

Medikamentöse Therapie bei gastrointestinalen Erkrankungen

von funktionell bis entzündlich

Dr. Stefan Fürst-Seelich

Facharzt für Innere Medizin & Gastroenterologie und Hepatologie

ProDoc Ärztezentrum Graz Eggenberg



Disclosures



- ▶ Vortragstätigkeit und Unterstützung für Kongresse:
 - ▶ Gebro Pharma
 - ▶ Takeda
 - ▶ Abbvie
 - ▶ Tillotts Pharma
 - ▶ AstroPharma

Agenda

1. Diarröhö
2. Clostridioides difficile Infektion
3. Obstipation
4. Reizdarmsyndrom
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
6. Divertikelkrankheit

Agenda

1. Diarröhö
2. Clostridioides difficile Infektion
3. Obstipation
4. Reizdarmsyndrom
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
6. Divertikelkrankheit

Mindestens eines der folgenden Kriterien:

- 1) Erhöhte Frequenz (> 3 x pro Tag)
- 2) Verminderte Konsistenz (Wassergehalt > 75%)
- 3) Erhöhtes Stuhlgewicht (> 200g)

Ist es wirklich Diarröh? Oder Inkontinenz?
Genaue Anamnese ist entscheidend!

Diarrhö Einteilung

Dauer	Akut < 4 Wochen		Chronisch > 4 Wochen
Pathophysiologie	sekretorisch	motorisch	osmotisch
Genese	infektiös		nicht infektiös
Lokalisation	Dünndarm großes Stuhlvolumen		Dickdarm kleines Stuhlvolumen
Stuhl	wässrig	entzündlich	fettig

Chronische Diarröhö

Colon

Colitis ulcerosa
Mb. Crohn
Mikroskopische Colitis
Neoplasie
Amöben

Dünndarm

Zöliakie
Mb. Crohn
Andere Enteropathien
Mb. Whipple
Amyloidose
Intest. Lymphnagiikt.
Gallensäuremalabs.
Disacharidasemangel
Bacterial overgrowth
Mesenterielle Ischämie
Strahlenenteritis
Lymphom
Lambliasis & andere Infektionen

