



*Význam kalprotektinového testu při
diagnostickém vyšetření gastrointestinálních
chorob pro denní praxi*

ÚČASTNÍCI:

PRIM. UNIV.PROF. DR. FRIEDRICH RENNER, KRANKENHAUS BARMHERZIGE SCHWESTERN (NEMOCNICE U MILOSRDNÝCH SESTER), RIED I. INNKREIS, PROF. DR. MED. DR. PHIL. GERHARD ROGLER, UNIVERSITÄTSSPITAL ZÜRICH (UNIVERZITNÍ NEMOCNICE CURYCH), PROF. MUDR. JULIUS ŠPIČÁK, CSC., IKEM, PRAHA, PROF. DR. MED. DR. OEC. TROPH JÜRGEN STEIN, FEBG, AGAF, DGD KLINIKEN (KLINIKY DGD) FRANKFURT SACHSENHAUSEN



IMPRESSUM: Vlastník, vydavatel a vlastník média: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. (Update společnost pro podporu dalšího vzdělávání lékařů a pro výzkum medicíny - registrovaný spolek), Lazarettgasse 19/OG 4, A-1090 Wien, tel. +43/1/405 57 34, fax+43/1/402 13 41-18. Adresa redakce: Update Europe – Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Lazarettgasse 19/OG 4, A-1090 Wien. Autoři tohoto vydání a osoby odpovědné za tento obsah: Prim. Univ.Prof. Dr. Friedrich Renner, Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler, prof. MUDr. Julius Špičák, CSc. a Prof. Dr. med. Dr. oec. troph Jürgen Stein, FEBG, AGAF. Náklad: 750 kusů. Bankovní spojení: Oberbank BLZ 15080, č.ú. 221-0517/82. Copyright

2015 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Přetisk, i částečný, pouze s výslovným písemným svolením Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Vytiskeno na papíře běleném bez použití chlóru. S přátelskou podporou firmy Phadia/ThermoFisher.

ÚVOD

Colitis ulcerosa a morbus Crohn jsou chronická zánětlivá onemocnění střev (CEDs), jejichž etiologie nebyla dosud s konečnou platností objasněna, avšak roste počet odkazů na jistou souhru genetických a životním prostředím podmíněných faktorů [Vavricka & Rogler, 2009; Burri & Beglinger, 2012]. Prevalence klinických obrazů obou nemocí je ve vysoce rozvinutých průmyslových zemích jako Severní Amerika a Evropa nadprůměrně vysoká, a stoupá jak u dětí, tak u dospělých. Silně postižena je zejména Skandinávie, počet onemocnění však roste rovněž v jižní a východní Evropě a v asijských zemích, jejichž životní styl je stále více „pozápadněný“.

Podle odhadů je v Evropě CED postiženo 0,3 % obyvatelstva, tzn. přibližně 2,2 – 3 miliony obyvatel [Burisch et al., 2013]. Až 20% všech případů CED se manifestuje v dětském a dorostovém věku, přičemž v této věkové skupině bývá morbus Crohn (MC) diagnostikována o něco častěji než colitis ulcerosa [Burri & Beglinger, 2012].

Podle jisté aktuální studie European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) v Evropě většina CED pacientů zakusí průběh nemoci s častými relapsy; 20 – 25 % pacientů trpí chronickými symptomy [Burisch et al., 2013]. U 30 – 40% MC pacientů se komplikace jako stenóza střeva nebo tvorba píštělí vyskytují již v okamžiku diagnózy. U podobně vysokého počtu pacientů se během následujících 10 – 15 let po stanovení diagnózy rozvíjejí v průběhu onemocnění komplikace.

53% všech MC pacientů potřebuje do deseti let od stanovení diagnózy stacionární léčbu, mnozí z nich operační zákrok, a až 20 % z nich musí během 5 – 10 let podstoupit další zákrok [Burisch et al., 2013]. Potřeba hospitalizace u morbus Crohn a colitis ulcerosa neobrazí pouze stupeň závažnosti onemocnění, nýbrž též potřebu zlepšené diagnostiky a zdravotní péče.

