Reizdarmsyndrom

Einblicke und Ausblicke 2012

Nora Schaub[a], Niklaus Schaub[b]

[a] Wingate Institute of Neurogastroenterology, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London, UK
[b] Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz

Quintessenz

- Die Prävalenz des Reizdarmsyndroms (RDS) liegt um 5–15%, allerdings beanspruchen nur ca. ¼ der Patienten ärztliche Hilfe.
- Das RDS ist keine Ausschlussdiagnose, sondern eine Symptom/Anamnese-basierte klinische Diagnose gemäss den Rom-III-Kriterien.
- Die Ätiopathogenese des RDS ist multifaktoriell. In den letzten Jahren haben die Interaktion zwischen Darm und zentralem Nervensystem und die auf sie einwirkenden komplexen Einflüsse das Verständnis des RDS vertieft («dysregulated brain-gut axis»).
- Neue Biomarker (u.a. Calprotectin im Stuhl) erleichtern die differential-diagnostische Abgrenzung gegenüber organischen Erkrankungen.
- Bei hohem Leidensdruck muss eine an den gastrointestinalen Symptomen orientierte medikamentöse Therapie durch eine Psychopharmakotherapie oder kognitive Verhaltenstherapie ergänzt werden.

«Gesundheit bedeutet das Schweigen der Organe.»
Paul Valéry (1871–1945)

Einleitung

Seit der letzten Übersicht über das Reizdarmsyndrom in diesem Heft 2001 [1] sind entscheidende Fortschritte im Verständnis der Ätiopathogenese der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (FGIE), namentlich auch des Reizdarmsyndroms (RDS), gemacht worden. Diese Erkenntnisse sind die Grundlage für neue Therapien und ganzheitlichere Konzepte in der Betreuung dieser Patienten. Wesentliche neue Substanzen für die medikamentöse Therapie sind in den vergangenen 10 Jahren nicht zur Einführung gelangt, im Gegenteil, Rückschläge mussten in Kauf genommen werden.

Nora Schaub

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bedeutung

FGIE sind häufige und oft chronische Erkrankungen. Neben der funktionellen Dyspepsie ist das RDS deren häufigste Manifestation. Epidemiologische Studien aus Europa und Nordamerika belegen eine Prävalenz des RDS von 5–15% [2]. Allerdings suchen nur ca. 25% dieser Patienten einen Arzt auf [3]. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Das RDS kann zu erheblichem Leidensdruck und verminderter Lebensqualität, dadurch bedingten Arbeitsausfällen und hohen sozialen Kosten (total 30 Milliarden U.S. Dollar pro Jahr) führen [4]. Im klinischen Alltag ist die Assoziation des RDS mit psychiatrischen Erkrankungen von Bedeutung. 40–80% der Patienten, welche wegen ihres RDS ärztliche Hilfe suchen, leiden auch an Depressionen, Angst- und Somatisierungsstörungen. Ähnlich hoch ist die Assoziation mit Fibromyalgie und Migräne [5].

Pathophysiologie

Das Verständnis der Ätiopathogenese der FGIE und des RDS bleibt bis heute inkomplett. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Die pathophysiologischen Konzepte beinhalten viszerale Hypersensitivität, abnorme gastrointestinale Motilität, Dysfunktion des autonomen Nervensystems, Aktivierung des mukosalen Immunsystems sowie psychologische und (epi-)genetische Faktoren [6]. In den letzten Jahren wurde vor allem die komplexe Interaktion zwischen Darm und zentralem Nervensystem (ZNS) untersucht und der Begriff der «dysregulated brain-gut axis» etabliert [7] (Abb. 1).

Viszerale Hypersensitivität

Viszerale Hypersensitivität bedeutet die Wahrnehmung von Schmerz in einem inneren Organ in einer höheren Intensität als zu erwarten. Etliche Studien, in denen ein viszeraler Schmerzstimulus in Rektum/Kolon/Ösophagus mittels aufblasbaren Ballonen gesetzt wird, haben gezeigt, dass Patienten mit RDS bei kleineren Dehnungsvolumina/-drücken Schmerzen empfinden als Kontrollpersonen [8–10]. Die Ursache für die viszerale Hypersensitivität ist unklar, und liegt wohl auf verschiedenen Ebenen: in der Mukosa/Submukosa (als Folge einer chronischen leichtgradigen Entzündung und vermittelt durch Serotonin und Bradykinin aus Mastzellen), im Rückenmark und im Kortex (abnorme zentrale Schmerzmodulation) [11].

Abkürzungen

ANS	Autonomes Nervensystem
ENS	Enterales Nervensystem
FGIE	Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen
FODMAPS	Fermentable Oligo-, Di- und Mono-Saccharide und Polyole
NNT	Number needed to treat
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-D	Reizdarmsyndrom mit Diarrhoe
RDS-O	Reizdarmsyndrom mit Obstipation
RDS-M	Reizdarmsyndrom vom Mischtyp
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
TZA	Trizyklische Antidepressiva
ZNS	Zentrales Nervensystem

