

Calprotectinetest kan inflammatoire darmziekte veilig uitsluiten

Gea Holtman

Voor de huisarts is het niet altijd eenvoudig om onderscheid te maken tussen functionele of organische buikpijn. Wij onderzochten of het bepalen van de hoeveelheid calprotectine in de ontlasting voor de huisarts diagnostische meerwaarde heeft wanneer een kind zich meldt met chronische buikpijn of diarree. Met de fecaal-calprotectinetest blijken huisartsen een inflammatoire darmziekte (IBD) veilig te kunnen uitsluiten bij kinderen die alarmsymptomen hebben. Met deze test zijn we zelfs beter in staat te bepalen of er al dan niet een IBD aanwezig is dan met bloedonderzoek. In theorie kan de calprotectinetest onnodige verwijzingen naar het ziekenhuis voorkomen.

Een huisarts ziet ieder jaar gemiddeld ongeveer tien kinderen met chronische buikpijn of diarree.^{1,2} Soms is de oorzaak coeliakie of een inflammatoire darmziekte (IBD) zoals de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Als de huisarts vermoedt dat er een dergelijke organische oorzaak in het spel is, moet het kind verwezen worden naar de kinderarts voor nader onderzoek. Maar er is niet altijd een organische oorzaak. Men spreekt dan van functionele buikklachten en het kind kan goed door de huisarts behandeld worden.³ Toch worden ook kinderen met functionele buikklachten nog vaak ten onrechte doorverwezen naar de kinderarts. De NHG-Standaard Kinderen met buikpijn adviseert bloedonderzoek aan te vragen bij een vermoeden van coeliakie en de bloedbezinking, de leukocyten en het hemoglobine te laten bepalen bij een vermoeden van IBD.⁴ Calprotectine is een ontstekingsmarker waarvan de concentratie in de ontlasting gemeten kan worden met een enzymimmunoassay (ELISA) of (binnen vijftien minuten) met een sneltest.⁵ Kinderartsen bepalen de hoeveelheid calprotectine in de ontlasting om IBD uit te sluiten en onnodige endoscopieën te voorkomen.⁶ In de huisartsenpraktijk is de diagnostische waarde van deze fecaal-calprotectinetest nog niet onderzocht. Omdat bovendien niet vaststaat of bloed- en fecesonderzoek wel toegevoegde waarden hebben als er al alarmsymptomen zijn, wordt de calprotectinetest niet aanbevolen voor de huisartsenpraktijk. Bij kinderen in het ziekenhuis is de test zeer



De calprotectinetest is alleen zinvol bij kinderen met alarmsymptomen.

Foto: iStock

sensitief voor IBD: 92 tot 99%.⁷⁻⁹ De diagnostische waarde is in de huisartsenpraktijk echter niet zonder meer hetzelfde als in het ziekenhuis, want de patiëntenpopulaties verschillen en ook de ernst van de ziekte bij presentatie is anders.

