

SEMINAR

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Biomarker verbessern Versorgung des M. Crohn

M. Vetter, M. F. Neurath, R. Atreya

Wichtigstes Mittel für die Diagnose eines Morbus Crohn und die Beurteilung der entzündlichen Aktivität ist die Endoskopie mit histologischer Begutachtung. Da diese Methode aufwändig und oft problematisch ist, wurden in den letzten Jahren zunehmend nicht-invasive Methoden (fort)entwickelt. Hierbei spielen Biomarker eine bedeutende Rolle.

— Die Diagnose eines M. Crohn stützt sich primär auf klinische, bildgebende, endoskopische und histologische Befunde. Nach diagnostischer Sicherung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) ist eine definitive Zuordnung zu Colitis ulcerosa oder M. Crohn in ca. 1–20% der Patienten nicht primär, sondern erst im weiteren Verlauf möglich [1]. In diesen Fällen wird von einer Colitis indeterminata gesprochen. Eine frühzeitige, korrekte Diagnosestellung wäre jedoch für eine optimale Therapie von hoher Relevanz.

Differenzialdiagnose: M. Crohn oder Colitis ulcerosa?

Biomarker können bei dieser Differenzierung hilfreich sein. In der klinischen Praxis wird vereinzelt auf anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) und Anti-Saccharomyces-cervisiae-Antikörper (ASCA) getestet. ANCA wurden initial bei bestimmten Vaskulitiden nachgewiesen, finden sich jedoch auch häufig bei Patienten mit Coli-

tis ulcerosa – sowohl in der perinukleären (p-ANCA [2]) als auch in der atypischen (x-ANCA) [3] Variante. Sie sind in diesem Fall gegen andere Antigene gerichtet als bei Vaskulitispatienten, z. B. gegen Lysozyme, Katalase, α -Enolase oder Histon [2, 4]. ASCA binden an Mannane von *S. cerevisiae* und anderen Hefen und finden sich vorwiegend bei M. Crohn. Die pathophysiologische Rolle dieser Antikörper ist bisher noch unklar [4].

Laut einer prospektiven Studie weist bei Patienten mit einer Colitis indeterminata der Nachweis von p-ANCA und das Fehlen von ASCA auf das Vorliegen einer Colitis ulcerosa hin (positiv-prädiktiver Wert: 80%). Fehlt dagegen

Neuer Schmerz: Ist es ein akuter M.-Crohn-Schub?



Dr. med. Marcel Vetter
Medizinische Klinik 1,
Universitätsklinikum
Erlangen

MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt
Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin.



Herausgeber:

Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org

Redaktion:

Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Fießl, München

p-ANCA, während ASCA nachgewiesen wird, spricht das für einen M. Crohn (positiv-prädiktiver Wert: 63%). Allerdings bilden 48% der CED-Patienten weder ANCA noch ASCA [5]. Die diagnostische Wertigkeit kann zukünftig ggf. durch die Kombination mehrerer Marker verbessert werden [6]. Isoliert betrachtet ermöglichen ANCA und ASCA keine definitive Diagnose.

Beurteilung der entzündlichen Aktivität

Bei der Einschätzung der mukosalen entzündlichen Aktivität können serologische und fäkale Marker helfen.

Im Rahmen von Entzündungen steigt der Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) deutlich an, weshalb er für die klinische Verwendung geeignet ist [7]. Allerdings limitiert die große Zahl anderer möglicher Ursachen – Infektionen, autoimmune Erkrankungen, Malignome etc. – den klinischen Nutzen.

Der CRP-Wert ist der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei CED hinsichtlich Reaktionszeit und Dynamik überlegen [8]. Er weist zudem eine höhere Sensitivität und Spezifität auf als eine Leukozytose [9]. Allerdings liegt seine Sensitivität bezüglich entzündlicher Aktivität nur bei 49% [10].



Tab. 1 Diagnostischer Wert bei der Beurteilung der Morbus-Crohn-bedingten entzündlichen Aktivität

Parameter	Sensitivität	Spezifität
Crohn's Disease Activity Index ≥ 150 [9]	33%	68%
Leukozyten $\geq 7,9$ G/l [9]	55%	50%
CRP > 5 mg/l [10]*	49%	92%
Calprotectin > 50 μ g/g [14]*	92%	60%
Calprotectin > 250 μ g/g [14]*	80%	82%
MRT [15]	80–85%	89–100%
Sonografie [16]	88%	97%

* Die Angaben für CRP und fäkales Calprotectin beruhen auf einem gemischten Kollektiv aus M.-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten.

Häufig findet sich im Rahmen einer endoskopisch nachweisbaren entzündlichen Aktivität eine Thrombozytose [11], teilweise auch bei normalem CRP-Spiegel. Sie kann somit einen zusätzlichen Nutzen bieten [12].

Fäkale Marker wie das fäkale Calprotectin (FC) und das Laktoferrin (LF) werden im Rahmen eines entzündlichen Geschehens im Wesentlichen von intestinalen Granulozyten in das Darmlumen freigesetzt. Erhöhte Konzentrationen finden sich allerdings auch infolge von Infektionen, Neoplasien, Medikamenteneinnahme (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika) und anderen Darmerkrankungen wie Zöliakie, mikroskopischer Colitis oder Lebensmittelallergien [13]. Sensitivität und Spezifität sind bei FC und LF vergleichbar [10].

Im Rahmen einer aktuellen Metaanalyse [10] konnte gezeigt werden, dass ein FC-Wert > 50 μ g/g im direkten Vergleich deutlich sensitiver in Bezug auf eine entzündliche Aktivität ist als ein CRP-Wert > 5 mg/l (88% vs. 49% bei Colitis ulcerosa, 87% vs. 49% bei M. Crohn). Bei der Spezifität war der FC-Wert hingegen unterlegen (79% vs. 92% bei Colitis ulcerosa, 67% vs. 92% bei M. Crohn). Die Spezifität kann jedoch durch Verwendung eines höheren Grenzwerts beim FC deutlich verbessert werden (Tab. 1) [14].

