö. Diese Symptome können sowohl durch organische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere durch chronisch-entzündliche



Darmerkrankungen (CED), hervorgerufen werden, aber auch durch funktionelle Störungen wie Dyspepsie und Reizdarmsyndrom (IBS). Um eine rasche und zielgerichtete Abklärung und Behandlung einleiten zu können, ist es wichtig, so früh wie möglich organische und funktionelle Erkrankungen zu unterscheiden. Dies sollte idealerweise mithilfe eines einfachen, zuverlässigen, nichtinvasiven und schnellen Tests erfolgen, der genaue Ergebnisse zur Wahrscheinlichkeit einer organischen oder funktionellen Erkrankung liefert.

Teure Endoskopien führen nicht immer zum Ziel

Die Rom-Kriterien zur Diagnose von Reizdarm, die von zahlreichen Prüfern [1–3] empfohlen werden, finden in der täglichen Praxis wegen ihrer Komplexität keine Anwendung. Die Genauigkeit von biochemischen Markern wie CRP, Leukozyten im Blut und CED-assoziierten Antikörpern (ASCA und pANCA), die zur Abgrenzung von IBS und CED dienen können, hat sich als gering und recht unspezifisch herausgestellt [4]. Die Koloskopie ist die von Gastroenterologen bevorzugte

Tab. 1 Abklärungsalgorithmus bei Reizdarm-Verdacht	
Kombinierte diagnostische Strategie	Merkmale
Symptombeurteilung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bauchschmerzen/-beschwerden und unregelmässige Defäkation ▶ Veränderungen bei der Häufigkeit oder Konsistenz des Stuhls ▶ Blähungen und sichtbare Überdehnungen
«Red flags» (können eine Alternative oder eine begleitende Diagnose anzeigen)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Anämie ▶ Fieber ▶ Anhaltende Diarrhö ▶ Darmblutungen ▶ Schwere Obstipationen ▶ Gewichtsverlust ▶ Nächtliche Symptome mit Schmerzen und unnormaler Darmtätigkeit ▶ Familienanamnese von Gastrointestinaltumoren, entzündlicher Darmerkrankung oder Zöliakie ▶ Neues Auftreten von Symptomen bei Patienten über 50 Jahren
Limitierte Laboruntersuchungen auf organische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Calprotectin ▶ Hb, CRP ▶ Schilddrüsenfunktionstests ▶ Faeces (z. B. Parasiten, Helminthen) ▶ Transglutaminase-Antikörper

Quelle: Beglinger, et al.

Untersuchungsmethode zum Ausschluss von organischen Erkrankungen: Eine Endoskopie ist jedoch teuer, nicht immer verfügbar und wird von vielen Patienten als unangenehm empfunden.

Fäkales Calprotectin zeigt Darmentzündungen an

Eine neue und sehr vielversprechende Untersuchungsmethode, um Patienten mit organischen Darmerkrankungen zu erkennen, ist die Bestimmung von fäkalen Entzündungsmarkern wie Calprotectin.

Calprotectin ist ein Komplex aus zwei kalziumbindenden Proteinen (S100A8 und A100A9), die zur Familie der S100-Proteine gehören [5]. Generell werden S100-Proteine im Zytosol von Entzündungszellen wie neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen gebildet, sind gegenüber Abbau durch Darmbakterien und Verdauungsenzyme ziemlich resistent und können im Faeces des Menschen quantifiziert werden [6, 10]. Von neutrophilen Granulozyten freigesetztes Calprotectin verfügt über wachstumshemmende und Apoptose-

induzierende Eigenschaften gegen eine Vielzahl von Zelltypen, einschliesslich Tumorzellen und normalen Fibroblasten [5]. Dies lässt vermuten, dass Calprotectin bei entzündlichen Prozessen das Überleben oder das Wachstum von Zellen beeinflusst und regulierende Merkmale aufweist. Darüber hinaus hemmt Calprotectin das mikrobielle Wachstum durch die Bindung von Zink [7].

Hohe Calprotectin-Konzentrationen in Stuhlproben sind ein Hinweis auf eine Mukosaentzündung oder Zellschädigung. Das fäkale Calprotectin ist ein allgemein anerkannter Marker zum Nachweis von inflammatorischen Läsionen im Kolon; kürzlich konnte aber gezeigt werden, dass es auch zur Erkennung klinisch relevanter organischer Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts von Nutzen sein kann [8, 9].