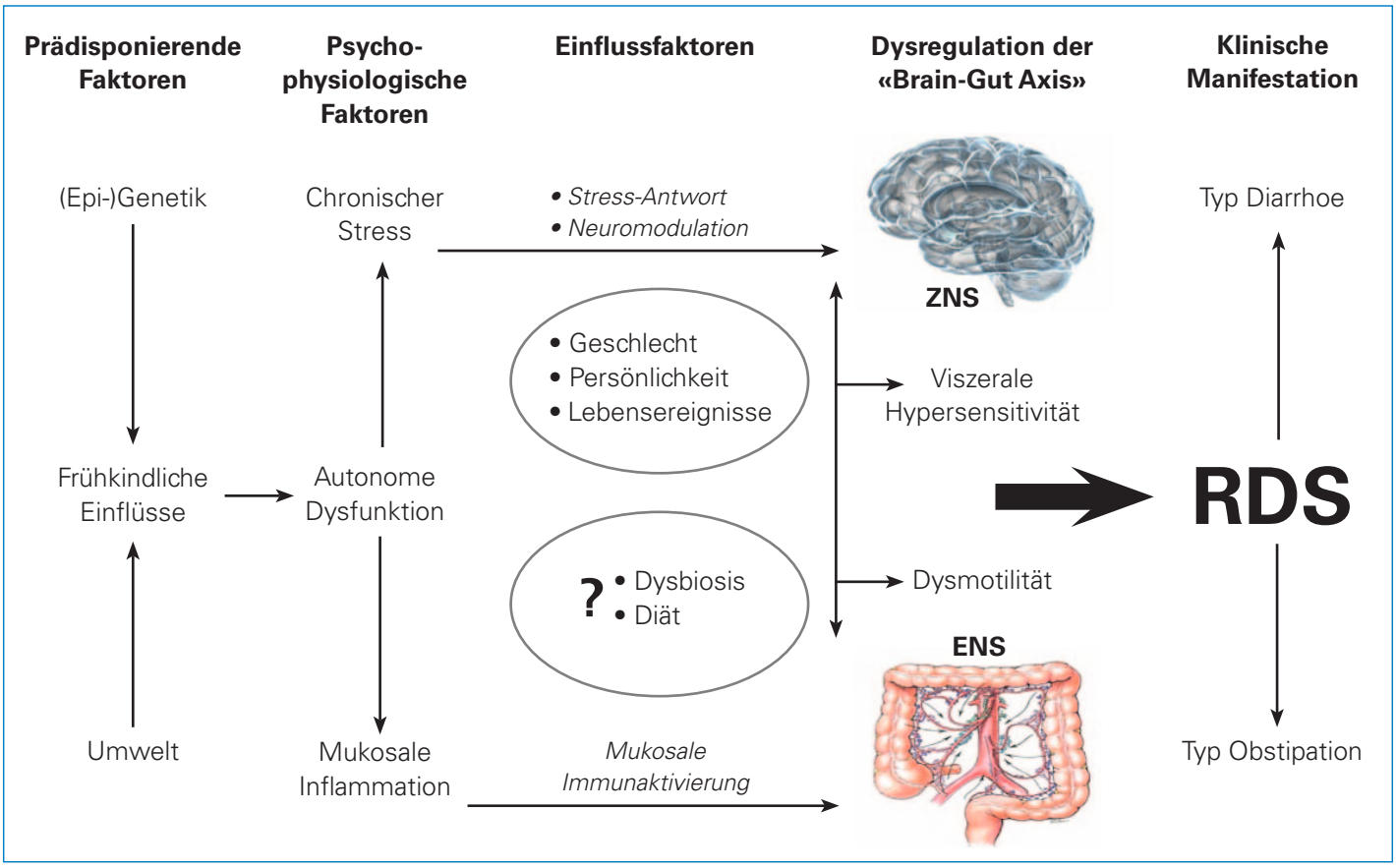

Abbildung 1
Pathophysiologische Konzepte des Reizdarmsyndroms (modifiziert nach [6]).

Gastrointestinale Motilität
Eine veränderte gastrointestinale Motilität wurde lange als Hauptmerkmal des RDS angesehen. Viele dieser Veränderungen sind jedoch unspezifisch. Das enterische Nervensystem (ENS), welches in der Submukosa und Muskularis lokalisiert ist, reguliert die neuromuskuläre Funktion des Darmes und wird vom sympathischen und parasympathischen Nervensystem mitkontrolliert [12]. Die Veränderungen der Motilität beim RDS variieren je nachdem, ob es sich um ein Diarrhoe-prädominantes (RDS-D) oder ein Obstipations-prädominantes (RDS-O) Reizdarmsyndrom handelt. Serotonin ist einer der wichtigsten Transmitter dieser motorischen (Dys-)Funktion und Angriffspunkt neuer pharmakologischer Therapien des RDS.

Mukosales Immunsystem und Dysbiosis
Eines der neuen pathophysiologischen Konzepte des RDS ist das einer chronischen geringgradigen mukosalen Entzündung. Das gehäufte Auftreten von RDS nach gastrointestinalen Infekten spricht auch im klinischen Alltag für diese Annahme. Die Prävalenz des postinfektiösen RDS liegt um 10%. Patienten mit schweren und prolongierten Infekten sowie Frauen sind häufiger betroffen [13]. Aber auch unabhängig von der Anamnese eines gastrointestinalen Infektes finden sich in der Mukosa von Reizdarmpatienten eine vermehrte Anzahl von Mastzellen, T- und B-Lymphozyten. Als mögliche Ursache der chronischen Entzündung wird eine veränderte Mikroflora des Kolons (sog. Dysbiosis) diskutiert [14]. Die Hypothese der Dysbiosis ist Grundlage für den Einsatz von Antibiotika und Probiotika in der Therapie des RDS.

Autonomes Nervensystem
Das autonome Nervensystem (ANS) reguliert die viszerale Sensitivität, koordiniert die Motilität und Sekretion und wohl auch gewisse Aspekte des mukosalen Immunsystems. Beim RDS wird hauptsächlich eine vermehrte Aktivität des sympathischen ANS und eine verminderte Aktivität des parasympathischen ANS beobachtet. Eine Vagus-Dysfunktion ist mit dem RDS-D und eine adrenerg/sympathische Dysfunktion mit dem RDS-O [15, 16] assoziiert.

Psychologische Faktoren
Patienten mit RDS, welche wegen ihren gastrointestinalen Symptomen einen Arzt aufsuchen, leiden gehäuft an psychiatrischen Erkrankungen: 20–70% an depressiven Erkrankungen, 20–50% an generalisierter Angst- oder Panikstörung [5, 17]. Ausserdem findet sich eine Assoziation mit somatoformen Erkrankungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und Phobien. Schwerwiegende Lebenserfahrungen (v.a. physischer oder sexueller Missbrauch) und chronische Belastungssituationen werden deutlich häufiger beobachtet als bei Patienten mit organischen Magendarmerkrankungen [9]. Solche Stressoren aktivieren das (para-)sympathische ANS und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-

Achse, was mit einer vermehrten Ausschüttung von Corticotropin Releasing Factor (CRF) verbunden ist. Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten zeigen entsprechend neurophysiologische Auffälligkeiten: Experimenteller Stress führt zu einer vermehrten motorischen Aktivität des Kolons und Dünndarms und zu einer viszeralen Hypersensitivität [18]. Insgesamt ist die Evidenz gross, dass es sich beim RDS um eine Stress-sensitive Erkrankung handelt. In einem prädisponierten Individuum kann anhaltender Stress zu einer vermehrten Vulnerabilität für die Entwicklung eines RDS und zur Symptomexazerbation führen.

In den letzten Jahren wurde der Begriff der «dysregulated brain-gut axis» etabliert

(Epi-)Genetische Faktoren

Das RDS kommt familiär gehäuft vor, was neben einem psychosozialen auch einen genetischen Hintergrund nahelegt. Die aktuellen Daten inklusive Zwillingsstudien weisen auf eine komplexe (poly-)genetische Grundlage hin. Es sind namentlich Polymorphismen der Serotonin-, IL-10- und IL-6-Gene mit RDS assoziiert [19]. Neben den klassischen genetischen Faktoren, scheint die Epigenetik, d.h. Veränderungen des Genoms, die durch Umwelteinflüsse ohne Veränderungen der kodierenden DNA-Sequenz ausgelöst werden, bei den FGIE eine zentrale Rolle zu spielen. Umwelteinflüsse wie gastrointestinale Infektionen, Diät und chronische Stressoren beeinflussen das Genom, was zu Veränderungen der gastrointestinalen Sensitivität und motorischen Funktion führt und so den Phänotyp des RDS (Typ Diarrhoe oder Obstipation) mitdeterminiert [20].

