

Das Reizdarm-Syndrom

Rationale Diagnostik und Differenzialtherapie

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Das Reizdarm-Syndrom ist eine Ausschlussdiagnose. Die Therapie richtet sich nach den jeweiligen Symptomen, zum Beispiel Diarrhö, Obstipation, abdominelle Schmerzen. Oft sind Medikamente überflüssig. Falls Änderungen der Essgewohnheiten und des Lebensstils sowie Psychotherapie nicht die gewünschte Besserung bringen, ist eine zusätzliche medikamentöse Therapie indiziert, die auch häufig wirksam ist.

Schon immer spielte in der Medizin die Symptomenkonstellation «Stuhunregelmässigkeiten mit abdominalen Schmerzen» eine grosse Rolle. Vor 110 Jahren publizierte Osler darüber und beschrieb die Absonderung von Darmschleim, der mikroskopisch Zellreste und «Darmsand» enthielt. Er stellte bei den betroffenen «hysterischen» oder depressiven Patienten ein intaktes Darmepithel fest und

nannte dieses Syndrom «Mucöse Colitis». Der Terminus «Irritables Kolon» (Irritable bowel syndrome) fand 1929 Eingang in die Literatur bei der Beschreibung von ambulanten Patienten, die unter den oben genannten Beschwerden litten. Da aber auch Motilitätsstörungen des Dünndarms zu den Beschwerden führen können, wird heute der Begriff Reizdarm-Syndrom vorgezogen.

Pathogenese

Nach heutigem Erkenntnisstand spielen psychosoziale Faktoren, Darminfektionen, eine veränderte Motilität und eine Hypersensitivität von Dün- und Dickdarm eine Rolle bei der Entstehung des Reizdarm-Syndroms (1, 2). Strukturelle Veränderungen des Darms fehlen typischerweise. Psychologische Untersuchungen weisen eine erhöhte Prävalenz von Depressionen und Angsterkrankungen bei Patienten mit Reizdarm-Syndrom nach. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Nahrungsaufnahme, psychischer und physischer Stress und andere Faktoren bei Reizdarm-Patienten zu einer pathologisch veränderten Kontraktilität von Dün- und Dickdarm führen. Depressive haben im Gegensatz zu ängstlichen oder gestressten Patienten eine längere Darmtransitzeit. Ballondistensionsuntersuchungen in Rektum, Sigma und Ileum zeigen bei Patienten mit Reizdarm-Syndrom eine höhere Schmerzempfindlichkeit bei geringeren Volumina im Vergleich zur Kontrollgruppe. Als Ursache für diese Effekte kommen Rezeptorendefekte in der Darmwand und eine alterierte Schmerzverarbeitung in Frage. Bis zu einem Viertel der Patienten mit bakteriellen Gastroenteritiden leiden später an einem Reizdarm-Syndrom. Der Grund dafür könnte in einer Aktivierung der

Darmmotilität und -empfindlichkeit liegen, die entzündungsbedingt zu einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen der Darmzellen führt. Neurotransmitter werden bei der Erforschung der Pathogenese zunehmend interessant (3). Beispielsweise sind 95 Prozent des Serotonins

Tabelle 1: **Rome-II-Kriterien für die Diagnose Reizdarm-Syndrom**

Rome-II-Kriterien

Abdominelle Beschwerden innerhalb der letzten 12 Monate, mindestens 12 Wochen lang, die nicht aufeinander folgen müssen, mit mindestens zwei der folgenden drei Merkmale:

1. Defäkation führt zur Besserung der Beschwerden
2. Änderung der Stuhlfrequenz mit Beginn der Beschwerden
3. Änderung der Stuhlbeschaffenheit mit Beginn der Beschwerden

Tabelle 2: **Laboruntersuchungen, die normal sein sollten, um zur Diagnose Reizdarm-Syndrom zu gelangen**

Laboruntersuchungen

Blutbild, Differenzial-Blutbild, Blutsenkung, C-reaktives Protein, Natrium, Kalium, Kreatinin, SGOT, SGPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gesamteiweiss, Lipase, Amylase, Gerinnungswerte, TSH, Stuhluntersuchung (Kultur, Wurmeier, Parasiten)

Das Reizdarm-Syndrom

Tabelle 3: Alarmsymptome im Rahmen der Differenzialdiagnose des Reizdarm-Syndroms

Alarmsymptome

Hämoccult-Test positiv, anorektale Blutung, Anämie, Anorexie, Gewichtsverlust, Fieber, Dehydratation, schwere Obstipation, Beginn der Symptome nach dem 50. Lebensjahr; Familienanamnese positiv für: gastrointestinale Tumoren, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, glutensensitive Enteropathie.

