

# Värdet av fekalt calprotectin vid inflammatorisk tarmsjukdom

Hans Strid

Docent, överläkare

Medicinkliniken

Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

# Disposition

Introduktion – Biomarkörer

Fekalt calprotectin

Provtagningsrutiner

Användningsområden

Diagnos

Prognos

Behandlingssvar

SWIBREG – fekalt calprotectin

## **”Biomarkör”**

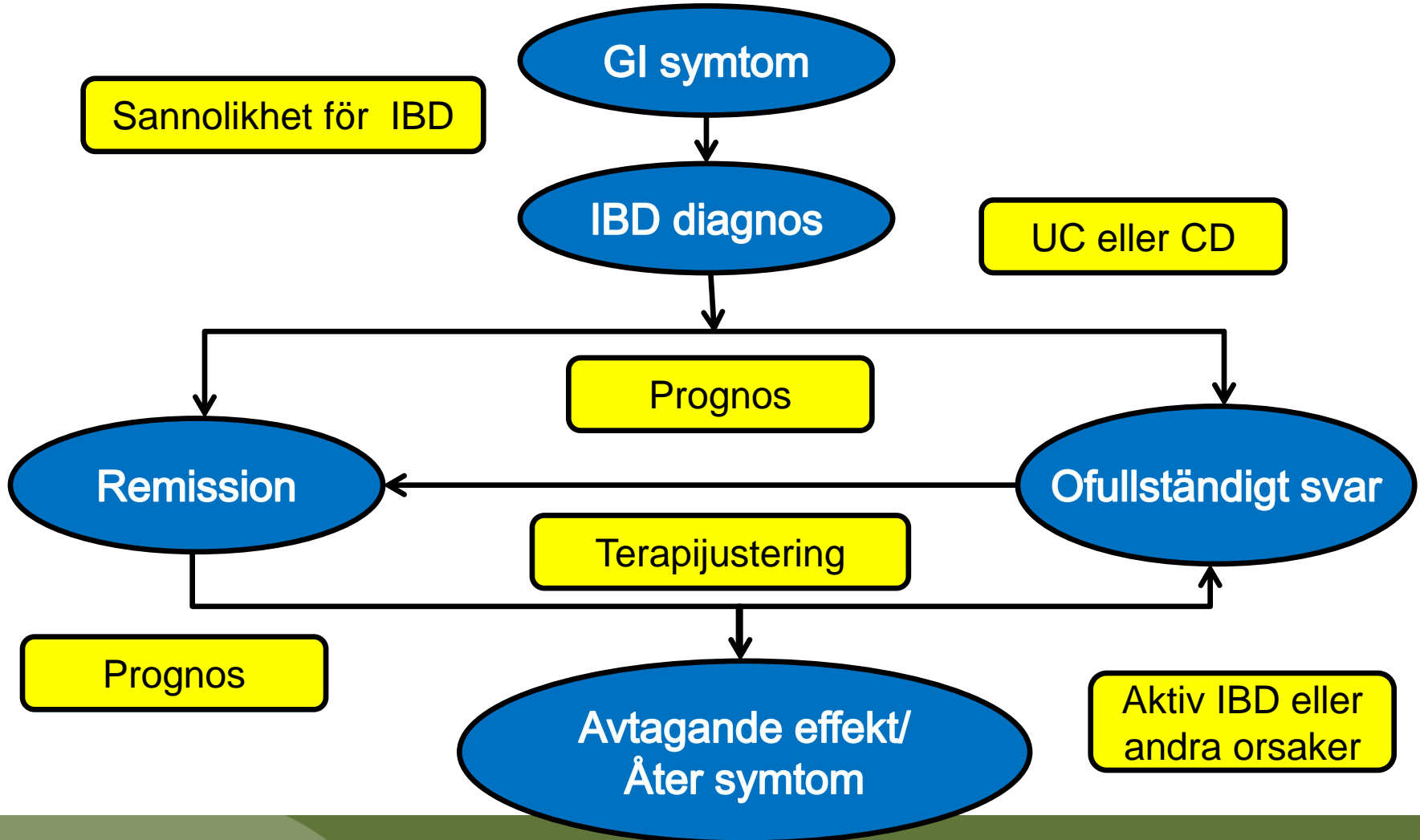
***Ett kännetecken som objektivt mäts och bedöms som en indikator för en normal biologisk process, en patologisk process, eller ett farmakologiskt svar på en terapeutisk intervention***

# Biomarkörer vid IBD

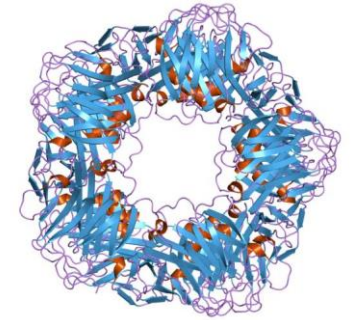
## Mäter inflammation

- CRP – **systemisk** inflammation
- Fekalt calprotectin – **lokal** inflammation i tarmen

# Biomarkörer vid IBD



# CRP – C-reaktivt protein



- Blodprov
- Bildas i levern
- Akutfasprotein
- Crohns sjukdom >> Ulcerös kolit

# Fekalt calprotectin



- Norsk upptäckt – Fagerhol 1980
- Avföringsprov
- Protein
- Kalciumbindande
- Neutrofila granulocyter (vit blodkroppar)

# Fekalt calprotectin



- Försvar mot mikroorganismer
- Ospecifikt – Tarminfektioner, tumörer, NSAID
- Vid IBD
  - Diagnostik – IBD eller IBS?
  - Följa sjukdomsaktivitet eller svar på behandling
  - Förutsäga sjukdomsförlopp

# Cut-off värden

- Olika aktivitetsgrad
- Olika ELISA
- Provtagningsaspekter
- Vad är MH, ej definierat av ECCO
- Endoskopisk remission  $\neq$  Histologisk remission

# Cut-off värden för endoskopisk remission

Author	No. of endoscopies	Endoscopic Activity Index	Correlation with fecal calprotectin	Calprotectin cut-off in inactive CD (µg/g)
Sipponen	106	CDEIS	0.73	200
Jones	164	SES-CD	0.45	--
Sipponen	87	SES-CD	0.64	166
Schoepfer	140	SES-CD	0.75	70
D'Haens	87	CDEIS	0.42	250
af Björkesten	210	SES-CD	0.56	94
Lobatón	115	CDEIS	0.72	274

Author	No. of endoscopies	Endoscopic Activity Index	Correlation with fecal calprotectin	Calprotectin cut-off in inactive UC(µg/g)
Røseth	64	Mayo score	0.57	--
D'Inca	46	Mayo score	0.51	80
Langhorst	42	Rachmilewitz	0.49	134
Xiang	66	Sutherland	0.87	50
Schoepfer	134	Rachmilewitz	0.75	141
D'Haens	39	Mayo score	0.75	250
Schoepfer	228	Baron score	0.82	57
Lobatón	146	Mayo score	0.74	160