PŘÍČINA A SYMPTOMY CHRONICKÝCH ZÁNĚTLIVÝCH ONEMOCNĚNÍ STŘEV

Morbus Crohn a colitis ulcerosa vykazují specifické patologické znaky: zatímco colitis ulcerosa je u mírného a umírněného průběhu charakterizována povrchovým zánětem sliznice tračnicku, morbus Crohn se manifestuje jako transmurální, inflamatorní děj, jenž může potenciálně postihnout všechny části trávicího ústrojí [Lockhart-Mummery & Morson, 1960].

Symptomatika je závislá na lokalizaci zánětlivého procesu, tudíž může být pouze relativně nespecifická a vyvolaná jak funkčními poruchami trávicího ústrojí, jako jsou dyspepsie a syndrom dráždivého střeva, tak i organickými nemocemi jako CED. Rychlé a přesné stanovení diagnózy se proto v praxi často jeví jako obtížné.

Pro obě formy projevu CED však neexistuje žádný diagnostický zlatý standard, takže aktuální směrnice při podezření na CED a výskyt „red flags“ (např. přetrvávající průjem, enteroragie, ztráta hmotnosti) doporučují kombinovat laboratorně chemické, radiologické, endos-

kopické a histologické metody [S3-Leitlinien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, 2013 + 2014; Dignass et al., 2013; Preiß et al., 2014].

Klasické biochemické markery zánětlivých procesů jako CRP, hematokrit a leukocyty v krvi, které mohou posloužit k vymezení syndromu dráždivého střeva a CED, vykazují nepatrnou specifitu a navíc nejsou adekvátními biomarkery pro posouzení endoskopické zánětlivé aktivity u CED [Schoepfer et al., 2008].

Rozlišení syndromu dráždivého střeva a CED na základě čistě klinických kritérií (např. římská kritéria, Manningova kritéria) je nedostačující, protože ty může splňovat až 40 % CED pacientů [Tibblé et al., 2002].

Endoskopická vyšetření, která se provádějí pouze na základě symptomů, často vedou k negativním výsledkům, které vytvářejí nutnost dalších vyšetření [Labaere et al., 2014].

Všechny tyto faktory mohou přispět ke zpoždění správné diagnózy. Šetření v rámci švýcarské kohortové studie CED (SIBDCS) ukázalo, že u čtvrtiny pacientů s morbus Crohn trvalo období od první manifestace symptomů do konečného stanovení diagnózy více než 24 měsíců [Vavricka et al., 2012]. Protože léčebný úspěch je však úzce spojen s co nejčasnějším zahájením léčby v raném stadiu nemoci, má rychlé a cílené vyšetření velký význam.

Stanovení kalprotektinu ve stolici pomocí jednoduchého, spolehlivého, neinvazivního a rychlého laboratorního testu, který poskytuje reprodukovatelné výsledky týkající se pravděpodobnosti organického a funkčního onemocnění, proto představuje cenný nástroj pro vyšetření abdominálních potíží v (obecné) praxi.

U pacientů s podezřením na nezápánětlivou příčinu gastrointestinálních potíží je možno zkoumat zánětlivé fekální markery (např. kalprotektin, laktoferrin) [S3-Leitlinien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014].

KALPROTEKTIN JAKO ZÁNĚTLIVÝ MARKER

Kalprotektin je komplex tvořený dvěma proteiny, jež vážou vápník a zinek (S100A8 a A100A9), který je tvořen v cytosolu zánětlivých buněk, jako jsou neutrofilní granulocyty, monocyty a makrofágy.

Kalprotektin má vlastnosti bránící růstu a indukující apoptózu, které jsou zaměřené proti různým typům buněk jako fibroblasty a nádorové buňky [Yui et al., 2003]. Zdá se, že u zánětlivých procesů kalprotektin regulačním způsobem ovlivňuje přežití a růst buněk, které se účastní inflamatorních procesů. Navíc má rovněž antimikrobiální, antimykotické a chemotaktické vlastnosti.

V rámci zánětů bývají v místě děje a v séru naměřeny vysoké koncentrace kalprotektinu. U zánětů intestinální sliznice nebo u neoplastických onemocnění střev proniká z důvodu poruchy bariérové funkce sliznice zvýšený počet granulocytů do vnitřku střeva. Tím se z granulocytů uvolňuje kalprotektin, který pak lze během nejméně sedmi dnů stabilně prokázat ve stolici, protože je



poměrně rezistentní na odbourání prostřednictvím střevních bakterií a trávicích enzymů [Røseth et al., 1992].

