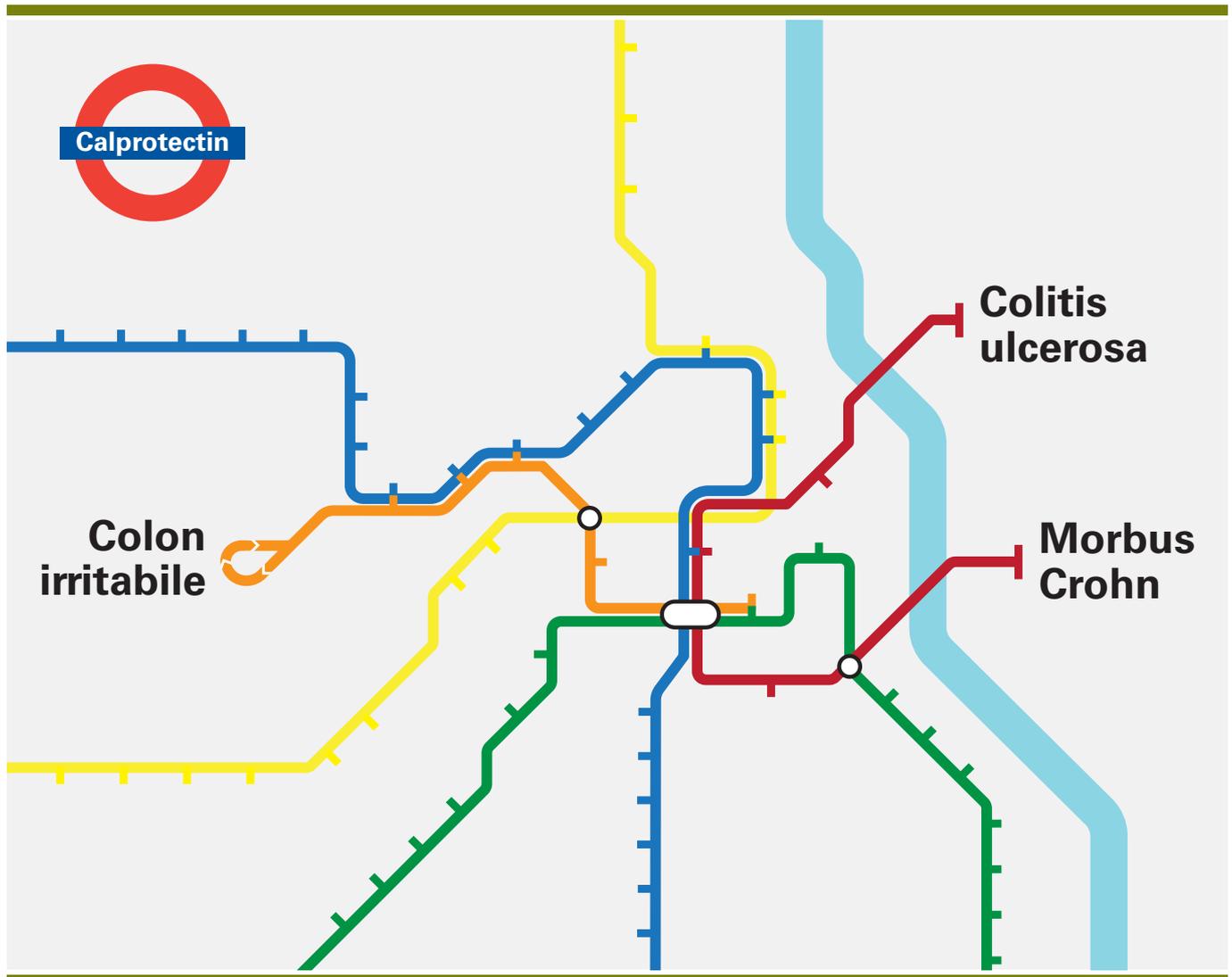




Calprotectin

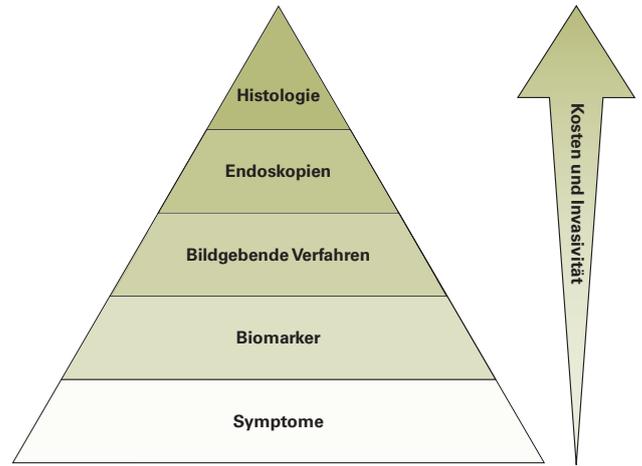
Marker für die Entzündungsaktivität im Darm