# Cut-off värden – olika ELISA metoder

	Mayo 0	Mayo $\leq$ 1
PhiCal	61	110
Bühlmann	96	259

*Kristensen et al. 2014. JCC*

# Cut-off värden – olika sjukhus

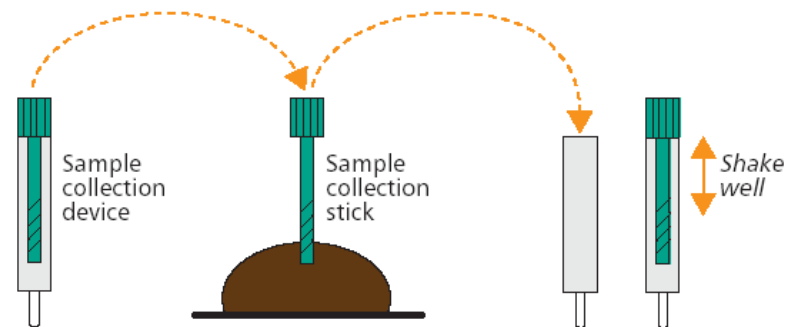
	<b>ELISA</b>	<b>Annan metod</b>
Borås	Immunodiagnostik	
SkaS	Immunodiagnostik	
SU/S	--	FEIA (=fluorescence enzyme immunoassay)
Halmstad	PhiCal	

# Provtagning

- Provtagningsförfarandet viktigt – få studier
- Stor variation – dygnet, dag-till-dag
  - *Lasson et al, JCC 2015, Kristensen et al SJG 2015, Naismith et al, APT 2013*
  - Morgonprov – avförings tid i GI kanalen
  - Två prover
- Slem, blod, vattentunn avföring

# Extraktionsmetoder

- Viktbaserad metod – samla avföring i ett rör
  - Ursprunglig metod
- Volymbaserade metoder
  - Nyare metoder
  - Laboratoriepersonal
  - Patienter

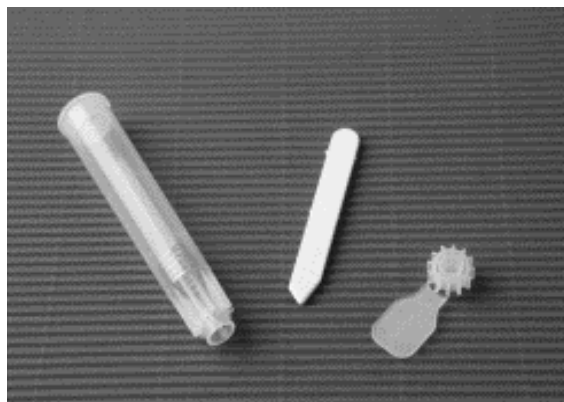


# Extraktionsmetoder – volymsbaserade

## Äldre metod

Mer komplicerad

Laboratoriepersonal



*Roche device,  
Buhlman AG*

## Nyare metoder

Enkla

Laboratoriepersonal

Patienter



*Calex device,  
Buhlmann AG*

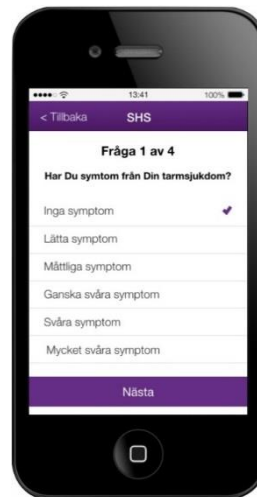


*EasyExtract.  
Calpro AS*

# Extraktion och analys i hemmet

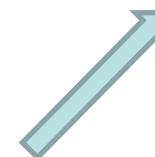
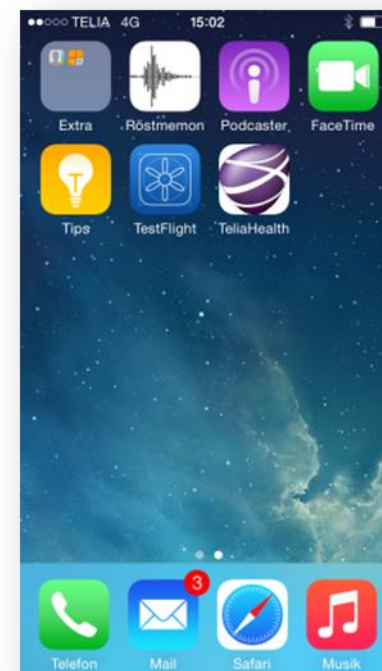
## Telia, Abbvie och Buhlmann

- Patientformuläret – SHS och symtomscore
- Avföringsprov – Buhlmann Laboratories
- Pilotprojekt pågår