Diät und Nahrungsmittelunverträglichkeiten

20–80% der Reizdarmpatienten berichten über eine Verschlechterung ihrer Symptome nach Einnahme von gewissen Speisen. Als häufige Trigger werden Milchprodukte, Weizenprodukte, Fruktose-enthaltende Nahrungsmittel und Kaffee genannt. Potentielle Mechanismen, wie Nahrungsmittel zu Reizdarm-Symptomen führen können, sind ein überschiessender gastrokolischer Reflex [21], ein vermehrter Influx von Wasser in den Dünndarm bei osmotisch aktiven Nahrungsbestandteilen (z.B. nicht-absorbierbare Zucker) sowie bakterielle Fermentation von schlecht absorbierbaren kurzkettigen Polysacchariden und Polyolen (sog. FODMAPS: «fermentable oligo-, di- and monosacharides and polyols») im Kolon. Allerdings leidet nur ein Bruchteil der Patienten unter echten Nahrungsmittelunverträglichkeiten bzw. -allergien. Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind nicht-immunvermittelte Reaktionen auf Bestandteile der Nahrung wie Histamin und Koffein oder Folge eines Enzymmangels (z.B. bei der Laktoseintoleranz) [22]. Die Prävalenz einer Laktoseintoleranz in RDS-Kollektiven liegt um 35% und ist somit ähnlich hoch wie bei Kontrollpatienten. Reizdarmpatienten scheinen jedoch gehäuft unter den Symptomen der Laktose-Maldigestion zu leiden und schlechter auf eine laktosearme Diät anzusprechen [23].

Die Diagnose einer Nahrungsmittelunverträglichkeit ist wahrscheinlich, wenn sich die Symptomatik nach einem Auslassversuch verbessert und mit einer Reexposition reproduziert werden kann. Eine Nahrungsmittelallergie ist eine immunologische (IgE- oder nicht IgE-vermittelt) Reaktion, welche nach Einnahme eines spezifischen Nahrungsmittels auftritt. Die IgE-vermittelten Reaktionen können mit einem positiven Prick-Test bestätigt werden [24]. Die klinischen Manifestationen umfassen das orale Allergiesyndrom, Urtikaria, Angioödem, atopische Dermatitis und eosinophile Gastroenteropathien. Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien in einem RDS-Kollektiv liegt zwischen 4 und 14%. Deutlich mehr RDS-Patienten, nämlich ca. 50%, haben eine mittels Prick-Test nachweisbare Sensitierung gegenüber Nahrungsmitteln oder Inhalationsallergenen, ohne dass sie diesbezüglich symptomatisch sind [25].

Diagnose und Abklärung

Die Abbildung 2 gibt einen Überblick über das Vorgehen bei vermutetem RDS. Das RDS soll keine Ausschlussdiagnose sein. Die Diagnose RDS kann klinisch basierend auf den Rom-III-Kriterien mit guter Sicherheit gestellt werden [26] (Tab. 1). Eine präzise ausführliche Anamnese ist essentiell. Die Leitsymptome sind i.d.R. Bauchschmerzen verbunden mit Stuhlunregelmässigkeiten. Das Spektrum der Bauchschmerzqualität und -intensität ist breit und reicht von «dumpf», «krampfartig» bis «brennend». Die Schmerzen können auch nachts auftreten. Die immer dünner werdenden Stuhlentleerungen im Laufe des Vormittags sind typisch. Die Assoziation der Symptomexazerbation bei psychosozialen Belastungssituationen muss nicht selten erfragt werden.

Liegen Warnsymptome vor, dominieren sie die Differentialdiagnose und den Abklärungsgang [27–29]. Die Rom-Arbeitsgemeinschaft, deren Ziel die Standardisierung der Definitionen der FGIE ist, hat 2006 die diagnostischen Kriterien für das RDS minim geändert (Rom III) [26]. Die Rom-Kriterien für die Diagnose RDS sind unzureichend validiert. Eine einzige, retrospektive Studie hat eine Sensitivität von 65% bzw. Spezifität von 100% und einen positiven prädiktiven Wert von 100% ergeben [30]. Als klinische RDS-Phänotypen lassen sich das Diarrhoe-dominierte RDS-D, das Obstipations-dominierte RDS-O und ein Mischbild RDS-M unterscheiden. Die körperliche Untersuchung ist in der Regel unauffällig oder unspezifisch, aber unbedingt durchzuführen. Bei fehlenden Warnsymptomen ist die Indikation zu weiteren Abklärungen und deren Umfang umstritten. Der Schweregrad der Symptomatik, die Persönlichkeit des Patienten und seine Erwartungshaltung sind für einen individuell angemessenen Abklärungsweg mitentscheidend. Obwohl nur sehr selten richtungsweisend, ist ein Blutbild und eine Messung des C-reaktiven Protein (CRP) empfohlen [28, 29]. Die Häufigkeit von pathologischen Befunden mit Hinweis auf eine organische Erkrankung in einem RDS-Kollektiv liegt für das Blutbild bei 0,2%

Eines der neuen pathophysiologischen Konzepte des RDS ist das einer chronischen geringgradigen mukosalen Entzündung

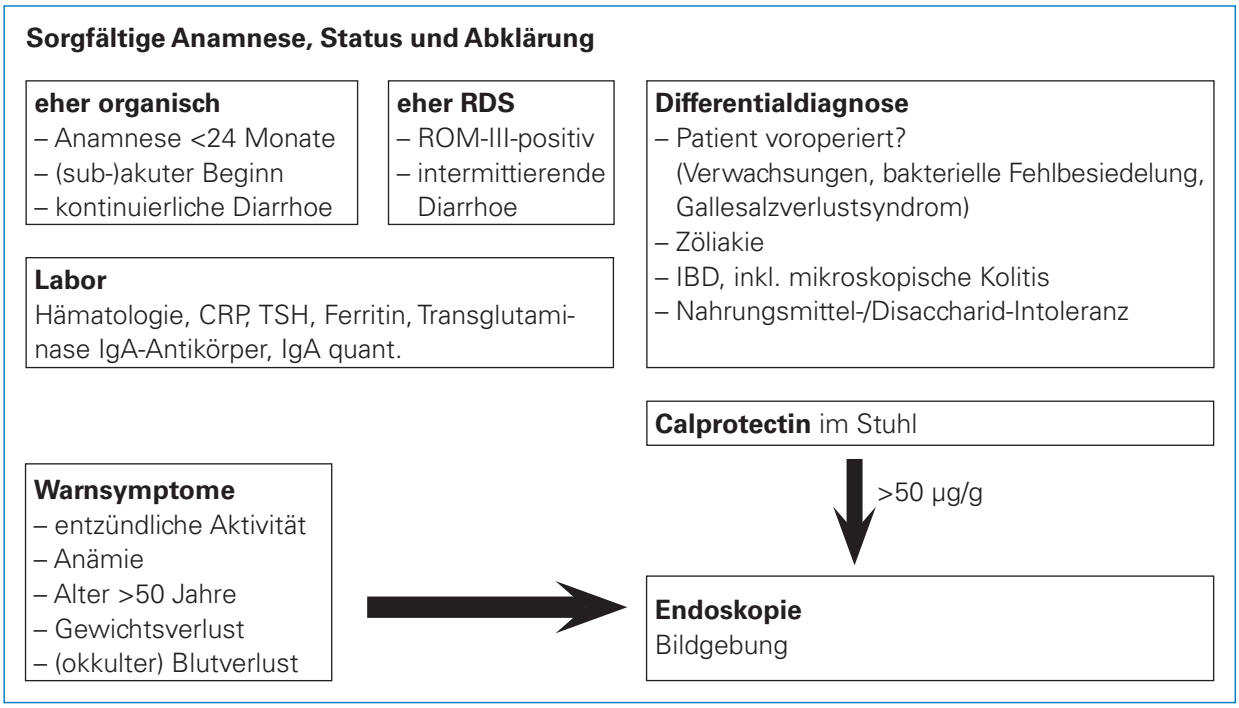

Abbildung 2
Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Reizdarmsyndrom.

