Reizdarmsyndrom von der Pathophysiologie zur Therapie

Name des Referenten

Das Reizdarmsyndrom ist ...

TED-Frage

- 1. Eine organische Erkrankung
- 2. Eine psychosomatische Erkrankung
- 3. Gar keine Erkrankung
- 4. Weiß nicht, kommt darauf an, ...

Übersicht – Reizdarmsyndrom (RDS)

Neues zur Pathogenese & Pathophysiologie

Neues zur Behandlung

Übersicht – Reizdarmsyndrom (RDS)

Neues zur Pathogenese & Pathophysiologie

RDS – Ätiologie

Beschwerden im Rahmen eines
 Reizdarmsyndroms lassen sich durch eine
 Wechselwirkung somatischer und psychosozialer
 Krankheitsfaktoren in Prädisposition, Auslösung
 und Chronifizierung erklären.

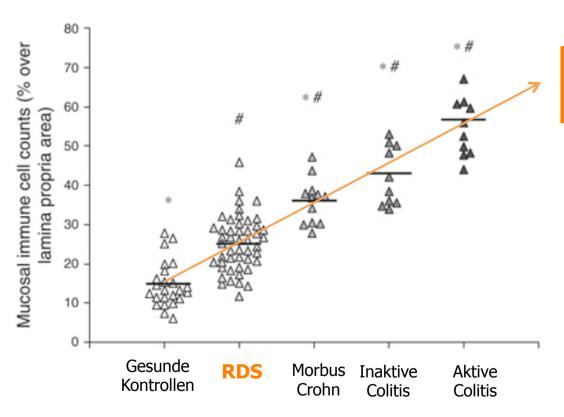
RDS: Pathogenetische & pathophysiologische Konzepte

- Störungen der intestinalen Barriere, Motilität,
 Sekretion und/oder viszeralen Sensibilität
- Störung des enteralen Immungleichgewichts
- Mikro-inflammatorische oder neuroimmunologische Prozesse in der Darmmukosa mit einer lokalen Zunahme von Immunzellen

RDS: mukosale Immunaktivierung

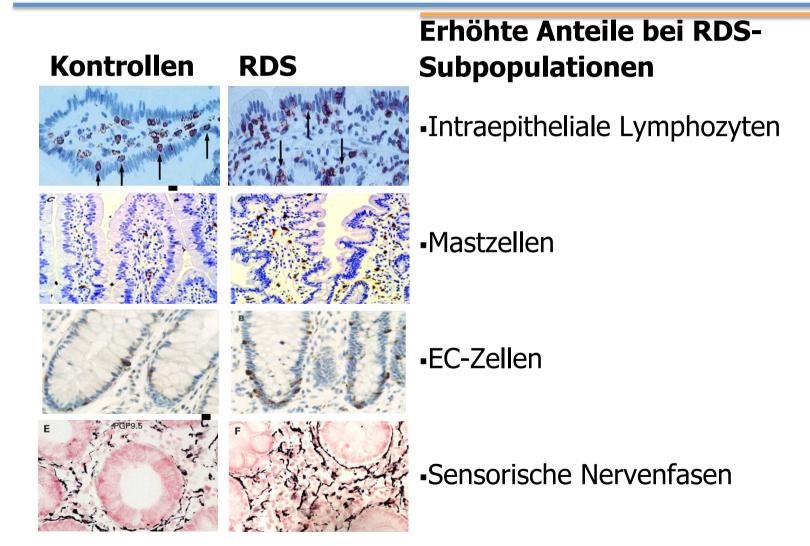
Kontrollierte Studie:

Reizdarmsyndrom (RDS) im Vergleich zu anderen Erkrankungen



Zunahme der mukosalen Entzündungszellen

RDS Mikrostrukturelle Veränderungen



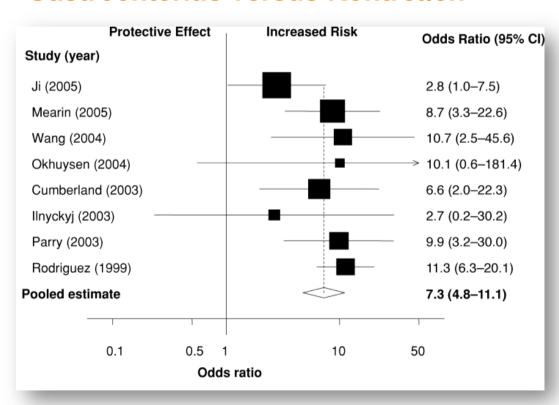
Guilarte et al, Gut 2007 Spiller, Gastroenterology 2003 Akbar et al, Gut 2008

RDS: Pathogenetische & pathophysiologische Konzepte

 Die RDS-Symptomatik kann durch einen enteralen Infekt ausgelöst werden und kann über Wochen, Monate und Jahre persistieren.

Postinfektiöses-RDS: Metaanalyse

Metaanalyse: Vergleich von Patienten mit infektiöser Gastroenteritis versus Kontrollen



Patienten nach infektiöser Gastroenteritis haben ein 6.5fach erhöhtes RDS Risiko.

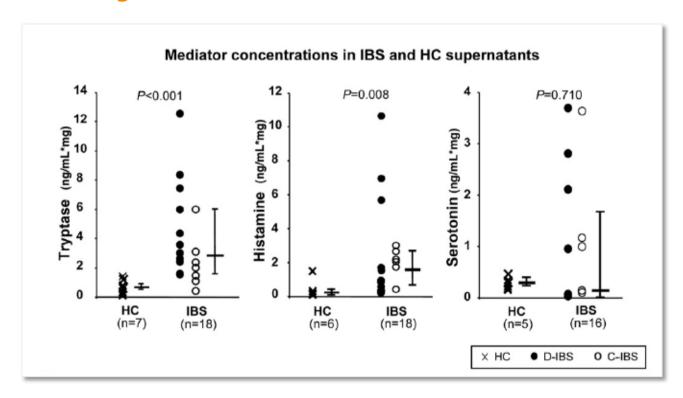
Mediane Prävalenz: 9,8% vs. 1,5%

RDS: Pathogenetische & pathophysiologische Konzepte

- Alterationen serotonerger Mechanismen auf der Substrat- und Rezeptorebene
- Erhöhte Innervation der Schleimhaut und eine gesteigerte Aktivierung des enterischen Nervensystems

Aktivierung enterischer Neurone bei RDS

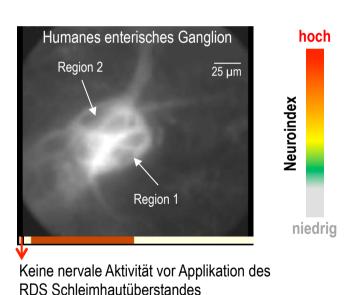
Analyse des Überstandes von Kolonbiopsien (RDS versus Kontrollen) Messung der Mediatorenkonzentration



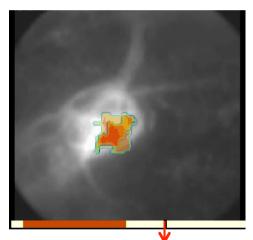
Patienten mit RDS haben signifikant erhöhte Konzentrationen von Histamin und Tryptase

Schleimhautbiopsie-Überstände von RDS-Patienten aktivieren enterische Neurone

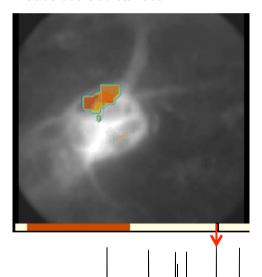
Beispiel der Aktivierung von Nervenzellen in einem humanen Ganglion nach Applikation des Schleimhautbiopsie-Überstandes (Neuroimaging).



