

*Stellenwert des Calprotectin-Tests in der
diagnostischen Abklärung gastrointestinaler
Erkrankungen für die tägliche Praxis*

TEILNEHMER:

PRIM. UNIV.PROF. DR. FRIEDRICH RENNER, KRANKENHAUS BARMHERZIGE SCHWESTERN, RIED I.
INNKREIS, PROF. DR. MED. DR. PHIL. GERHARD ROGLER, UNIVERSITÄTSSPITAL ZÜRICH, PROF. DR.
MED. DR. OEC. TROPH JÜRGEN STEIN, FEBG, AGAF, DGD KLINIKEN FRANKFURT SACHSENHAUSEN



IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax+43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe – Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/5, A-1080 Wien. Autoren dieser Ausgabe und für den Inhalt verantwortlich: Prim. Univ.Prof. Dr. Friedrich Renner, Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler und Prof. Dr. med. Dr. oec. troph Jürgen Stein, FEBG, AGAF. Auflage: 750 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2015 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Phadia/ThermoFisher.

EINLEITUNG

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CEDs), deren Ätiologie noch nicht endgültig geklärt ist, doch mehren sich die Hinweise auf ein Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren [Vavricka & Rogler, 2009; Burri & Beglinger, 2012]. Die Prävalenz beider Krankheitsbilder ist in hochentwickelten Industrieländern wie Nordamerika und Europa überdurchschnittlich hoch und sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen im Steigen begriffen. Vor allem Skandinavien ist stark betroffen, doch auch in Süd- und Osteuropa sowie asiatischen Ländern, deren Lebensstil sich zunehmend „verwestlicht“, nimmt die Anzahl der Erkrankungen zu.

Schätzungen zufolge sind in Europa 0,3% der Bevölkerung von CED betroffen, d.h. etwa 2,5–3 Millionen Einwohner [Burisch et al., 2013]. Bis zu 20% aller CED-Fälle manifestieren sich im Kindes- und Jugendalter, wobei in dieser Altersgruppe Morbus Crohn (MC) etwas häufiger als Colitis ulcerosa diagnostiziert wird [Burri & Beglinger, 2012].

Gemäß einer aktuellen Studie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) erfährt in Europa die Mehrzahl der CED-Patienten einen Krankheitsverlauf mit häufigen Schüben; 20–25% der Patienten leiden an chronischen Symptomen [Burisch et al., 2013]. Bei 30–40% der MC-Patienten sind Komplikationen wie Darmverengungen oder Fistelbildung bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden. Bei einer ähnlich hohen Anzahl von Patienten entwickeln sich während der folgenden 10–15 Jahre nach Diagnosestellung im Krankheitsverlauf Komplikationen.

53% aller MC-Patienten benötigen innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose stationäre Behandlungen, davon viele einen operativen Eingriff, und bis zu 20% müssen sich innerhalb von 5–10 Jahren einem weiteren Eingriff unterziehen [Burisch et al., 2013]. Der Hospitalisierungsbedarf für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa reflektiert nicht nur den Schweregrad der Erkrankung, sondern auch den Bedarf nach verbesserter Diagnostik und Gesundheitsversorgung.

URSACHEN UND SYMPTOME CHRONISCH ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNGEN

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa weisen spezifische pathologische Merkmale auf: Während Colitis ulcerosa bei mildem bis moderatem Verlauf durch eine oberflächliche Entzündung der Mukosa des Kolons gekennzeichnet ist, manifestiert sich Morbus Crohn als ein transmurales, inflammatorisches Geschehen, das potentiell alle Teile des Gastrointestinaltrakts betreffen kann [Lockhart-Mummary & Morson, 1960].

Die Symptomatik hängt von der Lokalisation des entzündlichen Prozesses ab, kann daher auch relativ unspezifisch sein und sowohl durch funktionelle Störungen des Gastrointestinaltrakts wie Dyspepsie und Reizdarmsymptom als auch organische Erkran-

kungen wie CED hervorgerufen werden. Eine rasche und genaue Diagnosestellung erweist sich daher in der Praxis oftmals als schwierig.

Für beide Erscheinungsformen einer CED existiert jedoch kein diagnostischer Goldstandard, sodass aktuelle Leitlinien bei Verdacht auf eine CED und Vorliegen von „red flags“ (z. B. anhaltende Diarrhoe, Darmblutungen, Gewichtsverlust) eine Kombination aus laborchemischen, radiologischen, endoskopischen und histologischen Methoden empfehlen [S3-Leitlinien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, 2013 + 2014; Dignass et al., 2013; Preiß et al., 2014].

Klassische biochemische Marker für entzündliche Prozesse wie CRP, Hämatokrit und Leukozyten im Blut, die zur Abgrenzung von Reizdarmsyndrom und CED dienen können, verfügen über eine geringe Spezifität und sind zudem keine adäquaten Biomarker für die Beurteilung der endoskopischen Entzündungsaktivität bei CED [Schoepfer et al., 2008].