und für das CRP bei 1% [31]. Mikrobiologische Stuhluntersuchungen sollen nur bei Patienten mit Diarrhoe und entsprechendem epidemiologischen Hintergrund veranlasst werden. Generell ist der diagnostische Gewinn der Stuhlanalysen gering (signifikante Resultate <2% der Patienten) [31, 32]. Da die Prävalenz der Zöliakie bei Patienten mit RDS ca. 4-fach höher ist als bei Kontrollpatienten, ist ein entsprechendes Screening mittels Transglutaminase-IgA-Antikörpern klar gerechtfertigt [33]. Bei Verdacht auf eine Laktoseintoleranz kann diese mittels eines H_2-Atemtestes bestätigt werden. Die Alternative ist eine empirische laktosearme Diät [29]. Beim Patienten ohne vorgängige Darmoperationen gibt es keine Evidenz für das routinemässige Suchen einer bakteriellen Fehl-/Mehrbesiedlung des Dünndarms. Eine abdominelle Bildgebung (Ultraschall, Computertomographie usw.) bzw. Endoskopie werden bei einer typischen RDS-Anamnese nicht empfohlen. In einer prospektiven Studie mit 306 Patienten, welche die Rom-Kriterien erfüllt haben und einer Sigmoidoskopie, Koloskopie oder einem Barium-Einlauf unterzogen wurden, wurde nur bei 2% eine Kolonpathologie (chronisch entzündliche Darmerkrankung, Polypen, Obstruktion usw.) gefunden [32]. Erfüllt der Patient jedoch die Kriterien für eine kolorektale Vorsorgeuntersuchung (siehe Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie [SGG] von 2007 [http://www.sgg-ssg.ch/cms/pages/de/startseite.php]), ist die RDS-Symptomatik ein guter Anlass, die Kolonoskopie durchzuführen. Beim RDS-D sollten auch im Falle einer makroskopisch normalen Schleimhaut bei der Koloskopie zum Ausschluss einer mikroskopischen Kolitis (Prävalenz von 2–4% bei Patienten mit RDS) Biopsien entnommen werden [34].

Tabelle 1
Diagnostische Kriterien* des Reizdarmsyndroms nach Rom III.

Wiederkehrende Bauchschmerzen** plus ≥2 der folgenden Symptome	Verbesserung mit/nach der Defäkation
	Beginn assoziiert mit einer Änderung der Stuhlfrequenz
	Beginn assoziiert mit einer Änderung der Stuhlform
RDS-D	Harte/geformte Stühle ≤25% der Stühle, breiige/wässrige ≥25%
RDS-O	Breiige/wässrige Stühle ≤25% der Stühle, harte/geformte ≥25%
RDS-M	Harte/geformte Stühle ≥25% der Stühle, breiige/wässrige ≥25%

* Kriterien werden in den letzten 3 Monaten erfüllt mit Beginn der Symptomatik mindestens 6 Monate vor der Diagnosestellung.
** An mindestens 3 Tagen pro Monat während der letzten 3 Monate.

Aktuelle und zukünftige Biomarker beim RDS

Die heute gültige Grundlage für die Diagnose RDS sind die Rom-III-Kriterien. In den letzten Jahren ist aber das Bedürfnis nach Biomarkern zur Unterstützung der Diagnose gewachsen. Aufgrund der multifaktoriellen Ätiopathogenese bieten sich mehrere Biomarker an. Die Heterogenität des RDS-Kollektivs und die niedrige Spezifität abdomineller Symptome erschweren jedoch die Suche nach einem guten Marker. Der Biomarker der viszeralen Hypersensitivität kann mittels Ballondehnungsversuchen im Rektum, Kolon oder Ösophagus untersucht werden. Gastrointestinale Transitstudien (Szintigraphie, Ingestion von röntgendichten Markern, Atemteste) und Manometrien können die Dysmotilität

beim RDS analysieren. Diese Untersuchungsmethoden stehen im klinischen Alltag jedoch nicht standardisiert zur Verfügung.

Calprotectin im Stuhl

Ein mittlerweile schon gut etablierter Biomarker in der Abklärung von gastrointestinalen Beschwerden ist das Calprotectin im Stuhl. Calprotectin ist ein Protein, welches in neutrophilen Granulozyten gespeichert ist und bei deren Aktivierung freigesetzt wird. Ein erhöhter Wert im Stuhl (>50 µg/g [Messbereich zwischen 10 und 1800 µg/g], cave: Einheiten und Cut-off-Werte je nach Test und Labor verschieden!) ist somit Ausdruck einer Entzündung im Gastrointestinaltrakt. Bei einem unselektionierten Patientenkollektiv in einer gastroenterologischen Sprechstunde hat das Calprotectin bei einem Cut-off-Wert von 10 mg/l eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 79% für die Diagnose einer organischen Erkrankung [35]. Eine aktuelle Studie aus dem Universitätsspital Basel hat den Nutzen des Calprotectins bei 575 konsekutiven Patienten mit unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden untersucht. Bei Patienten, bei welchen in der Gastro- und/oder Kolonoskopie ein signifikanter Befund dokumentiert wurde, war das Calprotectin im Stuhl erhöht (median 97 µg/g) (Sensitivität von 73% und Spezifität von 93% für einen Cut-off-Wert von 50 µg/g) [36]. Das Calprotectin im Stuhl ist seit 2012 auf der Eidgenössischen Analyseliste. Die Vorteile sind die Einfachheit des Tests (einmalige Stuhlprobe, seine Stabilität über mehrere Tage), rasche Verfügbarkeit (Resultat in <2 Stunden) und niedrige Kosten (ca. 50 CHF, 61 Taxpunkte). Der Nachteil ist, dass das Calprotectin unspezifisch ist, d.h. jede Erhöhung sollte weiter abgeklärt werden, sofern die Beschwerden >3 Wochen bestehen (DD: chronisch entzündliche Darmerkrankung, NSAR-induzierte Enteropathie, infektiöse, ischämische Kolitis, Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes usw.).

