

Fækal calprotectin er en klinisk anvendelig markør for intestinal inflammation

Klaus Theede, Marianne Kiszka-Kanowitz, Inge Nordgaard-Lassen & Anette Mertz Nielsen

STATUSARTIKEL

Gastroenheden,
Medicinsk Sektion,
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V04140213

Fækal calprotectin (FC) er en biomarkør for intestinal inflammation. Calprotectin udgør op til 60% af cytosolproteinerne i de neutrofile granulocytter [1, 2]. Ved inflammation migrerer neutrofile granulocytter til tarmslimhinden og udskilles efterfølgende i afføringen. En metode til isolering og kvantificering af calprotectin i afføringen blev udviklet i 1992 [3]. Udskillelse af neutrofile granulocytter i afføringen kan måles kvantitativt med ¹¹¹indiummærkning, og koncentrationen af calprotectin i afføringen er tæt korreleret hertil [4]. FC-koncentration er derfor et non-invasivt mål for sværhedsgrad af inflammation med neutrofile granulocytter. Calprotectin nedbrydes kun langsomt i afføringen og har en stabilitet på op til syv dage ved stuetemperatur [5]. Koncentrationen af calprotectin kan måles i få gram afføring og er sikkert korreleret til 24-timers opsamling af afføring [3]. Dette gør indsendelse af afføringsprøver med post mulig. FC måles traditionelt ved konventionel *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), men flere hurtigtest (lateral flowsandwich-immun-assay) er udviklet til laboratorier, der kun laver få test, eller hvor der er behov for et hurtigt resultat. Koncentrationen af calprotectin angives oftest i mg/kg med en normalgrænse på < 50 mg/kg. Denne normalgrænse er også gældende for børn mellem fire og 17 år [6]. ELISA-testen er tilgængelig i de fleste regioner og på Statens Serum Institut og koster 300-500 kr.

FÆKAL CALPROTECTIN TIL AT SKELNE MELLEM INTESTINAL SYGDOM OG FUNKTIONELLE TARMSYMTOMER

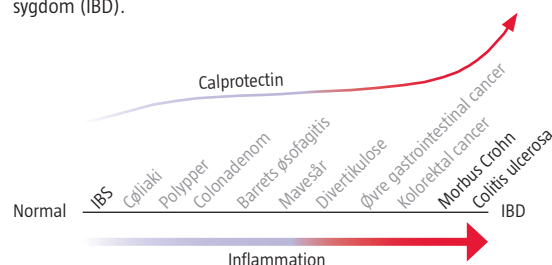
Læger står ofte med udfordringen med at skelne mellem intestinal sygdom, herunder inflammatorisk tarm-sygdom (IBD), og funktionelle tarmsymptomer som for eksempel irriterabel tarm-syndrom (IBS). Mange symptomer er fælles for både IBD og IBS, f.eks. mavesmerter, oppustethed og ændret afføringsmønster, mens vægttab og vedvarende diarré evt. med blodtilblanding hovedsageligt ses ved IBD. Brugen af uspecifikke inflammationsmarkører som C-reaktivt protein (CRP) og sænkingsreaktion til differentialdiagnostik har generelt været skuffende på grund af lav sensitivitet og specificitet. Orosomukoid anvendes ikke længere. På grund af den overlap-

pende symptomatologi får mange patienter foretaget endoskopiske procedurer for at stille en sikker diagnose. Den høje prævalens af IBS i befolkningen (15-20%) kombineret med en lav incidens af intestinal sygdom gør det særligt udfordrende i almen praksis at skelne disse grupper fra hinanden.

Flere undersøgelser viser, at man ved måling af FC-koncentration med sikkerhed kan skelne mellem IBD og IBS [3, 7, 8]. I et prospektivt studie med 602 patienter, der var henvist til gastroenterologisk ambulatorium, fandt man en signifikant højere calprotectinkoncentration hos de patienter, der havde intestinal sygdom, end hos patienterne med IBS (oddsratio: 27,8, $p < 0,0001$, positiv prædiktiv værdi (PPV): 0,76, negativ prædiktiv værdi (NPV): 0,89) [7]. I et studie i primærsektoren fik 962 konsekutivt valgte patienter, der henvendte sig til egen læge med vedvarende gastrointestinale symptomer, målt FC-koncentration. 71% havde et negativt udfald af testen (< 50 mg/kg). 28% af patienterne med et positivt udfald af testen havde intestinal sygdom, mens 3% af patienterne med et negativt udfald af testen havde intestinal sygdom (PPV: 28%, NPV: 98%). Den lave prævalens af intestinal sygdom (10%) i primærsektoren har stor betydning for testens resultater, og ved at øge skæringsgrænsen fra < 50 mg/kg til < 150 mg/kg blev PPV øget til 71%, mens NPV kun faldt til 97%. Samtidig kunne man »spare« 140 henvisninger til sekundærsektoren og 75 endoskopiske undersøgelser, men overså fire tilfælde af IBD og 12 tilfælde af an-