Referenční hodnoty

Zdraví lidé a pacienti, kteří trpí nezánettivými střevními nemocemi, vykazují zpravidla hodnotu kalprotektinu < 50 µg/g faeces, v případě hodnoty > 50 µg/g je pravděpodobným zánětlivý důvod abdominálních obtíží. U pacientů s koncentrací < 20 µg/g faeces bývá zánětlivé onemocnění nanejvýš zřidkavé a pravděpodobnější je funkční příčina uvedených symptomů [Beglinger et al., 2011].

Vysoké hodnoty koncentrace kalprotektinu ve vzorcích stolice jsou upozorněním na zánět sliznice nebo buněčné poškození. Fekální kalprotektin je zavedeným markerem pro prokazování inflamatorních lézí v tračníku. Testování kalprotektinu navíc pomáhá i při identifikaci klinicky relevantních organických onemocnění horního trávicího traktu nebo tračníku [von Roon et al., 2007; Manz et al., 2012].

U koncentrací kalprotektinu vyšších než 50 µg/g stolice jsou kvůli naléhavému podezření na zánětlivé onemocnění střeva indikována další vyšetření.

Diferenciace mezi CED a syndromem dráždivého střeva (IBS)

Dokázání přítomnosti fekálního kalprotektinu umožňuje rozlišit mezi CED a syndromem dráždivého střeva, protože u nevyšetřených symptomatických pacientů má kalprotektin pro vyloučení CED a jiných organických onemocnění vynikající negativní prediktivní hodnotu [Konikoff & Denson, 2006].

Pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value; PPV) kalprotektinu se ve studiích pohybuje mezi 70% a 100%, jeho negativní prediktivní hodnota (negative predictive value; NPV) mezi 51% a 91% [Carroccio et al., 2003; Costa et al., 2003; Dolwani et al., 2004; Konikoff & Denson, 2006; Schoepfer et al., 2009, 2008].

V přehledu, který zahrnul 30 studií, byla pro kalprotektin pro diagnostické rozlišení mezi CED onemocněním a nezánettivým onemocněním vypočítána senzitivita dosahující 95% a specifita s hodnotou 91% [von Roon et al., 2007].

Metaanalýza třinácti studií stanovila pro diagnózu syndromu dráždivého střeva u dospělých senzitivitu 93% a specifitu 96%; u dětí a dorostu senzitivitu 91% a specifitu 76% [van Rheenen et al., 2010].

Vysoká senzitivita stanovení kalprotektinu dovo-luje ve velké míře vyloučit CED u pacientů s nízkou výchozí pravděpodobností (absence alarmujících symptomů, žádné patologické nálezy), takže koloskopie se stává nutnou teprve u déle přetrvávajících obtíží. Hypoteticky tak lze CED přehlédnout pouze u 2% pacientů [van Rheenen et al., 2010].

Korelace kalprotektinu a aktivity nemoci

Koncentrace kalprotektinu ve stolici představuje u dětí a dospělých objektivní index pro posouzení aktivity zánětu u CED [Bjarnasson & Sherwood, 2001].

Dále se ukázalo, že pomocí fekálního kalprotektinu lze rozlišovat aktivní a neaktivní CED, jakož i mezi neaktivní, mírnou, umírněnou a vysokou endoskopickou aktivitou [Langhorst et al., 2008; Schoepfer et al., 2013].

Jak u morbus Crohn, tak i u colitis ulcerosa koreluje koncentrace fekálního kalprotektinu s rozsahem endoskopické a histologické aktivity nemoci.

Predikce relapsu/recidivy

Navíc je možno pomocí kalprotektinu u pacientů, kteří se již nacházejí v remisi, predikovat klinický relaps nebo recidivu [Tibble et al., 2000; Louis et al., 2012; Mao et al., 2012]. Koncentrace kalprotektinu s hodnotou > 300 µg/g byly identifikovány jako nezávislý rizikový faktor pro recidivu [Louis et al., 2012].

V případě colitis ulcerosa je kalprotektin validním markerem pro riziko akutního relapsu. U morbus Crohn je kalprotektin rovněž senzitivním markerem pro riziko recidivy.

