

Hur har förhöjt fekalt-calprotectin påverkat handläggningen hos patienter med persisterande magbesvär inom primärvården?

En retrospektiv journalstudie på VC Fröslunda, Eskilstuna

Spyridoula Peppa, ST-läkare i Allmänmedicin VC Fröslunda

Eskilstuna 180625

Skriftligt individuellt arbete under handledning enligt vetenskapliga principer

Allmänmedicin SOSFS 2008:17

Vetenskaplig handledare:

Henrietta Norman Med dr

PrimUS (Primärvårdens utvecklingsenhet) Landstinget Sörmland

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	s.3
Bakgrund.....	s.4
Syfte.....	s.5
Metod.....	s.5
<i>Urval av patienter</i>	s.5
<i>Procedur</i>	s.5
Forskningsetiskt övervägande.....	s.5
Resultat.....	s.6
<i>Gruppfordelning enligt calprotectinvärden</i>	s.7
<i>Undersökningar</i>	s.9
<i>Kön</i>	s.10
<i>Ålder</i>	s.11
<i>Andra laborationer</i>	-.....s.11
Diskussion.....	s.12
Styrkor och svagheter i studien.....	s.13
Slutsats.....	s.13
Referenser.....	s.14

Sammanfattning:

Bakgrund: Persisterande abdominella symptom som buksmärtor, diarré/lös avföring och blod i avföring är vanligt förekommande kontaktorsaker inom primärvården. Dessa symptom kan vara manifestation av allvarliga sjukdomar som IBD (Inflammatory Bowel Disease) eller kolorektalcancer (CC), men kan också utgöra uttryck av funktionella magbesvär (IBS Irritable Bowel Syndrome) eller infektioner i mag-tarmkanalen.

Enkel och effektiv differentialdiagnostik är ett krav och fekalt calprotectin är en icke-invasiv biomarkör som har introducerats numera i primärvårdens kliniska vardag.

Syfte: Studiesyftet var att undersöka vilka symptom som föranlett f-calprotectin provtagning och hur f-calprotectin ≥ 50 mg/kg påverkat handläggningen vid VC Fröslunda.

Metod: Studien var en retrospektiv journalstudie som utfördes på VC Fröslunda. Alla listade patienter som hade fyllt 18 år och varit föremål för minst en f-calprotectin provtagning mellan 20100101 - 20141231 inkluderades i studien.

Resultat: Totalt identifierades 515 patienter varav 244 hade positivt f-calprotectin. Detta bedömdes som en för stor mängd patientdata för granskning. Fokus lades på patienterna med positivt f-calprotectin (≥ 50 mg/kg) under perioden 20110101 – 20131231, dessa var 131 patienter.

Dessa 131 patientjournaler granskades för att utreda vilka symptom som varit aktuella inför beslut om provtagning och om positiva f-calprotectin provet resulterades i vidare utredning. Buksmärtor var det dominerande symptomet bland patienter med positivt f-calprotectin (≥ 50 mg/kg). Diarré/lös avföring och blod i avföringen var mer vanligt som symptom hos patienter med tarmpatologi (IBD eller kolorektalcancer).

69 patienter (53 %) med positivt f-calprotectin remitterades till vidare utredning som datortomografi eller endoskopi. Av dessa undersökningar ledde 4 st. (6 %) till koloncancerdiagnos och 4 st. (6 %) till IBD diagnos. 6 patienter (9 %) diagnostiserades med annan malignitet än kolorektalcancer, en patient fick diagnos divertikulit och en diagnostiserades med infektiös kolit. Majoriteten av undersökningar visade ingen patologi (77 %).

Slutsats: Majoriteten av patienter med positivt f-calprotectin (≥ 50 mg/kg) har inte diagnostiserats med tarmpatologi. Diarré och blod i avföring var mer vanligt förekommande symptom vid patienter med IBD och kolorektalcancer. Val av koloskopi som utredningsmetod minskades med låga f-calprotectinvärden i motsats till datortomografi.

Bakgrund:

Persisterande abdominella symptom är en vanlig kontaktorsak inom primärvården och kan bero på organisk eller funktionell etiologi. IBD (Inflammatory Bowel Disease) har ett brett sjukdomspanorama med symptom som förekommer även vid funktionella magbesvär såsom IBS (Irritable Bowel Syndrome) eller infektioner i mag-tarmkanalen.

Begreppet IBD inkluderar makroskopiska (Crohns sjukdom CD och ulcerös kolit UC) och mikroskopiska (kollagen och lymfocytär kolit) inflammationer i mag-tarmkanalen.

Insjuknandet är vanligast i 15-40 årsåldern för Crohns sjukdom och ulcerös kolit medan mikroskopiska koliter drabbar främst kvinnor i medelåldern. Sjukdom som debuterar i tidiga åldrar verkar ha annan etiologi och prognos än sjukdomen som uppstår senare i livet, med ett aggressivare initialt förlopp och en ökad risk för kolektomi och malignitet senare i livet (1,2).

IBD är betydligt vanligare i västvärlden och inom Europa är sjukdomen vanligaste i Skandinavien och Storbritannien (3), men prevalensen har ökat i Syd- och Östeuropa.

De vanligaste symptomen på IBD är återkommande diarré, slem/blod i avföring, viktnedgång, trötthet, buksmärta/feber/påverkat allmäntillstånd (CD), tenesmer (UC), obstipation (vid UC begränsad till rektum).

