

Testen om inflammatoir darmlijden uit te sluiten bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom

Achtergrond

Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) komt voor bij 10 tot 20% van de algemene bevolking¹. Veel artsen beschouwen PDS bij uitstek als uitsluitingsdiagnose². Bij chronische abdominale pijn bestaat de vrees voor een onderliggende inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, ulceratieve colitis, ...) die leidt tot bijkomende onderzoeken zoals coloscopie. De prevalentie van de ziekte van Crohn en van ulceratieve colitis ligt bij de algemene bevolking resp. op maximaal 100 en 200 per 100 000 personen per jaar¹. In dat opzicht is het nuttig om na te gaan in hoeverre eenvoudige testen zoals erythrocytbezinkingssnelheid van het bloed, CRP en de fecale markers calprotectine en lactoferrine de aanwezigheid van een inflammatoire darmziekte kunnen uitsluiten in de eerste lijn.

Samenvatting

Duiding

Cilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444-54.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed (tot maart 2014)
- opzoeken van relevante studies in bibliografieën van meetings over gastro-intestinale aandoeningen (2000-2013)
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve, diagnostische cohortstudies die de waarde onderzochten van CRP, bezinkingssnelheid, fecaal calprotectine of lactoferrine bij volwassenen met bevestigde diagnose van inflammatoir darmlijden, bij volwassenen met PDS of bij een controlegroep volwassenen; studies met voldoende gegevens om de analyse te kunnen uitvoeren (mediaan met betrouwbaarheidsintervallen, interkwartiele ranges)
- diagnostiek van inflammatoir darmlijden volgens variabele criteria (coloscopie in alle studies); diagnostiek van PDS op basis van de Rome of de Manning criteria
- 12 studies van de mogelijk relevante publicaties voldeden aan de inclusiecriteria; alle studies vonden plaats in ziekenhuismilieu (ambulante of gehospitaliseerde patiënten).

Bestudeerde populatie

- 2 145 patiënten: 1 059 patiënten met inflammatoir darmlijden, 595 met PDS en 491 in de controlegroep; de gemiddelde leeftijd in de 3 groepen varieerde van 38,7 tot 40,7 jaar; ongeveer evenveel mannen als vrouwen behalve in de PDS-groep (70% vrouwen).

Uitkomstmeting

- mediane waarden voor de 4 testen in iedere onderzoeksgroep
- inschatting van de kans op basis van de regel van Bayes
- berekening van de a priori kans van inflammatoir darmlijden en PDS op basis van recente publicaties
- berekening van de post-test probabilliteit om te behoren tot de groep met inflammatoir darmlijden, de

Klinische vraag

Zijn eenvoudige laboratoriumtesten (CRP, bezinkingssnelheid en de fecale biomarkers calprotectine en lactoferrine) voldoende performant om inflammatoir darmlijden uit te sluiten bij volwassenen met chronische abdominale symptomen?

groep met PDS of de controlegroep in functie van de verschillende drempelwaarden van de 4 testen

- evaluatie van de heterogeniteit op basis van de I².

Resultaten

- de auteurs stellen de resultaten van de testen voor in grafische vorm
- bij een CRP-waarde van $\leq 0,5$ mg/dl en een fecaal calprotectine van ≤ 40 μ g/g, is de kans op inflammatoir darmlijden $\leq 1\%$
- geen enkele test kan op een betrouwbare manier onderscheid maken tussen patiënten met prikkelbaredarmsyndroom en gezonde volwassenen
- het meten van bezinkingssnelheid en fecaal lactoferrine heeft weinig klinische waarde
- significante heterogeniteit tussen de verschillende cohorten (inflammatoir darmlijden, PDS en controlegroep) voor CRP (resp. 76, 94 en 0%) en voor fecaal calprotectine (resp. 93, 96 en 88%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat CRP en fecaal calprotectine aan respectievelijke drempelwaarden van $\leq 0,5$ mg/dl en ≤ 40 μ g/g voornamelijk inflammatoir darmlijden uitsluiten bij patiënten met symptomen van prikkelbaredarmsyndroom. Het toevoegen van CRP en calprotectine aan de criteria op basis van symptomen kan de diagnose van PDS bevestigen.

Financiering van de studie Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System.