Aktivität in Region 1; 300 ms nach Gabe des Überstandes



Aktivität in Region 2; 700 ms nach Gabe des Überstandes



800 ms Applikation eines RDS Schleimhautbiopsie-Überstandes. Aktivität einer Nervenzelle aus Region 1

800 ms Applikation eines RDS Schleimhautbiopsie-Überstandes Aktivität einer Nervenzelle aus Region 2

Bilder: Schemann, 2012

Aktivierung enterischer Neuron bei RDS

- Erstmalig wird gezeigt, wie beim RDS das enterische Nervensystem in seiner regulativen Funktion gestört ist.
- Es kommt zur Generierung und vermehrten
 Freisetzung von Neuronen aktivierenden Mediatoren.
- Die Pathogenese der typischen motorischen und sensorischen Veränderungen und Symptome der RDS-Patienten wird hierdurch plausibel.

RDS: Mögliche weitere pathogenetische Faktoren

- Aktivierung des enterischen Nervensystems und der primär afferenten (nozizeptiven) Nerven durch verändertes Schleimhaut-Mediatorprofil
- Geänderte Sympathikus-Parasympathikus-Aktivierung
- Genetische Prädisposition
- Veränderte Darmflora.

Übersicht – Reizdarmsyndrom (RDS)

Neues zur Behandlung

Reizdarmsyndrom Allgemeine Empfehlungen

"The stressed, the unloved, and the cancer-phobic will have very different needs in diagnosis and treatment"

RDS: Basistherapie

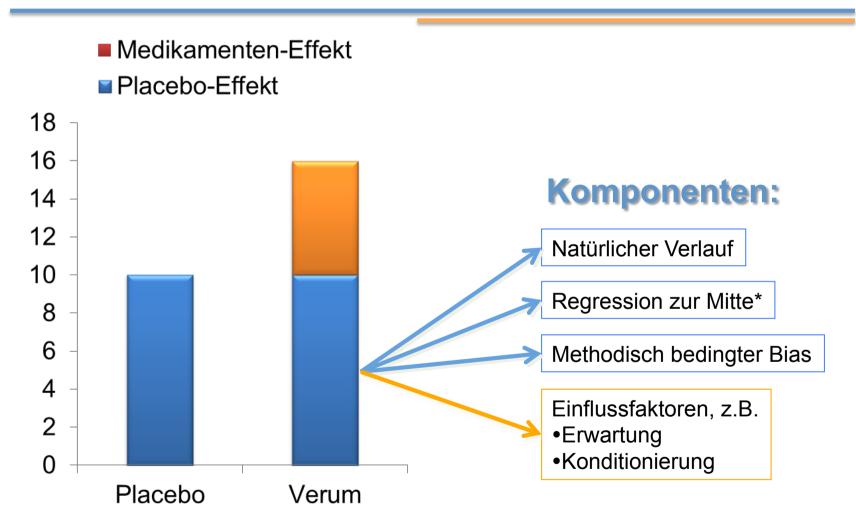
- Ausführliche Information und positive Diagnosestellung
- Glaube an die Echtheit der Beschwerden vermitteln
- Information über normale Lebenserwartung und Erläuterung des Krankheitsmodells
- Maßvolle körperliche Aktivierung
- Stärkung von Ressourcen (Hobbies, soziale Kontakte)
- Formulierung realistischer Therapieziele

Intensive und empathische Arzt-Patienten-Beziehung

RDS-Therapie: Lehren aus Placebo-Studien

- Die vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung ist entscheidend.
- Das eigentliche therapeutische Ritual (Placebo) ist am geringsten wirksam.
- Der Placeboeffekt ist beim RDS nicht h\u00f6her als bei organischen Erkrankungen.