I praxis har olika symptomatiskt-baserade kriterier förslagits för att differentiera mellan organisk och funktionell etiologi med mycket divergerande och svårtolkade resultat bland olika metoder.

Ur allmänläkarperspektiv är symptomatologin och den kliniska undersökningen av stor betydelse för differentialdiagnostiken, men är oftast inte tillräcklig för att verifiera eller utesluta IBD misstanke. Diagnostiken har numera underlättats med provtagning inklusive CRP, SR, Hb i avföring x 3, Hb-B, ANCA, TSH/T4 och fekalt calprotectin (f-calprotectin).

Calprotectin (MRP8/14 eller S100A8/A9) är en heterodimer bestående av två kalciumbindande proteiner som tillhör S100-proteinfamiljen (S100A8 och S100A9) och som framförallt finns i neutrofila granulocyters cytoplasma. Granulocyter dör efter transport genom tarmväggen ut i lumen och calprotectin kan därför detekteras i avföring och användas som inflammatorisk markör vid akuta och kroniska inflammationer. Ett antal studier har visat en ökad utsöndring av f-calprotectin vid malignitet (4,5).

Calprotectin i avföringsprov är en biomarkör som används allt mer i allmänmedicinsk praxis som en icke invasiv metod för differentiering mellan IBD och IBS hos patienter med tarmsymptom. Vid misstänkt funktionell tarmsjukdom kan ett normalt värde av f-calprotectin användas som beslutsstöd (4). Patienter med organisk tarmsjukdom uppvisade högre f-calprotectinnivåer jämfört med patienter med funktionella besvär men f-calprotectin ≥ 50 mg/kg verifierar inte alltid en IBD diagnos (6). Patienter som lider av funktionell tarmsjukdom kan således ha falsk positiv f-calprotectin, och eventuellt utsättas för onödig endoskopisk undersökning. F-calprotectin kan utfalla positiv vid ett antal andra systematiska sjukdomar såsom reumatologiska och autoimmuna sjukdomar, tarminfektioner, divertikulos, NSAID-inducerad enteropati och kolorektalmalignitet (4). Kolorektalcancer (CC) kan ge upphov till IBD-liknande symptomatologi. Patienter med kolorektal malignitet har visats ha högre f-calprotectin nivåer jämfört med icke-malignitetskontroller. Detta har emellertid ansetts vara utan praktisk signifikans, med sensitivitet och specificitet som beräknats till 36 % respektive 71 % (7). 85-90 % av patienter med koloncancer hade förhöjt fekalt calprotectin (4).

Syfte:

Studiesyftet var att undersöka vilka symptom som föranlett f-calprotectin provtagning och hur f-calprotectin ≥ 50 mg/kg påverkat handläggningen vid VC Fröslunda.

Metod:

Urval av patienter: Patienter med positivt f-calprotectin resultat (≥ 50 mg/kg), som hade fyllt 18 år vid provtagningstillfällena daterade mellan 20110101 - 20131231.

Procedur: Inledningsvis drogs listor ut från BMS journalsystem med f-calprotectin prov som togs på Fröslunda Vårdcentral mellan 20100101 - 20141231. Antalet patienter som varit föremål för f-calprotectin provtagning var 515, varav 244 hade positivt prov. Detta bedömdes som en för stor mängd patientdata för granskning i ett ST-projekt. Fokus lades därför exklusivt på patienter med positiva prov under perioden 20110101 - 20131231 (131 patienter av totalt 311). Dessa 131 patientjournaler granskades för att utreda vilka symptom som varit aktuella inför beslut om provtagning och om positiva f-calprotectinprovet resulterade i vidare utredning. 11 patienter hade lämnat f-calprotectin vid två tillfällen under januari 2011- december 2013 och provet som inkluderades i studien var det värdet som ledde till utredning.

All data fördes sedan in och analyserades i Microsoft Excel. I Excel infördes variabel som 0 och 1 där 0 var negativt och 1 var positivt. Detta rör sig om avsaknad eller förekomst av symptom, normalt eller förhöjt laborationsvärde och normalt eller patologiskt undersökningsfynd. Manligt kön markerats med 1 och kvinnligt med 0.

Symptom av intresse var: diarré (defekationsfrekvens ≥ 3 ggr/dag enligt WHO), lös avföringskonsistens, obstipation, blod i avföring, slem i avföring, viktnedgång, buksmärta, trötthetskänsla/nedsatt allmäntillstånd, feber (temp $\geq 38^{\circ}\text{C}$), tenesmer.

Andra laborationer som analyserades: Hb-B, CRP-P (förhöjt värde ≥ 5 mg/L), SR-B (förhöjt värde ≥ 32 mm) och fekalt Hb (F-Hb).

En kolumn skapades i Microsoft Excel för att markera om rektoskopi utfördes på vårdcentralen och separat markerades dessa undersökningar som var patologiska (synlig tumör eller inflammerad slemhinna). Således tolkades rektoskopi med hemorroider eller analfissur som icke-patologiska fynd i studien.