Die Unterscheidung von Reizdarmsyndrom und CED anhand rein klinischer Kriterien (z. B. Rom-Kriterien, Manning-Kriterien) sind unzureichend, denn diese können auch von bis zu 40% der CED-Patienten erfüllt werden [Tibble et al., 2002].

Endoskopische Untersuchungen, die nur aufgrund von Symptomen durchgeführt werden, führen oft zu negativen Ergebnissen, die weitere Untersuchungen erforderlich machen [Labaere et al., 2014].

All diese Faktoren können zur Verzögerung einer korrekten Diagnose beitragen. Eine Erhebung im Rahmen der Schweizer CED-Kohortenstudie (SIBDCS) zeigte, dass bei einem Viertel der Patienten mit Morbus Crohn der Zeitraum von der Erstmanifestation der Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung mehr als 24 Monate betrug [Vavricka et al., 2012]. Da jedoch der therapeutische Erfolg eng mit einem möglichst frühzeitigen Behandlungsbeginn in einem frühen Krankheitsstadium verknüpft ist, kommt einer raschen und zielgerichteten Abklärung eine große Bedeutung zu.

Die Calprotectin-Bestimmung im Stuhl mithilfe eines einfachen, zuverlässigen, nichtinvasiven und schnellen Labortests, der reproduzierbare Ergebnisse zur Wahrscheinlichkeit einer organischen oder funktionellen Erkrankung liefert, stellt daher ein wertvolles Instrument zur Abklärung von Abdominalbeschwerden in der (Allgemein) Praxis dar.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine nicht-entzündliche Ursache der gastrointestinalen Beschwerden können fäkale Entzündungsmarker (z. B. Calprotectin, Lactoferrin) untersucht werden [S3-Leitlinien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014].

CALPROTECTIN ALS ENTZÜNDUNGSMARKER

Calprotectin ist ein Komplex aus zwei Kalzium- und Zink-bindenden Proteinen (S100A8 und



A100A9), der im Zytosol von Entzündungszellen wie neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen gebildet wird.

Calprotectin besitzt wachstumshemmende und Apoptose-induzierende Eigenschaften gegen verschiedene Zelltypen wie Fibroblasten und Tumorzellen [Yui et al., 2003]. Bei entzündlichen Prozessen scheint Calprotectin das Überleben und Wachstum von Zellen, die an den inflammatorischen Prozessen beteiligt sind, regulierend zu beeinflussen. Darüber hinaus besitzt es auch antimikrobielle, antimykotische und chemotaktische Eigenschaften.

Im Rahmen von Entzündungen werden am Ort des Geschehens und im Serum hohe Calprotectin-Konzentrationen gemessen. Bei Entzündungen der intestinalen Schleimhaut oder neoplastischen Darmerkrankungen gelangen durch die Störung der Mukosa-Barrierefunktion vermehrt Granulozyten in das Darmlumen. Dadurch wird Calprotectin aus den Granulozyten freigesetzt, das im Stuhl über zumindest sieben Tage stabil nachgewiesen werden kann, weil es gegenüber dem Abbau durch Darmbakterien und Verdauungsenzyme relativ resistent ist [Røseth et al., 1992].

Referenzwerte

Gesunde Menschen oder Patienten, die an nicht-entzündlichen Darmerkrankungen leiden, weisen in der Regel einen Calprotectin-Wert von $<50 \mu\text{g/g}$ Faeces auf, bei einem Wert von $>50 \mu\text{g/g}$ ist eine entzündliche Ursache von Abdominalbeschwerden wahrscheinlich. Bei Patienten mit einer Konzentration von $<20 \mu\text{g/g}$ Faeces ist eine entzündliche Erkrankung äußerst selten und eine funktionelle Ursache der Symptome wahrscheinlicher [Beglinger et al., 2011].

Hohe Calprotectin-Konzentrationen in Stuhlproben sind ein Hinweis auf eine Mukosaentzündung oder Zellschädigung. Das fäkale Calprotectin ist ein etablierter Marker zum Nachweis inflammatorischer Läsionen im Kolon. Darüber hinaus hilft die Calprotectin-Testung auch beim Erkennen klinisch relevanter organischer Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts oder Kolons [von Roon et al., 2007; Manz et al., 2012].

Bei Calprotectin-Konzentrationen über $50 \mu\text{g/g}$ Stuhl sind wegen des dringenden Verdachts einer entzündlichen Darmerkrankung weitere Untersuchungen indiziert.

Differenzierung zwischen CED und Reizdarmsyndrom (RDS)

Durch den Nachweis von fäkalem Calprotectin ist eine Differenzierung zwischen CED und Reizdarmsyndrom möglich, denn bei nicht abgeklärten, symptomatischen Patienten hat Calprotectin zum Ausschluss von CED und anderen organischen Erkrankungen einen hervorragenden negativen Vorhersagewert [Konikoff & Denson, 2006].