Die Sensitivität des FC und anderer fäkale Marker ist außerdem von der Lokalisation der entzündlichen Aktivität

abhängig. Entzündungen im Kolon werden besser detektiert als solche im Ileum [17].

CRP und Calprotectin sind somit in der Lage, eine entzündliche Aktivität nicht-invasiv, rasch und relativ kostengünstig nachzuweisen. Ein Vergleich der diagnostischen Wertigkeit mit dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und radiologischen Methoden findet sich in Tab. 1. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei Verwendung bildgebender Verfahren zusätzlich Informatio-

nen bezüglich der Lokalisation der entzündlichen Aktivität gewonnen werden können und die Aussagekraft des Ultraschalls untersucherabhängig ist.

Regelmäßige Kontrollen der Werte von CRP und/oder FC erscheinen sinnvoll. Die Intervalle hängen von der Krankheitsaktivität und der Fragestellung ab; ein Richtwert könnte alle drei Monate sein. Bei wiederholt erhöhten bzw. steigenden Biomarkern und/oder auffälliger Klinik sollte eine bildgebende und/oder endoskopische Diagnostik in die Wege geleitet werden.

Differenzialdiagnose: CED oder Reizdarmsyndrom?

Die serologischen und fäkalen Entzündungsparameter helfen auch bei der diagnostischen Abgrenzung eines Reizdarmsyndroms (RDS). CED unterscheiden sich während symptomatischen Phasen vom RDS im Wesentlichen durch den Nachweis einer Entzündungsaktivität. Entsprechend einer aktuellen Metaanalyse ist bei einem CRP-Wert von ≤ 5 mg/l oder einem FC-Wert von ≤ 40 ng/g die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CED mit $\leq 1\%$ sehr gering [18].

Hierbei ist differenzialdiagnostisch allerdings auch an einen isolierten Dünndarbefall im Rahmen eines M. Crohn zu denken, bei welchem die Werte für CRP und FC oftmals unauffällig bleiben.

Differenzialdiagnose: Schub des M. Crohn oder infektiöse Genese?

Bei V.a. einen akuten Schub des M. Crohn sollte vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ein infektiöse Colitis ausgeschlossen werden. Goldstandard hierfür ist die bakteriologische Stuhlagnostik, welche jedoch erst verzögert zu Ergebnissen führt. Entsprechend einer prospektiven Studie stellt eine auf $\geq 0,5$ ng/ml erhöhte Konzentration von Procalcitonin (PCT) einen mit einer Spezifität von 92% starken Hinweis für eine infektiöse Genese der intestinalen Entzündung dar. Limitierend ist jedoch die suboptimale Sensitivität von 40%.

Auch eine Leukozytose ($\geq 15.000/\mu$ l) ist mit einer Spezifität von 91% ein starker Prädiktor für eine infektiöse Genese [19]. Gerade bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik kann dieser Zeitgewinn ein großer Vorteil sein. ■

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: Crohn's disease – use of biomarkers in general practice
Crohn's disease / Colitis ulcerosa / calprotectin / procalcitonin / ANCA / ACSA

→ Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Raja Atreya
Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Ulmenweg 18, D-91054 Erlangen
E-Mail: raja.atreya@uk-erlangen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Bei einer Colitis indeterminata kann die Bestimmung von ANCA und ACSA die Zuordnung zu einem M. Crohn bzw. Colitis ulcerosa eingeschränkt unterstützen.
2. Bei der Beurteilung der entzündlichen Aktivität ist das fäkale Calprotectin eine gute Alternative zur Endoskopie, wenn auch nicht in jedem Fall. Das Protein kann auch bei der Abgrenzung einer CED von einem Reizdarmsyndrom helfen.
3. Erhöhte Werte für Procalcitonin und Leukozyten sprechen eher für eine infektiöse Ursache anstelle eines entzündlichen Schubs.

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Odze RD. A contemporary and critical appraisal of "indeterminate colitis." *Mod Pathol.* 2015;28:S30–46
2. Reumaux D, Sendid B, Poulain D et al. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:19–35
3. Vernier G, Sendid B, Poulain D, Colombel J-F. Relevance of Serologic Studies in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6:482–7
4. Mitsuyama K. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1304
5. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: A prospective follow-up study. *Gastroenterology.* 2002;122:1242–7
6. Kaul A, Hutfless S, Liu L et al. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: A systematic review and meta-analysis: *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1872–84
7. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56:131–42
8. Vermeire S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426–31
9. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:162–9
10. Mosli MH, Zou G, Garg SK et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:802–19
11. Harries AD, Fitzsimons E, Fifield R et al. Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286:1476
12. Nakarai A, Kato J, Hiraoka S et al. Slight Increases in the Disease Activity Index and Platelet Count Imply the Presence of Active Intestinal Lesions in C-reactive Protein-negative Crohn's Disease Patients. *Intern Med.* 2014;53:1905–11
13. Basso D, Zamboni C-F, Plebani M. Inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:471–81
14. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H et al. Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1407–15
15. Fiorino G, Bonifascio C, Malesci A et al. MRI in Crohn's disease—current and future clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:23–31
16. Dong J, Wang H, Zhao J et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol.* 2014;24:26–33
17. Gecse K, Brandse S, van Wilpe S et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:841–7
18. Menees SB, Powell C, Kurlander J et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:444–54
19. Thia KT-J, Chan ES-Y, Ling K-L et al. Role of Procalcitonin in Infectious Gastroenteritis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2960–8