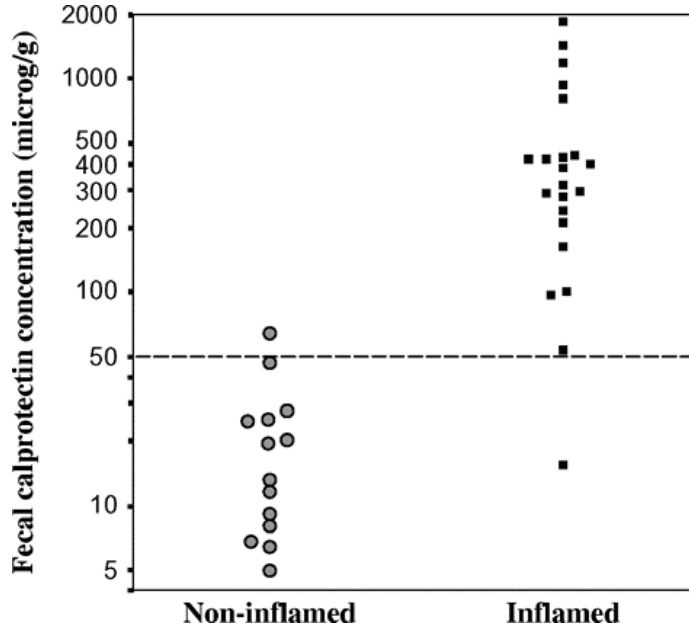


## Mina vårdkontakter – 1177

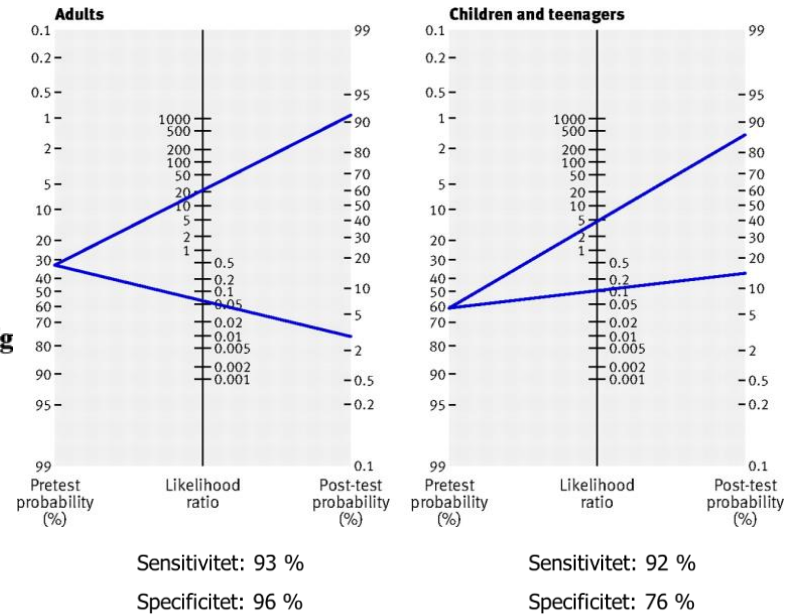
- Patientformuläret – SHS och symtomscore



# Diagnostik



Cut-off <50 µg/g



Fagerberg et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450-455

Van Rheenen et al. *Br Med J* 2010;15:341:c3369

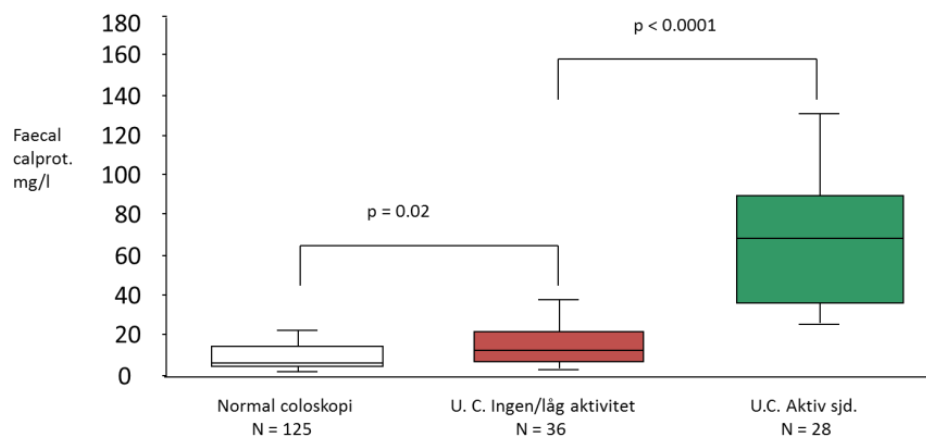
# Diagnostik i primärvården

Table II. Impact of different cut-off values of calprotectin on test performance and number of missed diagnoses/saved endoscopic investigations.

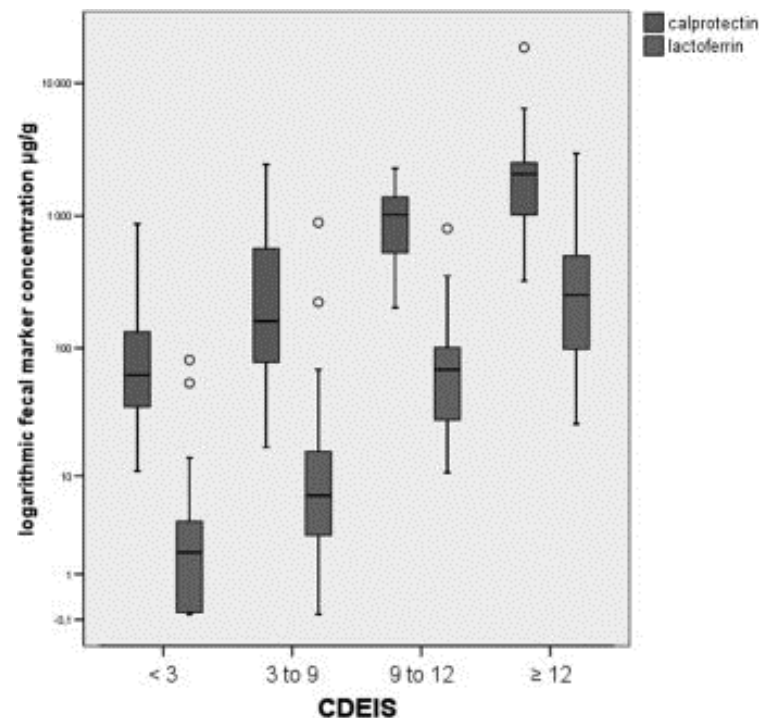
Calprotectin cut-off (µg/g)	>50	>100	>125	>150	>200	>249
Sensitivity	82%	78%	71%	69%	64%	57%
Specificity	77%	91%	95%	97%	99%	99%
Negative predictive value	98%	97%	97%	97%	96%	96%
Positive predictive value	28%	49%	60%	71%	82%	93%
Fewer colonoscopies		21	34	41	47	59
Missed cases of Inflammatory Bowel disease	5	6	9	9	9	11