Antalet patienterna som remitterades till endoskopi (koloskopi/flexibel sigmoidoskopi inklusive remisser till gastroskopi) eller till radiologisk utredning/datortomografi (DT-buk, DT-colon) och antalet undersökningar som visade tarmpatologi (IBD eller kolorektalcancer) dokumenterades i tre kolumner i Microsoft Excel. Datortomografiundersökningar som visade annan malignitet än koloncancer analyserades i separat kolumn.

Analysen uppdelades därefter i tre grupper beroende på f-calprotectinvärdet: 50-200 mg/kg, 201-400 mg/kg, > 400 mg/kg. Gränsvärdena mellan grupperna 200 och 400 mg/kg bestämdes enligt gränser som endoskopienheten använder i klinisk praxis, och som nämndes på avvisade remisser. IBD och koloncancer är de patologiska diagnoser som är relevanta till studien och endast dessa diagnoser analyserades i grupper.

Forskningsetiska övervägande:

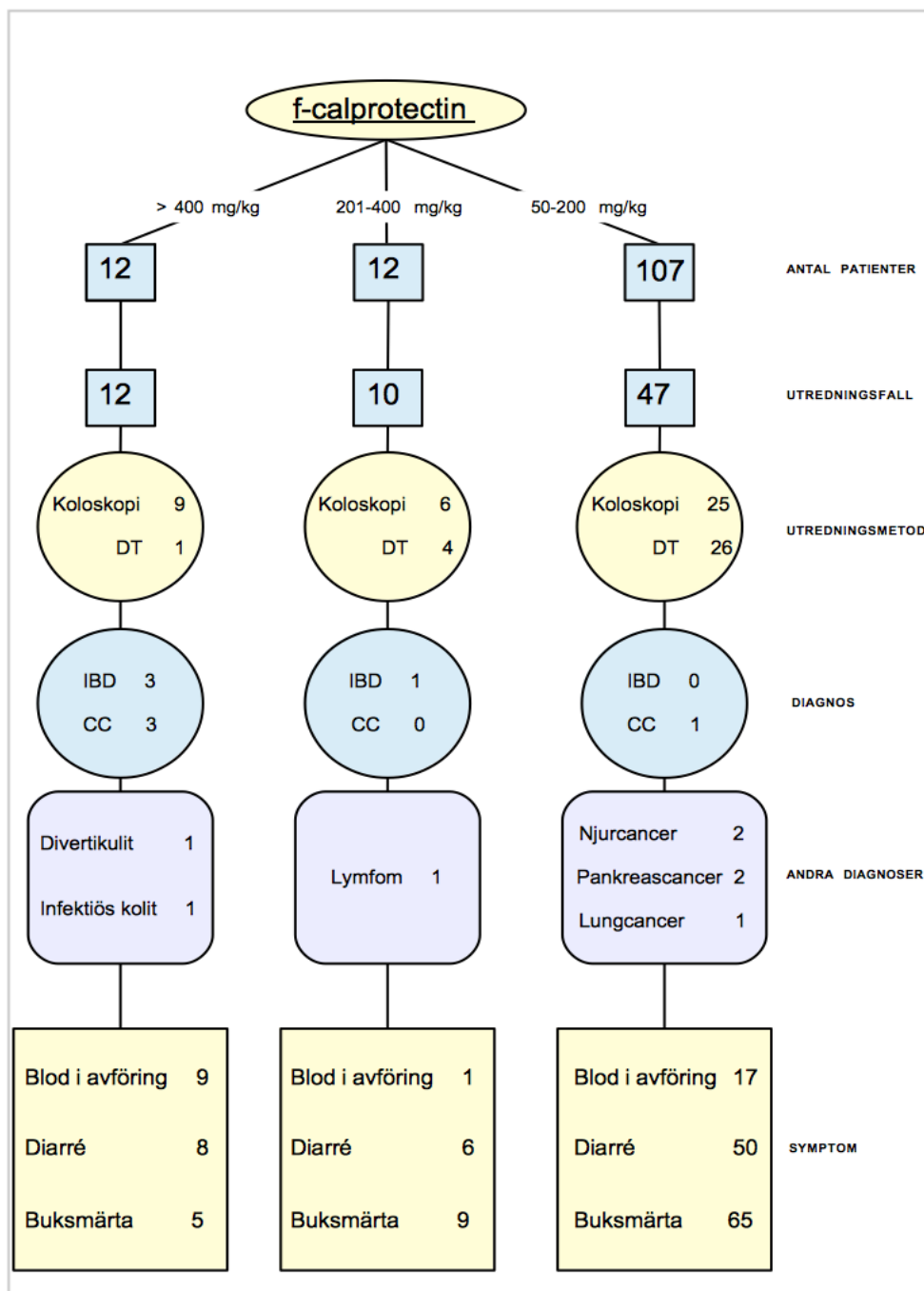
Journalgranskning skedde i kvalitetsförbättrande syfte och enligt skriftligt godkännande av verksamhetschefen på VC Fröslunda. Inga känsliga personuppgifter registrerades under studien. Genomläsning av patientjournaler riktades exklusivt mot data relevanta till studien och anonymitet garanterades genom kryptering av personliga uppgifter med användning av kodning istället för personnummer.