FIGUR 1

Calprotectin er god, når man skal skelne mellem yderpunkterne af inflammation: irriterabel tarm-syndrom (IBS) og inflammatorisk tarm-sygdom (IBD).



den intestinal sygdom [8]. P.t. anvendes der en skæringsgrænse på 50 mg/kg, men yderligere studier vil måske vise, at en højere skæringsværdi har en bedre cost-benefit-profil. Derfor er det fortsat delvist uafklaret, hvilken skæringsgrænse man skal anvende i hhv. primær- og sekundærsektoren.

Det er vigtigt at understrege, at man ved måling af FC-koncentration udelukkende kan påvise tilstedeværelsen af neutrofile granulocytter i mave-tarmkanalen. Målingen er derfor, som nævnt, god, hvis man skal skelne mellem yderpunkterne af inflammation, IBD og IBS. Imellem ligger en lang række andre intestinale sygdomme, der kan give forhøjede værdier af FC (**Figur 1**). Ved aktiv IBD og infektiøs gastroenteritis ses der ofte værdier > 500 mg/kg, og FC-måling kan ikke bruges til at skelne imellem disse.

Man har udarbejdet algoritmer for brugen af FC-måling til at skelne mellem intestinal sygdom og funktionelle tarmsymptomer, hvor patienter, hos hvem man ikke har mistanke om specifik sygdom, herunder kolorektal cancer, primært får målt FC-koncentration og på baggrund af svaret bliver stratificeret til videre udredning [9, 10]. Vi foreslår en algoritme, der tager højde for de aktuelle anbefalinger fra Dansk Colorectal Cancer Gruppens anbefalinger for henvisning til kræftpakkeforløb for kolorektal cancer [11] (**Figur 2**). Patienter, der opfylder kriterier for henvisning hertil, skal ikke have målt FC-koncentration primært.

Trods flere undersøgelser, der har vist en stor diagnostisk sikkerhed, er konsekvenserne af at bruge FC-måling som screeningsredskab til videre gastroenterologisk udredning og endoskopi ikke endeligt påvist. Selvom man vil kunne spare en del »overflødige« endoskopier ved at screene for intestinal sygdom med FC-måling, vil det også hos enkelte patienter betyde en forsinket diagnose [1, 2].

FÆKAL CALPROTECTIN VED KRONISK INFLAMMATORISK TARMSYGDOM

Ved IBD er det vigtigt løbende at afgøre, om der er sygdomsaktivitet, og vurdere sværhedsgraden for at kunne justere den medicinske behandling. FC-koncentrationen er forhøjet ved aktiv sygdom og korrelerer til både endoskopisk og histologisk sygdomsaktivitet [12, 13], hvor man har fundet en skæringsværdi på 250 mg/kg for aktiv endoskopisk sygdom ved colitis ulcerosa og en tilsvarende værdi for tilstedeværelsen af store ulcera ved Crohns sygdom [13]. Hos mange patienter normaliseres FC-koncentrationen under den medicinske behandling, i takt med at inflammationen aftager [14], og måling af FC-koncentration kan derfor være af særlig værdi ved konsekutive målinger under behandlingen. FC-koncentration



Koncentrationen af calprotectin kan måles i en almindelig afføringsprøve.

er bedre korreleret til sygdomsaktivitet ved colitis ulcerosa, hvor sygdommen er lokaliseret i slimhinden i colon og rectum, end ved Crohns sygdom, der kan være lokaliseret i hele mave-tarmkanalen, og hvor inflammationen er transmural. FC-koncentration er påvist at korrelere godt til både CRP og kliniske scoresystemer, der hovedsageligt bygger på subjektive parametre [15, 16].

Under medicinsk behandling af aktiv IBD er det vigtigt at kunne monitorere sygdomsaktiviteten og behandlingseffekten. Det er påvist, at fuldstændig healing af tarmslimhinden (mucosaheling) reducerer risikoen for sygdomsrecidiv, behovet for medicinsk behandling og behovet for kolektomi [17-19]. Brugen af blodprøvemærker (leukocytter, CRP, hæmoglobin og albumin) er sensitive ved svær sygdomsaktivitet, men kan ikke bruges til at afgøre, om der mucosaheling. P.t. vurderes graden af mucosaheling efter medicinsk behandling ved endoskopi, men nogle studier viser, at en lav FC-koncentration også er korreleret til mucosaheling [12, 20, 21]. FC er undersøgt i flere studier under behandling med tumornekrosefaktor- α -antistof, og en normalisering af FC-koncentration under behandlingen er sikkert korreleret til både behandlingseffekt og mucosaheling [22-24]. Ved måling af FC-koncentration under behandling



FAKTABOKS

Fækal calprotectin er en inflammatorisk biomarkør, der måles i afføringen. Prøven kan opsamles hjemme og sendes til analyse pr. post.