Manifeste Entzündung und Reizdarm differenzieren

Ausserdem konnte anhand von fäkalem Calprotectin nachweislich zwischen CED und Reizdarmsyndrom differenziert werden, weil es einen hervorragenden negativen Vorhersagewert zum Ausschluss von CED und anderen organischen Erkrankungen bei nicht abgeklärten, symptomatischen Patienten aufweist [10].

Calprotectin ist in Stuhlproben bei Raumtemperatur über sieben Tage sehr stabil. Dies ist eine wichtige Erkenntnis für die klinische Anwendung in Hausarztpraxen und kann für die Bewertung von Darmentzündungen von Bedeutung sein [11].

Calprotectin in der täglichen Praxis bestimmen

Die vorliegenden Empfehlungen wurden von einer Gruppe Gastroenterologen zusammengestellt. Ziel war es, die aktuellen Studienergebnisse und Erfahrungen bezüglich fäkalem Calprotectin zur Differenzierung von organischen und nichtorganischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu dokumentieren und den Stellenwert des Biomarkers für die tägliche Praxis zu definieren. Die unten zusammengefassten Empfehlungen dienen als Richtlinien für die Anwendung von Calprotectin in der täglichen Praxis des Allgemeinarztes. Nach Prüfung der vorhandenen Literatur kam das Gremium zu folgenden Schlüssen:

1. Bei Abdominalbeschwerden und chronischer Diarrhö sollte die Messung des fäkalen Calprotectins in der Hausarztpraxis frühzeitig im diagnostischen Algorithmus erfolgen.

Sowohl Calprotectin als auch Lactoferrin sind Stuhlmarker mit hoher diagnostischer Genauigkeit zur Abgrenzung von organischen und funktionellen Darmerkrankungen, wobei Calprotectin im Vergleich zu Lactoferrin in einer Metaanalyse von Foell et al. eine tendenziell höhere Sensitivität zeigte [12]. Auf Grundlage dieser Analyse wird Calprotectin daher als primärer Test empfohlen.

Bei einer Studie an 602 Patienten mit Bauchschmerzen lag die Sensitivität von Calprotectin bei 89% für organische Erkrankungen. Die Sensitivität der positiven Rom-Kriterien lag dagegen bei 85% für Reizdarm [13].

In die Basel-Studie von Burri et al. wurden 402 Patienten mit unspezifischen Bauchschmerzen eingeschlossen, die für eine Koloskopie zugewiesen worden waren. Bei einigen Patienten wurde ausserdem eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts bzw. eine Kapselendoskopie durchgeführt. Die folgenden organischen Erkrankungen wurden diagnostiziert: Colitis ulcerosa (n=15), Morbus Crohn (n=10), Darmkrebs (n=17), grosse Polypen (Adenome; n=40), unspezifische Colitis (n=13) und sonstige organische Erkrankungen (Barrett-Syndrom, Ösophagitis gemäss Los Angeles-Klassifikation B-D, Magen- und Duodenalgeschwüre; n=34). Bei einem Calprotectin-Grenzwert von 20 µg/g Stuhl ergaben sich folgende Richtwerte: das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio=LR-) lag bei 0,08 und das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis (LR+) bei 3,80. Bei einem Grenzwert von 50 mg/l lagen LR- bei 0,16 und LR+ bei 17,60 [14].

2. Wenn die Konzentration von Calprotectin >50 µg/g Faeces beträgt, ist eine organische Erkrankung wahrscheinlich und es müssen zusätzliche Untersuchungen durch einen Spezialisten erfolgen.

Die Berechnung von negativem und positivem Wahrscheinlichkeitsverhältnis zeigt eindrücklich, dass bei einem Wert >50 µg Calprotectin/g Faeces eine organische Ursache wahrscheinlich ist, während bei Patienten mit einer Konzentration von fäkalem Calprotectin von <20 µg/g Faeces eine organische Erkrankung sehr unwahrscheinlich ist und eine funktionelle Ursache der Symptome näher liegt. Wenn der Test ein grenzwertiges Ergebnis liefert, z. B. 43 µg/g, wird empfohlen, den Test zu wiederholen.

Bei Calprotectin-Konzentrationen über 50 µg/g sind wegen des dringenden Verdachts auf eine organische Erkrankung weitere Untersuchungen erforderlich.

