

Kinderen met chronische gastro-intestinale klachten

Huisartsen zien regelmatig kinderen met chronische buikklachten. Ze komen op het spreekuur met klachten over buikpijn en/of diarree. De differentiaaldiagnose is breed. Toch wordt bij meer dan tweederde van deze kinderen geen onderliggende oorzaak gevonden. We spreken dan van een functionele gastro-intestinale aandoening. De incidentie van aan functionele buikpijn gerelateerde klachten bij de huisarts is 25 per 1000 kinderen per jaar.¹ De huisarts lijkt goed in staat om de diagnose functionele buikpijn te stellen. Uit eigen onderzoek blijkt dat hij daarvoor bij drie van de vier kinderen aanvullend onderzoek doet, variërend van bloedonderzoek tot buikoverzichtfoto's en echografie. Tien procent van de kinderen wordt verwezen naar de kinderarts.² Het is de vraag of deze aanpak altijd het best is.

FECAAL CALPROTECTINE

De impact van de buikklachten is groot; de kinderen verzuimen school en stoppen met dagelijkse activiteiten. Hun ouders maken zich meestal grote zorgen. De huisarts weet dat de oorzaken van chronische buikpijn meestal niet-organisch van aard zijn, maar het missen van een organische aandoening zoals chronische inflammatoire darmziektes (Inflammatory Bowel Disease: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) of coeliakie kan een negatief effect hebben op het welbevinden van het kind en de prognose van de aandoening. Het is de uitdaging voor de huisarts om deze aandoeningen uit te sluiten met de middelen die hem ter beschikking staan en daarmee ouders en kind gerust te stellen. Een grote valkuil is het laten verrichten van aanvullend onderzoek waarmee nauwelijks een onderscheid kan worden gemaakt tussen functionele en organische buikklachten, bijvoorbeeld een buikoverzichtfoto of onderzoek naar *Helicobacter pylori*. Dit leidt vaak tot een chronisch beloop van de buikklachten zonder dat het ouders en kind geruststelt.³

Recent is het voor de huisarts mogelijk geworden om bij een aantal huisartsenlaboratoria de concentratie fecaal calprotectine te laten bepalen voor diagnostiek naar IBD. Huisartsen worden aangemoedigd om fecaal calprotectine aan te vragen, omdat het een veelbelovende test is in de tweede en derde lijn. Calprotectine is een eiwit dat een rol heeft in de niet-specifieke afweer en kan worden gebruikt als marker voor inflammatie in de darm.

De kinderarts maakt al gebruik van fecaal calprotectine bij de diagnostiek naar IBD, om te bepalen of een kind in aanmer-

king komt voor endoscopisch onderzoek. In dit commentaar presenteren wij de evidence voor het gebruik van deze test bij kinderen met langdurige buikklachten in de eerste lijn.

EVIDENCE VOOR FECAAL CALPROTECTINE

We hebben in PubMed gezocht naar 'fecal calprotectin' (1966 tot april 2012) en dit leverde 389 resultaten op. Diagnostische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen in de eerste lijn zijn er niet. We bespreken hier het recentste systematische literatuuronderzoek. Na het verschijnen van de review hebben we één onderzoek gevonden dat is uitgevoerd bij volwassenen in de eerste lijn.

Een meta-analyse uit 2010 van Van Rheenen et al. evalueerde de diagnostische waarde van fecaal calprotectine als screeningstest voor de diagnose IBD.⁴ In deze meta-analyse zijn 13 onderzoeken geïncludeerd die de diagnostische accuraatheid evalueerden bij patiënten met klachten suggestief voor IBD, waarvan er 7 bij kinderen waren uitgevoerd. De kinderonderzoeken waren allemaal uitgevoerd in de tweede of derde lijn, wat ook blijkt uit de hoge voorafkans op IBD van 61%. De auteurs vonden een gepoolde sensitiviteit van 92% (95%-BI 84-96) en een gepoolde specificiteit van 76% (95%-BI 62-86). De auteurs berekenden dat bij gebruik van fecaal calprotectine 65 in plaats van 100 kinderen een endoscopie zouden moeten ondergaan. Hierbij zouden slechts 9 kinderen een endoscopie krijgen terwijl zij geen IBD hebben.

In maart 2012 verscheen er een artikel over de diagnostische waarde van fecaal calprotectine voor de diagnose van IBD of colorectaal kanker bij volwassen patiënten met langdurige buikklachten en alarmsymptomen in de eerste lijn.⁵ De diagnostische waarde van fecaal calprotectine bleek in dit Nederlandse onderzoek (CEDAR) minder goed te zijn dan in onderzoeken in de tweede lijn. De sensitiviteit van fecaal calprotectine was 84%, terwijl in de bovengenoemde meta-analyse een gepoolde sensitiviteit van 93% werd gevonden. De specificiteit was ook lager in het eerstelijns onderzoek. De auteurs van dit artikel verklaren de lagere diagnostische waarde van fecaal calprotectine door een lagere voorafkans of prevalentie van IBD in de eerstelijns populatie.