PROSPECTIEF COHORTONDERZOEK

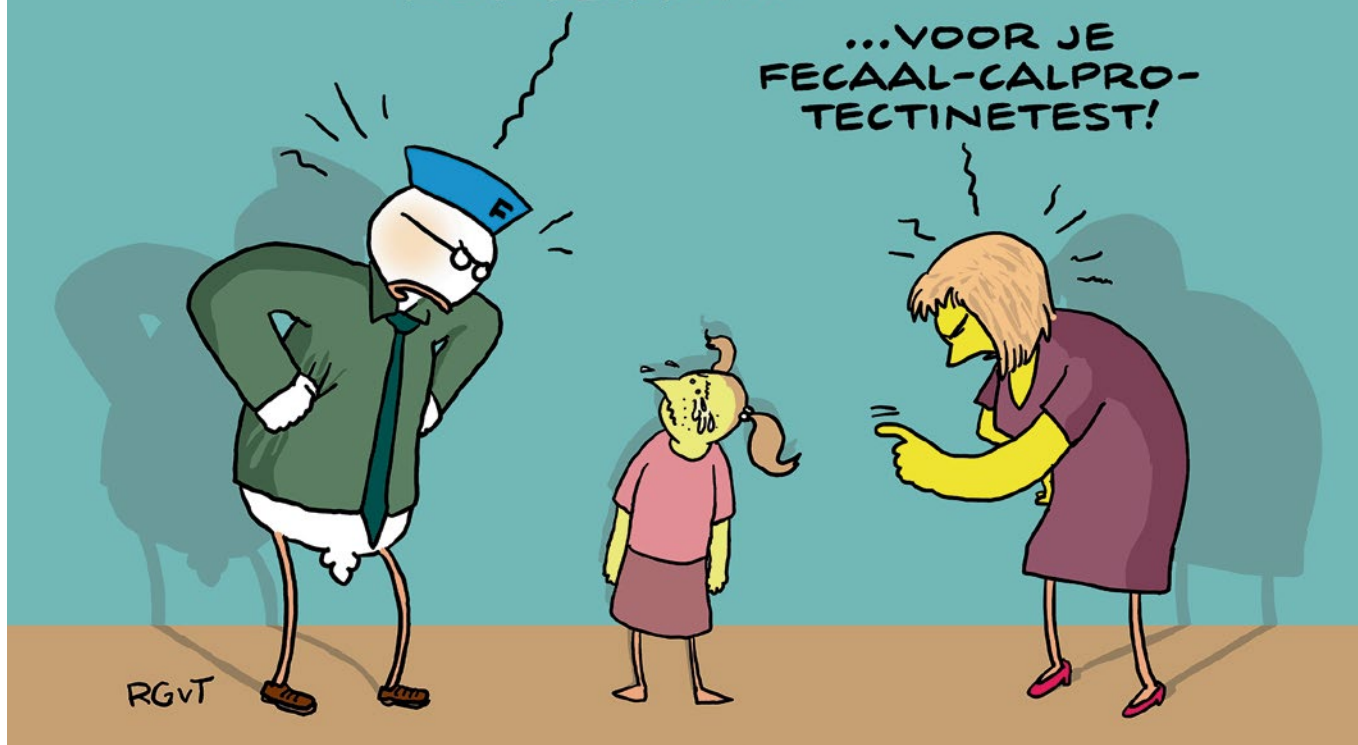
In het onderzoeksproject Darmonderzoek bij Kinderen (DOK) onderzochten we de diagnostische waarde van de fecaal-calprotectinetest voor IBD bij kinderen die zich bij de huisarts meldden met chronische buikpijn of diarree. We voerden dit prospectieve onderzoek uit in twee cohorten, waarvan het ene bestond uit 114 kinderen van 4 tot 18 jaar met chronische diarree of buikklachten die geïncludeerd waren door 64 huisartsen, en het andere uit 90 kinderen met gelijksoortige klachten die door de huisarts of kinderarts verwezen waren naar de MDL-kinderarts.¹⁰ Bij aanvang van het onderzoek namen we bij alle kinderen een monster van de ontlasting en bewaarden dat ingevroren op het lab. Aan het eind van de onderzoeksperiode bepaalden we in alle monsters de hoeveelheid calprotectine. Bij een calprotectinewaarde van meer dan 50 microg/g beschouwden we de testuitslag als positief. Alle artsen, kinderen, ouders en onderzoekers waren geblindeerd voor deze uitslagen.

Tijdens de onderzoeksperiode volgden alle deelnemers een standaard diagnostisch traject om IBD aan te tonen of uit te sluiten. Daarin keken we naar zes anamnestiche alarmsymptomen: gewichtsverlies, groeivertraging, rectaal bloedverlies, positieve familieanamnese, extra-intestinale symptomen en perianale laesies. Verder bepaalden we in het bloed de concentratie C-reactief proteïne (CRP), de bezinking (BSE), het trombocytengetal en het hemoglobine (Hb), en voerden we coeliakieserologie uit. Bij kinderen met ten minste één alarmsymptoom voor IBD of een positieve bloedtest beoordeelde de MDL-kinderarts of een endoscopie nodig was. De diagnose 'IBD' werd gesteld op basis van de endoscopie en een biopsie. We volgden alle kinderen twaalf maanden lang; had een kind

FOKKE & SUKKE SNAPPEN NIET WAAR DIE BUIKKLACHTEN VANDAAN KOMEN

EN NU BEN JE OÓK
NOG GEZAKT...

...VOOR JE
FECAAL-CALPRO-
TECTINETEST!



in die twaalf maanden geen indicatie gekregen voor endoscopie, dan namen we aan dat het geen IBD had.