Resultat:

69 av totalt 131 patienter (53 %) med positivt f-calprotectin värde remitterades till vidare utredning. Av dessa undersökningar visade 8 (12 %) på allvarlig tarmpatologi, varav 7 (87,5%) hade ett f-calprotectin värde >200 mg/kg. 4 patienter diagnostiserades med IBD (3 nydiagnostiserade CD fall och 1 recidiv av kollagenkolit) och 4 patienter med koloncancer (CC). 6 patienter diagnostiserades med annan malignitet (2 patienter med njurcancer, 1 med lymfom, 1 med lungtumör och 2 med pankreascancer). Ingen patient fick diagnos IBS.

I Figur 1 visas en översikt över resultatet fördelat i tre grupper (enligt f-calprotectin värdet).

Figur 1. Gruppfordelning enligt f-calprotectinvärde med utredningsvägar, diagnoser och symptom



GRUPPFÖRDELNING ENLIGT CALPROTECTINVÄRDEN:

Grupp 1: f-calprotectin > 400 mg/kg (antal: 12 patienter).

Könsfördelning: 7 kvinnor och 5 män. 7 av dessa 12 patienter genomgick rektoskopi på vårdcentralen, varav en undersökning var patologisk. De tre vanligaste symptomen var: blod i avföring (9 patienter), diarré och lös avföring (8 patienter), buksmärtor (5 patienter) (*Figur 2*). Alla 12 patienter remitterades till endoskopisk eller radiologisk undersökning (*Figur 3*). En endoskopiremiss fick avslag på grund av kort varaktighet av symptomen. Två remisser skickades till andra undersökningar (ultraljud och gastroskopi).

I denna grupp diagnostiserades tre IBD fall (två nydiagnostiserade CD fall och ett recidiv av kollagen kolit) (*Figur 4*). Alla tre patienter genomgick rektoskopi på vårdcentralen, varav en utföll patologisk. Symptomen som observerades var blod i avföring (2 patienter), diarré/lös avföring (3 patienter) och buksmärtor (2 patienter). En av patienterna hade anemi, CRP var förhöjd hos alla tre fall och SR positiv hos ett av två tagna proven. Fekalt Hb (f-Hb) analyserades från alla patienter och var positiv i två av tre fall.

I samma grupp ställdes CC diagnos hos en kvinna och två män. Rektoskopi utfördes hos två av dessa tre patienter. Alla tre patienter sökte för blod i avföring och en av dessa hade diarré. En av patienterna utreddes med DT. Hb-B, CRP, SR och f-Hb togs hos två av patienterna. Anemi och positiv CRP observerades hos en patient, och f-Hb var positiv hos båda patienter som lämnat provet.

Patienterna med de två högsta f-calprotectinvärden var båda kvinnor. Exakta värden gick inte att räkna (resultatet registrerades som > 5000 mg/kg). Rektoskopi utfördes ej på någon av de två, båda hade förhöjd CRP med normalt Hb-B värde. Första fallet hade f-Hb positivt men inga avföringsprover togs på den andra. Båda sökte för diarré, blod i avföring och buksmärtor och remitterades till koloskopi där diagnoserna som ställdes var infektiös kolit och divertikulit.

Grupp 2: f-calprotectin 201 - 400 mg/kg (antal: 12 patienter).

Könsfördelning i gruppen var 9 kvinnor och 3 män. Rektoskopi utfördes på tre av patienterna varav alla var utan patologi. Det enda IBD fallet genomgick inte rektoskopi på vårdcentralen. De tre mest vanliga symptomen var buksmärtor (9 patienter), obstipation (7 patienter) och diarré/lös avföring (6 patienter). Endast en patient hade blod i avföring som symptom, och var den enda patient som senare diagnostiserades med tarmpatologi (IBD). En patient fick diagnos på lymfom. 10 patienter remitterades till endoskopisk eller radiologisk utredning och en av koloskopiremissen blev avvisad. En patient remitterades till både DT och koloskopi och en patient genomgick endast gastroskopi. Inga åtgärder vidtogs vid två av 12 fallen.

IBD fallet handlade om en 23 årig kvinna som hade sökt för diarré/lös avföring, blod/slem i avföring och buksmärtor. Hb-B och CRP var normala, f-Hb var positiv och SR blev inte taget. Rektoskopi utfördes inte på vårdcentralen. Efter koloskopin diagnostiserades patienten med Mb Crohn.

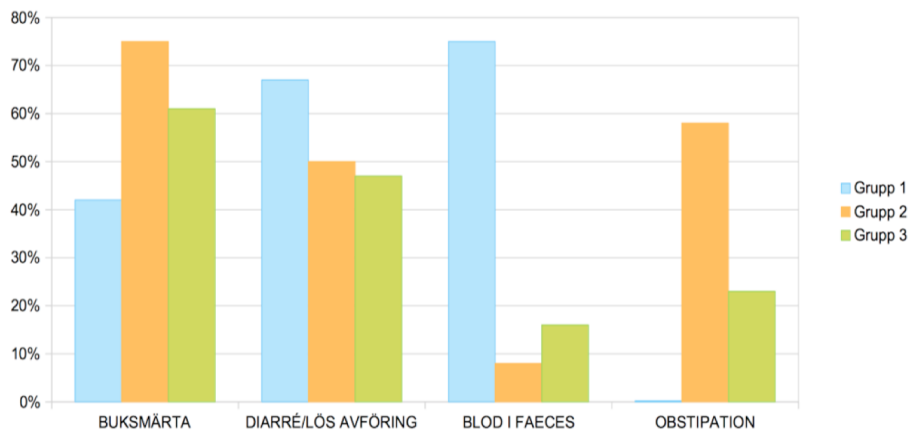
Grupp 3: f-calprotectin 50 - 200 mg/kg (antal: 107 patienter).