Tabelle 4: Erweiterte Diagnostik im Rahmen der Differenzialdiagnose des Reizdarm-Syndroms

Erweiterte Diagnostik

Endomysium-Antikörper, Dünndarm-Biopsie, Testung auf Nahrungsmittelallergie, H₂-Laktose-Atemtest, Oberbauch-Sonografie, CT-Abdomen, Gastroskopie, Koloskopie, Doppelkontrast-Einlauf

im Gastrointestinaltrakt lokalisiert und nur 5 Prozent im ZNS. Die Ausschüttung von Serotonin stimuliert die vagalen afferenten Nerven und induziert Darmpéristaltik und -sekretion, Schmerzen und Übelkeit. Bei Patienten mit Reizdarm-Syndrom konnten erhöhte Serotoninspiegel im Plasma und im Rektum nachgewiesen werden.

Diagnostik

Ein grosser Teil der Bevölkerung leidet an Störungen des Gastrointestinaltrakts, und es ist daher auch eine Frage der Definition, ab welchem Schweregrad man diesen Beschwerden Krankheitswert beimisst und sie nicht mehr als Normvarianz betrachtet. Manning et al. stellten 1978 erstmals Diagnosekriterien für das Reiz-

darm-Syndrom vor (4). Die diagnostische Aussagekraft dieser Kriterien wurde in verschiedenen Studien überprüft. Die Untersuchungen zeigten eine hohe Sensitivität, jedoch eine niedrige Spezifität der Manning-Kriterien. Epidemiologische Studien, die Patienten nach den Manning-Kriterien einschlossen, waren zu ungenau, da die Anzahl der Patienten mit Reizdarm-Syndrom in diesen Studien überschätzt wurde. Und so schwankt die Prävalenz des Reizdarm-Syndroms in der Normalbevölkerung in Abhängigkeit von den angewendeten Diagnosekriterien zwischen 4 und 22 Prozent (5, 6). In der Praxis waren die Diagnosekriterien wegen der geringen positiven Prädiktion wenig hilfreich, und das Reizdarm-Syndrom war eine Ausschlussdiagnose. Um valide Diagnosekriterien für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen zu erarbeiten, tagten Ende der Achtzigerjahre internationale Gremien. 1990 erschien das Resultat der Konsensuskonferenz in Form der strengen Rome-I-Kriterien (7), und 1999 wurden die überarbeiteten Rome-II-Kriterien vorgestellt (8).

Mit Hilfe der anamnestisch zu erhebenden Rome-II-Kriterien (Tabelle 1) und simpler Untersuchungen ist das Reizdarm-Syndrom im klinischen Alltag einfach zu diagnostizieren (1). Sind körperliche Untersuchung, Laborbefunde (Tabelle 2) sowie ein Laktose-Toleranztest unauffällig und fehlen Alarmsymptome (Tabelle 3), so genügt bis zum 50. Lebensjahr eine Sigmoidoskopie als einzige invasive Untersuchung, um eine organische Ursache mit hinreichender Sicherheit auszuschliessen. In Anbetracht der viszeralen Hyperalgesie bedeutet der Verzicht auf eine komplette Koloskopie bei jüngeren Patienten eine deutliche Erleichterung. Nach dem

50. Lebensjahr ist die Durchführung einer Koloskopie oder alternativ einer Sigmoidoskopie in Kombination mit einem Doppelkontrast-Einlauf des Kolon obligat. Werden pathologische Befunde bei diesen Untersuchungen erhoben, dann ist eine erweiterte Diagnostik ratsam (Tabelle 4). Das diagnostische Prozedere ist zusammenfassend in der Abbildung dargestellt.