Van de 114 kinderen in het huisartsencohort had 25% ten minste één alarmsymptoom of een positieve bloedtest (CRP, BSE, Hb, trombocyten). Twee kinderen ondergingen een endoscopie, maar uiteindelijk werd bij geen enkel kind uit dit cohort IBD vastgesteld. De calprotectinetest gaf een foutpositieve uitslag bij 15 kinderen, waarmee de specificiteit in het

BI 81 tot 100%) en een negatief voorspellende waarde van 100% (95%-BI 94 tot 100%), bij een specificiteit van 84% (95%-BI 74 tot 91%) en een positief voorspellende waarde van 60% (95%-BI 42 tot 76%). Bij een afkapwaarde van 250 microg/g was de positief voorspellende waarde 92% (95%-BI 69 tot 98%).

Calprotectine is een ontstekingsmarker waarvan de concentratie in de ontlasting gemeten kan worden

huisartsencohort uitkwam op 87% (95%-BI 80 tot 92%).¹¹

Van de 90 kinderen in het verwezen cohort had 76% ten minste één alarmsymptoom of een positieve bloedtest en ondergingen 29 kinderen een endoscopie. Uiteindelijk kregen 17 kinderen (19%) de diagnose 'IBD'; de andere organische diagnoses waren coeliakie (1), refluxoesofagitis (1), solitaire rectale ulcer (1) en gastro-enteritis (3). De calprotectinetest had in het verwezen cohort een sensitiviteit van 99% (95%-

CALPROTECTINETEST ZINVOL BIJ VERMOEDEN VAN IBD

De resultaten van ons onderzoek suggereren dat het niet zinvol is de fecaal-calprotectinetest uit te voeren bij alle kinderen met chronische buikklachten, maar alleen wanneer de huisarts het vermoeden heeft dat een kind IBD kan hebben. De sensitiviteit en specificiteit van de snelst op fecaal calprotectine zijn vergelijkbaar in de huisartsenpraktijk en bij de MDL-kinderarts.¹² Als de huisarts overweegt een kind te verwijzen voor nadere IBD-diagnostiek, bijvoorbeeld omdat het alarmsymptomen heeft, heeft de calprotectinetest toegevoegde waarde bovenop de alarmsymptomen.¹³ De test is goed in het veilig uitsluiten van IBD en zelfs beter dan bloedonderzoek in staat te bepalen of er al dan niet een IBD aanwezig is: hij had in theorie 68% van de verwijzingen kunnen voorkomen zonder één diagnose 'IBD' te missen.

Als pragmatische oplossing zou men in de de huisartsenpraktijk twee afkappunten kunnen gebruiken voor de fecaal-cal-

DE KERN

- Kinderen met functionele buikklachten worden nog vaak ten onrechte doorverwezen naar de kinderarts voor verder diagnostisch onderzoek.
- De NHG-Standaard Kinderen met buikpijn adviseert bloedonderzoek bij een vermoeden van een inflammatoire darmziekte [IBD].
- De calprotectinetest is beter in staat dan bloedonderzoek om een IBD veilig uit te sluiten en onnodige verwijzingen te voorkomen.
- De calprotectinetest heeft alleen zin in de aanwezigheid van alarmsymptomen van een IBD.

protectinetest. Bij een waarde < 50 microg/g is verwijzing naar de kinderarts niet nodig, bij een waarde tussen de 50 en 250 microg/g kan men het kind actief volgen en bij een waarde ≥ 250 microg/g moet het kind naar de kinderarts worden verwezen voor verder diagnostisch onderzoek.

Diagnostisch onderzoek in een setting met lage prevalentie is een methodologische uitdaging. Omdat de prevalentie van IBD bij kinderen met chronische buikklachten in de eerste lijn erg laag is, zou een groot prospectief cohortonderzoek nodig zijn met ongeveer 7000 kinderen, die allemaal een endoscopie ondergingen. Dat stuit op hoge kosten en grote ethische bezwaren. We hebben daarom ook een groep kinderen geïnccludeerd die al naar het ziekenhuis waren verwezen, want bij hen is de voorafkans hoger. In ons verwezen cohort bleken de kinderen die verwezen waren door de kinderarts zeker dan degenen die verwezen waren door de huisarts. Dat kan hebben geleid tot *spectrum bias*, maar onze resultaten laten zien dat die bias wel de specificiteit beïnvloedde, maar de sensitiviteit nauwelijks. Daarom zal de calprotectinetest naar verwachting ook in de huisartsenpraktijk sensitief zijn voor IBD en kan de test IBD veilig uitsluiten bij kinderen die de huisarts zou willen verwijzen voor verder diagnostisch onderzoek. In ons huisartsencohort is de diagnose 'IBD' bij geen enkel kind gesteld, terwijl we de kinderen een jaar lang volgden. Er is weliswaar een kans dat we de diagnose bij enkele kinderen gemist hebben, maar het is zeer onwaarschijnlijk dat een kind langer dan een jaar rondloopt met IBD zonder dat de aandoening herkend wordt.