Die Komponenten des Pacebo-Effekts



^{*}Nach einem extrem ausgefallenen Messwert liegt die nachfolgende Messung näher am Durchschnitt

RDS-Therapie: Diätetische Maßnahmen

- Nahrungsabhängige Beschwerden:
 Ernährungsprotokoll und Symptomtagebuch empfohlen
- Option Eliminationsdiäten: CAVE Mangelernährung!
- Bei Kohlenhydratmalabsorption: probatorische, kohlenhydratarme Diät für mindestens 14 Tage
- Diäten nur bei klarer Symptomminderung fortsetzen

RDS-Therapie: Komplementärmedizin

- Keine bzw. kontroverse Daten:
- Homöopathie, traditionelle chinesische Therapie, Akupunktur,
 Qi-Gong, Meditation, Tai-Chi, Aloe vera
- Nicht belegt:
- Antipilzdiäten und Antimykotika (bei Candida im Stuhl),
 Darmlavage, rektale Ozoninsufflation, "Ausleitungen"

RDS-Therapie: Psychotherapeutische Verfahren

- Kognitive Verhaltenstherapie, Stressmanagement
- Interpersonelle/psychodynamische Therapie
- Darmbezogene Hypnotherapie ("gut directed hypnosis")
- Entspannungsverfahren (autogenes Training)

RDS: Medikamentöse Therapie

- Bislang:
- wenig evidenzbasierte Optionen
- oft empirisch verordnet "nach meiner Erfahrung …"



pathophysiologisch orientierte und evidenzbasierte Therapie nach Leitsymptomen

Evidenzklassen bei Therapieempfehlungen

Klasse	Therapie
MidSSE	Therapie
1a	Systematische Übersicht (SR) ¹ von randomisierten klinischen Studien (RCT)
1b	Einzelne RCT
1c	Alles-oder-Nichts
2a	SR¹ von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCT minderer Aualität
2c	Outcome-Studien, Ökologische Studien
3a	SR¹ von Fallkontrollstudien
3b	Einzelne Fallkontrollstudie
4	(Fallserien) Kohorten-/Fallkontrollstudien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz

¹mit Homogenität

Layer et al, Z Gastroenterol 2011 (S3-Leitlinie)
Phillips et al. Oxford Centre for Evidence Based Medicin
e – Levels of Evidence and Grades of Recommendation 2001

Evidenzgrade

	Evidenzgrad
Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1	Α
Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder indirekte Anwendbarkeit von Studien der Evidenzklasse 1	В
Studien der Evidenzklasse 4 oder indirekte Anwendbarkeit von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3	С
Studien der Evidenzklasse 5 oder indirekte Anwendbarkeit von Studien der Evidenzklasse 4 oder beunruhigend uneinheitliche oder nicht aussagekräftige Studien igendeiner Evidenzklasse	D

Layer et al, Z Gastroenterol 2011 (S3-Leitlinie)
Phillips et al. Oxford Centre for Evidence Based Medicin
e – Levels of Evidence and Grades of Recommendation 2001

RDS: Leitsymptome

Psychische Comorbidität

Blähungen

Bauchschmerzen

Gestörte
Darmfunktion
Durchfall; Verstopfung

RDS: Medikamentöse Therapieoptionen

LEITSYMPTOM:

Blähungen - abdominelle Distension - Flatulenz

	Evidenzgrad
Entschäumer	С
Phytotherapeutika (STW-5)	В
Probiotika	В
Rifaximin	A

Antibiotika bei Reizdarmsyndrom Rationale

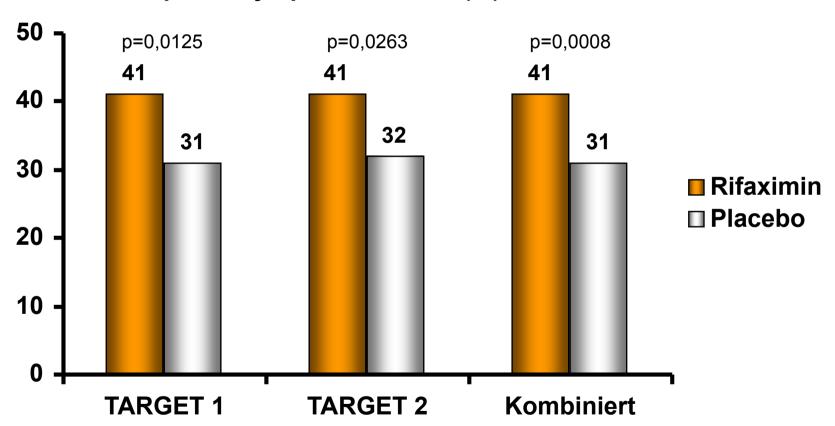
- Enterale Mikrobiota spielen eine Rolle bei RDS
 - Verstärkte Fermentation und Gasbildung
 - Veränderte Zusammensetzung der Darmflora
 - Schleimhautirritation mit minimaler mukosaler Inflammation
 - DD Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (SIBO: small intestine bacterial overgrowth)