Therapie

Wichtig in der Behandlung des Reizdarm-Syndroms sind eine gute Arzt-Patienten-Beziehung mit Aufklärung über die Gutartigkeit der Erkrankung und Modifi-

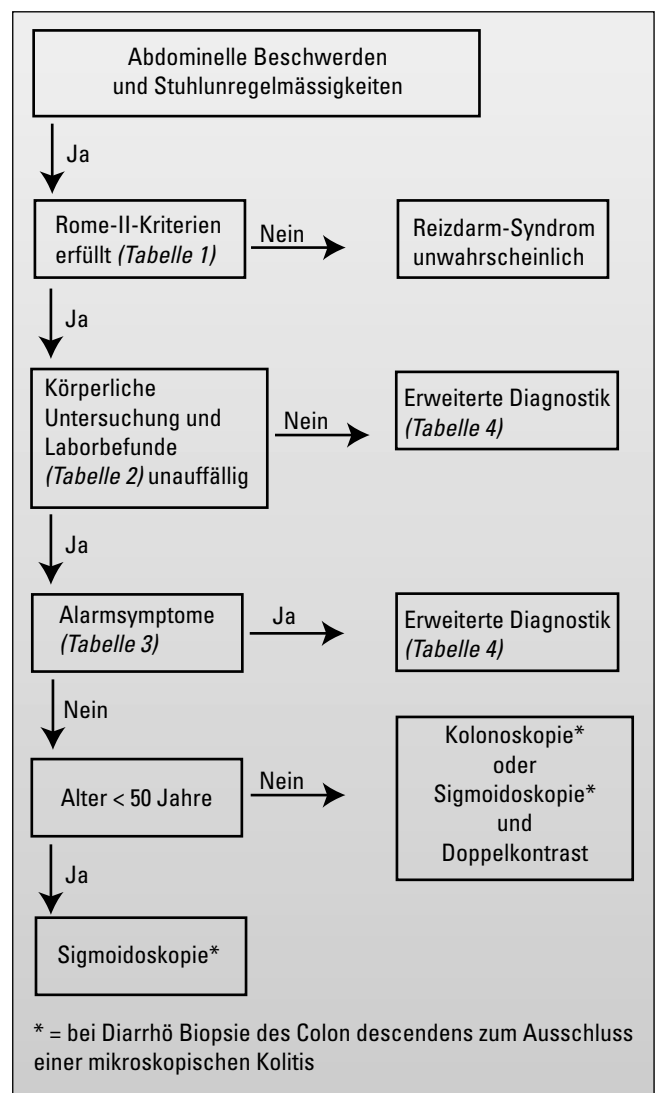


Abbildung: Flussdiagramm zur Diagnostik des Reizdarm-Syndroms

Das Reizdarm-Syndrom

kationen des Lebensstils. Dazu gehören ausreichende Bewegung und genügend Zeit für den Stuhlgang, zum Beispiel durch rechtzeitiges morgendliches Aufstehen. Ein vom Patienten geführtes Ernährungsprotokoll kann hilfreich sein bei der Identifizierung von unverträglichen Nahrungsmitteln und Ballaststoffmangel. Einige Patienten profitieren von der Reduktion oder Vermeidung von Kaffee, fetten Speisen, blähendem Gemüse oder Zuckersubstituten in Kaugummis oder Getränken. Patienten mit geringen Beschwerden benötigen im Allgemeinen keine weiteren Massnahmen.

Psychotherapeutische Verfahren sind integraler Bestandteil der Therapie bei allen Patienten mit schweren, beeinträchtigenden Symptomen und begleitenden Erkrankungen (Depression, Angsterkrankungen). Neben Entspannungsverfahren (z.B. autogenes Training, progressive Mus-

kelrelaxation nach Jacobson) spielen auch verhaltens- und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapien eine wichtige Rolle. Zur richtigen Indikationsstellung sollte gegebenenfalls ein Facharzt für Psychiatrie oder psychotherapeutische Medizin hinzugezogen werden.