*Pavlidis et al. Scand J Gastroenterol 2013;48:1048-1054*

# Sjukdomsaktivitet

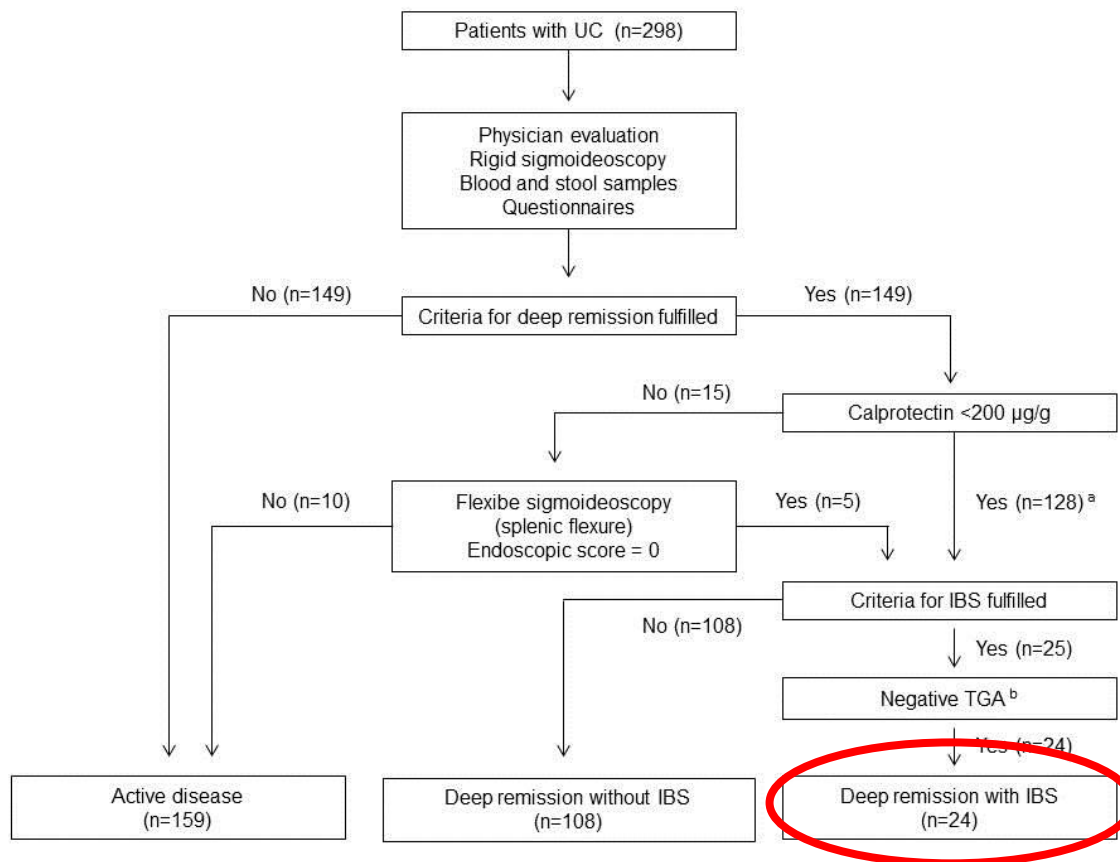


Røseth et al. *Digestion* 1997;58:176-180



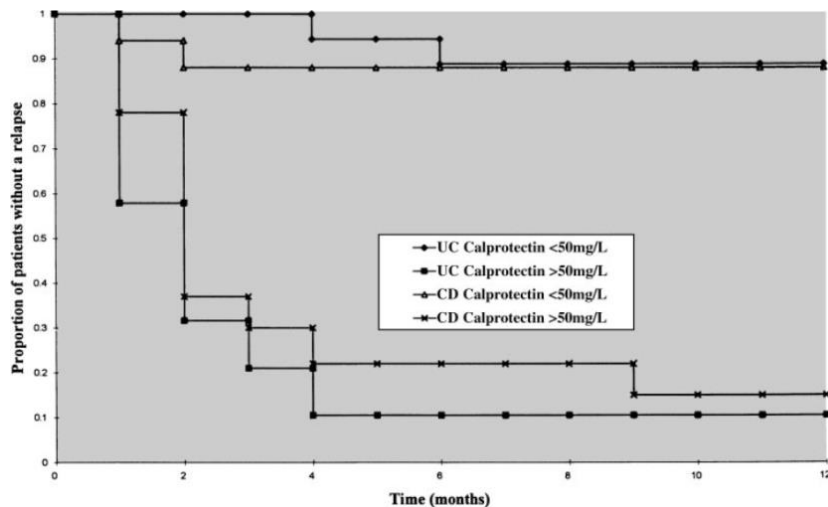
Sipponen et al. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-46

# Sjukdomsaktivitet eller IBS vid IBD

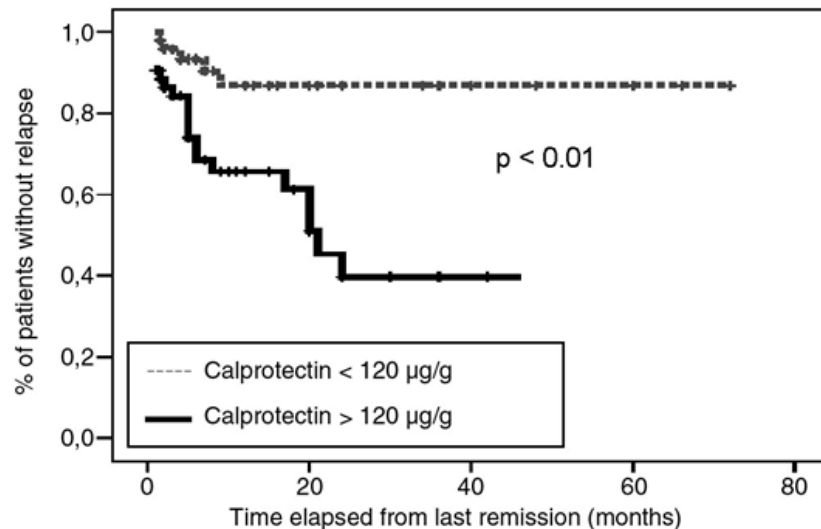


Jonefjäll et al. *Inflamm Bowel Dis* sep 2016;(ePub)

# Prognos – risk för recidiv



Tibble et al. *Gastroenterology* 2000;119:15-22



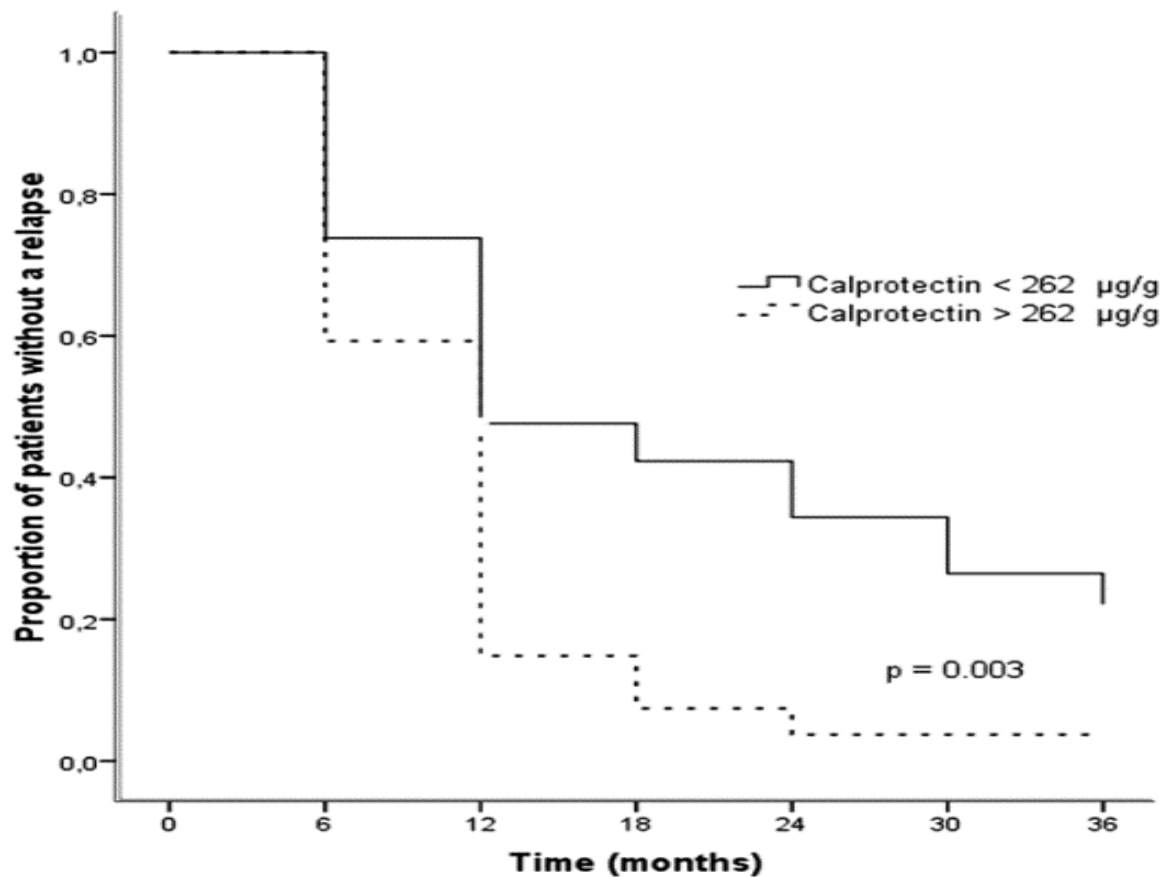
Garcia-Sanchez et al. *J Crohns Colitis* 2010;4:1444-1452