KINDEREN IN DE EERSTE LIJN

Uit de meta-analyse blijkt dat fecaal calprotectine een betrouwbare screeningstest is in de tweede en derde lijn om kinderen te identificeren met een sterk verhoogde kans op IBD. Geen van deze onderzoeken is uitgevoerd bij kinderen in de eerste lijn. Resultaten uit onderzoeken met kinderen uit de tweede lijn kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar de eerstelijns populatie, door een verschil in ernst van aandoening en verschil in case-mix van aandoeningen. Kinderen met IBD in de eerste lijn zijn waarschijnlijk minder ziek, waardoor de test mogelijk slechter discrimineert tussen kinderen met een

UMCG, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 196, 9700 AD Groningen: G.A. Holtman, MSc; Y. Lisman-van Leeuwen, klinisch epidemioloog; prof.dr. M.Y. Berger, hoogleraar Huisartsgeneeskunde. UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis-kindergastro-enterologie, Groningen: P.F. van Rheenen, kinderarts-MDL • Correspondentie: G.A.Holtman@umcg.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.



Foto: Sabine Joosten/Hollandse Hoogte

functionele en een organische aandoening. Dit is ook terug te zien in het Nederlandse CEDAR-onderzoek, dat de diagnostische waarde van fecaal calprotectine bij volwassenen onderzocht. Het aantal foutnegatieve uitslagen was hoger dan in de tweedelijnonderzoeken. Dat betekent dat er meer mensen onterecht gerustgesteld zouden worden. Vanwege het bredere spectrum aan aandoeningen in de eerste lijn zou een hogere afkapwaarde gehanteerd moeten worden om de hoge negatieve voorspellende waarde te waarborgen. Op dit moment is het nog onduidelijk hoe de huisarts de uitslag van de test moet interpreteren.

IBD is een zeldzame aandoening bij kinderen in de huisartsenpraktijk. Jaarlijks worden in Nederland 250 nieuwe kinderen met IBD gediagnosticeerd. Bij zo'n lage prevalentie zal het aantal foutnegatieve uitslagen klein zijn. Het aantal foutpositieve uitslagen kan echter zeer groot zijn. Foutpositieve testuitslagen kunnen leiden tot onnodige verwijzing en verdere (vaak invasieve) diagnostiek en onrust bij patiënt en ouders. Op dit moment is onbekend hoe groot de kans op een foutpositieve test is bij kinderen met chronische buikklachten in de huisartsenpraktijk.

Voordat de test wordt geïntroduceerd in de eerste lijn moet er onderzoek worden gedaan naar de waarde en plaatsbepaling van fecaal calprotectine. Een voorbeeld hiervan is het CEDAR-onderzoek bij volwassenen. Daarnaast is in 2011 het DOK-onderzoek (DOK: Darm Onderzoek bij Kinderen) gestart. Dit prospectieve cohortonderzoek gaat de diagnostische waarde na van fecaal calprotectine bij kinderen van 4-18 jaar die zich in de huisartsenpraktijk presenteren met chronische buikpijn en/of diarree. Het onderzoek zal een antwoord geven op de vragen 'Hoe groot is de kans op een foutpositieve testuitslag bij kinderen met chronische buikklachten in de

huisartsenpraktijk' en 'Hoe groot is de kans op een foutnegatieve uitslag bij kinderen met chronische buikklachten én alarmsymptomen?'. Het doel is om te onderzoeken of fecaal calprotectine de verwijzing naar de specialist kan optimaliseren en bij welke kinderen de test tot doelmatiger zorg leidt.

CONCLUSIE

Er is op dit moment onvoldoende bewijs dat het bepalen van de concentratie fecaal calprotectine waardevol is voor diagnostiek van IBD bij kinderen met langdurige gastro-intestinale klachten in de huisartsenpraktijk. Er is goed opgezet onderzoek in de eerste lijn nodig om te bepalen bij welke patiëntengroep de test eventueel aangevraagd zou kunnen worden en hoe de huisarts de test moet interpreteren. Tot die tijd is ons advies aan de huisarts de test niet te gebruiken bij kinderen die zich presenteren met chronische gastro-intestinale klachten. ■

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 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.
- 5 Kok L, Elias SG, Witteman BJ, Goedhard JG, Muris JW, Moons KG, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the cost-effectiveness of a decision rule for abdominal complaints in primary care (CEDAR) Study. *Clin Chem* 2012;58:989-98.