Pooperační recidiva (POR)

Více než 80% pacientů s morbus Crohn potřebuje do 10 let od stanovení diagnózy operativní zákrok [Bernell et al., 2000; Lehmann et al., 2015]. Převážná většina pacientů však po resekci střeva prožije do 12 měsíců endoskopickou recidivu, která předchází klinické symptomatice [Rutgeerts et al., 1990]. Ve studiích bylo možno pozorovat souvislost mezi zvýšenými hodnotami kalprotektinu po ileocekální resekci a rizikem pooperativní recidivy nemoci [Lamb et al., 2009; Scarpa et al., 2007; Qiu et al., 2015].

Mezinárodní doporučení (IBD Ahead) proto navrhuje test na kalprotektin tři měsíce po resekci a v případě zvýšených hodnot endoskopické provedení vyšetření nikoli teprve 6 – 12 měsíců po zákroku, nýbrž ihned [Papay et al., 2013].

V studii POCER dosáhly koncentrace kalprotektinu > 100 µg/g se senzitivitou 89% a NPV 91% indicií pro endoskopickou recidivu [Kamm et al., 2014]. Znamená to, že díky stanovení kalprotektinu by se mohla téměř polovina pacientů (47%) v prvních dvanácti měsících po resekci střeva vyhnout koloskopii [Wright et al., 2015].

Stanovení kalprotektinu jsou vhodná rovněž pro pooperativní sledování, protože zvýšené hodnoty mohou predikovat endoskopickou recidivu ještě před klinickou recidivou.

VÝZNAM FEKÁLNÍHO KALPROTEKTINU V DENNÍ PRAXI

Ke stanovení diagnózy je potřebná podrobná anamnéza zaměřená na první výskyt symptomatiky, druh, závažnost a průběh symptomů, nesnášenlivosti potravin, léky (zejména antibiotika a NSA), jakož i cestovní anamnéza. Speciální pozornost je třeba věnovat známým rizikovým faktorům jako abúzus nikotinu, rodinná anamnéza s ohledem na CED a prodělané infekční gastroenteritidy [Preiß et al., 2014]. Iničiální laboratorní diagnostika by měla vedle krevního obrazu zohlednit přinejmenším dále uvedené parametry: stav zánětu, hladina železa, funkce ledvin, transaminázy a parametry cholestázy [Levine et al., 2014; Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014].

U pediatrických pacientů by se při podezření na m. Crohn měl vyšetřit velký krevní obraz CRP (popř. také FW) a kreatinin, jakož i albumin a parametry funkce jater (GOT, GPT a GGT) [Solem et al., 2005; Levine et al., 2014].

U diagnostického vyšetření pacientů s bolestmi břicha a/nebo chronickou diarrheou v denní praxi u všeobecného lékaře by měl být fekální kalprotektin stanoven včas a vždy by měl být zařazen do standardizovaného vyšetřovacího schématu (obrázek 1; založeno