CALPROTECTINETEST SENSITIEVER DAN BLOEDONDERZOEK

De NHG-Standaard Kinderen met buikpijn adviseert bloedonderzoek wanneer men vermoedt dat een kind met chronische buikpijn of diarree IBD zou kunnen hebben. De feacaal-calprotectinetest maakt echter een beter onderscheid tussen het wel of niet hebben van IBD dan bloedonderzoek. De test kan IBD veilig uitsluiten en voorkomt onterechte verwijzingen: het risico dat men een diagnose mist, is niet groot. Het zou daarom wenselijk zijn de NHG-Standaard aan te passen. Een mogelijke valkuil is dat huisartsen de simpele test te laagdrempelig gaan inzetten, zonder eerst de alarmsymptomen te

evalueren. In een populatie met een laag risico op IBD leidt dat tot meer foutpositieve resultaten en een toename van het aantal onterechte verwijzingen. Bovendien zijn er bij kinderen met chronische buikklachten naast IBD ook andere indicaties voor een verwijzing, bijvoorbeeld coeliakie. Om zeker te weten of de calprotectinetest in de huisartsenpraktijk daadwerkelijk het aantal verwijzingen vermindert, zal een pragmatisch impactonderzoek nodig zijn. ■

LITERATUUR

1. Gieteling MJ, Lisman-Van Leeuwen Y, Van der Wouden JC, Schellevis FG, Berger MY. Childhood nonspecific abdominal pain in family practice: Incidence, associated factors, and management. *Ann Fam Med* 2011;9:337-43.
2. Spee LA, Van den Hurk AP, Van Leeuwen Y, Benninga MA, Bierma-Zeinstra SM, Passchier J, et al. Childhood abdominal pain in primary care: Design and patient selection of the HONEUR abdominal pain cohort. *BMC Fam Pract* 2010;11:27.
3. Berger MY, Gieteling MJ, Benninga MA. Chronic abdominal pain in children. *BMJ* 2007;334:997-1002.
4. Gieteling MJ, Van Dijk PA, de Jonge AH, Albeda FW, Berger MY, Burgers JS, et al. NHG-Standaard Buikpijn bij kinderen. *Huisarts Wet* 2012;55:404-9.
5. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-8.
6. De Ridder L, Rings EH, Escher JC. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekte bij kinderen'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1898.
7. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
8. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:637-45.
9. Holtman GA, Lisman-Van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive tests for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137(1).
10. Holtman GA, Lisman-Van Leeuwen Y, Kollen BJ, Escher JC, Kindermann A, Rheenen PF, et al. Challenges in diagnostic accuracy studies in primary care: The fecal calprotectin example. *BMC Fam Pract* 2013;14:179.
11. Holtman GA, Lisman-Van Leeuwen Y, Kollen BJ, Norbruis OF, Escher JC, Kindermann A, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for pediatric inflammatory bowel disease in primary care: A prospective cohort study. *Ann Fam Med* 2016;14:437-45.
12. Holtman GA, Lisman-Van Leeuwen Y, van Rheenen PF, Kollen BJ, Escher JC, Kindermann A, et al. Evaluation of point-of-care test calprotectin and lactoferrin for inflammatory bowel disease among children with chronic gastrointestinal symptoms. *Fam Pract* 2017;34:400-6.
13. Holtman GA, Lisman-Van Leeuwen Y, Kollen BJ, Norbruis OF, Escher JC, Walhout LC, et al. Diagnostic test strategies in children at increased risk of inflammatory bowel disease in primary care. *PLoS One* 2017;12:e0189111.

Holtman GA. Calprotectinetest kan inflammatoire darmziekte veilig uitsluiten. *Huisarts Wet* 2018;61(4);DOI: 10.1007/s12445-018-0083-6. UMCG, afdeling Huisartsgeneeskunde, Groningen: dr. G.A. Holtman, klinisch epidemioloog, g.a.holtman@umcg.nl. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.