Der positive Vorhersagewert (positive predictive

value; PPV) von Calprotectin liegt in den Studien zwischen 70% und 100%, der negative Vorhersagewert (negative predictive value; NPV) zwischen 51% und 91% [Carroccio et al., 2003; Costa et al., 2003; Dolwani et al., 2004; Konikoff & Denson, 2006; Schoepfer et al., 2009, 2008].

In einem Review, der 30 Studien einschloss, wurden für Calprotectin eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 91% für die diagnostische Unterscheidung zwischen einer CED und nicht-entzündlichen Erkrankungen errechnet [von Roon et al., 2007].

Eine Meta-Analyse von dreizehn Studien ergab für die Diagnose eines Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 96%; bei Kindern und Jugendlichen eine Sensitivität von 91% und Spezifität von 76% [van Rheenen et al., 2010].

Die hohe Sensitivität der Calprotectin-Bestimmung erlaubt es, eine CED bei Patienten mit niedriger Ausgangswahrscheinlichkeit (keine Alarmsymptome, keine pathologischen Befunde) weitgehend auszuschließen, sodass eine Koloskopie erst bei länger persistierenden Beschwerden notwendig wird. Hypothetisch würde eine CED somit nur bei 2% der Patienten übersehen [van Rheenen et al., 2010].

Korrelation zwischen Calprotectin und Krankheitsaktivität

Die Calprotectin-Konzentration im Stuhl stellt bei Kindern und Erwachsenen einen objektiven Index zur Beurteilung der Entzündungsaktivität bei CED dar [Bjarnasson & Sherwood, 2001].

Weiters wurde gezeigt, dass mittels fäkalem Calprotectin zwischen aktiver und inaktiver CED sowie inaktiver, milder, moderater und hoher endoskopischer Aktivität unterschieden werden kann [Langhorst et al., 2008; Schoepfer et al., 2013].

Sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa korreliert die Konzentration des fäkalen Calprotectins mit dem Ausmaß der endoskopischen und histologischen Krankheitsaktivität.

Vorhersage eines Schubs/Rückfalls

Darüber hinaus kann mit Hilfe von Calprotectin bei Patienten, die sich in Remission befinden, ein klinischer Schub bzw. Rezidiv vorhergesagt werden [Tibble et al., 2000; Louis et al., 2012; Mao et al., 2012]. Calprotectin-Konzentrationen von $>300 \mu\text{g/g}$ wurden als unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv identifiziert [Louis et al., 2012].

Bei Vorliegen einer Colitis ulcerosa ist Calprotectin ein valider Marker für das Risiko eines akuten Schubs. Bei Morbus Crohn ist Calprotectin gleichermaßen ein sensitiver Marker für das Rückfallrisiko.

Postoperative Rezidive (POR)

Mehr als 80% der Patienten mit Morbus Crohn benötigen innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnosestellung einen operativen Eingriff [Bernell et al., 2000; Lehmann et al., 2015]. Allerdings erlebt die überwiegende Mehrzahl der Patienten nach der Darmresektion innerhalb von 12 Monaten ein endoskopisches Rezidiv, das der klinischen Symptomatik vorausgeht [Rutgeerts et al., 1990]. In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Calprotectin-Werten nach Ileozökalresektion und dem Risiko für ein postoperatives Krankheitsrezidiv beobachtet werden [Lamb et al., 2009; Scarpa et al., 2007; Qiu et al., 2015].

Internationale Empfehlungen (IBD Ahead) schlagen daher einen Calprotectin-Test drei Monate nach der Resektion vor und bei erhöhten Werten eine endoskopische Abklärung nicht erst 6–12 Monate nach dem Eingriff, sondern umgehend durchzuführen [Papay et al., 2013].