Pankreas

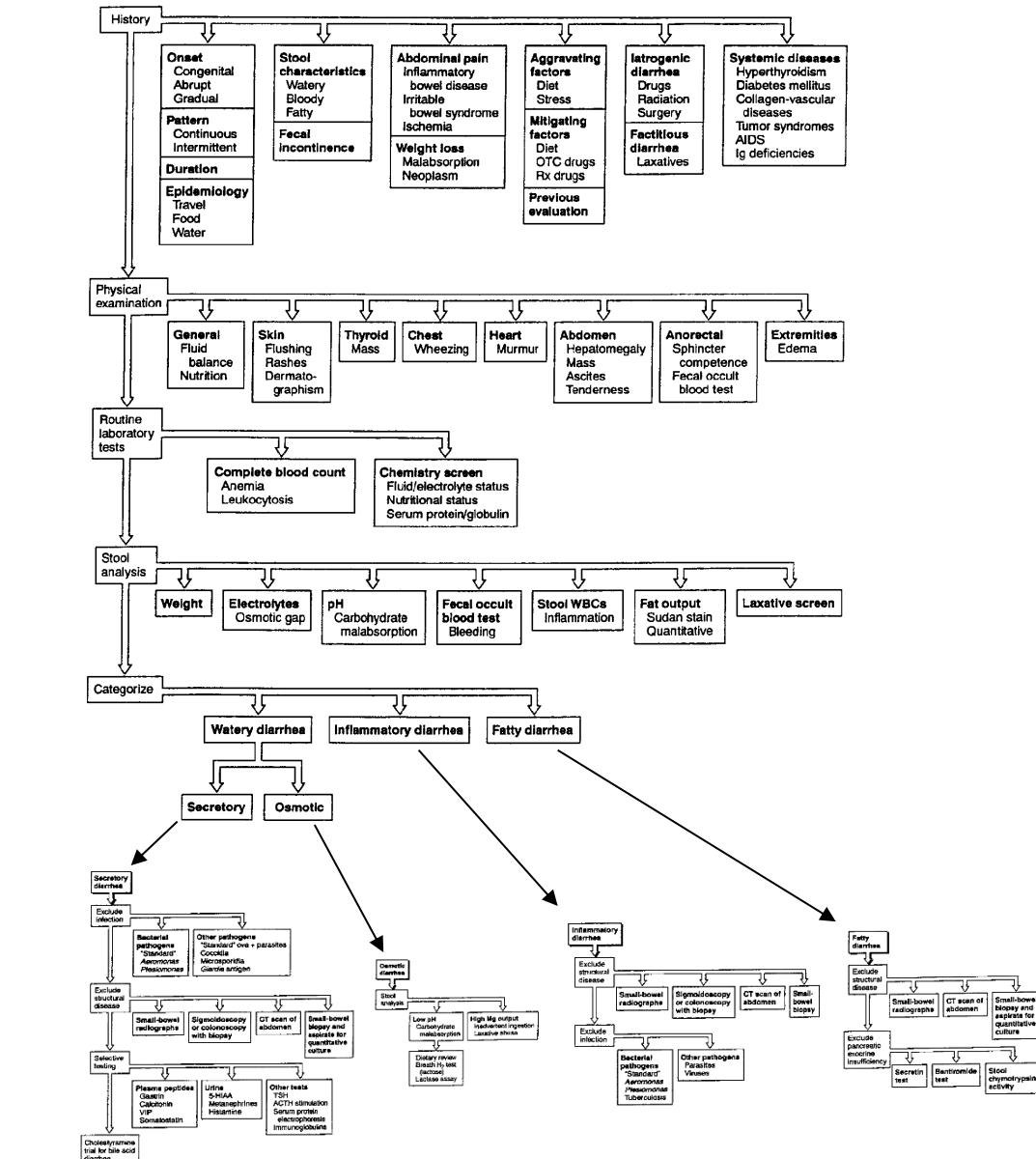
Chron. Pankreatitis
Pankreaskarzinom
Cystische Fibrose

Endokrin

Hyperthyreose
Diabetes
Mb. Addison
Hormon-sez. Tumore
Gastrinom
Karzinoid
VIPom
Glucagonom

Andere

Factiell
Postoperativ
Resektion v. Magen, Darm, Gabla, Pankreas
Fistel
Medikamente
Alkohol
Auton. Neuropathie
IBS



Diagnose anstreben!

Stefan Fürst-Seelich

Fine & Schiller, AGA Technical Review, Gastroenterology 1999

Akute Diarrhö (< 4 Wochen)

- **Häufigste Ursache:**
 - infektiöse Gastroenteritis (Viren, Bakterien, Parasiten)
- **Andere Ursachen:**
 - „Lebensmittelvergiftung“ (*S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens*, ..)
 - Medikamente (*Antibiotika*, *Sartane*, ..)

Empfehlung 1.1. Keine routinemäßige Erregerdiagnostik

Modifiziert 2023

Eine Erregerdiagnostik **soll** nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis erwartungsgemäß medizinische, organisatorische oder melderechtliche Konsequenzen ergeben.

Akute infektiöse Diarrhö: wann weiter abklären?



Empfehlung 1.2. Indikationen zur Erregerdiagnostik

Modifiziert 2023

Bei Verdacht auf eine infektiöse Gastroenteritis **sollte** insbesondere in folgenden Situationen eine Erregerdiagnostik erfolgen:

- blutige Diarrhö
- schweres Krankheitsbild (z. B. Fieber, Dehydrierung, SIRS/Sepsis, HUS)
- Dauer der Diarrhö länger als 14 Tage
- Komorbiditäten, die bei einer infektiösen Gastroenteritis mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sind
- Immundefizienz
- Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 3 Monate oder sonstige Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion (siehe Empfehlung 1.5)
- nosokomiale Diarrhö
- vor Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie der Durchfallerkrankung
- Arbeit in Nahrungsmittelverarbeitung oder Gemeinschaftseinrichtung
- Fallhäufung (≥ 2 Fälle) mit vermutetem epidemiologischem Zusammenhang