Beim RDS wird hauptsächlich eine vermehrte Aktivität des sympathischen autonomen Nervensystems beobachtet

Ein normales Calprotectin im Stuhl bei einem Patienten mit Reizdarmsymptomatik ist ein guter Parameter, um eine organische Erkrankung auszuschliessen. Bei einer typischen Anamnese und Calprotectin-Werten <50 µg/g bedarf es in der Regel keiner weiteren invasiven Untersuchungen.

Möglicher zukünftiger Biomarker

Mit dem Konzept einer «dysregulated brain-gut axis» sind das ZNS und psychologische Aspekte in der Pathogenese des RDS in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt [7, 37]. Die primären Afferenzen aus dem Gastrointestinaltrakt werden zusammen mit Erinnerungen, Erwartungen und Emotionen zu einer komplexen Wahrnehmung verarbeitet. Charaktereigenschaften des Patienten (z.B. ängstlich, extrovertiert, neurotisch usw.) spielen bei der Schmerzverarbeitung eine essentielle Rolle [38, 39]. Moderne technische Möglichkeiten in der Bildgebung haben diesbezüglich neue Erkenntnisse ergeben. Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) und Positronen-Elektronen-Tomographie (PET) kann heute die neuronale Aktivität in verschiedenen Hirnregionen dargestellt werden [40]. Werden nun die klassischen Ballondehnungsversuche [s.o.]) im fMRI/PET durchgeführt, zeigt sich eine Aktivierung vor allem des insulären und des anterioren zingulären Kortex [40]. Mittels fMRI konnte erstmals gezeigt werden, dass durch eine kognitive Modulation des viszeralen Schmerzes (z.B. mittels Ablenkung des Probanden) eine Abnahme der Aktivität in diesen Hirnregionen erreicht werden kann [41]. Auch eine positive emotionale Stimmung waren mit einer verminderten Aktivität in der Schmerzmatrix verbunden [42–44]. Diese Erkenntnisse erlauben erstmals ein besseres Verständnis, wie psychologische Faktoren und psychiatrische Begleiterkrankungen den Phänotyp des RDS beeinflussen. Zur Zeit werden fMRI/PET nur zu Forschungszwecken benutzt, es besteht jedoch die Hoffnung, dass solche Erkenntnisse in Zukunft helfen werden, die geeignete Therapiemodalität für einen Patienten zu selektionieren (z.B. kognitive Verhaltenstherapie bzw. Antidepressiva versus symptomatische Therapie).

Behandlungsprinzipien

Bei Patienten FGIE sind die Behandlungsstrukturen oft vielschichtig und reichen von Akzeptanz, Beratung durch den Hausarzt, diätetischem Eliminationsverhalten, über alternativmedizinische Diagnostik und Interventionen bis zur Beanspruchung komplexer spezialärztlicher Diagnostik. Leider nur zu häufig wissen die jeweiligen Leistungserbringer nicht voneinander und vermitteln zudem unterschiedliche und sogar divergierende Krankheitskonzepte. Nach einer sorgfältigen Evaluation (Abb. 2) ist ein der Symptomintensität und dem psychosozialen Leidensdruck angepasstes abgestuftes Vorgehen hilfreich (Abb. 3) [45]. Bei FGIE ist eine positive Arzt-Patienten-Beziehung eine besonders wichtige Grundlage für eine verbesserte Lebensqualität und Prognose [46]. Die Tabelle 2 fasst einige wesentliche Elemente einer erfolgversprechenden Beratung zusammen. Dabei ist die sachliche patientengerechte Information über (neue) pathophysiologische Aspekte der FGIE und Studiendaten von den Patienten besonders erwünscht [47]. Dies beansprucht Zeit! Bei der Beurteilung der Erfolgsraten jeglicher therapeutischer Interventionen bei FGIE ist die durchwegs hohe Plazeborate von 16–71% zu berücksichtigen [48]. Nutzen wir sie! Da die Ätiopathogenese des RSD vielschichtig ist und die ursächlichen Faktoren individuell zu gewichten sind, wird ein Therapieansatz, der sich am Leitsymptom orientiert, den Bedürfnissen des Patienten am ehesten gerecht (Abb. 4).

20–80% der Reizdarmpatienten berichten über eine Verschlechterung ihrer Symptome nach der Einnahme gewisser Speisen