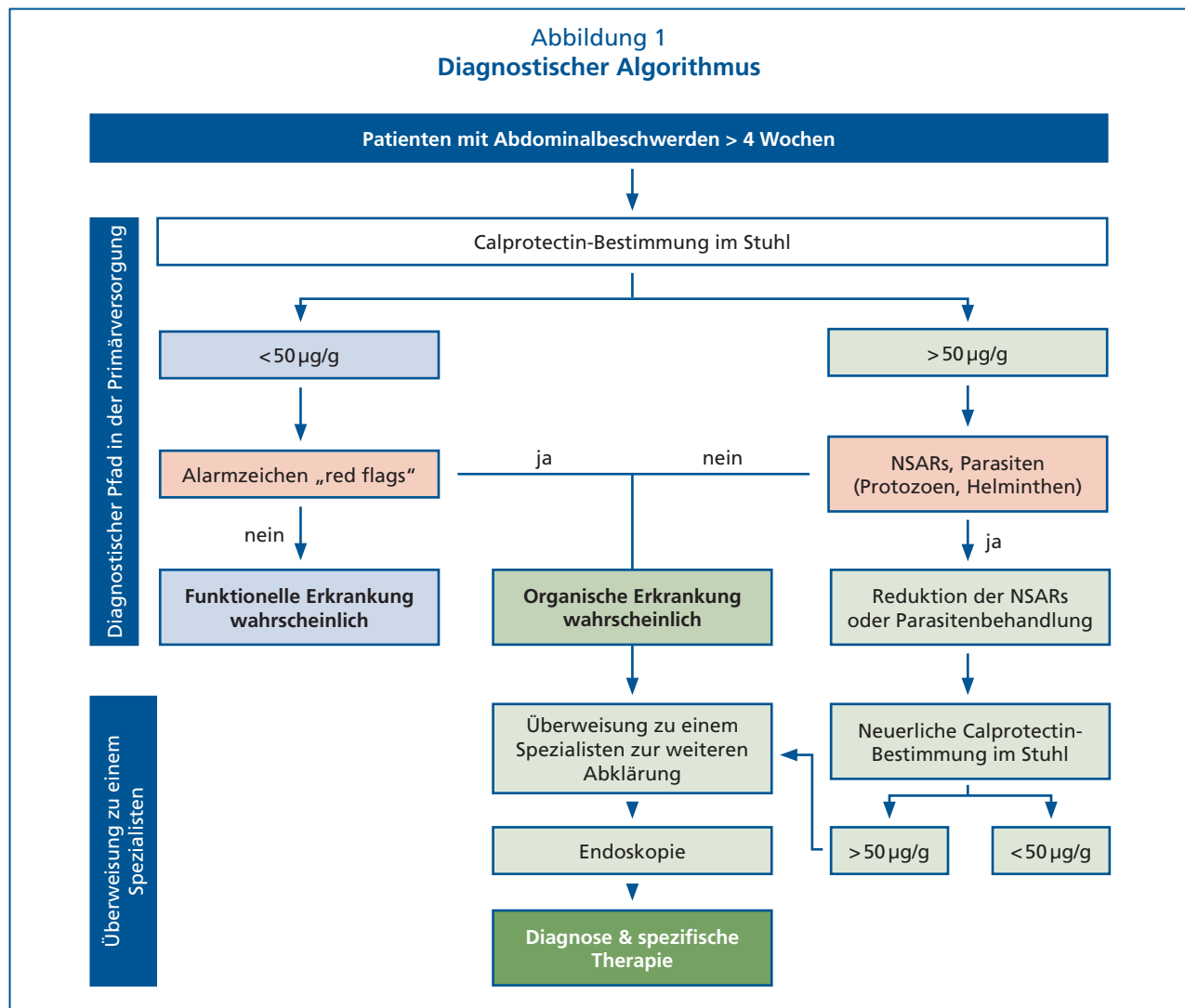
In der POCER-Studie waren Calprotectin-Konzentrationen von $>100 \mu\text{g/g}$ mit einer Sensitivität von 89% und einem NPV von 91% ein Indiz für endoskopische Rezidive [Kamm et al., 2014]. Dies bedeutet, dass durch die Calprotectin-Bestimmung bei annähernd der Hälfte der Patienten (47%) in den ersten zwölf Mona-

ten nach einer Darmresektion eine Koloskopie hätte vermieden werden können [Wright et al., 2015].

Calprotectin-Bestimmungen eignen sich auch für das postoperative Monitoring, da erhöhte Werte ein endoskopisches Rezidiv noch vor einem klinischen Rezidiv vorhersagen können.

STELLENWERT VON FÄKALEM CALPROTECTIN IN DER TÄGLICHEN PRAXIS

Zur Diagnosestellung sollten eine ausführliche Anamnese bezüglich des ersten Auftretens der Symptomatik, Art, Schwere und Verlauf der Symptome, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenten (insbesondere Antibiotika und NSAR) sowie eine Reiseanamnese erfolgen. Spezielle Aufmerksamkeit soll auf bekannte Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Familienanamnese bzgl. CED und stattgehabte infektiöse Gastroenteritiden gelegt werden [Preiß et al., 2014]. Die initiale Labordiagnostik soll neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter berücksichtigen: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter [Levine et al., 2014; Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014].



Bei pädiatrischen Patienten sollten bei Verdacht auf einen M. Crohn ein großes Blutbild, CRP (evtl. auch BSG) und Kreatinin sowie Albumin und Leberfunktionsparameter (GOT, GPT und GGT) bestimmt werden [Solem et al., 2005; Levine et al., 2014].

Bei der diagnostischen Untersuchung von Patienten mit Bauchschmerzen und/oder chronischer Diarrhö in der täglichen Praxis beim Arzt für Allgemeinmedizin sollte fäkales Calprotectin frühzeitig bestimmt und stets in ein standardisiertes Abklärungsschema integriert werden (Abbildung 1; basierend auf einem Expertenmeeting in Bern unter der Leitung von Prof. G. Rogler, 12.1.2015).

Liegt die Calprotectin-Konzentration >50 µg/g Faeces, ist eine akute oder chronische entzündliche Darmerkrankung wahrscheinlich und es müssen zusätzliche Untersuchungen beim Spezialisten erfolgen.