Die symptomorientierte Pharmakotherapie des Reizdarm-Syndroms (*Tabelle 5*) ist Patienten mit schweren Symptomen vorbehalten. Sie gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, wohl auch durch die Entwicklung neuer Medikamente und die damit verbundene Werbeaktivität der Hersteller. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass beim Reizdarm-Syndrom durch Plazebogabe ungewöhnlich oft ein positiver Effekt erzielt werden kann. In einer grossen Metaanalyse von 25 randomisierten, kontrollierten Studien wurde im Mittel bei 47 Prozent der Patienten mit Plazebo ein

positiver Effekt erzielt (9). Unter diesem Aspekt ist bei der Entscheidung zu einer Pharmakotherapie besonders auf die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu achten.

Bei der Auswahl eines Pharmakons ist eine Zuordnung des Reizdarm-Syndroms zu Subtypengruppen sinnvoll (*Tabelle 6*).

Bei Bauchschmerzen haben sich orale Spasmolytika/Anticholinergika (z.B. Mebeverin [Duspatalin®]; Scopolaminbutylbromid [Buscopan®] u.a.) als wirksam erwiesen; aber auch Pfefferminzöl hilft. Bei einigen Patienten zeigen trizyklische Antidepressiva eine gute Wirkung, vor allem, wenn begleitend Diarrhöen auftreten, da hier möglicherweise der anticholinergische Effekt der Antidepressiva zum Tragen kommt. Weil diese Substanzgruppe jedoch vergleichsweise ungünstige UAW hat, sollte ihre Anwendung eine Ausnahme bleiben. Auch mit Nitraten können durch

Das Reizdarm-Syndrom

Tabelle 5: **Symptomorientierte Pharmakotherapie beim Reizdarm-Syndrom**

Symptome	Pharmakotherapie
Vorwiegend Bauchschmerzen	Spasmolytika, Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva, Nitrate, nichtsteroidale Antiphlogistika, Opioide (z.B. Pethidin), Serotoninrezeptor-Agonisten (z.B. Tegaserod), Opioidrezeptor-Agonisten? (z.B. Fedotozin)
Vorwiegend Diarrhö	Loperamid, Colestyramin
Vorwiegend Obstipation	Lactulose, Macrogol, Serotoninrezeptor-Agonisten (z.B. Tegaserod)

die zügige Relaxierung der glatten Muskulatur kurzfristig Erfolge erzielt werden.

Opioide sind wegen ihres Abhängigkeitspotenzials die Ultima ratio. Der κ -Opioid-

Rezeptor-Agonist Fedotozin ist in der Erprobung. Verlässliche Daten liegen zur Zeit noch nicht vor.

Eine Diarrhö lässt sich durch eine zeitlich begrenzte Gabe von Loperamid (z.B. Imodium® und Generika), auch in Kombination mit Quellstoffen (Leinsamen, Weizenkleie), gut behandeln.

Bei Obstipation können vermehrte Bewegung und ballaststoffoptimierte Kost sowie osmotische Laxanzien, wie Lactulose (Duphalac®, Gatinar®, Legendal®) und Macrogol (in Transipeg®), zu einer Linderung der Beschwerden führen.

Die Gabe des partiellen Serotoninrezeptoragonisten Tegaserod (Zelmac®) führt zu einer Verkürzung der Darmtransitzeit und erhöht die Stuhlfrequenz. Dies soll zu einer deutlichen Linderung der Symptome führen. Die Effekte sind jedoch auf Frauen beschränkt, und die Ergebnisse grösserer placebokontrollierter Studien stehen noch aus.

Das Reizdarm-Syndrom

Tabelle 6: **Fakultative Symptome und Subtypen beim Reizdarm-Syndrom**

Fakultative Symptome

1. Weniger als drei Stuhlgänge pro Woche
2. Mehr als drei Stuhlgänge am Tag
3. Harter oder schafkotartiger Stuhl
4. Breiiger oder flüssiger Stuhl
5. Grosse Anstrengung während des Stuhlgangs
6. Stuhldrang
7. Gefühl der unvollständigen Darmentleerung
8. Absetzen von weisslichem Schleim beim Stuhlgang
9. Abdominelles Völlegefühl, distendiertes Abdomen

Subtyp «Diarrhö» des Reizdarm-Syndroms: bei Auftreten von 2, 4 oder/und 6 ohne 1, 3 oder 5.