## Meta analys

n	UC	CD	best cut off F-calprotectin (µg/g)	sensitivitet	specificitet	OR
672	318	354	UC 150 (120-250) CD 160 (130-340)	0,78 (95 % CI: 0,72-0,83)	0,73 (95 & CI: 0,68-0,77)	10,3 (95 % CI: 5,05-21,06)

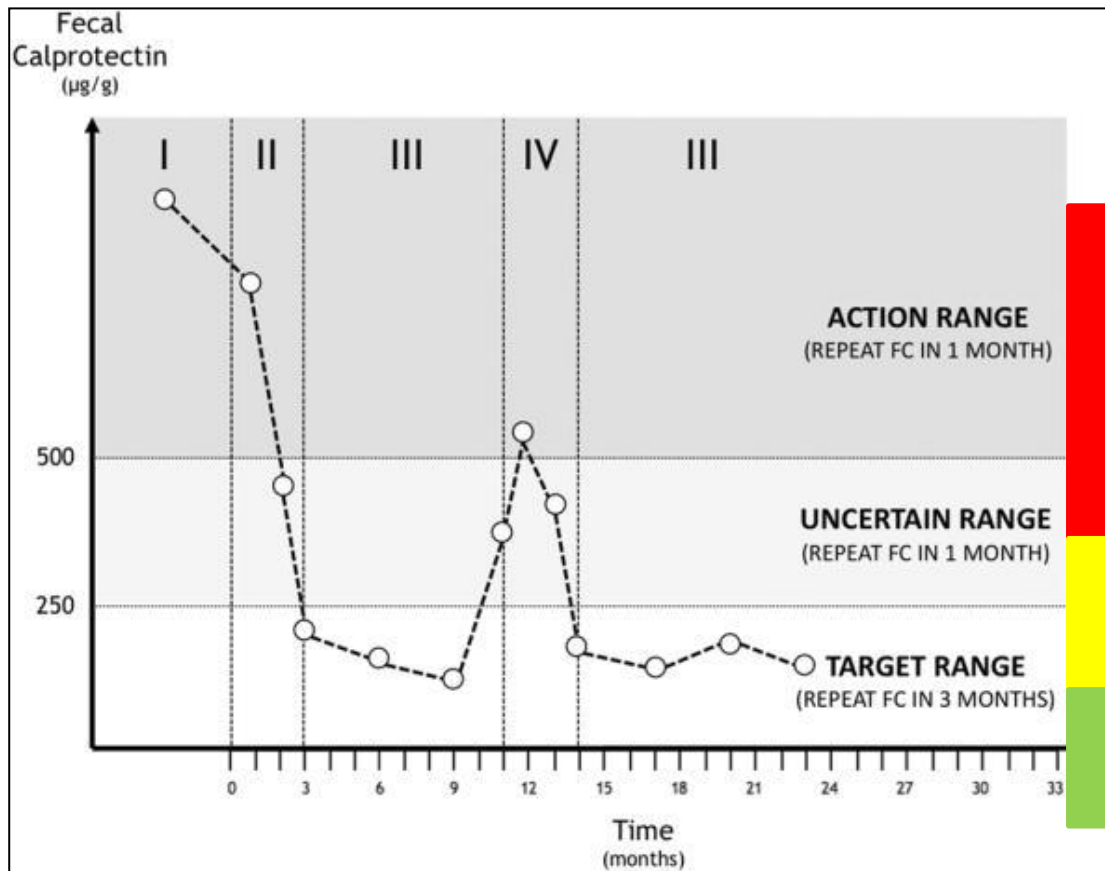
Mao et al. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1894-1899