Zu beachten ist, dass erhöhte Calprotectin-Werte auch bei anderen Infektionen und Beschwerden auftreten können wie z. B. bei gastrointestinalen Infektionen (höhere bei bakterieller, weniger hohe bei viraler Gastroenteritis) [Shastri et al., 2008; Chen et al., 2012], Zöliakie, Nahrungsmittelallergie und Immundefizienz [van Rhee et al., 2010] (Tabelle 1).

Die Messung des fäkalen Calprotectins sollte in ein standardisiertes Abklärungsschema integriert werden. Leitlinien empfehlen die Bestimmung der Calprotectin-Konzentration zur Diagnose, Verlaufskontrolle und zur Überprüfung des Therapieansprechens [Levine et al., 2014; Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014].

DIAGNOSTISCHE EFFIZIENZ DER TESTVERFAHREN – GEMEINSAMKEITEN & UNTERSCHIEDE

Für die Calprotectin-Bestimmung steht eine Reihe quantitativer, qualitativer und semiquantitativer Verfahren zur Verfügung. Bis vor kurzem erfolgte die Bestimmung mit Hilfe von Point-of-Care-Schnelltests [POCT] und in quantitativen ELISA-Tests (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). ELISA-Bestimmungen auf Mikrotiterplattenbasis sind jedoch zeitaufwändig (wenn manuell durchgeführt) und für die Labors nur dann kostengünstig, wenn eine ausreichende Anzahl von Proben getestet wird. Daher wurden vollautomatisierte Methoden entwickelt, die nicht nur den Arbeitsaufwand verringern und den Arbeitsablauf verbessern, sondern auch über einen hohen Messbereich verfügen. Gespeicherte Kalibrationskurven sorgen dafür, dass auch kleine Probenvolumina im Labor ökonomisch abgearbeitet werden können (z. B. EliA® Calprotectin der Firma Phadia/Thermo Fisher).

Kommerzielle Schnelltests basieren meist auf einer immunochromatographischen Methode (Lateral-Flow-Technologie), bei der Calprotectin z. B. mit Hilfe von Gold-konjugierten Anti-Calprotectin-Antikörpern nachgewiesen wird. Mittlerweile liegen zahlreiche Studien vor, welche die gebräuchlichsten Analyseverfahren in Hinblick auf klinische Performance und Nützlichkeit vergleichen [Joosen et al., 2013; Labaere et al., 2014; Oyaert et al., 2014; Prell et al., 2014].

In einer Studie mit 31 CED-Patienten (Colitis ulcerosa: n=17; Morbus Crohn: n=14) wurden Sen-



Tabelle 1
Erkrankungen und Faktoren, die zu erhöhten Calprotectin-Werten beitragen

Infektionen	Medikamente	Neoplasien	Weitere gastrointestinale Erkrankungen
Giardia lamblia	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	Kolonkarzinom	Lebensmittelallergien
Bakterielle oder virale Gastroenteritis	Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	Magenkarzinom	Zöliakie
H. pylori pos. Gastritis		Intestinale Lymphome	Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)
		Kolorektale Adenome	Nichterosive Refluxkrankheit (NERD)
		Juvenile Polypen	Divertikulitis
			Zystische Fibrose
			Mikroskopische Kolitis
			Enteraler Proteinverlust
			strahlungsbedingte Proktitis

Quellen: Damms & Bischoff, 2008; Ertekin et al., 2010; Hille et al., 2008; Kosbaten et al., 2014; Larsen et al., 2004; Lehmann et al., 2014; Licata et al., 2012; Pezilli et al., 2008; Sudan et al., 2007; Shastri et al., 2008; Summerton et al., 2002; Tursi et al., 2009 + 2011; Vincent et al., 2015

sitivität und Spezifität von sechs unterschiedlichen Calprotectin-Assays für die Diagnose und die Verlaufskontrolle einer CED evaluiert [Labaere et al., 2014]. Das fäkale Calprotectin wurde anhand dreier immunchromatographischer Schnelltests (Bühlmann Quantum Blue, Eurospital Calfast, Biotec Certest), zwei ELISA-Verfahren (Eurospital und Calprolab) und einem automatisierten Fluoreszenzimmunoassay (FEIA) (Phadia EliA) bestimmt. Die Testergebnisse wurden mit endoskopischen und histologischen Befunden verglichen; sämtliche Verfahren wurden entsprechend den Herstellerangaben durchgeführt.

Die höchste Trennschärfe zwischen Vorliegen einer tatsächlichen CED und Nicht-CED-Proben wurde mit dem Bühlmann Quantum Blue, dem Phadia EliA und Calprolab ELISA (Ratios ≥ 10) erzielt, wobei der Quantum Blue-Test mit 68 % grundsätzlich über eine niedrige Spezifität verfügt und somit einen niedrigen positiven Vorhersagewert (PPV) aufweist (Tabelle 2).