Könsfördelning i gruppen: 66 kvinnor och 41 män. Rektoskopi genomfördes på 27 av dessa 107 patienter och alla var utan anmärkning. Vanligaste symptomen var buksmärtor (65 patienter), diarré/lös avföring (50 patienter) och obstipation (25 patienter). Blod i avföring hade noterats hos 17 patienter. 47 remitterades till vidare utredning, varav 6 patienter genomgick både koloskopi och DT. Totalt tre endoskopiremissen fick avslag (f-calprotectin \leq 200 tolkades som negativ) och en utfördes inte (patienten sökte akuten). Två patienter remitterades till endast gastroskopiundersökning som var utan anmärkning men bristfällig gällande IBD/CC diagnostik.

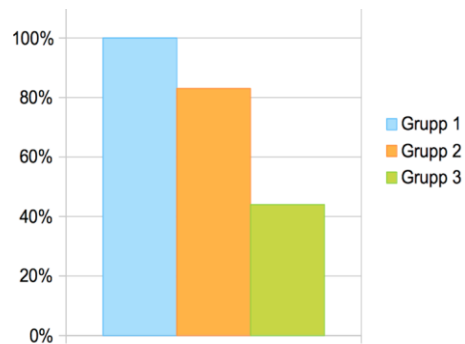
I denna grupp diagnostiserades ett CC fall som handlade om en 74 årig man med diarré som enda symptom. Hb-B var normal, CRP och SR var inte tagna och f-Hb var positiv. Rektoskopi som utfördes på vårdcentralen var utan patologi. Diagnosen ställdes med koloskopi.

Fem patienter i gruppen diagnostiserades med annan malignitet.

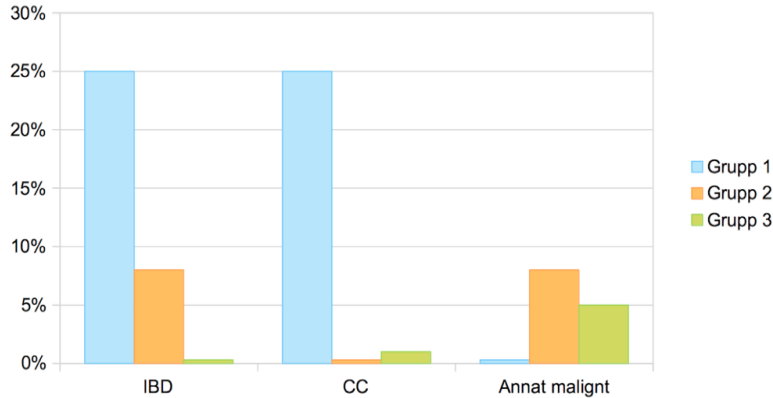
Figur 2. Vanligast förekommande symptom per grupp



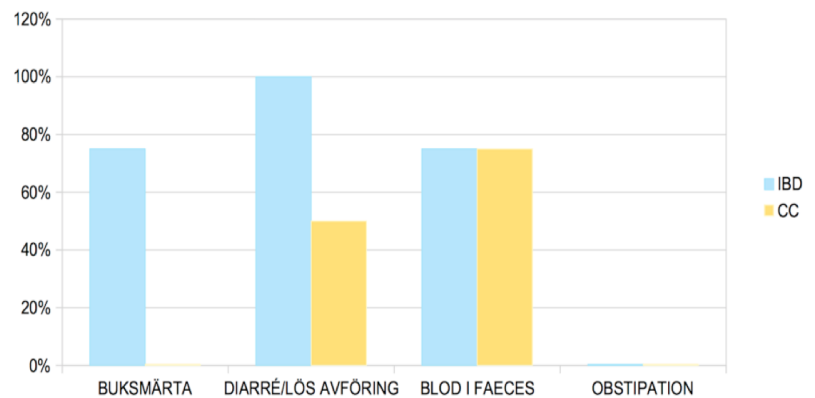
Figur 3. Antal patienter som remitterades till vidare utredning per grupp



Figur 4. Diagnos per grupp



Figur 5. Förekommande symptom per patologisk diagnos



I nedanstående tabeller (tabell 1,2 och 3) visas exakta f-calprotectin värden med patologisk diagnos samt den diagnostiska metod som användes.

Tabell 1. IBD diagnos

f-calprotectin (mg/kg)	Diagnostisk metod
3888	endoskopi
1239	endoskopi
660	endoskopi
380	endoskopi

Tabell 2. Koloncancer diagnos

f-calprotectin (mg/kg)	Diagnostisk metod
2199	endoskopi
918	endoskopi
846	DT
171	endoskopi

Tabell 3. Annan malignitet

f-calprotectin (mg/kg)	Malign diagnos	Diagnostisk metod
215	lymfom	DT
159	njurcancer	DT
144	lungtumör	DT
125	njurcancer	DT
79	pankreascancer	ultraljud

Alla 4 patienter som diagnostiserats med IBD hade f-calprotectin > 200 mg/kg, varav 3 patienter hade f-calprotectin > 400 mg/kg. 3 av de 4 patienterna med CC diagnos hade f-calprotectin > 400 mg/kg, och i det sista fallet var f-calprotectin ≤ 200 mg/kg. Bland de 6 patientfallen med andra malignitetsdiagnoser, hade en patient f-calprotectin 215 mg/kg och resten hade f-calprotectin ≤ 200 mg/kg. (Tabell 1,2,3).