Rifaximin zur Therapie des RDS

- 2 identische, multizentrische, doppel-blinde RCTs
- Rifaximin 3 x 550 mg vs. Placebo für 14 Tage bei RDS nach Rome III (<u>ohne</u> Obstipation; SIBO nicht ausgeschlossen)
- Follow-up: 12 Wochen
- Primärer Endpunkt:
 Adäquate Symptomkontrolle RDS Woche 3-6
 (Patientenurteil)
- Wichtigstes sekundäres Ziel:
 Adäquate Kontrolle Blähbauch Woche 3-6
 (Patientenurteil)

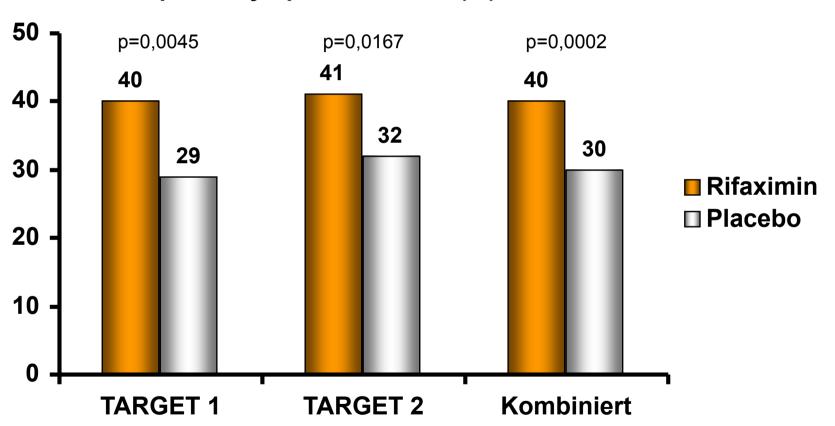
TARGET 1 & 2 Primärer Endpunkt: RDS global

Pat. mit adäquater Symptomkontrolle (%)



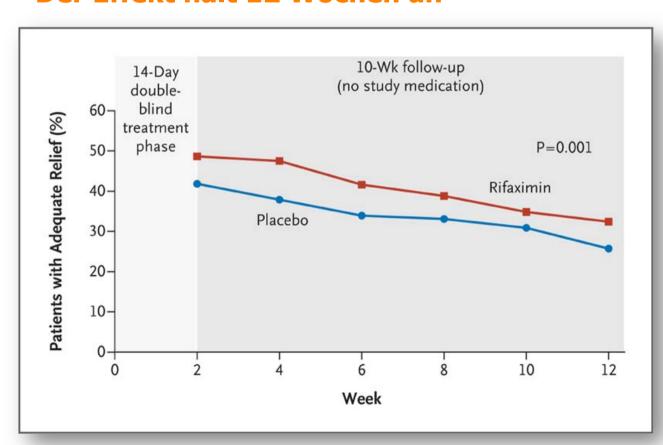
TARGET 1 & 2 Sekundärer Endpunkt: Blähbauch

Pat. mit adäquater Symptomkontrolle (%)



Symptomverlauf nach Therapieende

Der Effekt hält 12 Wochen an



Rifaximin zur Therapie des RDS

- Rifaximin 3x550 mg* für 14 Tage führt zu einer signifikanten Verbesserung von RDS-Symptomen.
 - Globale Symptomkontrolle, Blähbauch, Schmerz und Stuhlkonsistenz
- Der Effekt hält für mindestens 3 Monate an.
- Das Sicherheitsprofil von Rifaximin und Placebo unterscheidet sich nicht.