Verfügt ein Calprotectin-Test über eine niedrige Spezifität, werden unter Umständen zu viele Koloskopien durchgeführt, und die Kosten für das Gesundheitssystem steigen.

In einer anderen Vergleichsstudie zur Leistungsfähigkeit des Calprotectin EliA-Test vs Quantum Blue (Bühlmann Point-of-Care-Test) wurden 183 Patienten (79 Männer; durchschnittliches Alter 32 Jahre, ambulant + stationär) mit klinischem Verdacht auf CED eingeschlossen [Oyaert et al., 2014]. Die Hauptgründe zur Calprotectin-Bestimmung waren Diarrhoe, schleimige oder blutige Stühle, Gewichtsverlust und Abdominalschmerz; ausgewertet wurden nur jene Patienten, deren Diagnose mittels Ileokoloskopie abgesichert war. Innerhalb der Studienpopulation lag die Prävalenz von CEDs bei 27,9 % (51/183). Das CED-Kollektiv (Durchschnittsalter 32 Jahre) bestand aus 51 de-novo-Patienten (Morbus Crohn: n = 37; Colitis ulcerosa: n = 14).

Verglichen mit den von den Herstellern empfohlenen Cut-off-Werten für die Diagnose einer CED (für beide Tests 50 $\mu\text{g/g}$ Faeces) waren die anhand der ROC-Analysen (= Receiver Operator Characteristics für fäkales Calprotectin als Prädiktor für Rezidive) berechneten optimalen Cut-off-Werte für den POCT-Schnelltest beträchtlich höher als jene für den EliA-Assay (113 $\mu\text{g/g}$ Stuhl vs 56 $\mu\text{g/g}$ Stuhl). Nach Adjustierung der optimalen Cut-Off-Werte waren sowohl die Sensitivität (EliA: 94,1%; POCT: 90,2%) als auch die Spezifität (EliA: 87,9%; POCT: 90,9%) beider Testverfahren vergleichbar.

Obwohl die Daten beider Assays eine verlässliche Differenzierung von CED und funktionellen Erkrankungen erlauben, weist der automatisierte EliA-Test eine höhere Messgenauigkeit auf (Inter-Assay-Variationskoeffizient EliA: 9,7% vs Quantum Blue: 19,3%).

Prell et al. (2014) verglichen die klinische Performance dreier Calprotectin-Assays (A: EliA Calprotectin, Phadia AB (Thermo Fisher), Schweden; B: PhiCal, Calpro AS, Norwegen; C: EK-Cal, Bühlmann) bei 304 symptomatischen Patienten im Alter von 2 bis 20 Jahren.

Die homogenisierten Proben für die einzelnen Assays wurden unter Verwendung des „Faecal sample preparation-Kits (Roche Diagnostics, Germany) separat extrahiert, wobei als Cut-off-Wert zwischen „negativ“ und „positiv“ 50 $\mu\text{g/g}$ herangezogen wurde.

Darüber hinaus wurden die Testergebnisse je nach Calprotectin-Konzentration in fünf klinisch aussagekräftige Kategorien unterteilt: 1. normal (< 50 $\mu\text{g/g}$), 2. grenzwertig (50–100 $\mu\text{g/g}$), 3. moderat hoch (100–250 $\mu\text{g/g}$), 4. hoch (250–1000 $\mu\text{g/g}$) und 5. sehr hoch (>1000 $\mu\text{g/g}$).

Die Auswertung ergab für alle drei Testsysteme eine hohe Sensitivität (>97%), wobei Test C (EK-Cal, Bühlmann) im Vergleich zu Test A (EliA Calprotectin) und B (PhiCal, Calpro) tendenziell höhere Calprotectin-Werte mit geringerer Spezifität erzielte und zudem häufiger grenzwertige und erhöhte Absolutwerte in der Kontrollgruppe generierte.



Tabelle 2
Diagnostische Genauigkeit der unterschiedlichen Testmethoden

	Cut off ($\mu\text{g/g}$)	IBD (n)	Non-IBD (n)	Mittleres FC non-IBD ($\mu\text{g/g}$)	Mittleres FC IBD ($\mu\text{g/g}$)	Ratio medianes FC IBD/non-IBDa	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	LR+	LR-
Calprolab	50	12	19	<25	239	10	83	89	83	89	7,9	0,19
QB BM	50	12	19	<30	425	14	83	68	63	87	2,7	0,24
	75						83	84	77	89	5,28	0,20
Calfast	70	11	17	<50	132	3	82	88	82	88	6,9	0,21
Calprest	50	11	17	38	149	4	82	88	82	88	6,9	0,21
Phadia EliA	50	12	19	<15	183	12	75	95	90	86	14,3	0,26
	15						83	84	77	89	5,3	0,20
Certest	50	12	19	<50	>200	/	83	84	77	89	5,3	0,20