- Schnelle und effiziente Bestimmung von Calprotectin im Stuhl
- Eindeutige Differenzierung zwischen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) und einem Reizdarmsyndrom
- CED-Diagnostik gemäß aktueller internationaler Leitlinien
- Vollautomatische Abarbeitung möglich

Diagnostik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

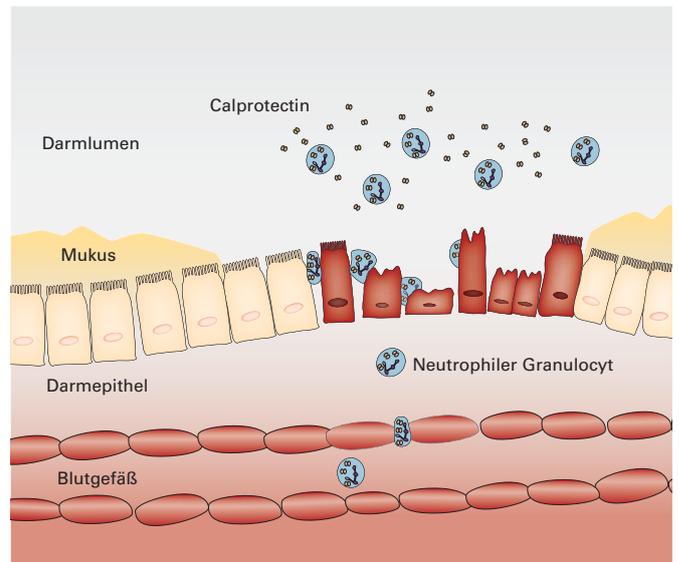
Patienten mit Beschwerden wie Bauchschmerzen oder Diarrhoe machen einen großen Anteil der Fälle bei Gastroenterologen aus. Die Ursache für diese Symptome können z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn (MC) oder Colitis ulcerosa (CU) oder aber eine funktionelle Darmerkrankung wie das Reizdarmsyndrom (RDS) sein. Eine Abgrenzung von CED und RDS nur anhand der Symptomatik ist nicht möglich. Für eine eindeutige Diagnose wird daher in der Regel der Entzündungszustand des Darmepithels mithilfe invasiver bildgebender Verfahren wie Endoskopien beurteilt. Diese sind jedoch mit einem erheblichen Kostenaufwand verbunden und für die Patienten ein unangenehmer Eingriff. Mehr als die Hälfte der Erwachsenen und bis zu 70% der pädiatrischen Patienten sind zudem endoskopisch unauffällig. Eine kostengünstige und nicht-invasive Alternative bieten Testsysteme für den Nachweis entzündungsassoziierter fäkaler Biomarker.



modifiziert nach Schoepfer AM et al. Gastroenterology 148(5):889-892 (2015)

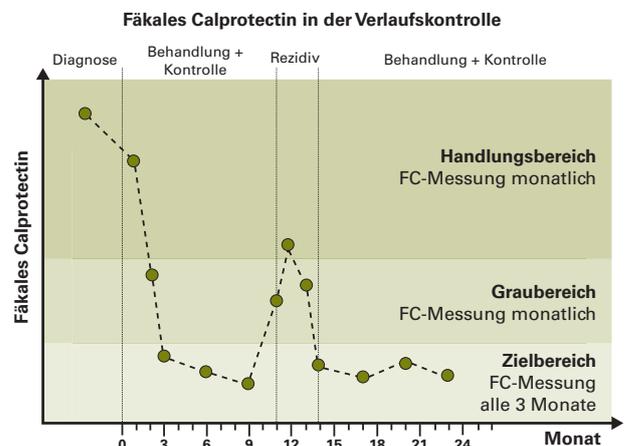
Fäkales Calprotectin in der CED-Diagnostik

