

13. März 2014

Labormedizinisches Vorgehen bei gastrointestinalen Beschwerden

Gerhard Rogler, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich



Grundsätzliche wichtige Unterscheidung:

- organische versus funktionelle Beschwerden
- Chronische Abdominalbeschwerden, Meteorismus, Obstipation, Diarrhoe und Stuhlnormmäßigkeiten sind sehr häufige Symptome in der allgemeinärztlichen, internistischen und gastroenterologischen Praxis.
- Bei etwa 50 % der Patienten kann die Routinediagnostik keine richtungsweisenden Befunde liefern.
- Es besteht Unsicherheit über das Ausmaß der notwendigen Ausschlussdiagnostik.



Grundsätzliche wichtige Unterscheidung:

- organische versus funktionelle Beschwerden
- Bei einer Stichproben-Analyse berichteten 13 % von 2050 Personen über Blähungen und 11 % über Bauchschmerzen in den letzten 7 Tagen ¹
- 30–50 % der Menschen mit anhaltenden Bauchbeschwerden suchen einen Arzt auf ²



¹ Hiller W, Rief W, Brähler E: Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2006;
² Oberndorff-Klein Woolthuis AH, Brummer RJ, et al. IScand J Gastroenterol Suppl 2004

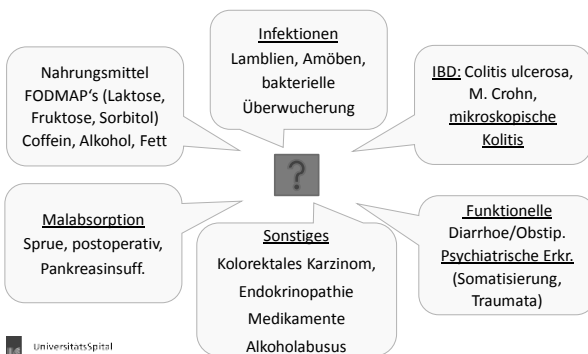
- organische versus funktionelle Beschwerden

- Bei nur etwa 50 % der Patienten, die sich mit anhaltenden Bauchbeschwerden (> 3 Monate) beim Allgemeinarzt oder Gastroenterologen vorstellen liegt eine funktionelle gastrointestinale Störung vor (1)



² Oberndorff-Klein Woolthuis AH, Brummer RJ, et al. IScand J Gastroenterol Suppl 2004

Differentialdiagnosen IBS



1. Termin bei gastrointestinalen Beschwerden

Anamnese

Status

Basis-Labor (Diff-BB, Chemie mit Leber/Pankreas/Niere, Entzündungsmarker)

Ultraschall Abdomen (oder 2. Visite)

Provisorische Planung weiteres Abklärungsprozedere angepasst an Patienten (Berücksichtigung Anamnese, Status, Labor)



Red Flags

Anamnese

- Symptombeginn >50 Jahre
- Gewichtsverlust
- Familienanamnese für kolorektales Karzinom / IBD
- Blut ab ano
- Nächtliche Symptome

Befunde

- Fieber
- Abnormalitäten im Status
- Pos. Hämocult



Labor

- Anämie
- Leukozytose
- CRP↑
- Abnorme Chemie

Weitere Laboruntersuchungen

- TSH
- Sprue Serologie
 - (immer, keine positive Evidenz) Hamm LR, Am J Gastroenterol. 1999 May;94(5):1279-82.
- Calprotectin
 - (bei Diarrhoe-Komponente, OR 4.34) Garcia Rodriguez LA, Scand J Gastroenterol 2000; 35: 306-311
 - (bei Diarrhoe-Komponente, OR 16.3-27.8) Sanders et al. Lancet 2001; 358:1504
 - Langhorst J. Am J Gastroenterol 2008;103: 162-9
 - Tibble et al. Gastroenterology 2002 Aug;123(2):450-60
- Pankreaselastase Stuhl
 - (6.1% bei Diarrhoe-Komponente)
- Parasitologie Stuhl (3x)
 - (bei Diarrhoe-Komponente, Reiseanamnese, keine Evidenz) Leeds J. Clin Gastr Hepatol 2010 May;8(5):433-8
- Laktasedefizienz
 - (LCT-13910, bei Diarrhoe-Komponente) Hamm LR, Am J Gastroenterol. 1999 May;94(5):1279-82.