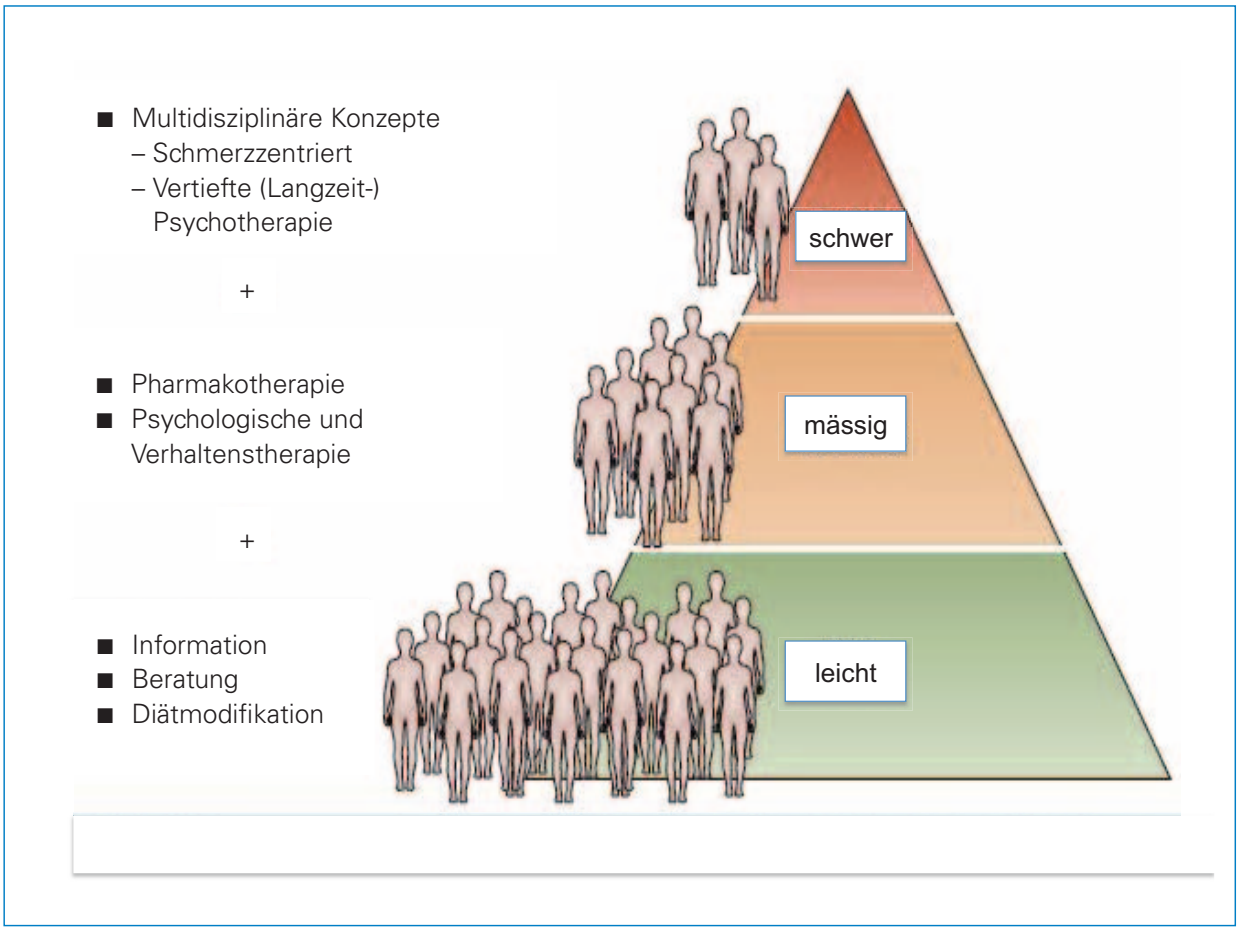

Abbildung 3
Stufenweises Vorgehen in der Behandlung des Reizdarmsyndroms in Abhängigkeit vom Schweregrad.

Tabelle 2
Allgemeine Behandlungsprinzipien bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (modifiziert nach: Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. Ann Intern Med. 1992; 116(12 Pt 1):1009–16.).

Zeigen Sie Empathie und schaffen Sie Vertrauen.
Formulieren Sie dem Patienten gegenüber eine klare Diagnose des RDS und vermitteln Sie damit Sicherheit.
Fragen Sie nach den Krankheitskonzepten des Patienten und thematisieren Sie seine allfälligen Befürchtungen und Ängste.
Erklären Sie das biopsychosoziale Krankheitskonzept der FGIE.
Identifizieren Sie die individuellen psychosozialen Faktoren und erwägen Sie spezialärztliche (Mit-)Betreuung/Zuweisung.
Berücksichtigen Sie den Schweregrad der Symptome bei der Wahl der Therapiestrategie.
Erklären Sie den Behandlungsplan und definieren Sie das Therapieziel.
Vermitteln Sie realistische Erfolgsaussichten: verbessertes *Coping*, nicht Heilung.
Individualisieren Sie die medikamentöse Therapie, fragen Sie nach und reagieren Sie auf allfällige Nebenwirkungen.
Korrigieren Sie mögliche falsche Vorstellungen und Haltungen des Patienten gegenüber Antidepressiva.
Sehen Sie regelmässige Kontrollen vor, *betreuen* Sie.

Diät

Ca. 70% der Patienten mit RDS glauben, dass bestimmte Nahrung die Ursache ihrer Beschwerden darstellt [49]. Eine Befragung von 1200 Reizdarmpatienten hat ergeben, dass folgende Diätänderungen sich lindernd auf die Symptome ausgewirkt haben: häufige kleine Mahlzeiten (69%), vermeiden von fettreicher Nahrung (64%), vermeiden von Milchprodukten (54%), Kohlehydraten (43%), Kaffee (41%), Alkohol (27%) und Fleisch (21%) [67]. Der Nutzen von Eliminationsdiäten in der Behandlung des RDS ist umstritten. In einer systematischen Analyse über Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen schwankte die Erfolgsrate einer strukturierten Eliminationsdiät von 15–71% [49]. Entsprechend uneinheitlich sind die Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften über den Nutzen von Eliminationsdiäten bei RDS (UK [50], US , [29], BRD [28]) und ihre therapeutische Gewichtung im klinischen Alltag. Bemerkenswert in diesem Kontext sind frühere und aktuelle Resultate, die zeigen, dass Patienten mit RDS *ohne* Zöliakie unter einer glutenfreien Diät eine Symptomlinderung erfahren können [51]. Ein Weg, der von Betroffenen leider immer wieder ohne spezifische vorausgehende Zöliakie-Diagnostik gegangen wird.

Falls eine Laktoseintoleranz nachgewiesen ist, ist die Eliminationsdiät sicher sinnvoll. Ihr subjektiver Nutzen

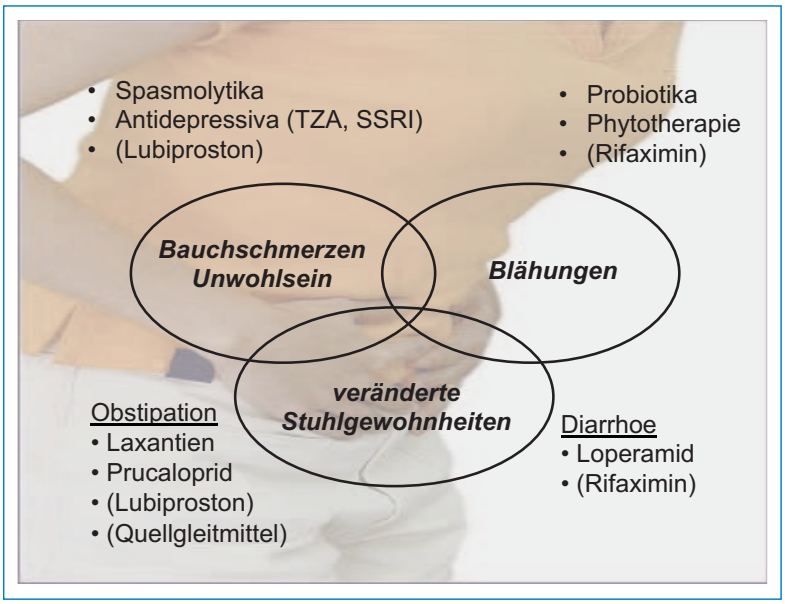

Abbildung 4
Symptomorientierte medikamentöse Therapie des Reizdarmsyndroms.

ist aber deutlich geringer als aufgrund ihrer Prävalenz zu erwarten wäre [28]. Auch eine Fruktoseintoleranz scheint mit dem RDS assoziiert [52]. Die Fruktose wird in drei verschiedenen Formen eingenommen (freie Fruktose in Früchten, als Teil des Disaccharids Sukrose oder als Fruktosepolymer Fruktan in Gemüsen) und kann v.a. zu Diarrhoe mit Blähungen führen. Eine Laktose- oder Fruktoseintoleranz können die Reizdarmsymptome zwar verstärken, sind aber nicht die primäre Ursache des RDS.

Ähnliche Effekte haben FODMAP-enthaltende Nahrungsmittel (s.o.). Dies sind z.B. Äpfel, Pfirsiche, Pflaumen, Zwiebeln, Spargeln, Artischocken, Kohl, Linsen, Brot, Teigwaren und künstliche Süssstoffe, alles alltägliche Lebensmittel, die bei vielen Individuen gastrointestinale Beschwerden verursachen. V.a. bei Patienten mit RDS-D kann eine FODMAP-Eliminationsdiät die Lebensqualität signifikant verbessern [53].

