

CED-Therapie mit Biologika

Auf den nächsten Seiten wird deutlich, wie komplex die Diagnostik und Abgrenzung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) sein kann. In der Praxis hat sich unter den zahlreichen Markern vor allem das *Calprotectin* als leicht durchzuführen und stabil etabliert. Es differenziert das klinisch unbedenkliche Reizdarmsyndrom von *Morbus Crohn* und *Colitis ulcerosa* und erlaubt zudem die Therapiesteuerung bei CED.

Zu den wirksamsten Therapieoptionen gehört die Behandlung mit Antikörpern gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF α). Allerdings können diese Biologika an Wirksamkeit verlieren.

2013 stellten Steenholdt et al. in der Fachzeitschrift *Gut* einen Algorithmus* vor, der zwei weitere Labortests beinhaltet. Sie unterstützen Entscheidungen bezüglich Dosisanpassung, Wechsel des Biologikums oder Überdenken der bisherigen Strategie.

		Anti-Drug Antikörper (ADA)	
		nein	ja
Medikamenten-Talspiegel	niedrig	Bioverfügbarkeit, Kinetik? >> Therapie intensivieren	Medikamentenverbrauch? >> Biologikum wechseln
	hoch	Medikament unwirksam? >> Biologikum wechseln	Test oder Diagnose falsch? >> prüfen, evtl. Biol. wechseln

Dieses – hier aus Platzgründen etwas vereinfacht wiedergegebene – Schema dürfte bei der individualisierten Therapie mit potenten, aber auch teuren Biologika künftig eine wichtige Rolle spielen.

* *gutjn1-2013-305279*

Dr. med. Stefanie Howaldt
Hamburgisches Forschungsinstitut für CED
howaldt@hafced.de

Labordiagnostik bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Der chronisch entzündete Darm

Für die Differenzialdiagnostik von Darmerkrankungen stehen zahlreiche Labortests zur Verfügung, die bei intelligenter Kombination endoskopische Eingriffe zu vermeiden helfen.

Wenn Patienten über einen längeren Zeitraum an krampfartigen Bauchschmerzen und persistierenden Durchfällen leiden, steht die schwerwiegende Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) im Raum – schwerwiegend vor allem deshalb, weil sie eine langwierige immunsuppressive Therapie nach sich ziehen und sogar die operative Entfernung großer Darmsegmente erfordern kann. Betroffen sind vor allem junge Menschen, aber grundsätzlich kann jede Altersklasse betroffen sein.

Man unterscheidet zwei Hauptformen: Der *Morbus Crohn* (MC) befällt den gesamten Magen-Darm-Trakt, während sich die *Colitis ulcerosa* (CU) auf den Dickdarm beschränkt. Ursache beider Autoimmunerkrankungen ist eine Überreaktion des Abwehrsystems gegen körpereigenes Gewebe. Ihre familiäre Häufung spricht für eine genetische Prädisposition, und Stress kann die Symptome verschlimmern.

Mit weniger als zehn Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr sind echte CED wesentlich seltener als das klinisch ungefährliche „Reizdarmsyndrom“, das die weitaus meisten Patienten in die gastroenterologische Facharztpraxis führt.

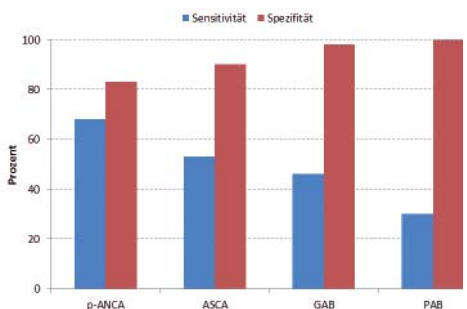
Reiche Auswahl an Biomarkern

Früher beruhte die CED-Diagnostik fast ausschließlich auf der Anamnese und dem klinischen Bild sowie radiologischen, endoskopischen und histopathologischen Befunden. Inzwischen

wächst aber ein Arsenal von Laborverfahren heran, das endoskopische Eingriffe zu vermeiden hilft. So erlauben *Autoantikörperbestimmungen* die Differenzierung zwischen MC und CU, *Entzündungsmarker* objektivieren die Krankheitsaktivität, und viele weitere chemische, immunologische und mikrobiologische Labortests ermöglichen die Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern mit ähnlicher Symptomatik.