3. Calprotectin sollte stets in ein standardisiertes Abklärungsschema integriert werden.

Eine typische Abklärungsstrategie bei Patienten mit Bauchschmerzen und/oder Diarrhö ist in **Tabelle 1** dargestellt [15, 16]. Wenn keine Alarmsymptome vorhanden sind und keine anderen pathologischen Befunde vorliegen, ist ein Reizdarm die wahrscheinlichste Diagnose. Bei erheblichem klinischen Verdacht auf eine organische Erkrankung sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, auch wenn die Calprotectin-Konzentration unter 20 µg/g liegt.

Bei der Interpretation von Calprotectin-Resultaten müssen die folgenden Fakten beachtet werden:

- ▶ Der Calprotectin-Test ist als Screening-Instrument für kolorektale Karzinome nicht validiert [8].
- ▶ Eine glutensensitive Enteropathie kann durch einen negativen Calprotectin-Test nicht ausgeschlossen werden, denn die mittlere Konzentration von fäkalem Calprotectin unterscheidet sich bei unbehandelten glutensensitiven Patienten nicht signifikant von gesunden Personen [17].

4. ELISA ist die Mess-Methode zur Bestimmung von fäkalem Calprotectin.

Der am häufigsten eingesetzte Calprotectin-Test in der Schweiz ist ein ELISA-Test. Bei diesem Testverfahren bildet das humane Calprotectin einen Komplex mit zwei Antikörpern, wobei ein Antikörper mit dem Enzym Peroxidase konjugiert ist. In Verbindung mit Trimethylbenzidin tritt darum eine quantifizierbare Farbreaktion auf. Das Expertenpanel rät nicht zur Anwendung des schnellen Latex-Tests, da bisher zu wenige validierte Daten dazu vorliegen.

Prof. Dr. med. Christoph Beglinger
Abteilung für Gastroenterologie
Universitätsklinik Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
beglinger@tmc.ch

Danksagung: Die Autoren danken Frau Dr. Nadine Zahnd-Straumann für die professionelle technische Unterstützung und Dr. Daniel Desalmand, Mediscope, für die redaktionelle Unterstützung.

Interessenkonflikt: Die Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung der Abbott AG, Neuhofstrasse 23, 6341 Baar, Schweiz, durchgeführt.

Literatur:

- Harris MS: Postgrad Med 1997; 101: 215–216, 219–220, 223–226.
- Camilleri M, Prather CM.: Ann Intern Med 1992; 116: 1001–1008.
- Drossman DA, Thompson WG.: Ann Intern Med 1992; 116: 1009–1016.
- Schoepfer AM, et al.: Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 32–39.
- Yui S, et al.: Biol Pharm Bull 2003; 26: 753–760.
- Dale I, et al.: Am J Clin Pathol 1985; 84: 24–34.
- Loomans HJ, et al.: J Infect Dis 1998; 177: 812–814.
- Von Roon AC, et al.: Am J Gastroenterol 2007; 102: 803–813.
- Manz M, et al.: GASTRO 2009, UEGW/WCOG, London, Gut 2009 (suppl) Abstract P0136.
- Konikoff MR, Denson LA: Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 524–534.
- Roseth AG, et al.: Scand J Gastroenterol 1992; 27: 793–798.
- Foell D, et al.: Gut 2009; 58: 859–868.
- Tibble JA, et al.: Gastroenterology 2002; 123: 450–460.
- Burri E, et al.: Basel Study. Unpublished data.
- Hammer J, Talley NJ: Am J Med 1999; 107(5A): S5–11.
- Schmulson MW, Chang L: Am J Med 1999; 107(5A): 205–265.
-

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- ▶ Fäkales Calprotectin sollte bei der diagnostischen Untersuchung von Patienten mit Bauchschmerzen und/oder chronischer Diarrhö in der täglichen Praxis beim Allgemeinarzt frühzeitig bestimmt werden.
- ▶ Bei Patienten mit Calprotectin-Konzentrationen von $<20 \mu\text{g/g}$ ist eine organische Erkrankung des oberen oder unteren Gastrointestinaltrakts sehr unwahrscheinlich, es sei denn, es liegen Alarmsymptome oder pathologische Laboruntersuchungen vor.
- ▶ Calprotectin-Konzentrationen von $>50 \mu\text{g/g}$ geben in der Regel Hinweise auf eine organische Erkrankung und machen weitere Untersuchungen erforderlich.
- ▶ Die Messung von fäkalem Calprotectin in der täglichen Praxis hilft in der Abgrenzung von organischen und funktionellen Gastrointestinalerkrankungen. Damit kann auf einfache Art der Bedarf für invasive Untersuchungen, wie Endoskopien, gesenkt werden.