# Prognos – sjukdomsförlopp vid UC



Lasson et al. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:576-581

# Monitorering vid skov



Van Rheenen. Inflamm Bowel Dis aug 2014

# Monitorering vid anti TNF behandling

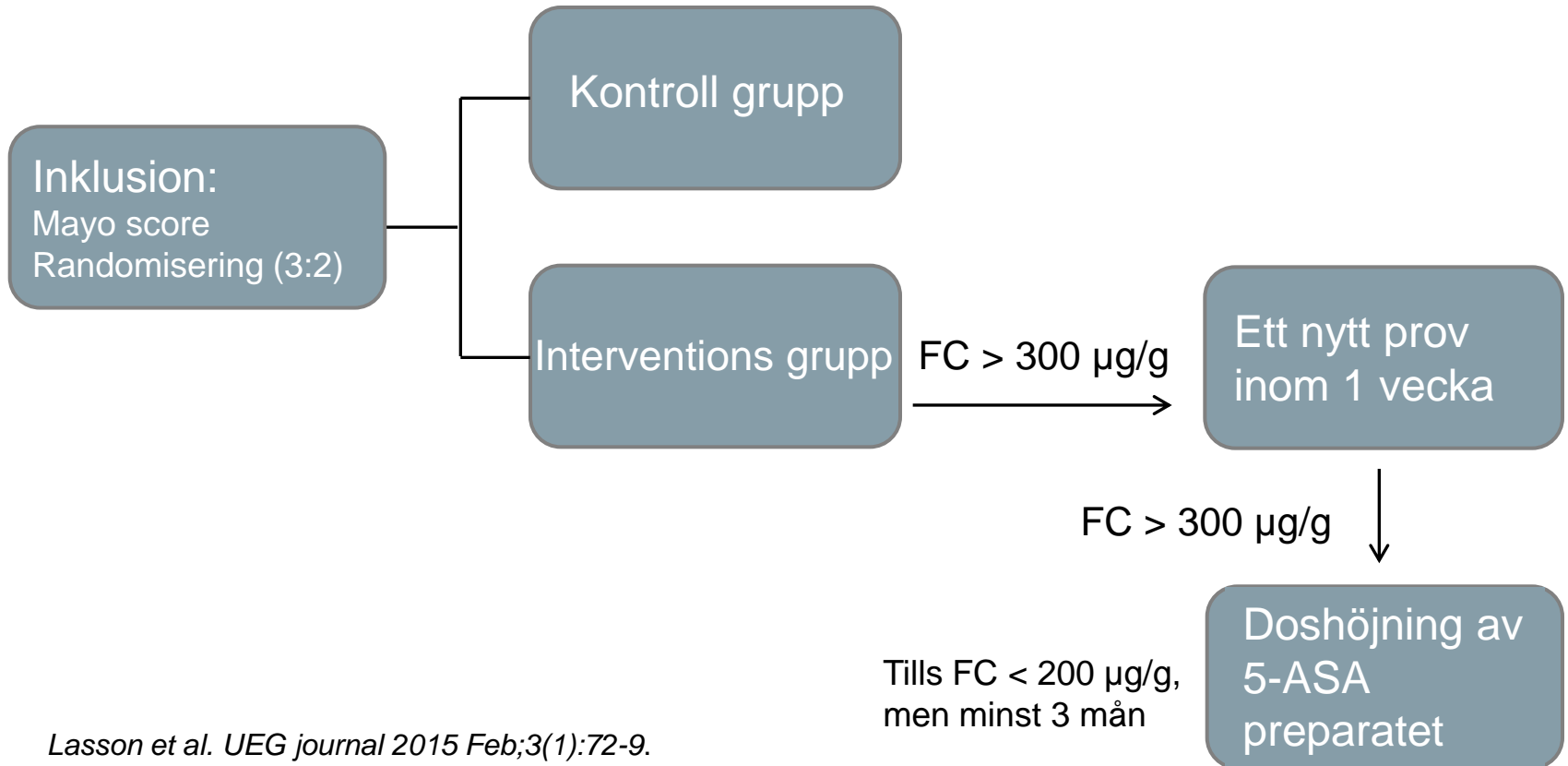
Författare	IBD patienter (aktiv sjuk)	Resultat	Behandling
Ho et al AJG 2009	UC 90	Högre FC hos patienter med svårt skov av UC som sviktar på medicinsk behandling och genomgår kolektomi	Kortison och IFX
Sipponen et al IBD 2008	CD 15	Direkt korrelation mellan FC och endoskopisk remission	IFX (induktion)
af Björkesten et al SJJG 2012	CD 64	FC värde på 94 µg/g sens 84 % och spec. 74 % för att identifiera endoskopisk remission	IFX
De Vos et al JCC 2012	UC 53	Normalisering av FCC på alla som nådde remission	IFX

IBD: Inflammatory Bowel Disease; UC ulcerös kolit; CD: Crohns sjukdom; FC: Fecal Calprotectin värde