Bei Entzündungen des Gastrointestinaltrakts wandern neutrophile Granulozyten durch die Darmschleimhaut in das Lumen und setzen dort Calprotectin frei. Dieses stimuliert die Immunantwort und wirkt antimikrobiell. Ins Darmlumen freigesetztes Calprotectin reichert sich im Stuhl an und wird mit diesem ausgeschieden. Fäkales Calprotectin (FC) kann daher als Marker für Entzündungsprozesse herangezogen werden, die nur den Gastrointestinaltrakt betreffen. Die FC-Konzentration ist proportional zum Ausmaß der Entzündung. Deshalb ist FC in der CED-Diagnostik klinischen Indizes oder klassischen serologischen Markern wie Erythrocytensedimentationsrate (ESR), C-reaktivem Protein (CRP) und Leukozytenzahl überlegen. Eine Konzentration von $< 50 \mu\text{g/g}$ gilt als unbedenklich und schließt eine entzündliche Ursache gastrointestinaler Beschwerden mit großer Sicherheit aus. Bei höheren Konzentrationen sollte der Entzündungsstatus des Darmepithels mit bildgebenden Verfahren weitergehend untersucht werden. Die Auswahl von Patienten für eine Endoskopie anhand ihres erhöhten FC-Levels kann die Anzahl unnötiger Endoskopien erheblich reduzieren.



Korrelation mit der Krankheitsaktivität

CED verlaufen in Schüben. Beschwerdephasen (Rezidive) wechseln sich mit Zeiten ab, in denen die Erkrankung ruht (Remission). In mehreren Studien konnte belegt werden, dass FC mit der Stärke der Entzündungsaktivität korreliert. Aktuelle Leitlinien empfehlen daher die Bestimmung von FC zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs bei CED-Patienten in medikamentöser Behandlung. Darüber hinaus wird empfohlen, FC-Level auch bei ruhender Krankheit kontinuierlich und in regelmäßigen Abständen zu verfolgen. Bei erhöhten FC-Werten wird zu weiteren Untersuchungen und angepassten Therapiemaßnahmen geraten. Der Rückgang der Entzündung der Darmschleimhaut (Mucosal healing) korreliert mit der Normalisierung der FC-Werte.



modifiziert nach van Rheenen PF. Inflamm Bowel Dis 20(8):1416-1417 (2014)

Risikomarker für postoperative Rezidive

Studien legen nahe, dass FC auch als Risikomarker für postoperative Rezidive verwendet werden kann:

- MC-Patienten haben nach operativer Entfernung entzündeter Darmabschnitte bei erhöhten FC-Werten ein größeres Risiko für ein Rezidiv.
- FC korreliert in höherem Maße mit der Wahrscheinlichkeit und Stärke eines Rezidivs als CRP und der Crohn's Disease Activity Index (CDAI).

Calprotectin in der Pädiatrie

FC eignet sich auch, um besonders für Kleinkinder unangenehme, unnötige Endoskopien zu vermeiden:

- FC-Normalwerte von Kleinkindern sind deutlich erhöht. Im Falle einer CED korrelieren die Entzündungswerte aber dennoch mit der Stärke der Erkrankung.
- Etwa ab dem vierten Lebensjahr liegt der Normbereich von Erwachsenen (bis max. 50 µg/g) vor.

Calprotectin in den CED-Leitlinien

Alle aktuellen Leitlinien zur CED-Diagnostik empfehlen die FC-Messung bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von CED und RDS und heben die gute Korrelation der FC-Konzentration mit dem Grad der Krankheitsaktivität hervor. Darüber hinaus sprechen wichtige Organisationen wie die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) eine Empfehlung für die Verlaufskontrolle der CED mittels FC aus.

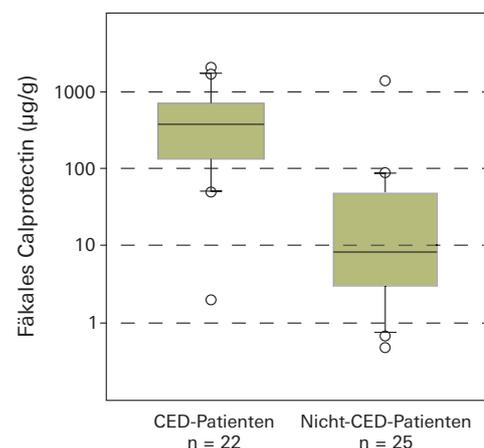
Calprotectin in den internationalen Leitlinien zur CED-Diagnostik