Två patienter lämnat f-calprotectinprov efter nyligen utförda radiologiska undersökningar med normala fynd och de förhöjda värdena ledde inte till vidare utredning. 18 patienter remitterades till vidare utredning innan f-calprotectin värdet hade analyserats. En patient med f-calprotectin på 60 mg/kg remitterades till vidare utredning men enligt journalen bedömdes värdet som insignifikant. En patient lämnade f-calprotectin i avsaknad av gastrointestinala symptom.

UNDERSÖKNINGAR:

Datortomografi: Antalet DT remisser var 31 varav 2 resulterade i uteblivna undersökningar. 6 av de resterande 29 undersökningar var patologiska (tabell 2,3). I grupp 1 remitterades endast 8 % av patienterna till DT. DT utfördes på 40 % av utredningsfallen i grupp 2, medan i grupp 3 föredrogs DT (55 % av utredningsfallen) före koloskopi (53 %) (Figur 6).

Endoskopi: Totalt skickades 44 remisser till endoskopisk undersökning, varav 4 var till gastroskopi (alla dessa gastroskopiundersökningar var utan patologi men ingen av dessa patienter genomgick koloskopi). Av 40 koloskopiremisser genomfördes inte två eftersom dessa patienter valde att avstå från undersökning. Fem remisser blev avvisade (*Tabell 4*) från gastroenterolog på grund av för låga f-calprotectin värden. Vid ett tillfälle var gränsen till signifikant värde på 200 mg/kg, enligt ett annat svar låg gränsen på 400 mg/kg. F-calprotectin värden i dessa remisser som fick avslag och orsaken visas i *tabell 4*.

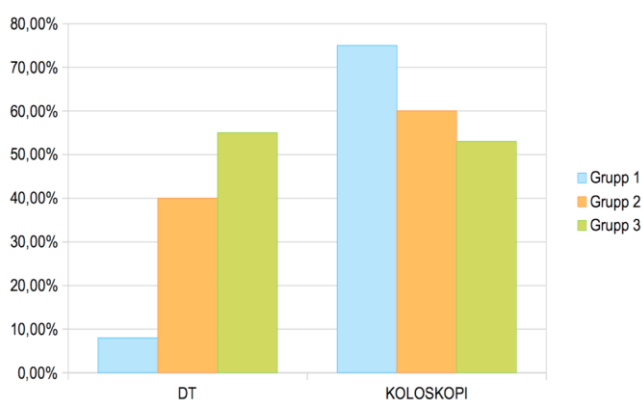
Tabell 4. Remisser till endoskopi som fått avslag

f-calprotectin (mg/kg)	Avvisningsorsak
583	kort symptomduration
215	symptomfrihet vid planerat undersökningsdatum
172	icke-signifikant värde
140	icke-signifikant värde
70	icke-signifikant värde

Slutligen genomfördes 33 koloskopi undersökningar, varav 7 var positiva för IBD eller CC (*tabell 1,2*). Majoriteten av patienter i grupp 1 remitterades till koloskopi (75 %) men antalet minskades successivt i andra och tredje gruppen (60 % och 53 % av utredningsfall i grupp 2 respektive grupp 3).

7 patienter genomgick undersökning med både koloskopi och DT (10 % av utredningsfallen).

Figur 6. Val av utredningsmetod per grupp



Andra utredningar: 10 patienter remitterades till ultraljudsundersökning av buk varav en patient fick diagnos pankreascancer.

Rektoskopi: Rektoskopi på vårdcentralen utfördes på 75 % av de patienter som diagnostiserats med IBD eller CC. I grupp 1 genomfördes denna undersökning på 59 % av patienterna medan i grupp 2 och 3 genomfördes rektoskopi på 25 % av patienterna.

KÖN:

Kvinnor hade mer frekvent positivt f-calprotectin jämfört med män. 82 patienter (63 %) av 131 med positivt f-calprotectin var kvinnor. Vad gäller tarmpatologi utgjorde kvinnor 75 % av patienter med IBD diagnos och män 75 % av patienter med CC diagnos.

ÅLDER:

I grupp 1 och grupp 2 var antalet patienter begränsat och det observerades en stor åldersvariation. I grupp 1 var medelåldern 71 år (median 79,5) och i grupp 2 var 60 år (respektive 70). I sista gruppen med f-calprotectin ≤ 200 mg/kg var åldersfördelningen jämnare med medelåldern 54 och median 53.

Med åldergräns på 40 år fördelades patienterna enligt nedan (Tabell 5). Den enda patienten < 40 år i grupp 1 och en av de tre patienterna < 40 år i grupp 2 diagnostiserades med IBD. Patienter > 40 år aktualiserades oftare för vidare utredning i grupp 2 och grupp 3 jämfört med patienter < 40 år.