*Gallo et al. J Clin Cell Immun 2014*

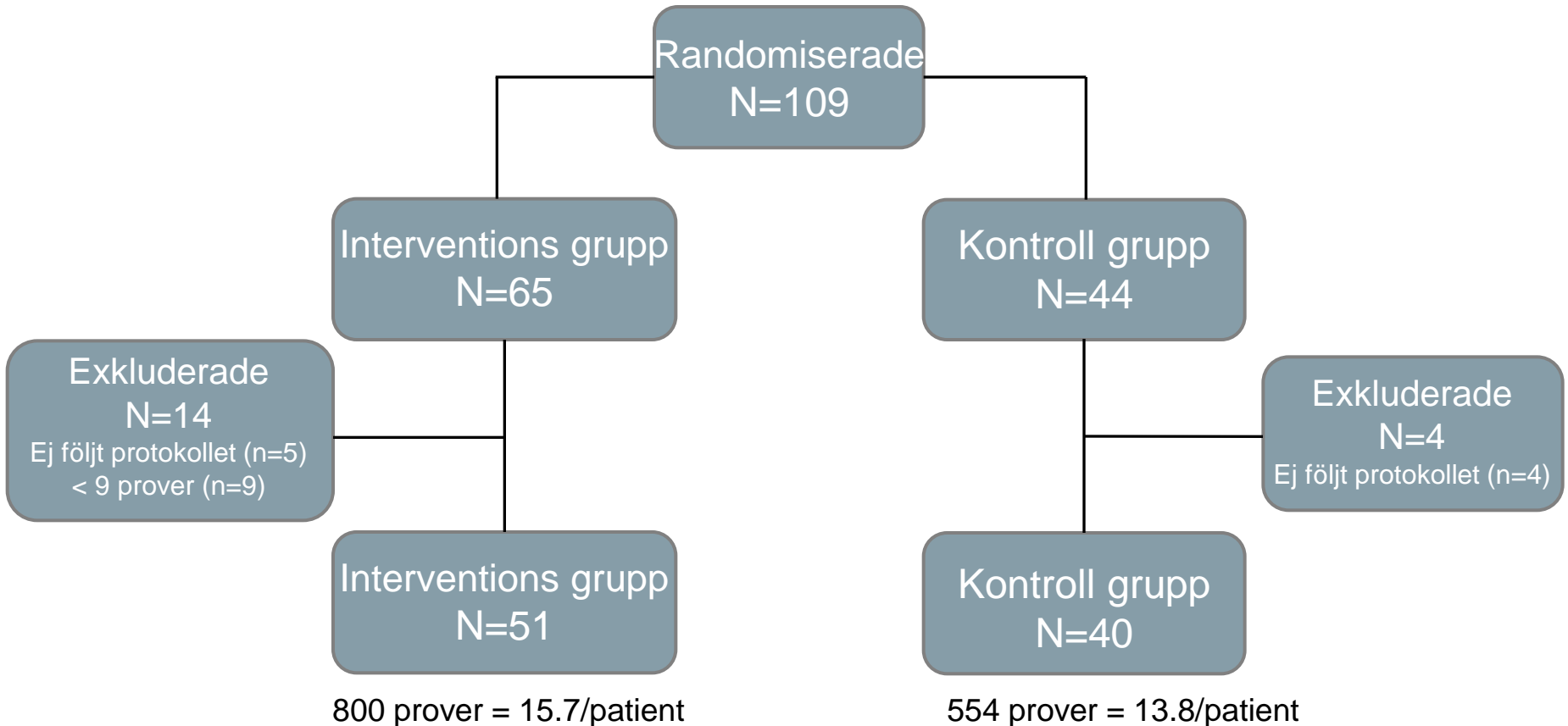
# Styra behandlingen

Ett avföringsprov i månaden under 18 månader



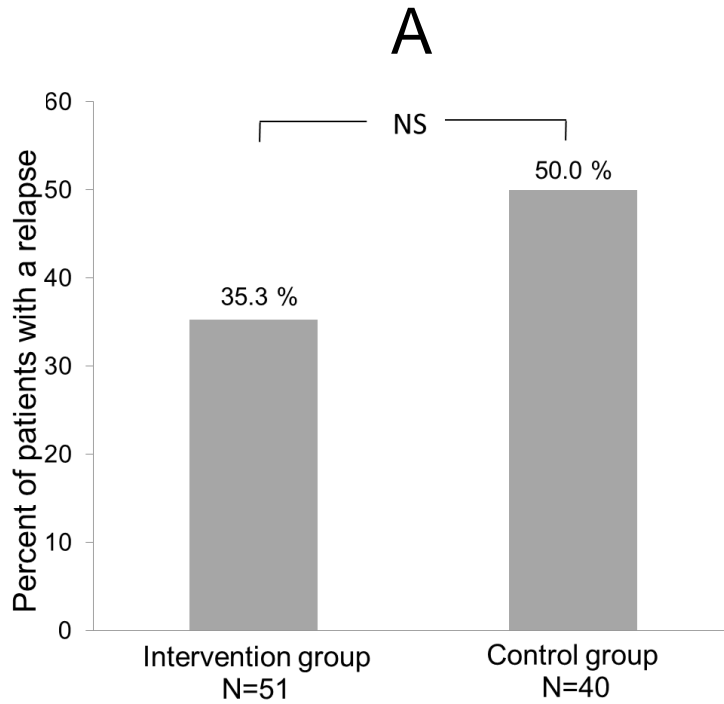
Lasson et al. UEG journal 2015 Feb;3(1):72-9.

# Styra behandlingen



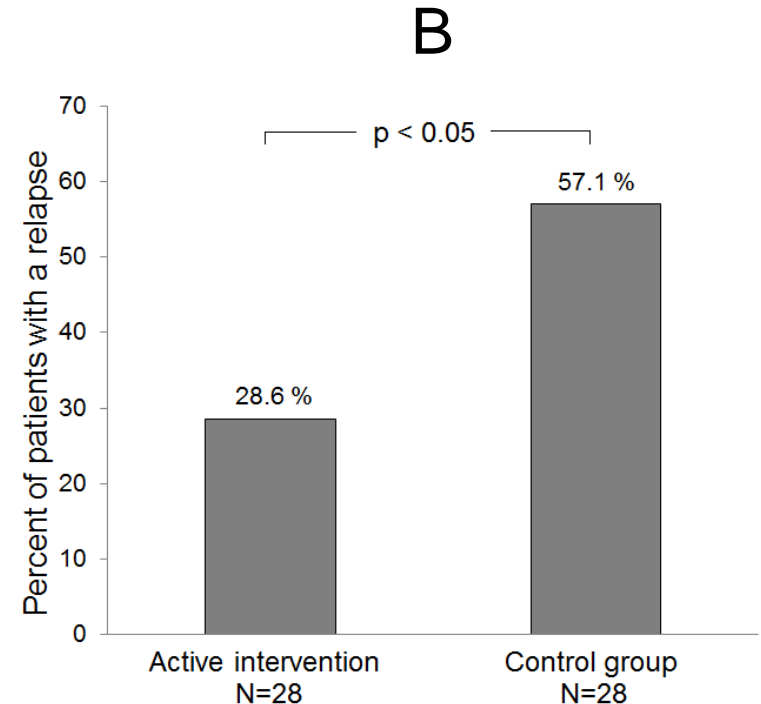
*Lasson et al. UEG journal 2015 Feb;3(1):72-9.*

