

Marie Stute

Dr. med.

Evaluation des Serummarkers Serum-Amyloid-A (SAA) als Aktivitätsmarker bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Annika Gauss

In dieser Arbeit wurde das Akut-Phase-Protein Serum-Amyloid-A als Biomarker in der Verlaufskontrolle von Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. Bei dem Design dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Querschnittstudie.

Im Hinblick auf den Einsatz von Serum-Amyloid-A auf verschiedenen Gebieten wie der Diagnostik, Kontrolle der Krankheitsaktivität und Evaluation eines Therapieansprechens, ließen sich in vorherigen Studien bereits signifikante Ergebnisse erbringen. Diese sprachen für eine Verwendung von Serum-Amyloid-A aufgrund seines starken Anstiegs während akuter Entzündungsintervalle und der positiven Korrelation mit diversen Entzündungsmarkern sowie der endoskopischen Krankheitsaktivität. Demzufolge wurde bei dem vorliegenden Patientenkollektiv der Zusammenhang von Serum-Amyloid-A mit den Werten des C-reaktiven Proteins, fäkalem Calprotectin, der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio und den klinischen Aktivitätsindices untersucht. Hierfür wurden Serumproben von 306 Patient*innen aus dem Register für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen des Universitätsklinikums Heidelberg selektiert. Darunter befanden sich 182 Patient*innen mit Morbus Crohn, 116 mit Colitis ulcerosa und 8 Patient*innen mit unklassifizierbarer Colitis. Als primäres Einschlusskriterium musste ein Wert für fäkales Calprotectin 14 Tage vor oder nach der Entnahme der Serumprobe für Serum-Amyloid-A vorliegen. Im Gegensatz zu einem Großteil der Vorstudien konnten keine Ergebnisse einer endoskopischen Untersuchung miteinbezogen werden, da sie nur für sehr wenige Patient*innen vorlagen.

Es stellte sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen Serum-Amyloid-A und fäkalem Calprotectin, C-reaktivem Protein, der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio und dem Simple Clinical Colitis Activity Index heraus. Der Simple Clinical Colitis Activity Index beinhaltet klinische Faktoren der Colitis ulcerosa, wozu Stuhlfrequenz, Stuhldrang, Blut im Stuhl, Allgemeinbefinden und das Vorliegen von extraintestinalen Manifestationen gehören. Zwischen Serum-Amyloid-A und dem Harvey-Bradshaw-Index ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Der Harvey Bradshaw Index wird zur klinischen Einschätzung von Patient*innen

mit Morbus Crohn verwendet. Er beinhaltet das Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, die Anzahl ungeformter Stuhlgänge, abdominelle Resistenzen und Komplikationen. Das Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs könnte darauf zurückzuführen sein, dass die klinische Aktivität bei Patient*innen mit Morbus Crohn geringer mit der Krankheitsaktivität in endoskopischen Untersuchungen und der Veränderung entzündlicher Laborparameter assoziiert ist.

Da sich in Vorstudien bei den üblich verwendeten Laborparametern, wie fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein, Unterschiede in der Stärke des Zusammenhangs bei verschiedenen Befallsmustern und Krankheitsentitäten herausstellten, wurde dies auch in der vorliegenden Arbeit untersucht. Dabei zeigte sich eine schwächere Korrelation zwischen Serum-Amyloid-A und fäkalem Calprotectin bei der Patientengruppe mit einem isolierten Ileumbefall als bei Patient*innen mit ausgedehnterem Befall. Zwischen den Patient*innen mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa konnte kein Unterschied festgestellt werden. Zudem war der Zusammenhang zwischen Serum-Amyloid-A und fäkalem Calprotectin schwächer als zwischen Serum-Amyloid-A und dem C-reaktiven Protein. Besonders hervorzuheben ist das Vorliegen eines schwachen, signifikanten Zusammenhangs zwischen Serum-Amyloid-A und fäkalem Calprotectin in der Fallgruppe mit normwertigem C-reaktivem Protein. In dieser Gruppe könnte zukünftig die Bestimmung von Serum-Amyloid-A eine größere Rolle spielen.

Der optimale Cut-off-Wert wurde anhand des Vorliegens einer erhöhten Konzentration von fäkalem Calprotectin berechnet. Dieser erreichte jedoch eine niedrigere Sensitivität und Spezifität als bei den meisten Voruntersuchungen zu diesem Thema. Um diese Parameter zu erhöhen, sollten weiterführende Studien mit der Hinzunahme endoskopischer Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Studie bestätigt den positiven Zusammenhang zwischen Serum-Amyloid-A und bereits evaluierten Laborparametern, die in der Verlaufskontrolle bei Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen routinemäßig verwendet werden. Darüber hinaus zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der klinischen Aktivität und Serum-Amyloid-A bei Patient*innen mit Morbus Crohn. Dementsprechend wird der Verwendung von Biomarkern und endoskopischen Untersuchungen im Rahmen der Verlaufskontrolle ein größerer Nutzen im Vergleich zu der klinischen Aktivität zugeschrieben. Da ein wiederholter Einsatz der Endoskopie jedoch zu einer Erhöhung des Risikos der Patient*innen führt, wird die Bestimmung von Laborparametern in kurzen Abständen bevorzugt. Besonders bei Patient*innen mit einer niedrigen oder fehlenden Response in der Konzentration von C-reaktivem Protein könnte eine Kontrolle der Laborwerte in Zukunft durch die Bestimmung von Serum-Amyloid-A ergänzt werden.