Alla fyra patienter med diagnosen CC var äldre än 67 år (medelåldern 79, median 78). Tre av dessa patienter som diagnostiserades med IBD (och alla tre patienter med Crohns diagnos) var yngre än 48 år (medelåldern 31 år, median 23 år) medan den sista var 77 år (men det gällde recidiv av tidigare känd kollagen kolit).

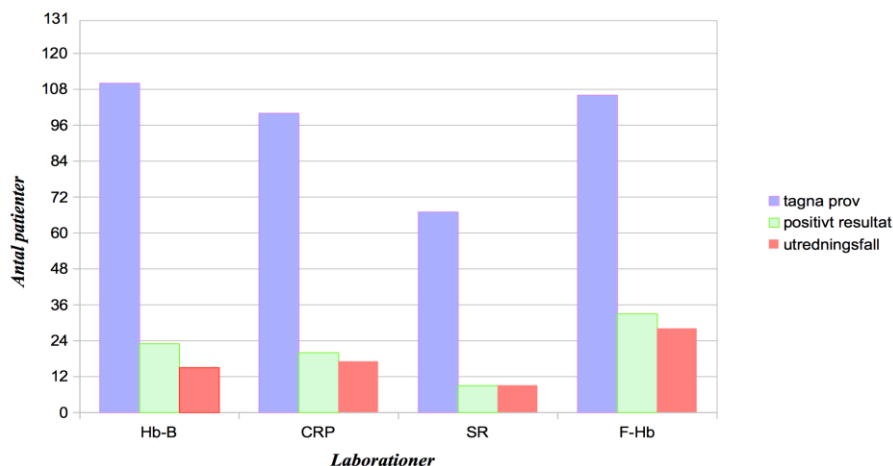
Tabell 5. Åldersfördelning i grupper och utredningsfall per åldersgrupp.

	ÅLDER ≥ 40			ÅLDER < 40		
	Antal patienter	Antal utredningsfall	Utredningsfall %	Antal patienter	Antal utredningsfall	Utredningsfall %
Grupp 1	11	11	100 %	1	1	100 %
Grupp 2	9	8	89 %	3	2	67 %
Grupp 3	82	39	47,5 %	25	8	32 %

ANDRA LABORATORIEANALYSER:

- Hb-B var taget hos 84 % av patienter. 21 % av proven visade på anemi (Hb-B < 134 g/L för män och Hb-B < 117 g/L för kvinnor) och 65 % av patienterna med anemi remitterades till vidare undersökning (Figur 7).
- CRP var taget hos 76 % av patienter, provet utföll positivt (≥ 5 mg/L) hos 20 % av fallen, varav 85 % blev utredningsfall. CRP togs i alla fyra IBD fall varav tre har utfallit positiva, däremot var CRP taget i två av fyra CC fall (varav en var positiv).
- SR var taget hos 51 % av patienter, varav 13 % utföll positiv (≥ 32 mm) och alla remitterades till vidare utredning. SR togs endast i två av IBD fallen, varav ett har utfallit positivt, och i två av alla fyra CC fall (varav inget var positivt).
- F-Hb var taget i 81 % av patienter, varav 31 % var positivt. 85 % av patienter med positiv f-Hb remitterades vidare. F-Hb togs i tre av fyra CC fall och i alla fyra IBD fall.

Figur 7. Andra laborationer



Diskussion:

F-calprotectin har använts som en del av utredning av diverse persisterande symptom från mag-tarmkanalen som buksmärtor, diarré/ lös avföring, obstipation, blod slem i avföring, viktnedgång, trötthetskänsla och tenesmer.

42 % av tagna f-calprotectin prov hade utfallit positiva (≥ 50 mg/kg). Endast ungefär hälften av alla patienter med positivt f-calprotectin utreddes vidare men en betydligt högre utredningsfrekvens (92 %) noterades gällande f-calprotectin > 200 mg/kg.

Buksmärtor var dominerande symptom i patientgrupperna med lägre f-calprotectin värde (≤ 400 mg/kg) och där andelen tarmpatologiska diagnoser var betydligt färre jämfört med gruppen med högsta f-calprotectin värden. Vanligast förekommande symptom hos patienter med tarmpatologi var diarré/lös avföring och blod i avföring, vilka bör betraktas som mer alarmerande symptom. Ingen patient med tarmpatologi hade sökt för obstipation, men detta symptom var det andra vanligast förekommande symptom hos patienter med f-calprotectin 201 - 400 mg/kg före diarré och blod i avföring, och tredje vanligast förekommande symptom hos patienter med f-calprotectin 50 - 200 mg/kg före blod i avföring. Buksmärtor och obstipation, i avsaknad av mer typiska IBD symptom som blod i avföring och diarré, motiverar troligen inte provtagning av f-calprotectin.

Majoriteten av patienter med f-calprotectin > 400 mg/kg genomgick koloskopiundersökning. Patienter med lägre f-calprotectin värden utreddes mer frekvent med DT jämfört med koloskopi.

Endast 6 % av patienter med positivt f-calprotectin diagnostiserades med IBD eller kolorektalcancer vilket innebär att positivt f-calprotectin har i de flesta fallen inte varit talande för tarmpatologi.

Alla patienter med IBD diagnos och majoriteten av patienter med kolorektalcancerdiagnos (75 %) hade f-calprotectin > 200 mg/kg. F-calprotectin värden hos patienter med tarmpatologi hade dock en stor variationsbredd med en mycket ojämn fördelning. Hälften av patienter med f-calprotectin > 400 mg/kg diagnostiserades med tarmpatologi men högsta värden observerades emellertid inte vid IBD eller koloncancer, utan vid divertikulit och infektiös kolit.

