

«Nur» Reizdarm oder doch eine entzündliche Darmerkrankung?

Eine Metaanalyse untersucht den diagnostischen Nutzen von Biomarkertests bei gastrointestinalen Beschwerden

Patienten mit typischer Reizdarmsymptomatik werden häufig im Ausschlussverfahren einer vielfältigen Diagnostik unterzogen, um keine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) zu übersehen. Dabei wird keiner der verfügbaren Biomarkertests auf Vorliegen einer CED derzeit zur routinemässigen Anwendung empfohlen. Daran dürfte sich auch so schnell nichts ändern: Eine US-amerikanische Metaanalyse bescheinigt den Tests eine lediglich geringe bis mässige klinische Aussagekraft.

American Journal of Gastroenterology

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine weit verbreitete symptom-basierte Störung, die durch abdominale Beschwerden und eine veränderte Darmtätigkeit charakterisiert ist. Dieser typischen Symptomatik können unter Umständen jedoch auch eine Reihe organischer Krankheiten zugrunde liegen, darunter die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Obwohl Letztere im Vergleich mit dem RDS relativ selten sind, bestehen sowohl bei Patienten mit Reizdarmsymptomen als auch bei Praktikern oder Gastroenterologen vielfach Bedenken, ob nicht doch eine

CED hinter den Beschwerden stecken könnte. Zudem ergeben sich aus einer Fehldiagnose eines RDS bei einem CED-Patienten womöglich nicht nur erhebliche klinische, sondern für behandelnde Ärzte auch juristische Konsequenzen. Daher verwundert es nicht, dass das RDS von vielen Medizinerinnen als Ausschlussdiagnose angesehen wird, für die zunächst mannigfaltige diagnostische Tests durchgeführt werden, um grösstmögliche Sicherheit zu erhalten. Dies, obwohl die Guidelines bei Patienten mit typischen Symptomen, aber ohne Alarmzeichen (offensichtliche gastrointestinale Blutungen, unerklärbare Eisenmangelanämie, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, Symptombeginn nach dem 50. Lebensjahr oder nächtliche Diarrhö bzw. IBD, Kolorektalkarzinom oder Zöliakie in der Familienanamnese) eine ausgiebige Diagnostik, um ein RDS relativ sicher feststellen zu können, eigentlich gar nicht vorsehen: Allein ein routinemässiges serologisches Screening auf Zöliakie bei Patienten mit diarrhöprädominatem oder gemischt ausgeprägtem RDS sowie Darmmukosabiopsien zur Untersuchung auf mikroskopische Kolitis im Zuge einer Koloskopie bei Patienten mit diarrhöprädominatem RDS werden vom American College of Gastroenterology empfohlen.

Ersehnt: ein preiswerter Test, der hilft, zwischen RDS, CED und gesunden Kontrollen zu unterscheiden

Aus diesem Blickwinkel heraus erscheint ein einfaches, kostengünstiges Hilfsmittel wünschenswert, mit dem sich eine CED bei Patienten mit Verdacht auf RDS ausschliessen liesse. Als Biomarkerkandidaten für ein Screening auf Vorstufen einer systemischen entzündlichen Reaktion kommen gewebe- und stuhl-basierte sowie serologische Tests in Frage; kommerziell erhältlich sind derzeit der CRP (C-reaktives Protein)- und der ESR (Erythrozytensedimentationsrate)-Test (serologisch) sowie der Calprotectin- und der Laktoferrin-Test (stuhl-basiert). Die Aussagekraft dieser Tests hinsichtlich einer Diskriminierung zwischen gesunden Individuen auf der einen sowie Patienten mit bestätigter CED oder solchen mit RDS auf der anderen Seite ist in der Vergangenheit in einer Reihe von Studien untersucht worden, die in dem hier referierten systematischen Review mit Metaanalyse zusammengefasst wurden. Zu diesem Zweck hat eine US-amerikanische Wissenschaftlergruppe der University of Michigan, Ann Arbor, und der Columbia University, New York, eine umfangreiche Datenbankrecherche in Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science und PubMed durchgeführt sowie auch die Bibliografien der grossen internationalen gastroenterologischen Kongresse nach relevanten Studien durchsucht. Gemäss den Einschlusskriterien handelte es sich bei den in die Analyse einbezogenen, durchwegs prospektiven diagnostischen Kohortenstudien mit CRP, ESR sowie fäkalem Calprotectin und Laktoferrin um

1. Untersuchungen an Erwachsenen mit bestätigter CED-Diagnose oder mit RDS, beziehungsweise an gesunden Kontrollpersonen;
2. Studien, die den ELISA (enzymgekoppelter Immunabsorptions-Assay)-Test auf fäkales Calprotectin und nicht den «Point-of-care»-Test verwendeten;
3. Studien, die die Manning- oder Rom-Kriterien für die RDS-Diagnose heranzogen;
4. Untersuchungen, die ausreichend Daten (Mittelwerte und entweder deren Konfidenzintervalle, Interquartilsabstände oder Spannweite) bereitstellen.