^aWenn das FC außerhalb des Messbereichs lag, wurde die Nachweisgrenze verwendet, um das Verhältnis IBD/non-IBD zu berechnen.
FC: Fäkales Calprotectin. IBD: Entzündliche Darmerkrankung. LR+: positive Likelihood-Ratio. LR-: negative Likelihood-Ratio. NPV: Negativer Vorhersagewert.
PPV: Positiver Vorhersagewert. QB BM: Quantum Blue Bühlmann

Insgesamt erwiesen sich in dieser Vergleichsstudie alle drei Testsysteme hinsichtlich mukosaler Entzündungszeichen als äußerst sensitiv, allerdings mit Unterschieden in Hinblick auf Spezifität und Calprotectin-Konzentrationen in ein und derselben Stuhlprobe. Grundsätzlich empfiehlt es sich daher, für Follow-up-Untersuchungen und Monitoring der Krankheitsaktivität den Test desselben Herstellers heranzuziehen [Prell et al., 2014].

In einer niederländischen Studie, die vier Testsysteme (EliA-Test, zwei ELISA-Tests von CALPRO AS, i.e. CAL0100 und CALP0170 sowie der ELISA von Bühlmann) verglich, wurden mit dem Bühlmann ELISA ebenfalls höhere Calprotectin-Werte gemessen [Joosen et al., 2014]. Mit EliA und dem Bühlmann ELISA konnte in dieser Studie am besten zwischen Reizdarmsyndrom und CED unterschieden werden.

Zusammenfassung

- *Die Diagnose einer CED kann sich in der Praxis als schwierig und langwierig erweisen. Häufig werden zahlreiche endoskopische Untersuchungen des Magen-Darm-Trakts sowie histopathologische Untersuchungen durchgeführt und auch bildgebende Verfahren eingesetzt.*
- *Studien haben gezeigt, dass fäkale Biomarker wie Calprotectin das Potential besitzen, die Notwendigkeit für diese teuren und für den Patienten belastenden invasiven Verfahren bei der Unterscheidung zwischen CED und Reizdarmsyndrom bzw. anderen nicht-entzündlichen Erkrankungen zu reduzieren.*
- *Fäkales Calprotectin ist ein sensitiver und spezifischer Parameter zum Nachweis eines intestinalen Entzündungsgeschehens bei Patienten mit CED.*
- *Die Bestimmung von fäkalem Calprotectin ist ein wertvolles und nicht-invasives Hilfsmittel für den Allgemeinmediziner zur Ausschlussdiagnostik von entzündlichen Darmerkrankungen. Die Calprotectin-Konzentration korreliert mit der endoskopischen (mukosalen) Entzündungsaktivität von M. Crohn und Colitis ulcerosa.*
- *Calprotectin ist für beide Erkrankungen nach der Diagnose ein hoch effektiver, nicht-invasiver Marker für die Krankheitsaktivität und Prädiktor für ein Entzündungsrezidiv.*
- *Die Calprotectin-Bestimmung kann darüber hinaus als Entscheidungshilfe für oder gegen den Einsatz einer invasiven Diagnostik herangezogen werden.*
- *Insbesondere im niedergelassenen Bereich kann bei einem Patienten ohne Alarmsymptome und mit normalen Calprotectin-Konzentrationen (<50 µg/g Faeces) auf eine Endoskopie verzichtet werden, während bei einem positiven Ergebnis invasive und aufwändigere Verfahren indiziert sind.*
- *Durch die Identifizierung von Patienten mit niedrigem Risiko ist es möglich, die Anzahl von unnötigen endoskopischen Untersuchungen zu reduzieren.*