Autoantikörper

1959 wurden im Blut von CU-Patienten erstmals Autoantikörper gegen schleimproduzierende Becherzellen des Darms nachgewiesen. Seither hat die Zahl der diagnostisch verwertbaren Autoantikörper ständig zugenommen, wobei unterschiedliche statistische Kenndaten zu beachten sind.



Sensitivität und Spezifität ausgewählter Autoantikörper (AK) bei CED. Dargestellt sind die Mittelwerte aus verschiedenen Studien^[1].

ANCA = antineutrophile zytoplasmatische AK
ASCA = Anti-Saccharomyces Cerevisiae AK
GAB = goblet cell (Becherzell) antibodies
PAB = pancreatic antibodies

Die Sprache der Bilder

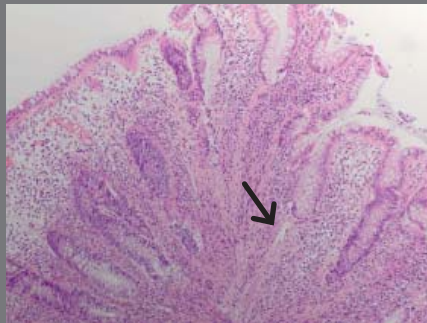
Endoskopie, Histopathologie und Labortests sind komplementäre Verfahren, die gemeinsam eingesetzt werden müssen, um bei Verdacht auf CED eine sichere Diagnose zu stellen.

Trotz der hier vorgestellten Fortschritte in der Labormedizin basiert die Diagnostik und Differenzierung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) weiterhin vor allem auch auf der „Sprache der Bilder“. Neben der Radiologie spielt die Kombination aus Endoskopie und Histopathologie die entscheidende Rolle.

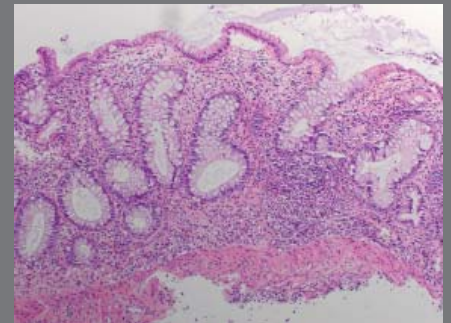
Da eine verbindliche Diagnosestellung im Erstmanifestationsstadium einer CED auch für den geübten Endoskopiker und Pathologen schwierig sein kann, wird zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von ähnlichen Krankheitsbildern – insbesondere von infektiösen Kolitiden – empfohlen, Kontrollbiopsien in Abständen von sechs bis acht Wochen nach der Initialdiagnostik durchzuführen. Der Grund: Eine Infektion ist nach diesem Zeitraum in der Regel abgeklungen; bei einer CED bleibt der histopathologische Befund dagegen über lange Zeiträume nahezu unverändert.

Die differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ist im Regelfall zumindest bei der zweiten bioptischen Kontrolle mit großer Sicherheit möglich (siehe Abbildungen). Neben ausreichenden klinischen Angaben benötigt der Pathologe getrennte Stufenbiopsien aus dem kompletten unteren Intestinaltrakt sowie evtl. zusätzliche Biopsien aus dem Magen und der Speiseröhre.

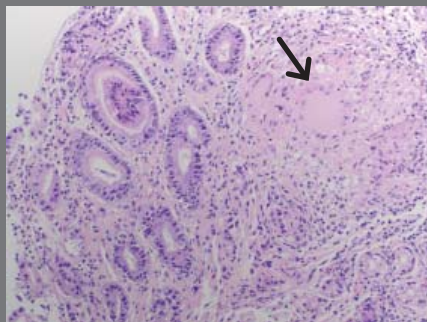
Bedeutsam sind Histopathologie und Molekularpathologie auch bei der Problematik sogenannter „aufgepfropfter Infektionen“, die synchron zu einem entzündlichen Schub einer CED auftreten können.