*in Deutschland Tabletten á 200 mg zur Therapie der Reisediarrhoe im Handel

RDS: Medikamentöse Therapieoptionen

LEITSYMPTOM: Schmerzen

	Evidenzgrad
Antidepressiva (TAD = trizyklische Antidepressiva, SSRI = Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer)	A
Phytotherapeutika (STW-5)	Α
Probiotika	Α
Spasmolytika (Mebeverin, Butylscopolamin)	Α

RDS: Stellenwert Psychopharmaka

- Statements S3-Leitlinie
- Trizyklische Antidepressiva können bei Erwachsenen zur Therapie von Schmerzen eingesetzt werden (Evidenz Grad A).
- Trizyklische Antidepressiva zur Therapie des RDS sollten unterhalb der üblichen Dosis für eine antidepressive Therapie eingesetzt werden (Evidenz Grad A).
- Jeder vierte Patient profitiert von einer Therapie (Metaanalyse)

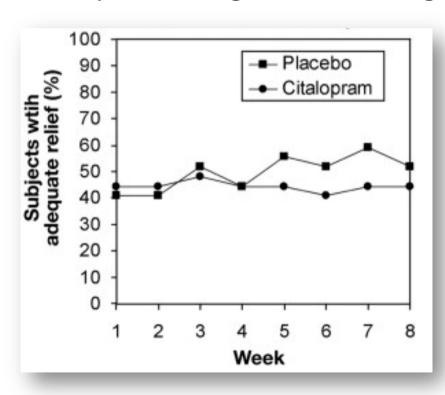
RDS: Stellenwert Psychopharmaka

- Statements S3-Leitlinie
- SSRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) können bei Erwachsenen zur Therapie von Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität eingesetzt werden (Evidenz Grad A).
- Jeder vierte Patient profitiert von einer Therapie (Metaanalyse)

Wirksamkeit von SSRI: Depression doch entscheidend?

Randomisierte und kontrollierte Studie:

54 Patienten mit RDS definitivem Ausschluss einer Depression Citalopram 20 mg 4 Wo \rightarrow 40 mg 4 Wo vs. Placebo



Fazit: RDS Patienten ohne depressive Komponente profitieren nicht von einer Therapie mit SSRI.

RDS: Medikamentöse Therapieoptionen

	Studien n	Patienten n	RR (95%-KI)
Spasmolytika (insgesamt)	13	1.392	1,32 (1,12-1,55)
Mebeverin	1	149	0,83 (0,31-2,23)
Scopolamin-Derivate	3	442	1,42 (0,94-2,14)
Pfefferminzöl	3	269	1,94 (1,09-3,46)

RDS: Medikamentöse Therapieoptionen

LEITSYMPTOM: Obstipation

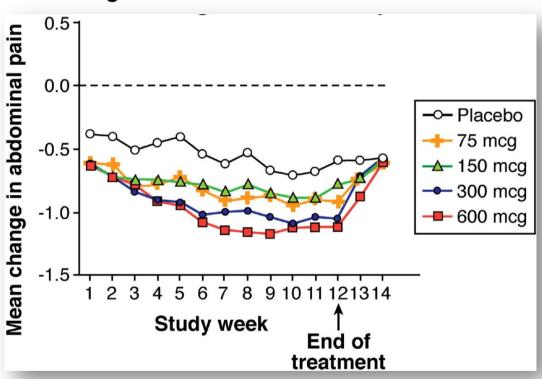
	Evidenzgrad
Antidepressiva (SSRI)	В
Ballaststoffe	Α
5-HT ₄ -Agonist (Prucaloprid)	В
Osmotische Laxanzien (Macrogol, andere)	B/C
Probiotika	Α
Phytotherapeutika (STW-5)	Α

RDS mit Obstipation Therapie mit Linaclotid

- Linaclotid (neue therapeutische Option)
 Guanylat-Cyclase-C Agonist
- Minimale Absorption im GI-Trakt
- Stimuliert die Chlorid- und Bikarbonatsekretion und aktiviert die Darmtätigkeit