Untersuchungen bei Patienten mit chronischen Magen-Darmbeschwerden

1. Termin

Blutuntersuchungen

BSG/CRP, BB, E-lyte, Harnstoff, Kreatinin, TSH

Stuhluntersuchungen

Toxin von Clostridium difficile; pathol. Keime, (Parasiten, Wurmeier)
Calprotectin

2. Termin

Calprotectin

Vitamin B12, Transferrin-Sättigung, anti-TTG
AK, IgAm deaminiertes Gliadin Peptid AK (DPG),

3. Termin (und folgende)

Endoskopische Untersuchungen

Koloskopie, ÖGD (mit Biopsie)

Röntgendiagnostik

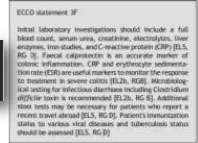
Abdomenübersicht; MR-Enteroklysma

Sonstige

Ernährungsversuch mit laktosefreier Kost oder FODMAPS Diät

Basislabor

- Blutbild, CRP
- Elektrolyte, Leberwerte
- Stuhlprobe
 - Clostridium difficile (Toxin und Kultur)
 - allgemeine Stuhl bakteriologie
 - Parasitologie (Amöben, Lamblien)
 - fäkales Calprotectin

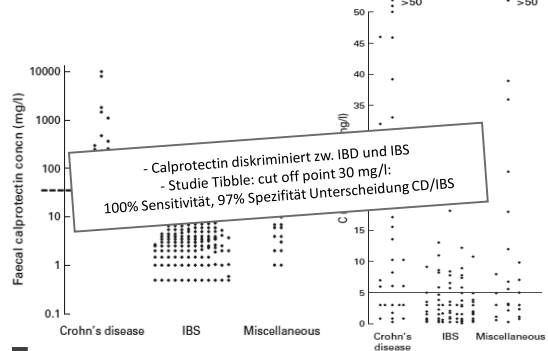


Was ist Calprotectin?

- Wichtiger Bestandteil des Zytosols von Neutrophilen Granulozyten
 - (5% des Gesamtproteins, 60% des zytosolischen Proteins)
- Besitzt antimikrobielle Aktivität
- Ist im Stuhlgang 5 – 10 Tage stabil



Calprotectin: Abgrenzung IBD vs. IBS



Zöliakie

- Zöliakie ist mit 1% Prävalenz eine häufige Erkrankung
- Die Mehrzahl der Zöliakiepatienten sind noch nicht diagnostiziert
- tTG Antikörpertests sind sensitiv und spezifisch und ersetzen die EMA
- DGP Tests erreichen fast die Qualität der tTG Tests und ersetzen die unspezifischen alten Gliadin Antikörpertests
- Gliadin/DGP Tests sind wichtig bei kleinen Kindern und IgA defizienten Patienten



Zöliakie Serologie

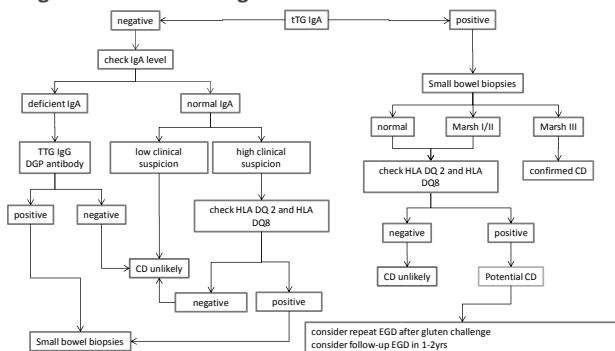
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
IgA AGA	<70-91	80-85
IgG AGA	17-100	80-95
IgA EMA	75-100	98-100
IgA tTG	75-95	91-99
IgA DGP *	82-96	93-96
IgG DGP	70-95	99-100
IgA + IgG DGP	76-97	96-99
IgA + IgG DGP & tTG	83-100	88-93%

* IgA DGP als Screening bei Kindern <2yrs



AGA: antigliadin antibody
DGP: deaminated gliadin peptide
tTG: tissue transglutaminase

Algorithmus Abklärung Zöliakie



HLA-Genotypisierung und IgA-Mangel

HLA DQ2 und HLA DQ8

- Allgemeinbevölkerung: 25-40%
- Zöliakie: HLA DQ2 95%, HLA DQ8 ca. 5%¹
- NPV 95-100%: nützlich zum Ausschluss einer Zöliakie²