Bei der Mehrzahl, aber nicht bei allen Patienten mit RDS besteht ein (inkonstanter) Zusammenhang zwischen den Symptomen und Mahlzeiten. Ein Nahrungs-/Symptom-Tagebuch kann hilfreich sein. Bei einer hohen Konkordanz von RDS-Symptomatik mit Einnahme von gewissen Nahrungsmitteln ist eine professionelle Diätberatung in enger Kommunikation mit dem betreuenden Arzt hilfreich. Sehr häufig erwarten dies die Patienten. Zu komplexe oder auf kommerziell angebotenen «IgE-Panels» basierende Eliminationsdiätempfehlungen sind unbedingt zu vermeiden.

Behandlung des RDS mit Obstipation (RDS-O)

Quellgleitmittel

Quellgleitmittel haben im Bereich Obstipation i.R. eines RSD eindeutig an Terrain verloren. Qualitativ gute Studien zeigen allenfalls einen leichten Effekt auf die Stuhlqualität, beeinflussen jedoch nicht die begleitenden Abdominalschmerzen und sind belastet mit Nebenwirkungen wie Blähungen und Flatulenz [54].

Laxantien

Von den *osmotischen* Laxantien verbessern die Polyethylenglykol-(PEG-)basierten wohl die Stuhlbeschaffenheit und erhöhen die Frequenz, haben aber keinen Effekt auf die Schmerzen. Das gleiche gilt für Laktulose-Präparate, welche zudem häufig Blähungen und Flatulenz verursachen. *Stimulierende* Laxantien (Senna, Bisacodyl) sind wegen ihres Nebenwirkungsprofils nur im Einzelfall einzusetzen, aber immer hilfreich.

5-HT-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten

Der aus pathophysiologischer Sicht des RDS interessante und letztlich wirksame 5-HT_4-Agonist *Tegaserod* (Zelmac®) mit der Indikation RDS-O bei Frauen wurde 2007 wegen Arrhythmien aufgrund von QT-Zeit-Verlängerung weltweit vom Markt genommen. Der 5-HT_3-Antagonist *Alosetron* hemmt die gastrointestinale Motilität und viszerale Schmerzwahrnehmung und war nach erfolgreicher klinischer Prüfung für die Indikation RDS-D vorgesehen, kam aber wegen der Nebenwirkungen Obstipation und erhöhtem Risiko für Kolonischämien nie zur Markteinführung. Diese beiden Fehlschläge haben die Forschungsaktivität der pharmazeutischen Industrie in diesem Bereich spürbar ausgebremst. Allerdings wird dieser Medikamentengruppe aufgrund vielversprechender Resultate des hochselektiven 5-HT_4-Agonisten Prucaloprid (Resolor®), bei dem bisher keine kardialen Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnten, wieder vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt. Prucaloprid stimuliert die Kolonmotilität. In einer grossen randomisierten Studie mit 620 Patienten mit schwerer chronischer Obstipation konnte eine signifikante Verbesserung der Stuhlfrequenz dokumentiert werden [55]. Das Präparat wurde im Juli 2010 in der Schweiz für die idiopathische Obstipation (aber nicht fürs RDS-O) zugelassen und ist ab 1.2.2012 kassenzulässig. Aus unserer Sicht ist trotz der diesbezüglich (noch) fehlenden Studienlage bei Patienten mit refraktärem RDS-O ein Therapieversuch mit Prucaloprid gerechtfertigt.

Chloridkanal-Aktivatoren (Lubiproston, Amitiza®)

Diese neue Substanz ist ein Prostaglandin E_1-Derivat mit sekretorischem (Chlorid, Natrium, H_2O) Effekt ins Darmlumen und hat die Studienendpunkte der verbesserten Stuhlfrequenz/-beschaffenheit, Schmerzsymptomatik inkl. Blähungen bei Frauen mit RDS-O vs. Plazebo erreicht. Erfolg insgesamt: 17,9 vs. 10,1%, NNT = 13. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und umfassen Nausea, Diarrhoe, Abdominalkrämpfe [56]. Lubiproston ist in der Schweiz seit 2009 für die idiopathische Obstipation zugelassen.

Behandlung des RDS mit Diarrhoe (RDS-D)

Loperamid

Loperamid bindet an den μ-Opioidrezeptor im Plexus myentericus, verlangsamt so die Kolontransitzeit, verfestigt den Stuhlgang, senkt die Stuhlfrequenz, den Drang und auch allfällige Inkontinenzerfahrungen bei RSD-D,

während der zusätzliche Einfluss auf die Schmerzen und die allgemeine Befindlichkeit in den Studien nicht einheitlich ist [29, 57]. Etwa ein Drittel der Patienten profitieren bezüglich Stuhlkonsistenz/-frequenz und Schmerzintensität. Obwohl die Datenlage für den Einsatz beim RDS-D relativ schwach ist, ist ein Therapieversuch wegen fehlender Alternativen und häufig hohem Leidensdruck durch die Diarrhoe immer gerechtfertigt. Die Substanz wird im klinischen Alltag wohl aus Befürchtung vor «Abhängigkeit» – vor allem auch seitens der Patienten – zu zurückhaltend eingesetzt. Dabei kann das Medikament sehr gut bedarfsgerecht pro- als auch reaktiv gebraucht werden. Eine Tachyphylaxie wird nicht beobachtet.

Antibiotika: Rifaximin

Rifaximin ist ein Antibiotikum mit breitspektrischer Wirkung auf Gram positive und negative An-/Aerobier, das kaum resorbiert wird. Rifaximin ist von der FDA zugelassen zur Behandlung der Reisediarrhoe und hepatischen Enzephalopathie. Die aktuelle Studienlage zeigt beim RDS-D und RDS-M milder bis mässiger Intensität eine Besserung der Reizdarmsymptome insgesamt (52 vs. 44%), aber auch der im Alltag notorisch schwierig zu beeinflussenden Blähungen (46 vs. 40%). Die Therapiedauer beträgt 14 Tage mit ≥3 Monate nachweisbarem Effekt. Dabei scheint der Therapieerfolg nicht von einer mittels H_2-Atemtest nachgewiesenen bakteriellen Mehrbesiedlung des Dünndarms abhängig zu sein, sondern von der Beeinflussung der Bakterienflora des Kolons [57–60]. Ungelöst sind die Fragen eines in der Regel notwendigen wiederholten Einsatzes und entsprechender Langzeiteffekte. Zurückhaltung ist sicher angezeigt [58]. Rifaximin ist in der Schweiz zur Zeit nicht zugelassen.

Behandlung der Schmerzen und Blähungen beim RDS

Die Schmerzgenese beim RDS hat eine komplexe, wohl «zentrale» wie auch «periphere» Ursache und ist mitgeprägt durch eine alterierte «sensibilisierte» Wahrnehmung. Es ist deshalb naheliegend, auf beide Ebenen einzuwirken.