# Styra behandlingen



Patienter med skov 18

20

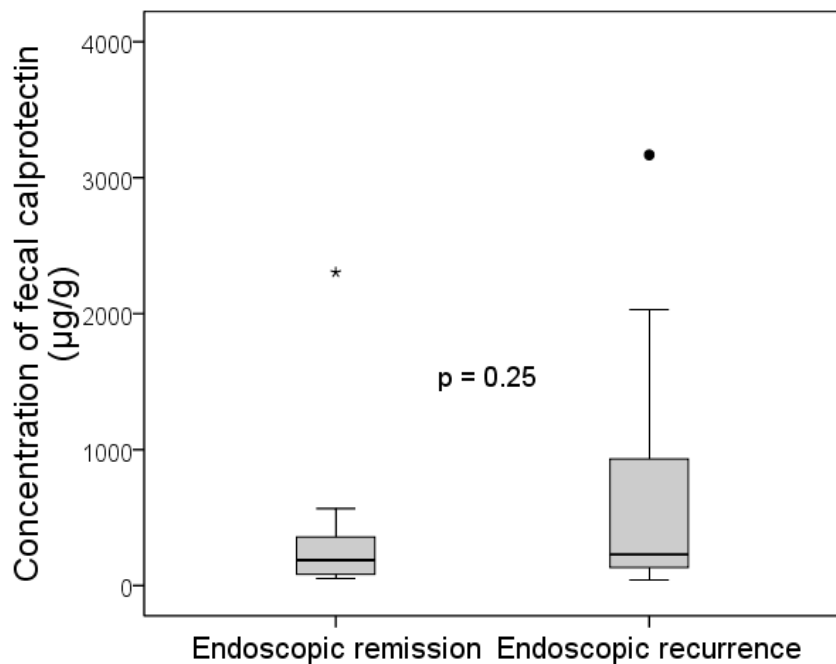


8

16

*Lasson et al. UEG journal 2015 Feb;3(1):72-9.*

# Postoperativ Crohn – FC o/e koloskopi

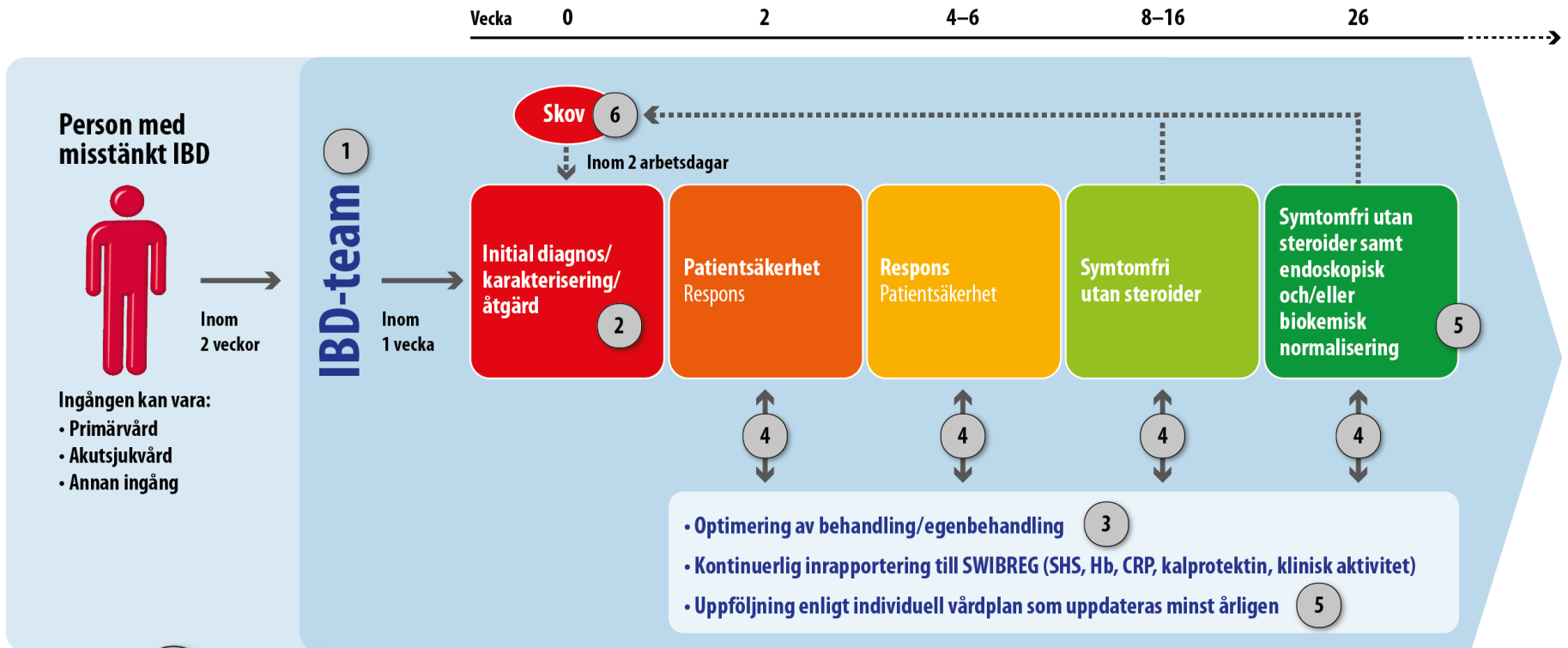


Fecal calprotectin (µg/g)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
100	85	35	50	75
200	54	53	47	60
250	46	53	43	56

*Lasson et al. JCC 2014;8:789-795*

# Bästa möjliga hälsa för personer med IBD

Tillgänglighet, delaktighet, kontinuitet och optimalt resursutnyttjande



**3** Den forts... sker inom... om fortsa... av patien... detta ske...

**6** Vid försämring av sjukdomen, där egenvårdsåtgärd enligt vårdplan ej är tillräcklig, ska patienter med känd IBD ha fått kontakt med sitt team inom maximalt 2 arbetsdagar. Vid behov modifieras vårdplanen, alternativt upprättas en ny vårdplan för skovet. Patienten går därefter in i samma flexibla uppföljningsmodell som beskrivits tidigare.

Uppföljningen kontaktsköterskan vid fortsatt

# SWIBREG och fekalt calprotectin

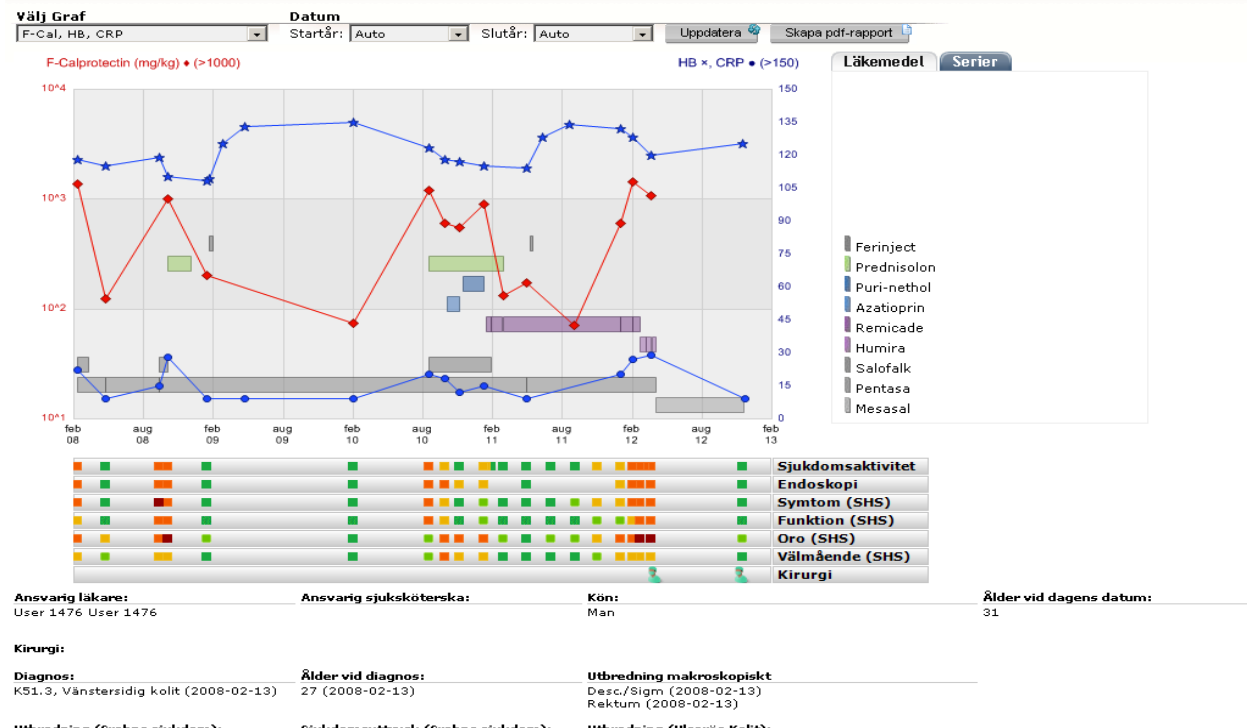
RealQ® IBD - SWIBREG

→ Inloggad som: User 1475 User 1475 (logga ut)



Sök patient Patientlistor Patientdata Frågeverktyg Administration Mina uppgifter Om RealQ  
 Graf Persondata Formulär Samlade data Program Vårdansvar

Graf - 198011221212 - PatientId : 30720



# Tag hem budskap – fekalt calprotectin

- Viktig biomarkör vid inflammatorisk tarmsjukdom
- Provtagningsförfarandet är viktigt
  - Lång tid i tarmen,
  - Upprepad provtagning
- Analys i hemmet
- Diagnos, behandlingssvar, monitorering, prognos