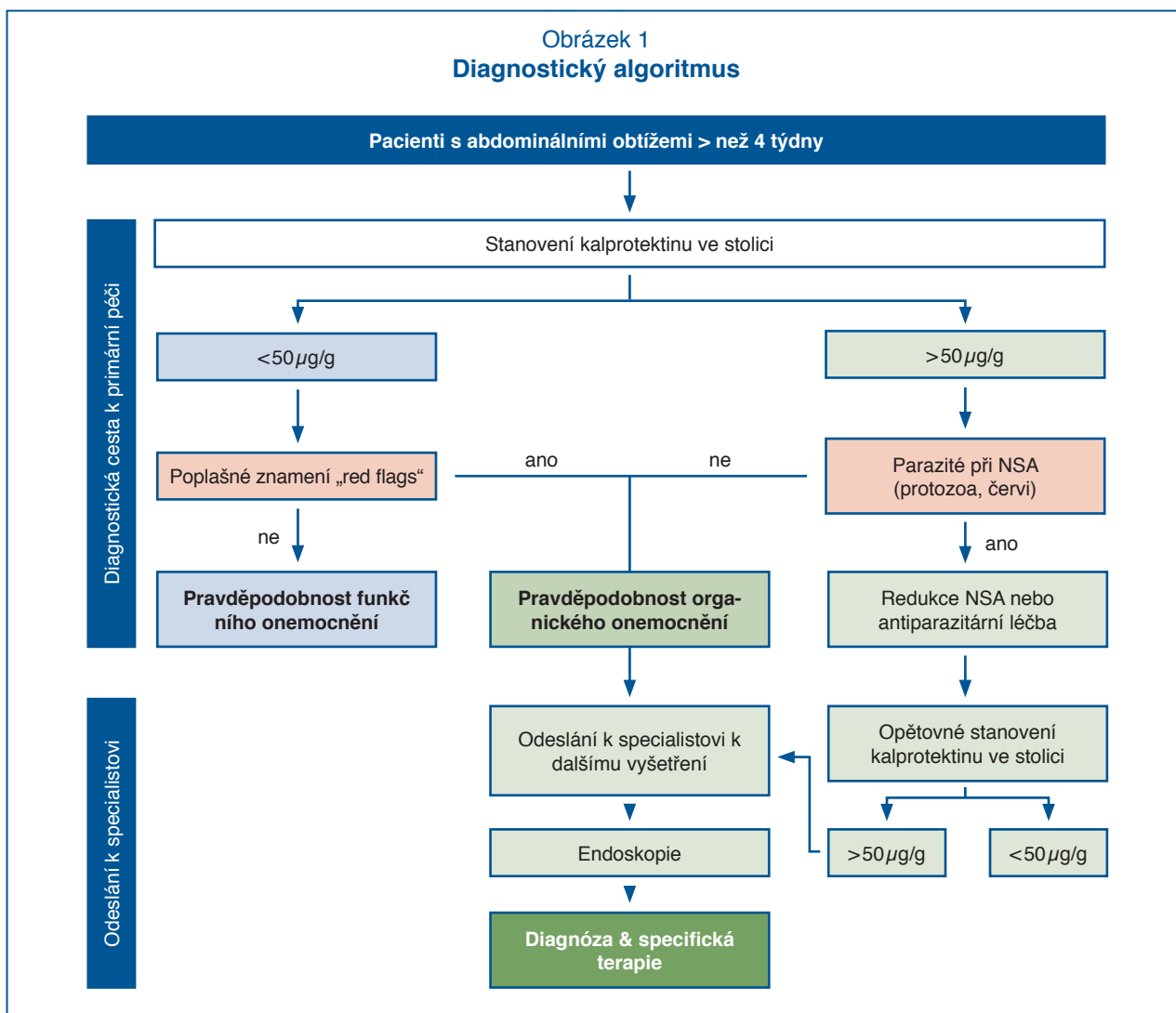
na výsledcích setkání odborníků v Bernu pod vedením Prof. G. Roglera, 12.1.2015).

Pokud je koncentrace kalprotektinu $> 50 \mu\text{g/g}$ faeces, je pravděpodobné akutní nebo chronické onemocnění střev a musí následovat další vyšetření u specialisty. Je třeba vzít v úvahu, že zvýšené hodnoty kalprotektinu se mohou vyskytovat rovněž u jiných infekcí a obtíží jako např. u gastrointestinálních infekcí (vyšší u bakteriálních, méně vysoké u virální gastroenteritidy [Shastri et al., 2008; Chen et al., 2012], celiakie, alergie na potraviny a imunitní nedostatečnosti [van Rheenen et al., 2010] (tabulka 1).

Měření fekálního kalprotektinu by mělo být integrováno do standardního schématu vyšetření. Směrnice doporučují stanovení koncentrace kalprotektinu pro diagnózu, kontrolu průběhu a ověření odpovědi na léčbu [Levine et al., 2014; Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014].

DIAGNOSTICKÁ EFEKTIVITA TESTOVÁNÍ – SPOLEČNÉ ZNAKY & ROZDÍLY

Pro zjišťování kalprotektinu je k dispozici řada kvantitativních, kvalitativních a semikvantitativních postupů. Donedávna se toto zjišťování provádělo po-



mocí rychlostestů v místě poskytování zdravotní péče [POCT] a v rámci kvantitativních testů ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Určování prostřednictvím testů ELISA pomocí mikrotitračních destiček je však časově náročné (pokud se provádí ručně) a pro laboratoře bývá nákladově výhodné, když se testuje dostatečný počet vzorků. Proto byly vyvinuty plně automatické metody, které netoliko snižují pracovní náročnost a zlepšují pracovní postupy, ale vyznačují se vysokým rozsahem měření. V paměti uložené kalibrační křivky pak umožňují úsporné laboratorní zpracování i malých objemů (např. EliA® Calprotectin firmy Phadia/Thermo Fisher).