[Empfehlung, starker Konsens]

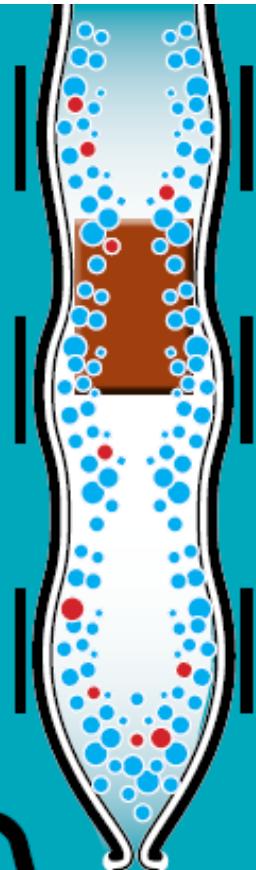
Akute infektiöse Diarrhö: Therapie

- ▶ **meist selbstlimitierend** innerhalb von 7 Tagen
- ▶ Rehydrierung: WHO Trinklösung
- ▶ Supportive Therapie
 - ▶ Antiemetika
 - ▶ Spasmolytika
 - ▶ Analgetika (lt. Leitlinie Metamizol nicht empfohlen)
 - ▶ **Antidiarrhoika**

Motilitäts- Hemmung

Loperamid

- Opioidderivat¹
- mögliche ZNS-Effekte¹
- hemmt die Darmperistaltik¹
- verlängert die intestinale Transitzeit³
- kann sekundäre Obstipation verursachen¹



Sekretions- Hemmung

Racecadotril

- + opioidfrei²
- + keine ZNS-Effekte²
- + keine Beeinflussung der Peristaltik des Darms²
- + keine Beeinträchtigung der intestinalen Transitzeit⁴
- + keine Interaktion mit CYP3A4 und CYP2C8²



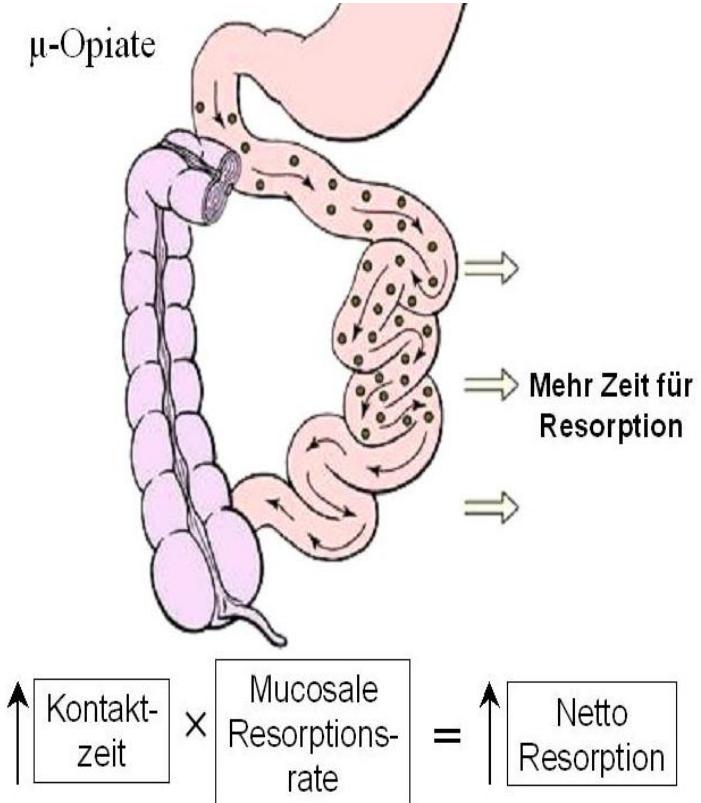
Natrium-, Kalium-,
Chlorid-Elektrolyte
und Wasser

toxische Peptide
von Viren/Bakterien

Stuhl

Motilitätshemmung

- **Loperamid 2mg:** initial 2x Tbl., max 4x tgl.
- Cave: toxisches Megacolon, max. 2 Tage