Jahr	2015	2018			2019	2020	2021
Organisation	WGO ¹	JSGE ²	ACG ³	ECCO ⁴	BSG ⁵	DGVS ⁶	DGVS ⁷
Land/Region	weltweit	JP	USA	EU	UK	D	D
Erkrankung	CED	CED	MC	CED	CED	CU	MC
Differenzialdiagnostik CED/Colon irritabile	■	■	■	■	■	■	■
Korrelation mit der Krankheitsaktivität	□	□	□	■	■	■	■
Prognose eines Rezidivs			□	■	■	■	■
Marker für Mukosaheilung				■*			□
Marker für postoperative Rezidive				■	■		■

■ empfohlen; □ erwähnt; * nur CU

CED zuverlässig diagnostizieren mit dem EUROIMMUN-Calprotectin-ELISA

Die Quantifizierung fäkales Calprotectins mithilfe des EUROIMMUN-Calprotectin-ELISA ermöglicht nicht-invasiv die eindeutige Differenzierung zwischen einer CED und dem RDS. Werte < 50 µg/g sind hierbei als negativ zu bewerten, Werte > 120 µg/g als positiv, Werte dazwischen als grenzwertig bzw. auffällig. Die Ergebnisse des Assays korrelieren sehr gut mit der klinischen Diagnose. So erreichte er in einer Studie mit CED-Patienten und solchen mit anderen gastroenterologischen Erkrankungen unter Beachtung des Grenzwertbereiches eine **Sensitivität von 94,1%** bei einer **Spezifität von 95,5%**. Die mediane Calprotectinkonzentration der CED-Gruppe war signifikant höher als die der Nicht-CED-Gruppe.





Probenvorbereitung mit Stuhldosierröhrchen

Das manuelle Abwiegen und Extrahieren von Stuhlproben bedeutet in der klinischen Routine einen erheblichen Zeitaufwand. Das EUROIMMUN-Stuhldosierröhrchen (SDR) ermöglicht die Extraktion einer definierten Menge Stuhl in nur einem Arbeitsschritt. Dies reduziert die Dauer der Präanalytik auf ein Minimum. Calprotectin-Werte, die nach Extraktion mithilfe der SDR bestimmt wurden, korrelieren ausgezeichnet mit den Werten nach manuellem Wiegen und Extrahieren der Stuhlprobe. Nach einem Zentrifugationsschritt ist kein Umfüllen mehr nötig: Die SDR können direkt für die manuelle oder automatische Abarbeitung eingesetzt werden.



Automatisierung

Der EUROIMMUN-Calprotectin-ELISA ist kompatibel mit allen offenen ELISA-Plattformen. Es bestehen Validierungen für die vollautomatische Abarbeitung auf dem EUROIMMUN-Analyzer I und dem EUROIMMUN-Analyzer I-2P. Ein Kontaminationsrisiko durch die Verwendung von Stuhlproben ist nicht vorhanden.



Analyzer I

Weiterführende CED-Diagnostik

Anhand von FC ist eine schnelle und sehr verlässliche Erkennung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sowie ihre Abgrenzung gegenüber funktionellen Darmerkrankungen möglich. Eine Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn erlaubt die FC-Bestimmung hingegen nicht. Hierfür sind krankheitsspezifische Marker richtungsweisend: Pathognomonisch für CU ist das Auftreten von Antikörpern gegen intestinale Becherzellen sowie gegen Granulocyt-Antigene (DNA-ANCA). Spezifische Marker für MC sind hingegen Antikörper gegen exokrines Pankreas (Azinus-Zellen) sowie Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA). Diese lassen sich unkompliziert serologisch bestimmen.

BESTELLUNG

Produkt	Bestell-Nummer
Calprotectin-ELISA	EQ 6831-9601 W
Stuhldosierröhrchen, vorgefüllt mit Extraktionspuffer, 45 Stück	ZE 6010-4501-2
Stuhldosierröhrchen, nicht vorgefüllt mit Extraktionspuffer, 100 Stück	ZE 6010-0100-3

Referenzen

¹ Bernstein C, et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease: Update August 2015. J Clin Gastroenterol 50:803-818 (2016). ² Matsuoka K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 53:305-353 (2018). ³ Lichtenstein GR, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol 113:481-517 (2018). ⁴ Maaser C, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis 13(2):144-164 (2019). ⁵ Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 68: s1-s106 (2019). ⁶ Kucharzik T, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa. Z Gastroenterol. 58:241-326 (2020). ⁷ Sturm A, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol. 60:332-418 (2022).