IgA-Mangel

- 8% mit IgA-Mangel haben Zöliakie
- Prävalenz bei Zöliakie 1.7-3%, Allgemeinbevölkerung 0.2%³

→ Bestimmung von **IgG tTG/DGP**
→ Biopsieren bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit für Zöliakie



Boisem, End Rep Technol Assess 2004; 1:94-11;
Kaukinen, Am J Gastroenterol 2002; 97:699;
Cataldo, Gut 1998; 42:362*

Weitere Diagnostik?

H2-Laktose Atemtest?

- Nur wenn Diarrhoe, falls kein Gentest gewünscht.
- Bei pathologischem Ergebnis 4-6 Wochen Auslassversuch Laktose – bei Persistenz der Symptome Diagnose IBS (mit Laktosedefizienz)



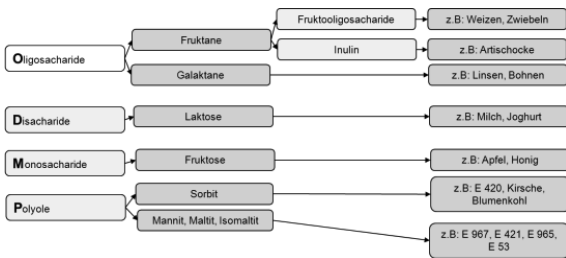
Adaptiert aus Layer P, Z Gastroenterol 2011; 49: 237-293

Laktoseintoleranz

- Symptome: Durchfall, Blähungen, Bauchschmerzen, Flatulenz nach Genuss von Milchprodukten oder Laktose-haltigen Nahrungsmitteln
- Diagnose: H2-Atemtest (Atemtest nach Einnahme von Laktose); Untersuchung der genetischen Disposition (Blut)
- Ursache: Fehlen oder eingeschränkte Aktivität von Laktase, dem Milchzucker spaltenden Enzym, in der Dünndarmschleimhaut.
- Behandlung: Meiden von Milchprodukten; Substitution von Laktase (Tabletten).

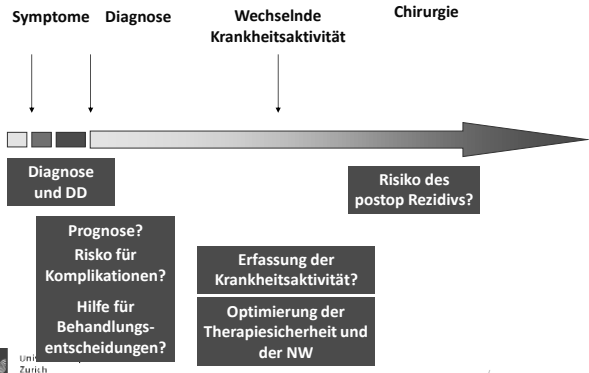


FODMAPs



UniversitätsSpital Zurich

Wann brauchen wir Diagnostik bei CED?



UniversitätsSpital Zurich

Initiales Labor (ECCO 2E)

- Blutbild (Anämie und Thrombozytose)
- CRP und BSG (korreliert mit klinischen Aktivitätsindizes)
 - » BSG korreliert mehr mit Aktivität von Colitis als Ileitis
 - » CRP und BSG sind unspezifisch

Stuhlmarker

- Stuhlbakteriologie, Clostridium difficile -Toxin
- weitere Stuhluntersuchungen bei Reiseanamnese
- Flüssigkeitsmangel, Malabsorption
- Leberparameter
- pANCA / ASCA

UniversitätsSpital Zurich Van Assche et al; J Crohn 2010; 4:7 Hofmann; Z Gastroenterol 2008; 46:1094

Weitere Laboranalysen

Test	IBD vs other disease	UC vs CD	Risk of complications	Active disease vs remission	Assess mucosal healing	Predict relapse	Predict response to therapy
Calprotectin	+			+	+	+	+
Lactoferrin	+			+	+	+	+
S100A12	+			+	+	+	+
CRP	+			+	+	+	+
ESR	+			+		+	
Serologies	+	+	+				+