Spasmolytika

Wir alle setzen im Alltag Spasmolytika ein, obwohl die randomisiert-kontrollierte Datenlage nicht sehr gut ist. In der Schweiz werden hauptsächlich folgende Substanzen eingesetzt: Mebeverin (Duspatalin®), Pinaveriumbromid (Dicetel®), Otiloniumbromid (Spasmo-men®), Trimebutin (Debridat®), Butylscopalamin (Buscopan®). Eine Metaanalyse zeigt einen Nutzen vs. Plazebo von 61 vs. 44% entsprechend einer NNT von 4–5 [59]. Eine Rangliste der Wirksamkeit ist wegen der unterschiedlichen Studienqualität schwierig zu erstellen. Butylscopalamin liegt eher vorne, Mebeverin eher hinten. Die Substanzen sind hilfreich im Einsatz über eine begrenzte Zeit (z.B. 2–3 Wochen), können aber auch bei Bedarf eingenommen werden. Allfällige Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Schwindel und verschwommenes Sehen.

Antidepressiva

Der Einsatz von Antidepressiva beim RDS zielt auf die Modulation der Schmerzwahrnehmung im ZNS, des intestinalen Transits und die Beeinflussung allfälliger psychiatrischer Komorbiditäten. Trizyklische Antidepressiva (TZA) hemmen die Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin und haben anticholinerge und histaminerge Nebeneffekte. Für mehrere TZA liegen randomisiert kontrollierte Studien vor und die Metaanalysen zeigen gegenüber Plazebo einen Nutzen von ca. 60 vs. 40%, entsprechend einer NNT von 4 (z.B. Amitryptilin, Nortryptilyn) [60]. Müdigkeit, Palpitationen, Obstipation sind mögliche Nebenwirkungen der TZA, deshalb scheint der Nutzen bei der RDS-D grösser zu sein.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) scheinen das Zielsymptom Bauchschmerzen weniger gut zu beeinflussen, verbessern aber das subjektive Befinden und unterstützen die TZA in ihrer Wirkung (z.B. Citalopram, Paroxetin, Sertralin). Mirtazapin hat 5-HT_3-agonistische Wirkung und ist besonders günstig bei Patienten mit RDS-assoziierter Nausea, Schlafstörungen und Gewichtsverlust. Die mögliche Nebenwirkung Diarrhoe favorisiert den Einsatz der SSRI beim RDS-O. Insgesamt scheinen aber Patienten mit einem RDS-D eher vom Einsatz von Antidepressiva zu profitieren als Patienten mit einem RDS-O. Um die Nebenwirkungen im Interesse der Compliance möglichst zu vermeiden, soll initial niedriger dosiert werden als bei den üblichen Indikationen, gefolgt von einer Dosissteigerung gemäss Toleranz und Bedarf.

Komplementäre alternative Therapie

Probiotika beanspruchen vielfältige Effekte auf pathogenetische Mechanismen des RDS [61]. Die Datenlage ist jedoch wegen der Studienqualität und letztlich auch wegen der nicht immer erreichbaren biologischen Standardisierung der Produkte nicht stringent. Namentlich die Zielsymptome Schmerzen/Blähungen und allgemeine Befindlichkeit sind im Vergleich zu Plazebo bei guter Sicherheit signifikant beeinflussbar. Dabei scheint *Bifidobacterium infantis* (Infloran®) reproduzierbar am wirksamsten zu sein [62, 63].

Das Phytotherapeutikum Iberogast® enthält 9 Pflanzenextrakte und wird in der Schweiz und Deutschland bei schwacher Datenlage v.a. beim RDS-O verbreitet eingesetzt [28].

Für den Einsatz entschäumender Substanzen (Simethicon [Flatulex®], Dimethicon [Spasmocanulase®) bei Blähungen gibt es keine Daten und Enttäuschung im Alltag. Der Gebrauch von Pankreasenzymen bei Blähungen und Flatulenz hat, falls keine exokrine Pankreasinsuffizienz vorliegt, keine rationale Grundlage [28].

Die Datenlage bzgl. der Akupunktur bei RDS ist sehr widersprüchlich und favorisiert im direkten Vergleich Plazebo [64].

Psychotherapie

Die Pathogenese des RDS gibt eindeutig Raum für einen psychotherapeutischen Ansatz. Neben der konventionellen psychiatrischen Betreuung bei eindeutigen psychiatrischen Komorbiditäten ist der therapeutische Nutzen der kognitiven Verhaltenstherapie und der Hypnose gut belegt [29]. Die wesentlichste Studie zeigte für die kognitive Verhaltenstherapie über 3 Monate eine hoch signifikante Therapieantwort von 70% vs. Beratung allein

(37%) [65]. Für die Hypnose gibt es nur wenige Studien, welche einen Effekt belegen [66]. Am erfolgversprechendsten ist der psychotherapeutische Ansatz bei denjenigen Patienten, die ihn bejahen. Patienten mit Depression und hohem Grad an Angst sind weniger geeignet. Sie profitieren von einer Psychopharmakotherapie. Im klinischen Alltag ist es hilfreich, wenn man sich auf ein regionales interdisziplinäres «RDS-Netz» mit vertrauten Betreuungsstrukturen/-Personen und gemeinsam erarbeiteten Therapiekonzepten abstützen kann. Hier besteht in der Schweiz sicher Nachholbedarf.

Prognose

Die Daten über die Langzeitprognose des RDS sind widersprüchlich, eine erhöhte Mortalität liegt jedoch nicht vor. Die Symptomintensität und damit die Lebensqualität fluktuieren erheblich, was angesichts der komplexen, im Laufe der Zeit wechselnden endo- und exogenen Einflüsse auf die Ausprägung der Symptomatik zu erwarten ist. Während eine schwedische Studie über 7 Jahre weitgehende Beschwerdekonstanz des RDS bei $^{2}/_{5}$ feststellte, waren es in einer englischen Studie nach 10 Jahren nur $^{1}/_{5}$. Bei denjenigen Patienten mit persistierenden Beschwerden wechselte bei ¾ die dominierende Stuhlbeschaffenheit [67, 68]. Diese Exazerbationen der Beschwerden oder ein Wechsel der Symptomatik sind – auch wenn Warnsymptome fehlen – in der klinischen Praxis immer wieder Anlass zu unnötigen Abklärungen. Entscheidend sind Betreuung, Begleitung und Überbrückung von Krisensituationen.

Danksagung
Wir danken Dr. Martin Iff, Innere Medizin FMH, Reinach, für seine kritische Durchsicht des Manuskripts und hilfreichen Anregungen.

Korrespondenz:
Dr. Niklaus Schaub
Abteilung für Gastroenterologie
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
Niklaus.Schaub[at]ksbh.ch

Empfohlene Literatur

– Keller J, Wedel T, Seidl H, Kreis ME, Andresen V, Preiss JC, et al. [S3 guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM) to the definition, pathophysiology, diagnosis and treatment of intestinal motility]. Z Gastroenterol. 2011;49(3):374–90.
– Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009; 104(Suppl 1):S1–35.
– Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. Annu Rev Med. 2011;62:381–96.
– Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut. 2007;56:1770–98.
– Chang JY, Talley NJ. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. Trends Pharmacol Sci. 2010;31(7):326–34.
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.