Komerční rychlotesty vycházejí nejčastěji z imunochromatografické metody (LateralFlow-Technologie), při níž se kalprotektinu prokazuje např. pomocí protilátek anti-kalprotektinu konjugovaných na částice koloidního zlata. Mezičasem vznikly početné studie porovnávající nejvíce použitelné analyzační metody s ohledem na klinickou účinnost a prospěšnost [Joosen et al., 2013; Labaere et al., 2014; Oyaert et al., 2014; Prell et al., 2014].

Ve studii s 31 CED pacienty (colitis ulcerosa: n=17; morbus Crohn: n=14) byla vyhodnocena senzitivita a specifita šesti různých kalprotektinových testů pro diagnózu a kontrolu průběhu CED [Labaere et al., 2014]. Fekální kalprotektin byl zjišťován na základě tří imunochromatografických rychlotestů (Bühlmann Quantum Blue, Eurospital Calfast, Biotec Certest), dvou postupů ELISA (Eurospital a Calprolab) a jedné automatizované fluoroimunoanalýzy (FIA) (Phadia EliA). Výsledky testů byly porovnány s endoskopickými a histologickými nálezy; veškeré postupy byly provedeny podle návodů od výrobců.

Rozdílu mezi výskytem skutečné CED a vzorky jiných než chronických zánětlivých onemocnění střev bylo v nevyhraněnější podobě dosaženo metodou Bühlmann Quantum Blue, Phadia EliA a Calprolab ELISA (ratia ≥ 10), přičemž test Quantum Blu mít 68% skýtá v zásadě nízkou specifitu, a tím vykazuje nízkou pozitivní predikční hodnotu (PPV) (tabulka 2).

Pokud test na kalprotektin vykazuje nízkou specifitu, může dojít k tomu, že se provede příliš velký počet koloskopií, čím vzrostou náklady pro systém zdravotní péče.

Do jiné porovnávací studie týkající se účinnosti EliA testu na kalprotektin v porovnání s Quantum Blue (Bühlmann test v místě poskytování zdravotní péče) bylo zařazeno 183 pacientů (79 mužů; průměrný věk 32 let, ambulantně + stacionárně) s klinickým podezřením na CED [Oyaert et al., 2014]. Hlavními důvody pro stanovení kalprotektinu byl průjem, hlenovitá nebo krvavá stolice, ztráta hmotnosti a abdominální bolest; vyhodnoceni byli pouze pacienti, jejichž diagnóza byla podložena ileokoloskopií. U skupiny zařazené do studie činila prevalence některé CED 27,9% (51/183). Skupina CED pacientů (průměrný věk 32 let) se skládala z 51 pacientů de novo (morbus Crohn: n=37; colitis ulcerosa: n=14).

V porovnání s mezními hodnotami pro diagnózu některé CED doporučenými výrobcí (pro oba testy 50 $\mu\text{g/g}$ faeces) byly optimální mezní hodnoty pro rychlotest POCT na základě ROC analýz (= Receiver Operator Characteristics pro fekální kalprotektin jako prediktor pro recidivu) významně vyšší než ty, které

Tabulka 1
Onemocnění a faktory přispívající k zvýšení hodnot kalprotektinu

Infekce	Léky	Neoplazie	Další gastrointestinální onemocnění
Giardia lamblia	Nesteroidní antirevmatika (NSA)	Karcinom tračnicku	Alergie na potraviny
Bakteriální nebo virální gastroenteritida	Inhibitory protonové pumpy (PPI)	Karcinom žaludku	Celiakie
H. pylori pos. Gastritis		Intestinální lymfomy	Gastroezofageální reflux (GERD)
		Kolorektální adenomy	Neerozivní refluxní choroba (NERD)
		Juvenilní polypy	Divertikulitida
			Cystická fibróza
			Mikroskopická kolitida
			Enterální ztráta bílkovin
			Radiační proktitida