Ved hjælp af prøven kan man med stor sikkerhed skelne mellem intestinal inflammation og funktionelle tarmsymptomer.

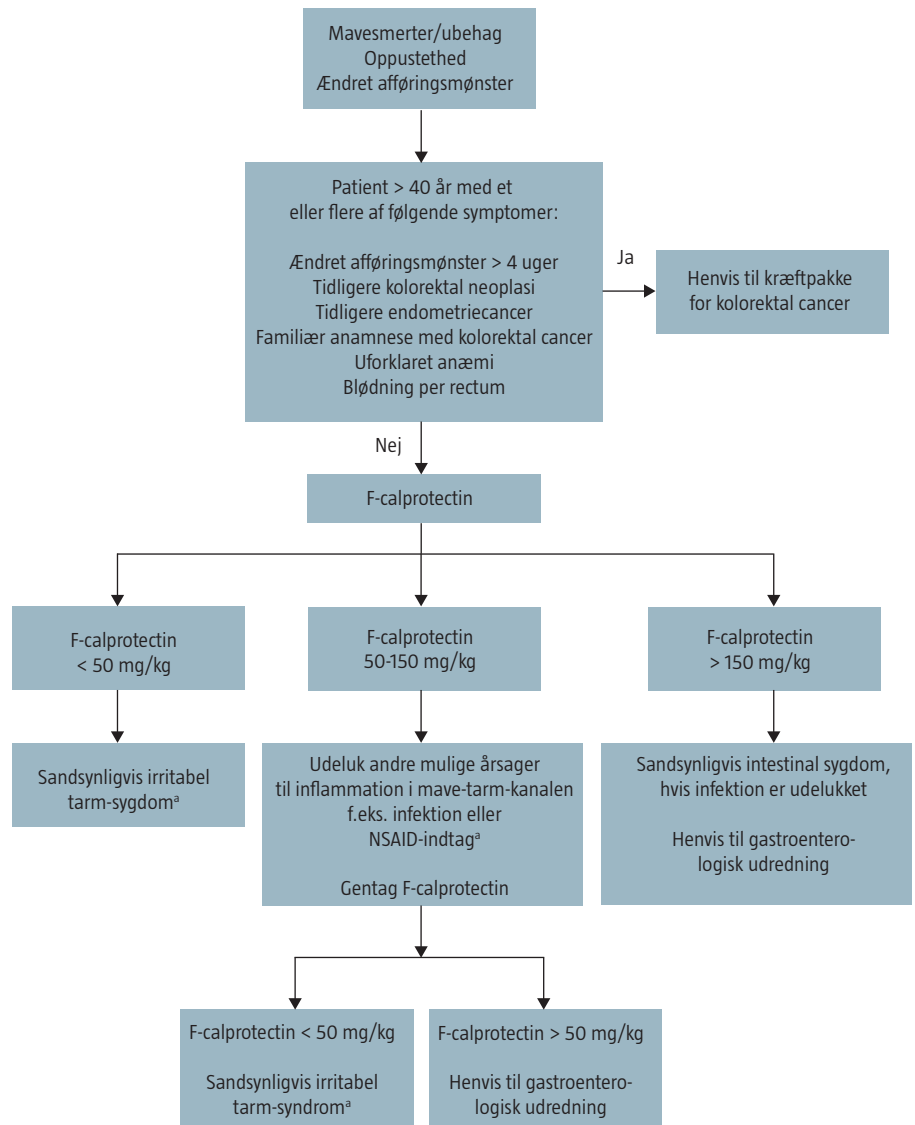
Da fækal calprotectin er en uspecifik markør, kan man ikke ud fra resultatet diagnosticere bestemte sygdomstilstande i mave-tarmkanalen.

Prøven bruges i stigende grad til at monitorere sygdomsaktivitet og behandlingsrespons ved inflammatorisk tarm-sygdom (IBD).

Prøven kan bruges til at forudsige tilbagefald hos patienter med IBD i inaktiv sygdomsfasen.

FIGUR 2

Algoritme for brug af fækal calprotectin i differentialdiagnostik mellem intestinal sygdom og funktionelle tarmsymptomer (efter [9]).



a) Man bør dog huske på andre tilstande, der kan vise sig i form af lidt eller ingen inflammation f.eks. cøliaki og laktoseintolerans.