Subtyp «Obstipation» des Reizdarm-Syndroms: bei Auftreten von 1, 3 oder/und 5 ohne 2, 4 oder 6.

Ergebnisse der Zytokinforschung haben noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Erfolg versprechend sind Cholezystokinin-Antagonisten wie Dexloxiglumid, Tachykininrezeptor-Antagonisten und Neurokinin-1-Antagonisten. Abschliessend noch eine Anmerkung zum Serotoninrezeptor-Antagonisten Alosetron (Lotronex®), der von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel (FDA) im Februar 2000 grünes Licht für die Markteinführung bekommen hatte. Sein positiver Effekt war nur bei Frauen, die unter Diarrhö im Rahmen eines

Reizdarm-Syndroms litten, in Studien belegt (10). Auffällig war die hohe Nebenwirkungsrate. Bereits im November des gleichen Jahrs wurde das Medikament von der Herstellerfirma vom Markt genommen, da sich fünf Todesfälle ereignet hatten, die im Zusammenhang mit der Medikamentengabe zu sehen sind. Der Weg bis zur «freiwilligen» Entfernung aus den Apothekenregalen ist in einem spannenden und bissigen Artikel im «Lancet» beschrieben («Lotronex and FDA: a fatal erosion of integrity»; [11]). Die Rolle der FDA wird darin heftig kritisiert. Die günstige Wirkung auf die Diarrhö wurde mit einer hohen Nebenwirkungsrate, vor allem Obstipation «erkauft». So kam es durch das Medikament neben den 5 Todesfällen zu 49 Fällen mit ischämischer Kolitis und 21 Fällen schwerer Obstipation, die teilweise zu Darmverschlüssen und -perforationen führten. 10 Patienten mussten operiert werden.

Dennoch hat die FDA im Juni 2002 Lotronex für Patienten mit Reizdarm-Syndrom und Diarrhö erneut zugelassen, wenn auch mit einigen schriftlichen Auflagen für Patienten und Ärzte (patient-physician-agreement). In einem Leitartikel (12) ebenso wie in einem warnenden Artikel im «British Medical Journal» (13) zu diesem unverständlichen Vorgang werden ein Lobbyismus der FDA mit einer industriebeeinflussten Lotronex-Aktionsgruppe, eine finanzielle Abhängigkeit der FDA von der Pharmaindustrie beziehungsweise ein neues Image der FDA mit weniger amtlichen Restriktionen und mehr «Selbstverantwortung» auf Seiten der Ärzte und Patienten vermutet.

Das Reizdarm-Syndrom ist eine zum Teil heftig belästigende, aber benigne Erkrankung, die gute Marktchancen für Hersteller wirksamer Medikamente bietet. Die Geschichte von Alosetron zeigt einmal

mehr, dass der Markteinführung einer neuen Substanz eine sorgfältige und kritische Prüfung des Sicherheitsprofils bei sehr vielen Patienten vorausgehen muss. Jeder Arzt sollte seine Patienten auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen hinweisen beziehungsweise speziell darauf achten lassen und zum Beispiel ein geeignetes Informationsblatt verwenden, wenn er neue Medikamente verordnet. ●

Literatur:

1. Horwitz, B.J., und Fisher, R.S.: *N. Engl. J. Med.* 200; 344: 1846.
2. Jones, J., et al.: *Gut* 2000; 47 Suppl.: 111.
3. Talley, N.J.: *Lancet* 2001; 358: 2061.
4. Manning, A.R., et al.: *Brit. Med. J.* 1978; 2: 653.
5. Saito, Y.A., et al.: *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2816.
6. Boyce, R.M., et al.: *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3176.
7. Drossman, D.A. et al.: *Gastroenterol. Int* 1990; 3: 159.
8. Thompson, W.G., et al.: *Gut* 1999; 45 Suppl. 2: 1143.
9. Spiller, R.C.: *Am. J. Med.* 1999; 107: 91S.
10. Camilleri, M., et al.: *Lancet* 2000; 355: 1035.
11. Horton, R.: *Lancet* 2001; 357: 1544.
12. Lièvre, M.: *Brit. Med. J.* 2002; 325: 555.
13. Moynihan, R.: *Brit. Med. J.* 200; 325: 592.

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 11, November 2002.

Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.