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

Tabulka 2
Diagnostická přesnost různých testovacích metod

	Cut off (µg/g)	IBD (n)	Non-IBD (n)	Střední fekální kalprotektin non-IBD (µg/g)	Střední fekální kalprotektin IBD (µg/g)	Ratio medianes FC IBD/non-IBDa	Senzitivita	Specifita	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

^aKdyž se hodnota fekálního protektinu nacházela mimo rozsah měření, použilo se k výpočtu poměru mezi IBD a non-IBD hranice detekovatelnosti.
 FC: fekální kalprotektin, IBD: zánětlivé onemocnění střev; LR+: pozitivní Likelihood-Ratio; LR-: negativní Likelihood-Ratio; NPV: negativní predikční hodnota; PPV: pozitivní predikční hodnota; QB BM: Quantum Blue Bühlmann
Labaree et al., 2014

platily pro rozbor EliA (113 µg/g stolice vs 56 µg/g stolice). Po adjustaci optimálních mezních hodnot byly jak senzitivita (EliA: 94,1%; POCT: 90,2%), tak i specifita (EliA: 87,9%; POCT: 90,9%) obou testovacích metod porovnatelné.

Údaje obou testů sice dovolují spolehlivě diferencovat mezi CED a funkčními onemocněními, avšak automatizovaný test EliA vykazuje vyšší přesnost měření (variační koeficient rozdílů mezi testy EliA: 9,7% vs Quantum Blue: 19,3%).

Prell et al. (2014) porovnávaly klinickou účinnost tří kalprotektinových testů (A: EliA Calprotectin, Phadia AB (Thermo Fisher), Švédsko; B: PhiCal, Calpro AS, Norsko; C: EK-Cal, Bühlmann) u 304 symptomatických pacientů ve věku od 2 do 20 let.

Homogenizované vzorky pro jednotlivé testy byly separátně extrahovány pomocí Faecal sample preparation-Kits (Roche Diagnostics, Germany), přičemž jako mezní hodnoty oddělující „negativní“ a „pozitivní“ bylo použito 50 µg/g.

Navíc byly výsledky testů rozděleny podle koncentrace kalprotektinu do pěti z klinického hlediska významných kategorií: 1. normální (<50 µg/g), 2. s hraniční hodnotou (50–100 µg/g), 3. mírně vysoký

(100–250 µg/g), 4. vysoký (250–1000 µg/g) a 5. velmi vysoký (>1000 µg/g).

Vyhodnocení prokázalo u všech tří systémů testování vysokou senzitivitu (>97%), přičemž test C (EK-Cal, Bühlmann) v porovnání s testem A (EliA Calprotectin) a B (PhiCal, Calpro) dosáhl tendenčně vyšších hodnot kalprotektinu s nižší specifikou a navíc generoval častěji absolutní hodnoty na úrovni mezních a zvýšených hodnot v kontrolní skupině. Celkově se v této porovnávací studii všechny tři testovací systémy z hlediska mukózních znaků zánětu projeví jako mimořádně senzitivní, avšak s rozdíly z hlediska specifiky a koncentrací kalprotektinu ve stejném vzorku stolice. V zásadě je možno pro následná vyšetření a monitoring aktivity nemoci doporučit test od stejného výrobce [Prell et al., 2014].

V jisté nizozemské studii, která porovnávala čtyři systémy testování (test EliA, dva testy ELISA od CALPRO AS, i.e. CAL0100 a CALP0170, jakož i test ELISA od Bühlmann), byly prostřednictvím Bühlmann ELISA rovněž naměřeny vyšší hodnoty kalprotektinu [Joosen et al., 2014]. Pomocí EliA a Bühlmann ELISA bylo možno v této studii nejlépe rozlišovat mezi syndromem dráždivého střeva a CED.