Belangenconflicten van de auteurs één van de auteurs is consultant voor Salix Pharmaceuticals, de producent van geneesmiddelen voor gastro-intestinale aandoeningen; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Voor de selectie van de studies en de extractie van de gegevens baseerden de auteurs zich op de richtlijn van de Cochrane Collaboration over meta-analyses van diagnostische studies. De auteurs rapporteren de resultaten volgens de PRISMA-richtlijnen³ en beoordeelden de methodologische kwaliteit met de voor diagnostische studies ontwikkelde QUADAS-vragenlijst (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)⁴. De kwaliteit van de oorspronkelijke studies was beperkt door veel vormen van bias. Omwille van de soms zeer sterke heterogeniteit (door bv. de keuze van zeer verschillende **referentietesten**) is het moeilijk om een meta-analyse uit te voeren gebaseerd op de voor diagnostische studies gebruikelijke berekening van de performantie (**sensitiviteit**, **specificiteit**, positieve voorspellende waarde, positieve likelihood ratio, negatieve voorspellende waarde, negatieve likelihood ratio, resultaten van de ROC-curve), zoals de Cochrane Collaboration voorstelt⁵. Voor de auteurs was de kwaliteit van de studies wel voldoende voor de doelstelling van hun studie. Ons inziens gaat het hier vooral om een 'theoretisch predictief model' waarmee hoogstens onderzoekshypothesen kunnen worden gecreëerd. De auteurs gebruikten de waarden van de biomarkers om met behulp van de regel van Bayes de kans in te schatten om tot 1 van de 3 groepen te behoren (controle, PDS en inflammatoir darmlijden). Het gaat dus niet om een meta-analyse van de diagnostische performantie van de biomarkers. Blijkbaar is er voor de kans op inflammatoir darmlijden vooraf ook geen drempelwaarde vastgelegd waaronder de waarde van een biomarker als voldoende 'uitsluitend' kan worden aanzien. De grafische presentaties in de publicatie zijn onvoldoende voorzien van uitleg en het geheel is moeilijk leesbaar.

Resultaten in perspectief

De rol van fecaal calprotectine voor het uitsluiten van inflammatoir darmlijden kwam reeds aan bod in de lite-

atuur, onder meer in een NICE-richtlijn¹. Volgens NICE zijn CRP en bezinkingssnelheid onvoldoende specifiek en veel patiënten worden doorverwezen naar de tweede lijn waar bij jongeren tot 60% van de coloscopieën normaal zijn¹. Op basis van een review van 7 diagnostische studies die hoofdzakelijk in de tweede lijn plaats vonden, beveelt NICE fecaal calprotectine aan als optie om een onderscheid te kunnen maken tussen inflammatoir darmlijden en PDS (zie *Voor de praktijk*). De sensitiviteit en de specificiteit bedroegen in de meeste studies meer dan 80% (cutt-off van 50 µg/g) en de positieve en negatieve predictieve waarden situeerden zich tussen 70 en 90%. De auteurs van de hier besproken studie besluiten ook dat bezinkingssnelheid niet nuttig is om prikkelbaredarmsyndroom te kunnen onderscheiden van inflammatoir darmlijden en dat er te weinig gegevens beschikbaar zijn over de waarde van fecaal calprotectine om inflammatoir darmlijden uit te sluiten.

Sood et al. publiceerden in 2015 een meta-analyse over de performantie van verschillende biologische markers voor de diagnostiek van PDS⁶. Deze auteurs vergeleken biologische markers met klinische criteria en stelden vast dat geen enkele van de onderzochte 11 biologische markers, waaronder fecaal calprotectine, performanter is dan klinische criteria (Rome III). De combinatie van symptomen en markers lijkt effectiever. Sood et al. bevestigen daarmee de suggestie van de auteurs van de hier besproken studie om CRP en fecaal calprotectine (die niet adequaat lijken voor het doel van deze studie) toe te voegen om de betrouwbaarheid van de diagnose van PDS te verhogen.

Strikt methodologisch gezien genereert deze studie hypothesen die moeten geëvalueerd worden in interventioneel en indien mogelijk pragmatisch onderzoek. Dat betekent het effect nagaan van deze testen in een gewone zorgcontext: bij welke waarde verwijzen naar de tweede lijn, is het mogelijk het aantal coloscopieën met normale resultaten te verminderen en kan laattijdige diagnostiek van inflammatoir darmlijden vermeden worden? In België is fecaal calprotectine beschikbaar, maar het wordt niet terugbetaald.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met veel methodologische beperkingen stelt het mogelijke nut voorop van CRP en fecaal calprotectine om inflammatoir darmlijden uit te sluiten bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom.

Voor de praktijk

NICE wijst er in haar richtlijn over diagnose en behandeling van prikkelbaredarmsyndroom op dat bij volwassenen met chronische abdominale pijn (langer dan 6 weken, opgeblazen gevoel, verandering in stoelgang) de diagnostiek van prikkelbaredarmsyndroom hoofdzakelijk steunt op klinische criteria¹. Patiënten met mogelijk prikkelbaredarmsyndroom worden gescreend op alarmtekens: verandering in stoelgang bij patiënten >60 jaar, onbedoeld of onverklaard gewichtsverlies, abnormale weerstand in abdomen of rectum. Patiënten zonder deze alarmtekens moeten niet doorverwezen worden. Bij patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria van PDS, beveelt NICE de volgende testen aan om andere diagnoses uit te sluiten: perifere bloedbeeld, CRP, bezinkingssnelheid, endomysial antibodies (EMA) of tissue transglutaminase (TTC) voor het opsporen van coeliakie.

De NICE-richtlijn ziet een mogelijke toegevoegde waarde van fecaal calprotectine mits er lokaal afgesproken wordt hoe de test best geïntegreerd wordt in het diagnostische parcours van de patiënt.

Referenties

1. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE diagnostics guidance 11. Issued: October 2013.
2. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists and IBS experts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:848-58.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
4. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
5. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, et al. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010.
6. Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Jun 15. doi: 10.1111/apt.13283. [Epub ahead of print].