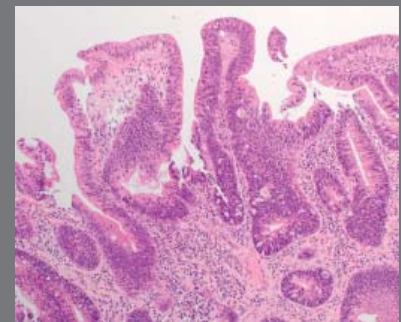
Morbus Crohn (MC), HE x100: Beim Pfeil sieht man ein diskontinuierliches, zur Tiefe akzentuiertes Entzündungsinfiltrat bei parallel angeordneten Krypten.



Colitis ulcerosa (CU), HE x100. Im Gegensatz zum MC dominieren hier ein kontinuierliches Entzündungsinfiltrat der Mucosa und Kryptenarchitekturstörungen.



Granulomatöse Gastritis bei M. Crohn, HE x100. Der Pfeil markiert ein nicht-verkäsendes, riesenzellhaltiges Epitheloidzellgranulom.



DALM (dysplasia associated lesion or mass) mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (HGIEN) bei CU, HE x100.

Insbesondere unter Immunsuppression sollte differenzialdiagnostisch an eine CMV-Colitis gedacht werden, die anhand von Biopsien immunhistochemisch oder (sensitiver) durch molekularpathologische Methoden ausgeschlossen bzw. gesichert werden kann.

Da die chronische Entzündung der Boden für eine maligne Entartung sein kann, ist die Histopathologie schließlich auch der „Goldstandard“ für die Neoplasie-Diagnostik. Dies gilt sowohl für die DALM (dysplasia associated lesion or mass) als auch für das Colitis-Karzinom. In diesen

Kontext gehört auch die Differenzialdiagnose zwischen Colitis-assoziierten Neoplasien und sporadischen Colon-Adenomen bei CU-Patienten. 🌸



Prof. Dr. Christopher Poremba

Dr. Diana Karimi

Pathologie München-Nord

www.pathologie-muenchen.de

Wie bei fast allen anderen Laborverfahren wird eine hohe Spezifität (richtig positiv) in der Regel mit geringerer Sensitivität (richtig negativ) erkaufte. Deshalb empfiehlt sich die Kombination mehrere Autoantikörper, um den Vorhersagewert zu verbessern. So findet sich eine ANCA-Subfraktion (p-ANCA) nur selten bei MC, jedoch häufig bei CU. Genau umgekehrt liegen die Verhältnisse für ASCA. Deshalb spricht die Konstellation ASCA+/p-ANCA- für MC, ASCA-/p-ANCA+ für CU (Spezifität jeweils > 90 Prozent).

Ätiologische Hinweise

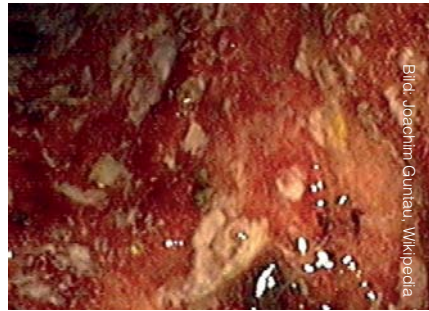
Bei Kindern mit unklarer Zuordnung zu MC oder CU (CI = Colitis inderminata) dominiert ASCA-/p-ANCA+, was den Schluss nahelegt, dass die kindliche CI letztlich eine Variante der CU ist. Da bei erwachsenen CI-Patienten in der Regel keiner der beiden Antikörper nachweisbar ist, vermuten einige Autoren hier das Vorliegen einer noch nicht definierten Unterform der CED.

Die Spezifität lässt sich durch Hinzunahme weiterer Marker steigern. Antikörper gegen exokrines Pankreas (PAB) sprechen beispielsweise für MC und gegen CU. In den letzten Jahren wurden ferner bei Crohn-Patienten Antikörper gegen verschiedenste Bakterienbestandteile gefunden. Dies stützt die Hypothese, dass eine Störung der unspezifischen lokalen Immunabwehr bei MC zum Toleranzverlust gegenüber der natürlichen (kommensalen) Darmflora führt.