UniversitätsSpital Zurich Lewis; Gastroenterology 2011; 140:1817

Calprotectin: Korrelation mit endoskopischer Aktivität

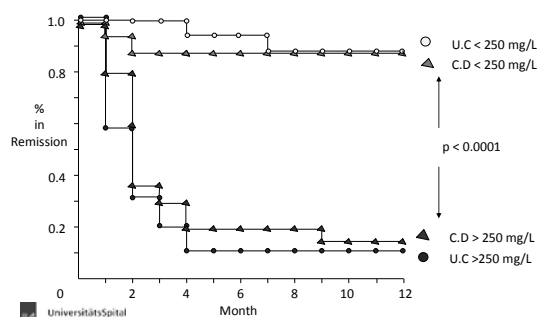
Endoscopic activity	Inactive (0-3)	Mild (4-10)	Moderate (11-19)	High (≥20)
No. of patients	26	40	27	47
CDAI	79±86 (13-281)	85±70 (14-297)	116±47 (44-323)	218±75 (86-417)
P value	0.739	0.201	<0.001	
Calprotectin (µg/g)	104±138 (10-725)	231±244 (12-1009)	395±256 (68-912)	718±320 (93-1327)
P value	<0.001	0.008	<0.001	
CRP (mg/l)	12±19 (3-94)	8±10 (3-53)	23±31 (3-172)	40±28 (5-121)
P value	0.349	0.013	0.019	
Leukocytes (g/l)	7.7±3.1 (4-17.9)	7.6±2.8 (3.7-13.6)	8.8±3.1 (1.4-15.8)	11.1±3.5 (2.9-18.6)
P value	0.903	0.117	0.004	

	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)
Calprotectin ≥70 (µg/g)	89	72	88	76
Calprotectin ≥50 (µg/g)	89	58	89	61
CRP ≥5 (mg/l)	68	58	88	29
Blood leukocytes ≥7.9 (g/l)	55	50	83	21
CDAI ≥150	33	68	80	20

UniversitätsSpital Zurich Schoepfer; Am J Gastroenterol. 2010; 15: 1602

Calprotectin und Schubrisiko

- Table: 43 pt mit CD, 37 mit UC in klinischer Remission, calprotectin
- Relapse definiert mit klinischen Aktivitätsindizes, 12 Monate



UniversitätsSpital Zurich 1. Table; Gastroenterology 2000; 119: 15

Serumantikörper bei CED

Antikörper	Bindet	CD	UC
ASCA	Mannose von <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	+ (40-60%)	-
pANCA	Neutrophile	+ (UC-like CD)	+ (40-60%)
PAB	Pankreas	+ (15-30%)	+
Omp (C)	Outer Membrane porin (E. Coli)	+ (20-40%)	+
I2	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	+ (20-40%)	-
cBir1	Flagellin	+ (20-50%)	-
ACCA	Glycan (Chitobioside)	+ (20-40%)	-
ALCA	Glycan (Laminaribioside)	+ (20-40%)	-

UniversitätsSpital
Zürich

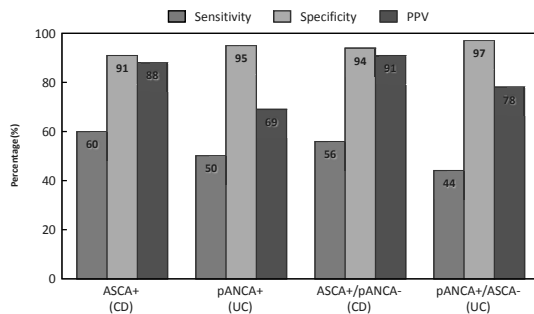
Serumantikörper bei CED

	CD	UC	Healthy
P-ANCA	2-28%	45-82%	1-7%
ASCA	41.7%	5-15%	5%
Anti-OMPC	24-55%	5-11%	5%
Anti-I2	54%	10%	4%
Anti-CBir 1	50%	6%	8%
Antiglycan Ab's	36%	< 10%	0%
PAB (IIF)	27-39%	2-6%	0-2%

UniversitätsSpital
Zürich

1. Papp; World J Gastro 2007 13: 2028

Marker-Differenzierung UC vs CD



UniversitätsSpital
Zürich

Peters; Am J Gastroenterol. 2001;96:730

Lewis; Gastroenterology 2011; 140:1817

Labor bei bekannter UC (Schub)