F-calprotectin = fækal calprotectin-koncentration; NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske præparater.

med kortikosteroider kan man forudsige behov for kolektomi ved akut svær colitis ulcerosa, men kun som en tendens imod at forudsige utilstrækkeligt respons på steroidbehandling [25].

Prognostiske faktorer er vigtige for at kunne planlægge sygdomsmonitorering og behandling hos den enkelte patient. Undersøgelser viser, at man ved måling af FC-koncentration muligvis kan prædikere sygdomstilbagefald, hvis det måles hos patienter i længerevarende steroidfri remission, hvor værdier over 120-167 mg/kg er sikkert associeret til øget risiko for sygdomstilbagefald [26-28]. Det er ikke en-

deligt afklaret, om FC-måling kan bruges til at påvise sygdomsrecidiv efter ileocøkal resektion for Crohns sygdom [29].

ANBEFALINGER OM BRUG

Udredning og behandling af inflammatoriske sygdomme i mave-tarm-kanalen kræver ofte endoskopiske procedurer, der, ud over ofte at være ubehagelige og risikofyldte for patienterne, også er resursekrævende. Derfor er interessen for udvikling af inflammatoriske biomarkører stor.

Ved FC-måling kan man med stor sikkerhed

skelne mellem intestinal sygdom og funktionelle tarmsymptomer, men den kan ikke bruges til differentialdiagnostik mellem de forskellige intestinale sygdomme. I almen praksis kan markøren bruges som hjælp til at udvælge de patienter, der har behov for henvisning til gastroenterologisk udredning og endoskopi. Vi har opstillet en algoritme, der kan anvendes til denne udvælgelse. Ved kendt kronisk inflammatorisk tarmsygdom kan FC-koncentration anvendes til at afgøre, om symptomer fra mave-tarm-kanalen er funktionelle, eller om der er tegn på sygdomsaktivitet. Desuden kan behandlingseffekten monitoreres, og en normalisering af FC-koncentrationen vil normalt være udtryk for mucosaheling. I klinisk inaktiv sygdomsfase kan en forhøjet FC-koncentration forudsige sygdomsrecidiv.

SUMMARY

Klaus Theede, Marianne Kiszka-Kanowitz,
Inge Nordgaard-Lassen & Anette Mertz Nielsen:

Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation

Ugeskr Læger 2014;176:V04140213

Faecal calprotectin is a biomarker for inflammation in the intestinal mucosa. Faecal calprotectin has the ability to detect inflammatory causes of gastrointestinal symptoms and to distinguish these from irritable bowel syndrome. The test is very sensitive but not specific to any particular gastrointestinal disease. In inflammatory bowel disease, faecal calprotectin correlates with symptoms, biochemical markers and the endoscopic findings. It can be used to monitor disease activity, treatment response and mucosal healing as well as predict relapse. We propose an algorithm for the use of faecal calprotectin in patients with unspecific abdominal complaints.

KORRESPONDANCE: Klaus Theede, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: klaus.theede@regionh.dk

ANTAGET: 21. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Philip Hasselqvist, Lægerne i Gothersgade 137 takkes for kritisk gennemlæsning.

LITTERATUR

- Gisbert JP, McNicholl G. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009;41:56-66.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524-34.
- Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-8.
- Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-4.
- Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-31.
- Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD et al. Faecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:468-72.
- Tibble J, Sigthorsson G, Foster R et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002;123:450-60.
- Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble J. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1048-54.
- Sherwood R. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol* 2012;65:981-5.
- Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:556-8.
- DCCG. Danish Colorectal Cancer Group – retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. <http://dccg.dk/retningslinjer/index.html> (2. jul 2014).
- Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58:176-80.
- D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S et al. Faecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218-24.
- Røseth G, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1017-20.
- Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Mertz Nielsen A et al. The correlation between fecal calprotectin, simple clinical colitis activity index and biochemical markers in ulcerative colitis during high-dose steroid treatment. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:418-23.
- 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;15:1851-8.
- Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
- Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619-35.
- Arizzone S, Cassinotti A, Duca P et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:483-9.
- Sipponen T, Björkstén C-G, Färkkilä M et al. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:325-31.
- Sipponen T, Savilahti E, Kolho K-L et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-6.
- De Vos M, Dewit O, D'Haens G et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012;6:557-62.
- Molander P, Björkstén C-G, Mustonen H et al. Faecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2011-7.
- Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF- α therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392-8.
- Ho GT, Lee HM, Brydon G et al. Faecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:673-8.
- Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle J-L et al. Faecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190-8.
- D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2007-14.
- García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis* 2010;4:144-52.
- Lasson A, Strid H, Ohman L et al. Faecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease – a comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohns Colitis* 2014;8:789-95.