Entzündungsaktivität

Autoantikörper erlauben keine Aussagen über die Schwere des Krankheitsverlaufs. Um die Entzündungsaktivität und das Therapieansprechen zu objektivieren, kommen neben der Doppelkontrastuntersuchung nach Sellink sowie der Magnetresonanztomografie und Sonografie zu-

nehmend Labortests zum Einsatz. Das C-reaktive Protein korreliert bei MC-, nicht aber bei CU-Patienten mit der Krankheits-schwere; umgekehrt findet man im akuten CU-Schub ausgeprägte Thrombozytosen über 600.000/ μ L, die bei MC fehlen.



Der endoskopische Befund einer akuten linksseitigen CU ist durch entzündliche Herde (dunkelrot) und Geschwüre (hell) gekennzeichnet.

Die Entwicklung sensitiver Immunoassays für Leukozytenproteine im Stuhl führte auf diesem Feld der Labordiagnostik zu einem regelrechten Boom. Der hohe Stellenwert vor allem von Calprotectin und Lactoferrin für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der CED ist seit den bahnbrechenden Arbeiten von Tibble et al. aus den Jahren 2000/2001 unbestritten. Vor allem die guten negativen Vorhersagewerte dieser Marker tragen zur Abgrenzung der CED von einem Reizdarmsyndrom bei. Darüber hinaus differenziert die Höhe der Calprotectinwerte gut zwischen moderater und hochaktiver Entzündung. Das Akut-Phase-Protein α 1-Antitrypsin schließlich dient der Erkennung eines enteralen Eiweißverlustes. Alle genannten Marker können allerdings auch bei anderen infektiösen und nicht-infektiösen Darmentzündungen erhöhte Werte aufweisen.

Infektiöse Kolitiden

Infektiöse Kolitiden haben die größte differenzialdiagnostische Bedeutung, denn sie können sowohl primäre Ursache von Diarrhöen sein, als auch einen CED-

Schub auslösen. Klinik und Endoskopie helfen hier nicht weiter, weil Ödeme und Ulcera in beiden Fällen vorkommen und einige Infektionen ähnlich protrahiert wie CED verlaufen (*Entamoeba*, *Yersinien*). Entscheidend ist vielmehr der Nachweis von Parasiten, Bakterien oder Viren im Stuhl mittels Kultur, Mikroskopie, PCR oder ELISA. Gelegentlich muss nach Toxinen und Wurmeiern gefahndet werden, und in besonderen Fällen kommen Biopsien aus dem Dickdarm (*Zytomegalie*), Dünndarm (*Mikrosporidien*) oder den Gallengängen (*Kryptosporidien*) als Untersuchungsmaterialien infrage.

Allergien

Auch beim Ausschluss von differenzialdiagnostisch bedeutsamen Nahrungsmittelallergien gibt das Labor zusätzlich zu Anamnese und Hauttests wertvolle Hinweise. Allergenspezifische IgE-Bestimmungen werden im Serum oder besser in endoskopisch gewonnener Lavageflüssigkeit durchgeführt. Sind diese nicht ergiebig, so können Komplementverbrauch, Immunkomplexe und erhöhte Zytokine auf eine nicht IgE-vermittelte Allergie hinweisen. Für die Diagnose einer glutensensitiven Enteropathie (Zöliakie) ist das Auftreten von IgA-AK gegen Gewebetransglutaminase (TG2) und von IgG-AK gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP) wegweisend. 🌸

[1] Stein J. Falk Gastro-Kolleg Darm 2012
www.falkfoundation.de



Prof. Dr. Jürgen Stein
Crohn Colitis Centrum Rhein-Main
J.Stein@em.uni-frankfurt.de



Xpert® *C. difficile* und Xpert® Noro: Darminfektionen schnell und sicher erkennen



Bei der Differenzialdiagnostik entzündlicher Darmerkrankungen kommt den infektiösen Kolitiden größte Bedeutung zu. Die Xpert® Testsysteme von Cepheid erlauben die Keimidentifizierung mittels Realtime-PCR auch ohne spezialisiertes Laborpersonal – z. B. in der Notaufnahme, auf der Intensivstation oder in der Facharztpraxis.