- Blutbild, CRP, Elektrolyte, Leberwerte
- Calprotectin als Verlaufparameter
- Infektiöse Erreger (C. Diff.) jedes Mal suchen?

diagnostische Ausbeute gering^{1,2}



- nicht bei jedem flare Suche nach Pathogenen notwendig, sicher aber bei jedem refraktären oder schweren Schub, bzw. nach vorangehendem Antibiotikagebrauch
- bei Immunsupprimierten an CMV denken

UniversitätsSpital
Zürich

1: Brown W.J. et al.; Digestion 1992 2: Weber P. et al.; J Clin Gastroenterol 1992

Malabsorption

Maldigestion gestörte Verdauung/Aufspaltung der Nahrungsbestandteile

Malabsorption gestörte Resorption von Nahrungsspaltprodukten

- Unterscheidung klinisch irrelevant, beide Prozesse präsentieren sich ähnlich

UniversitätsSpital
Zürich
WGO Practice Guidelines (www.worldgastroenterology.org)

Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz – Stuhlelastase

Stuhlelastase

>200ug/g normal

< 50ug/g Pankreasinsuffizienz (98-100% Sensitivität für moderat-schwere CP)

falsch tief: Diarrhoe

Wird als einfacher Screeningtest immer noch empfohlen

Kann auch für Verlauf unter Enzymsubstitution verwendet werden

Diabetes mellitus und Elastase

-je länger D.m. und je höher HbA1c, desto tiefer war die fekale Elastase

→Elastase bei Diabetiker „falsch“ negativ

UniversitätsSpital
Zürich


Ewald et al; Eur J Med Res; 2009 Mar 17; 14 (3): 118-122
Dominguez et al, Best Pract Clin Res Gastroenterol 24 (2010): 233-241

Fäkale Fettanalyse

- Visuelle Beurteilung Steatorrhoe : ungenügend
- Stuhlgewicht²: ungenau

Correlation of the Results of Fecal Weight and Fat Estimations in 625 Patients²

Fecal fat	Fecal weight	
	≤200 g/d	>200 g/d
>7 g/d	97 (15.5%)	139 (22.2%)
≤7 g/d	336 (53.8%)	53 (8.5%)

Methode	Vorgehen	Kommentar
Quantitative Fettanalyse (Titration, Gravimetrie, NIRA)	Fettkonsum 70-120g/d (Tagebuch) und 72h-Stuhlkollektion	GOLDSTANDARD für Fettmalabsorption Normale Fettexkretion <7g/d ≤14g/d bei Diarrhoe und Stuhlgewicht >1kg/d (USZ: Behälter im Labor C-West beziehen, Bestimmung durch Labor Rothen, Basel)
Acid steatocrit	Spotstuhl: Verhältnis Fett- zu fester Schicht (normal <31%)	Hohe Sensitivität und Spezifität (kleine Studie), semiquantitativ
Sudan III stain	Spotstuhl: Sudanfärb./ Mikroskopie Fettkügelchen	mässige Sensitivität und Spezifität, qualitativ 

UniversitätsSpital
Landschaftsarchitektur 1009
Landschaft, Int'l Placemaking 1999, 25-71*

α1-Antitrypsin-Clearance

- Zuverlässiger Marker für intestinalen Proteinverlust
 - Synthese in der Leber
 - Nicht aktiv sezerniert/absorbiert
 - Resistent gegenüber enteraler Proteolyse

$$\alpha 1\text{-AT-Clearance (ml/d)} = \frac{\text{Stuhlvolumen (/1d)} \times \text{Stuhl } \alpha 1\text{-AT}}{\text{Serum } \alpha 1\text{-AT}}$$

- **Normal: <24ml/d ohne Diarrhoe (<56ml/d mit Diarrhoe)**
(Bestimmung durch Labor Rothen, Basel)
- PPV 97.7%, NPV 75%

- **nicht** verwertbar bei:
 - Blutung
 - Proteinverlust im Magen (degradiert durch Pepsin), z.B. bei M. Ménétrier

UniversitätsSpital
Congenital α1AT deficiency: a new method for diagnosing protein losing enteropathy. Br Med J 1977;1:428-429
Strigler. Gastroenterology 1990;99:1380; Linar, Am J Gastroenterol 2010; 105:43



Dank für die Aufmerksamkeit