RDS mit Obstipation Therapie mit Linaclotid

Änderung der abdominellen Schmerzen



Fazit: Linaclotid vermindert signifikant abdominellen Schmerzen beim RDS

Linaclotid: Nebenwirkungsprofil

AEs (≥3%)	Placebo (%) n=85	Linaclotid (%) n=335
Diarrhoe	1,2	14,6
Abdominalschmerz	3,5	5,4
Harnwegsinfekt	2,4	4,2
Übelkeit	5,9	3,9
Nasopharyngitis	5,9	3,3
Kopfschmerz	7,1	3,3
Oberer Atemwegsinfekt	3,5	3,3

RDS mit Obstipation Therapie mit Linaclotid

- Linaclotid ist eine neue Substanzklasse zur Therapie des RDS mit Obstipation.
- Es kommt zu einer Besserung der Obstipation und der abdominellen Schmerzen bei 50% der betroffenen Patienten.
- Eine Normalisierung des Stuhlgangs kann auch bei schweren Fällen erreicht werden.

Lubiproston Chloridkanal-Aktivator

Lubiproston*

- 2x24 µg für idiopathische Obstipation
- 2x8 μg für RDS-O
- Risk Ratio (Metaanalyse): 0,67

	Lubipros	tone	Place	bo		Risk Ratio		Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year	M-H, Random, 95% Cl
Johanson 2007	52	96	22	33	27.2%	0.81 [0.60, 1.10]	2007	
Johanson 2008	51	120	90	124	39.1%	0.59 [0.46, 0.74]	2008	-
Barish 2010	48	119	72	118	33.7%	0.66 [0.51, 0.86]	2010	
Total (95% CI)		335		275	100.0%	0.67 [0.56, 0.80]		•
Total events	151		184					
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 2.84, df = 2 (P = 0.24); I^2 = 30%				0.1 0.2 0.5 1 2 5 10				
Test for overall effect:	Z = 4.37 (F	o.00	01)				F	O.1 O.2 O.5 1 2 5 10 Favours lubiprostone Favours placebo

RDS mit Diarrhöe: Medikamentöse Therapieoptionen

LEITSYMPTOM: Diarrhöe

	Evidenzgrad
Ballaststoffe	В
Cholestyramin (oder Analoga)*	С
Loperamid	Α
Probiotika	Α
5-HT ₃ -Antagonist (Alosetron)	Α

*DD: Gallensäureverlust

RDS-Diarrhöe: Nutzen und Risiko einer medikamentösen Therapie

Metaanalyse

Medikament	NNT	NNH	Pat. (n) mit Benefit pro Pat. (n) mit Schaden*
Trizyklische Antidepressiva	8	18,3	2,3
Alosetron	7,5	19,4	2,6
Rifaximin	10,6	8971	846

*Therapieabbruch

NNT: number needed to treat NNH: number needed to harm

Reizdarmsyndrom Neue Therapieoptionen

Zentrale Schmerzperzeption

Antimuscarinika
Serotonergika (5-HT 3, 4)
μ-Opioid Agonisten
Somatostatin Analoga
CCK1 Agonisten
CRF Agonisten
α2-adrenerge Substanzen
Benzodiazepin-Modulatoren
CI-Kanal-Öffner
GC-C-Agonisten
Melatonin
Progesteron

Trizyklische Antidepressiva SSRIs, SNRIs Serotonergika 3, 4 K-Opioid Agonisten Cannabinoid₁ Antagonisten α2-adrenerge Substanzen CRF Antagonisten Neurokinin Antagonisten Somatostatin Analoga

Veränderte Motilität/Sekretion Probiotika / Antibiotika
Antiinflammatorische Substanzen

Veränderte Sensitivität

Zusammenfassung

- Das Reizdarmsyndrom ist eine häufige Erkrankung mit somatischen und psychosozialen Komponenten.
- Neue pathophysiologische Erkenntnisse haben zu neuen medikamentösen Ansätzen geführt.
- Die zukünftige Therapie des RDS wird individualisiert und pathophysiologisch orientiert sein.