Andra avvikande laboratorievärden såsom Hb-B, CRP, SR och f-Hb ledde i större grad till vidare utredning jämfört med förhöjt f-calprotectin. Andel patienter (53 %) med positivt f-calprotectin som blev föremål till vidare utredning var nästan lika stor som andel patienter med positivt f-calprotectin som inte utreddes vidare (47 %).

Å andra sidan har viktiga kliniska verktyg som rektoskopi åsidosatts, med rektoskopi utförd hos endast 28 % av fallen. En patient som slutligen diagnostiserades med IBD hade inte genomgått rektoskopi.

F-calprotectin är en indicerad markör vid IBD misstanke, en diagnos som ställs endoskopiskt och inte radiologiskt. Ändå har majoriteten av undersökningar i patientgruppen med f-calprotectin 50 - 200 mg/kg och en stor andel undersökningar i gruppen med f-calprotectin 201 - 400 mg/kg varit DT. Detta innebär att positivt f-calprotectin värde ≤ 400 mg/kg och särskilt ≤ 200 mg/kg har tolkats i stor utsträckning som icke-signifikant högt för att motivera IBD misstanke. Ändå har en stor andel remisser i patientgrupper med lägre f-calprotectin värden utgjorts av koloskopiremissor, och 10 % av utredningsfallen genomgått både koloskopi och DT. Dessa visar att gränsen till signifikant förhöjt f-calprotectin har i princip baserats på individuell bedömning.

Det har noterats fall där beställning av f-calprotectin inte har motiverats och fall där patienter remitterades till vidare utredning innan f-calprotectin värdet hade analyserats.

Ett intressant faktum var att en slutdiagnos aldrig ställdes hos de patienterna som genomgick utredning som var utan patologi. Det primära målet inom sjukvården är att skyndsamt diagnostisera allvarliga sjukdomar men det innebär inte att man ska ignorera ett annat mål för vården nämligen att lindra. En funktionell tarmsjukdom som IBS kan påverka livskvaliteten betydligt och kan i vissa fall kräva särskilt omhändertagande (speciella bulkmedel, kognitiv beteendeterapi), och av den orsaken är diagnossättande viktig.

Styrkor och svagheter i studien:

Patienter som hade varit föremål för f-calprotectin provtagning kunde enkelt identifieras via journalsystemet och inga patienter som uppfyllde inklusionskriterierna utelämnades i studien.

Trots att det studerade tidsintervallet var kort och patientantalet var begränsat, mängden av patientdata som samlades var stor. En styrka i studien är att parallellt med f-calprotectin analyserades även patientsymptomatologi, utredningsmetoder och andra laborationer såsom SR, CRP, Hb-B och f-Hb.

Diagnosställande fullbordades inte hos vissa patienter på grund av utredning med ofullkomliga undersökningar (ultraljud 10 st och gastroskopi 4 st), avvisade utredningsremisser eller uteblivna undersökningar.

F-calprotectin studerades inte dynamiskt. Några patienter hade lämnat multipla f-calprotectin prov men endast ett värde inkluderades i studien. Detta var det positiva värdet som ledde till vidare utredning. Av intresse skulle det vara att utreda om patienter med f-calprotectin som inte remitterades vidare under studies tidsintervall blev aktuella för utredning efter 2013.

Slutsats:

F-calprotectin har använts vid utredning av patienter med buksmärtor, diarré, lös avföringskonsistens, obstipation, blod i avföring, slem i avföring, vikttnedgång, trötthetskänsla/nedsatt allmäntillstånd, feber samt vid tenesmer. Diarré och blod i avföringen var mer vanligt förekommande symptom hos patienter med tarmpatologi (IBD eller kolorektalcancer).

Majoriteten av patienter genomgick inte rektoskopi på vårdcentralen. Vid högre f-calprotectinvärden var det oftare som det utfördes koloskopi jämfört med datortomografi.

Utredningen har i de flesta fallen inte lett till diagnos på tarmpatologi men i studien har inte specifik diagnos satts på patienter som inte haft patologiska undersökningsfynd.

Positivt f-calprotectin har inte varit mer avgörande i att motivera eller avsluta utredningsprocess hos patienter med symptombild talande för tarmpatologi än andra laborationer (Hb-B, CRP, SR, f-Hb).

Det har noterats fall där beställning av f-calprotectin inte har motiverats och f-calprotectin värdet har varit svårtolkat.

Referencer:

1. Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DAWM. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Colorectal Dis.* 2011 Mar;13(3):239-54
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn's and Colitis.* 2012 Dec; 6(10):965-990
3. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's and Colitis.* 2013 Maj;7(4):322-337
4. Burri E, Beglinger C. The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2014;8(12):197-210
5. Gebhardt C, Németh J, Angel P. S100A8 an S100A9 in inflammation and cancer. *Biochemical Pharmacology.* 2006 Nov;72(11):1622-1631
6. Pavlidis P, Chedgy FJQ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scandinavian J of Gastroenterology.* 2013;48(9):1048-1054
7. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterology.* 2007 Apr;102(4):803-813