Xpert PCR Tests weisen sowohl Bakterien als auch Viren nach:

- Xpert® *C. difficile* erkennt den Hauptverursacher von im Krankenhaus akquirierten Durchfallerkrankungen.
- Xpert® Noro erfasst und differenziert Genotypen I und II des wichtigsten Erregers epidemieartiger Gastroenteritiden.

Ein umfassendes Gastro-Panel für Xpert® Systeme ist derzeit in Entwicklung.

Kontaktinformation

Cepheid GmbH • Tel. 069/710 480-0
info-de@cepheideurope.com • www.cepheidinternational.com

r-biopharm



RIDASCREEN® Calprotectin: Darmentzündung oder Reizdarm?

Calprotectin ermöglicht die sichere Differenzierung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Reizdarmsyndrom, die frühzeitige Erkennung von Entzündungsschüben bei CED-Patienten sowie eine objektive Dokumentation der Therapiekontrolle.

RIDASCREEN® Calprotectin, ein ELISA-Test der R-Biopharm AG, erlaubt die quantitative Analyse von Calprotectin aus Stuhl. Der nicht-invasive Test kann manuell abgearbeitet werden und ist ebenfalls für Automaten validiert.

Die Auswertung ist mittels Standardkurve oder kosteneffizient über 1-Punkt-Kalibrierung durchführbar. Optional sind mit Extraktionspuffer befüllte

**RIDASCREEN® Stuhl-
röhrchen** erhältlich, die eine besonders schnelle, saubere und präzise Aufarbeitung der Proben ermöglichen.



Kontaktinformation

R-Biopharm AG • Dr. Andrea Lennerz • Tel. 06151/8102-632
a.lennerz@r-biopharm.de • www.r-biopharm.com

PhiCal® Calprotectin und TNF α -Blocker-Monitoring

Immundiagnostik bietet ein umfassendes Portfolio bewährter und innovativer Parameter zur Differenzialdiagnostik und Therapiesteuerung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.



Die Ergebnisse des **PhiCal® Calprotectin** ELISAs korrelieren hervorragend mit histologischen und endoskopischen Befunden. Die gleichzeitige Bestimmung

der Spiegel von TNF α -Blockern und Anti-Drug-Antibodies (ADAs) ermöglicht eine effektive Therapiekontrolle und -steuerung.

Tests für Routine und Forschung

Die Immundiagnostik AG fokussiert sich auf die Entwicklung und Produktion innovativer Tests (ELISA, EIA, HPLC, LC-MS/MS, PCR) für die medizinische Diagnostik. Schwerpunkte sind Gastroenterologie, Herz-Kreislauf und Knochenstoffwechsel. Das Produktportfolio wird durch eine breite Palette von Antigenen und Antikörpern für Forschungszwecke ergänzt.

PhiCal® Calprotectin

- Der nicht-invasive Goldstandard für CED-Diagnostik und Monitoring
 - Hervorragende Linearität in breitem dynamischem Messbereich
- #### TNF α -Blocker-Spiegel und ADAs

- TNF α -Blocker-Monitoring
Wirkstoffkonzentration von Infliximab / Adalimumab
- TNF α -Blocker-ADA
Bestimmung freier Antikörper gegen Infliximab / Adalimumab / Etanercept
- **Neu:** TNF α -Blocker-ADA
Gesamt-Antikörper gegen Infliximab (frei und Infliximab-gebunden)

Weitere gastroenterologische Parameter

- α 1-Antitrypsin
- Diaminoxidase (DAO)
- Eosinophil-derived Neurotoxin (EDN)
- Hb und Hb-Hp Komplex
- Helicobacter pylori
- Laktoferrin
- Pankreatische Elastase
- Zonulin

Stuhlprobenröhrchen

Für alle Tests bieten wir Röhrchen plus Extraktionspuffer zur Bestimmung mehrerer Parameter aus einer Stuhlprobe an.



Kontaktinformation

Immundiagnostik AG • Stubenwald-Allee 8a • 64625 Bensheim • Tel. 06251/701900 • info@immundiagnostik.com • www.immundiagnostik.com