MERKSÄTZE

- ❖ Keiner der in der Metaanalyse untersuchten Biomarker war in der Lage, verlässlich zwischen dem Vorliegen eines Reizdarmsyndrom und gesunden Kontrollen zu unterscheiden.
- ❖ Gemessene Spiegel von C-reaktivem Protein von $\leq 0,5$ mg/dl und von fäkalem Calprotectin von ≤ 40 μ g/g können das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ausschliessen.
- ❖ Erythrozytensedimentationsrate und fäkales Laktoferrin erbrachten keinerlei klinischen Nutzen.

Von den ursprünglich insgesamt 1252 identifizierten Publikationen blieben nach detaillierter Analyse 67 Manuskripte und Abstracts übrig, von denen wiederum 12 Arbeiten (n = 2145; CED: 1059, RDS: 595, gesunde Kontrollen: 491) die Einschlusskriterien erfüllten. Zur statistischen Auswertung der Daten wurde der naive Bayes-Klassifikator eingesetzt, um auf Basis der Biomarker-Messwerte die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten zu berechnen, dass es sich bei den betreffenden Individuen um gesunde Kontrollen oder um Patienten mit CED oder RDS handelte.

Ermutigend: CRP und Calprotectin bedingt nützlich

Die Metaanalyse der Daten ergab, dass keiner der untersuchten serologischen oder stuhlbasieren Biomarker einschliesslich CRP, ESR sowie fäkalem Calprotectin und Lactoferrin in der Lage war, zwischen Patienten mit RDS, mit CED oder gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Sowohl der CRP- wie auch der fäkale Calprotectin-Test erwiesen sich allerdings als klinisch nützlich zum Ausschluss von CED.

Bei den untersuchten serologischen Biomarkern deuteten niedrige CRP-Werte sehr klar auf eine Abwesenheit von CED hin: Werte von 0,5 mg/dl oder darunter sagten eine Wahrscheinlichkeit von höchstens 1 Prozent für das

Vorliegen eines entzündlichen Geschehens voraus. Erhöhte CRP-Werte (> 1 mg/dl) wurden häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn als bei solchen mit Colitis ulcerosa festgestellt, wobei zu beachten ist, dass bei CED-Patienten durchaus auch normale CRP-Werte möglich sind.

Beim fäkalen Calprotectin ergab sich mit steigenden Messwerten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von CED. Für Patienten mit Werten von weniger als 40 µg/g bestand dagegen eine maximal einprozentige Wahrscheinlichkeit für CED. Weder hohe noch niedrige Calprotectinwerte sind jedoch in der Lage, ein RDS auszuschliessen.

Ernüchternd: Erythrozytensedimentationsrate und Lactoferrin unbrauchbar

Für den häufig eingesetzten serologischen ESR-Test dagegen liess sich keinerlei Nutzen zur Unterscheidung zwischen CED- und RDS-Patienten feststellen. Der andere stuhlbasierende Biomarker, das fäkale Lactoferrin, war zwar geeigneter zur Vorhersage eines RDS als von CED, jedoch gab es zwischen beiden Erkrankungen signifikante Überlappungen, was diesen Test letztlich zum Ausschluss von CED bei Patienten mit RDS-Symptomen ebenfalls klinisch unbrauchbar macht.

Allerdings konnten nur zwei Studien zum Lactoferrin-Test in die Metaanalyse einbezogen werden; aus dieser eingeschränkten Datenmenge liessen sich letztlich auch nur begrenzt Schlüsse dahingehend ziehen, inwieweit die Lactoferrinwerte geeignet sind, ein Vorliegen von CED bei Patienten mit RDS-Symptomen unwahrscheinlich erscheinen zu lassen.

Zusammenfassend sehen die Autoren der Metaanalyse, als deren Stärke sie den Einbezug ausschliesslich prospektiver Studien erachten, den CRP- und den fäkalen Calprotectin-Test als geeignete Hilfsmittel an, um bei Patienten mit RDS-Symptomatik nach CED zu fahnden. Zukünftige prospektive Untersuchungen zum klinischen Nutzen und zur Kosteneffektivität dieser Biomarkertests bei der Abklärung von Personen mit Verdacht auf RDS halten sie für wünschenswert. ❖

Ralf Behrens

Menees S 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(3): 444–454.

Interessenlage: Einer der Autoren der Metaanalyse arbeitet als Consultant für die Firma Salix Pharmaceuticals.