Literatur

- Beglinger C, Michetti P, Rogler G. Fäkales Calprotectin bestimmen. Ein Biomarker, der für die Praxis taugt. *Hausarzt Praxis* 2011;5:38–40
- Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87(12):1697–701
- Bjarnason I, Sherwood R. Fecal calprotectin: a significant step in the non-invasive assessment of intestinal inflammation. *J Pediatr Gastroenterol and Nutrition* 2001;33:11–13
- Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-Epi-Com. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013;7(4):322–37
- Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin -- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13557
- Carroccio A, Iacono G, Cottone M, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49(6 Pt 1):861–7
- Chen CC, Huang JL, Chang CJ, et al. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:541–547
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54: 364–368
- Costa F, Mumolo M G, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642–647
- Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(10):985–92
- Dignass A, Preiß JC, Aust DE et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011. Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. AWMF-Registriernummer: 021/009. Im Internet abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009l_S3_Colitis_ulcerosa_Diagnostik_Therapie_2011.pdf
- 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(6):615–21
- Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(8):544–6
- Hille A, Schmidt-Giese E, Hermann RM, et al. A prospective study of faecal calprotectin and lactoferrin in the monitoring of acute radiation proctitis in prostate cancer treatment. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(1):52–8
- Joosen AMCP, Kok MB, van der Linden IJM, et al. Analytische en klinische evaluatie van de bepaling van calprotectine in feces. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2013;38:196–201
- Kamm MA, De Cruz PP, Wright EK, et al. OP023. Optimising post-operative Crohn's disease management: Best drug therapy alone versus endoscopic monitoring, disease evolution, and faecal calprotectin monitoring. The POCER study. Presented at the 9th Congress of ECCO, February 20–22, 2014, Copenhagen, Denmark
- Khoshbaten M, Pishbahang P, Nouri M, et al. Diagnostic value of fecal calprotectin as a screening biomarker for gastrointestinal malignancies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4):1667–70
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(6):524–34
- Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2014;2(1):30–7
- Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009;96(6):663–74
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elasticase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):162–9
- Larsen A, Hovdenak N, Karlsdottir A, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers of acute radiation proctitis: a pilot study of eight stool markers. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(11):1113–8
- Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8(1):23–36
- Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(17):4994–9
- Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795–806
- Licata A, Randazzo C, Cappello M, et al. Fecal calprotectin in clinical practice: a noninvasive screening tool for patients with chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(6):504–8
- Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:87–105
- Louis E, Baumgart DC, Ghosh S, et al. What changes in inflammatory bowel disease management can be implemented today? *J Crohns Colitis* 2012;6 Suppl 2:S260–7
- 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
- Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(10):1894–9
- Oyaert M, Trouwé C, Baert F, et al. Comparison of two immunoassays for measurement of faecal calprotectin in detection of inflammatory bowel disease: (pre)-analytical and diagnostic performance characteristics. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(3):391–7
- Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. *J Crohns Colitis* 2013;7(8):653–69
- Pezzilli R, Barassi A, Morselli Labate AM, et al. Fecal calprotectin levels in patients with colonic polyposis. *Dig Dis Sci* 2008;53(1):47–51
- Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“ 2014. AWMF-Registriernummer: 021-004. Im Internet abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-09.pdf
- Prell C, Nagel D, Freudenberg F, et al. Comparison of three tests for faecal calprotectin in children and young adults: a re-

prospective monocentric study. *BMJ Open* 2014;4(5):e004558

Qiu Y, Mao R, Chen BL, et al. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(2):315-22

Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27(9):793-8

Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956-63

Scarpa M, D'Inca R, Basso D, et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(6):861-9

Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. 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

Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Ulcerative Colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851-1858

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(2):332-41

Shastri YM, Bergis D, Pouse N, et al. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med* 2008;121(12):1099-106

Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-712

Sudan D, Vargas L, Sun Y, et al. Calprotectin: a novel noninvasive marker for intestinal allograft monitoring. *Ann Surg* 2007;246(2):311-5

Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(8):841-5

Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2000;119:15-22

Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol* 2002;123:450-460

Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(1):49-55

Tursi A, Elisei W, Giorgetti G, et al. Role of fecal calprotectin in the diagnosis and treatment of segmental colitis associated with diverticulosis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57(3):247-55

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

Vavricka SR, Rogler G. New insights into the pathogenesis of Crohn's disease: are they relevant for therapeutic options? *Swiss Med Wkly* 2009;139(37-38):527-34

Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al; Swiss IBD Cohort Study Group. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(3):496-505

Vincent Z, Hornby S, Ball S, et al. ANNALS EXPRESS: Faecal calprotectin as a marker for oesophago-gastric cancer. *Ann Clin Biochem*. 2015 Mar 2 [Epub ahead of print]

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(4):803-13

Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of Fecal Calprotectin Improves Monitoring and Detection of Recurrence of Crohn's Disease After Surgery. *Gastroenterology* 2015 Jan 22. [Epub ahead of print]

Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(6):753-60

Experten-Meinungen



Prim. Univ.Prof.
Dr. Friedrich RENNER

Prim. Univ.Prof. Dr. Friedrich Renner, Ried i. Innkreis

Die quantitative fäkale Calprotectin-Bestimmung hat sich in unserer mittlerweile fünf-jährigen Erfahrung als unverzichtbares und auch von den Patienten gut akzeptiertes Werkzeug in der Diagnostik und Therapielenkung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bewährt. Frühzeitige diagnostische und therapeutische Entscheidungen können oft wesentlich durch diesen nützlichen Laborparameter beeinflusst werden.

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

Calprotectin-Tests bedeuten eine klare Verbesserung und einen Fortschritt für die Unterscheidung von organischen und funktionellen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Zudem sind sie für das Therapie-Monitoring bei entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Die Bedeutung des Calprotectin-Tests wird zunehmend erkannt und in den nächsten Jahren auch in den Ländern noch wachsen, in denen er gerade erst in die Routinediagnostik eingeführt wird.



Prof. Dr. med. Dr. phil.
Gerhard ROGLER



Prof. Dr. med. Dr. oec.
troph Jürgen STEIN

Prof. Dr. med. Dr. oec. troph Jürgen Stein, FEBG, AGAF, Frankfurt

Rückblickend auf mehr als 10 Jahre Erfahrung hat sich nicht nur für uns die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl zu einem unverzichtbaren Bestandteil in der Primärdiagnostik als auch im Monitoring von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen etabliert, sondern spiegelt sich auch in nationalen und internationalen Leitlinien wieder.