Shrnutí

- *Diagnosa CED se může v praxi ukázat jako obtížná a zdlouhavá. Často se provádí velký počet endoskopických vyšetření žaludečně-střevního traktu, jakož i histopatologická vyšetření a využívá se také zobrazovacích metod.*
- *Studie ukázaly, že fekální biomarkery jako kalprotektin mají potenciál redukovat nutnost těchto drahých a pro pacienty zatěžujících invazivních postupů při rozlišování mezi CED a syndromem dráždivého střeva popř. jinými nezánettliivými onemocněními.*
- *Fekální kalprotektin je senzitivní a specifický parametr k prokazování intestinálního zánětlivého děje u pacientů s CED.*
- *Stanovení fekálního kalprotektinu je cennou a neinivazivní pomůckou pro všeobecného lékaře při vylučovací diagnostice zánětlivých onemocnění střev. Koncentrace kalprotektinu koreluje s endoskopickou (mukozální) zánětlivou aktivitou m. Crohn a colitis ulcerosa.*
- *Kalprotektin představuje pro obě onemocnění po diagnóze vysoce efektivní, neinivazivní marker aktivity nemoci a prediktor recidivy zánětu.*
- *Stanovení kalprotektinu lze navíc použít jako pomůcku při rozhodování v prospěch nebo nepospěch nasazení invazivní diagnostiky.*
- *Zejména na úrovni ambulantních soukromých odborných lékařů a obvodních lékařů je možno u pacientů bez alarmujících symptomů a s normálními koncentracemi kalprotektinu (< 50 µg/g faeces) vzdát se endoskopie, zatímco v případě pozitivního výsledku jsou indikovány invazivní a nákladnější postupy.*
- *Díky identifikaci pacientů s nízkým rizikem lze snížit počet nepotřebných endoskopických vyšetření.*

Literatura

- 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, Schjønby 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

Názory odborníků



Prim. Univ.Prof.
Dr. Friedrich RENNER

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

Kvantitativní stanovení fekálního kalprotektinu se v rámci našich již pětiletých zkušeností osvědčilo jako nevyhnutelný a rovněž pacienty akceptovaný nástroj v diagnostice i řízení terapie u chronických zánětlivých onemocnění střev. Tímto užitečným laboratorním parametrem mohou být často podstatně ovlivněna včasná diagnostická a terapeutická rozhodnutí.

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

Testy na kalprotektin znamenají zřetelné zlepšení a pokrok pro rozlišování organických a funkčních onemocnění žaludečně-střevního traktu. Navíc se hodí k monitorování terapie u zánětlivých onemocnění střev. Význam testu na kalprotektin je stále uznávanější a v příštích letech poroste také v zemích, kde se nyní teprve zavádí do rutinní diagnostiky.



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



prof. MUDr.
Julius ŠPIČÁK, CSc.

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc., IKEM, Praha

Calprotectin ve stolici je významný až přelomový test v diagnostice střevních zánětů. Umožňuje s vysokou mírou pravděpodobnosti odlišit zánětlivé střevní onemocnění od funkčních poruch primárně bez specializovaného gastroenterologického vyšetření již v ordinaci praktického lékaře. Pravidelné provádění v několika měsíčních intervalech je vhodné k posuzování zánětů, kde bylo dosaženo remise. Srovnání jednotlivých druhů stanovení bude předmětem dalšího výzkumu, lze předpokládat, že kvantitativní hodnocení umožní podrobnější posuzování rozsahu a aktivity zánětlivého postižení. Na našem pracovišti IKEM provádíme toto stanovení prostřednictvím metody Calprotectin 2 poskytované dodavatelem Phadia.

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

Při ohlédnutí na více než desetileté zkušenosti je třeba říci, že stanovení kalprotektinu ve stolici se etablovalo jako nevyhnutelná součást primární diagnostiky a monitoringu pacientů s chronicky zánětovými onemocněními střev nejen u nás, ale nachází odezvu také v národních a mezinárodních směrnicích.



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



Bezpečná a efektivní diagnostika zánětlivých onemocnění střev

Rozlišení mezi zánětlivými onemocněními střev (IBD) a funkčními onemocněními gastrointestinálního traktu je nyní bezpečnější a účinnější díky testu EliA® Calprotectin 2 – **druhá generace plně automatického měření kalprotektinu ve stolici**. Vyšší senzitivita (98%) a vynikající prediktivní hodnoty (NPV/PPV) spolehlivě napomáhají včasné diagnóze. Vyzkoušejte nová vylepšení testu, jako je vyšší rozsah měření (až 6000 mg/kg) nebo větší stabilita extraktů stolice (až 3 dny při laboratorní teplotě), také ve Vaší laboratoři.

NOVÝ

EliA Calprotectin 2

• Pro více informací nás neváhejte kontaktovat. • www.phadia.com • Tel.: +420 220 518 743

PLNÁ AUTOMATIZACE

EliA®
Excellence in Autoimmunity