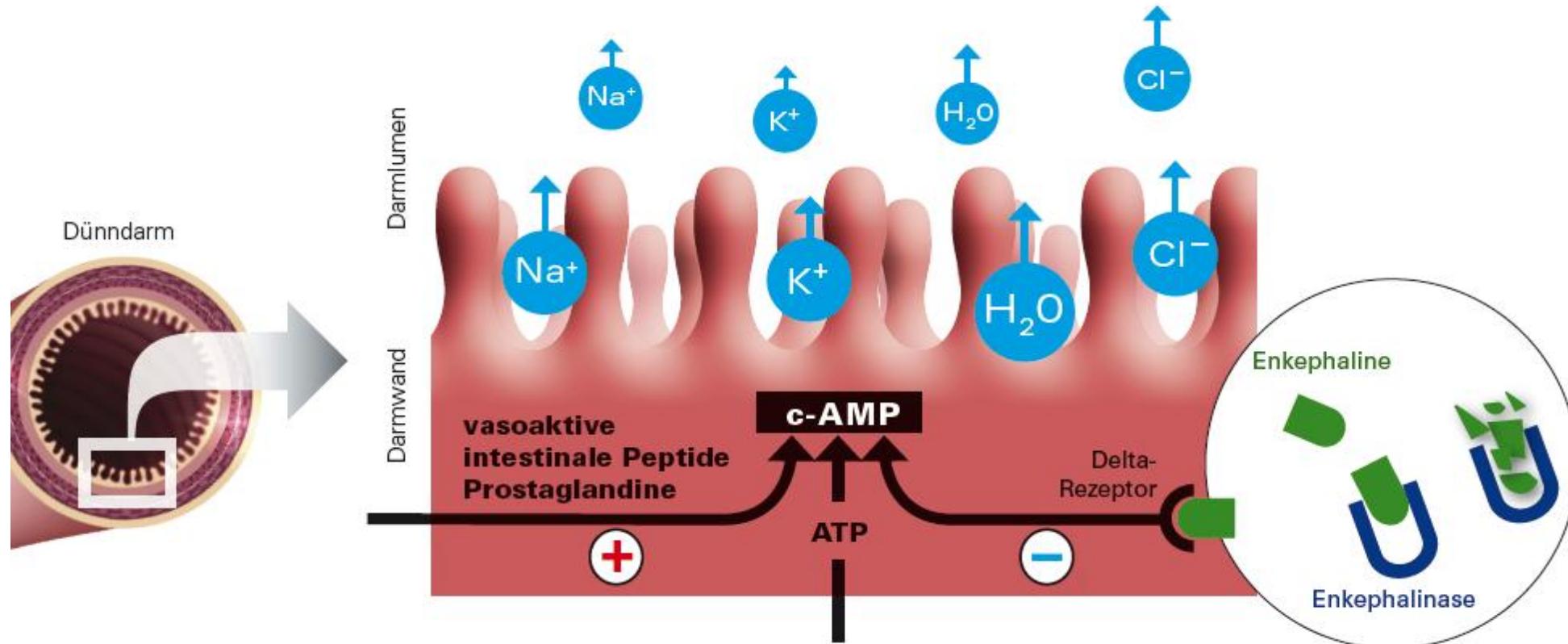
Empfehlung 2.9.

Modifiziert 2023

- Loperamid **kann** bei Erwachsenen mit akuter Gastroenteritis ohne Fieber und ohne Blut im Stuhl für < 48 Stunden verwendet werden. [Empfehlung offen]
- Loperamid **soll** bei akuter Gastroenteritis im Kindesalter nicht eingesetzt werden. [starke Empfehlung]

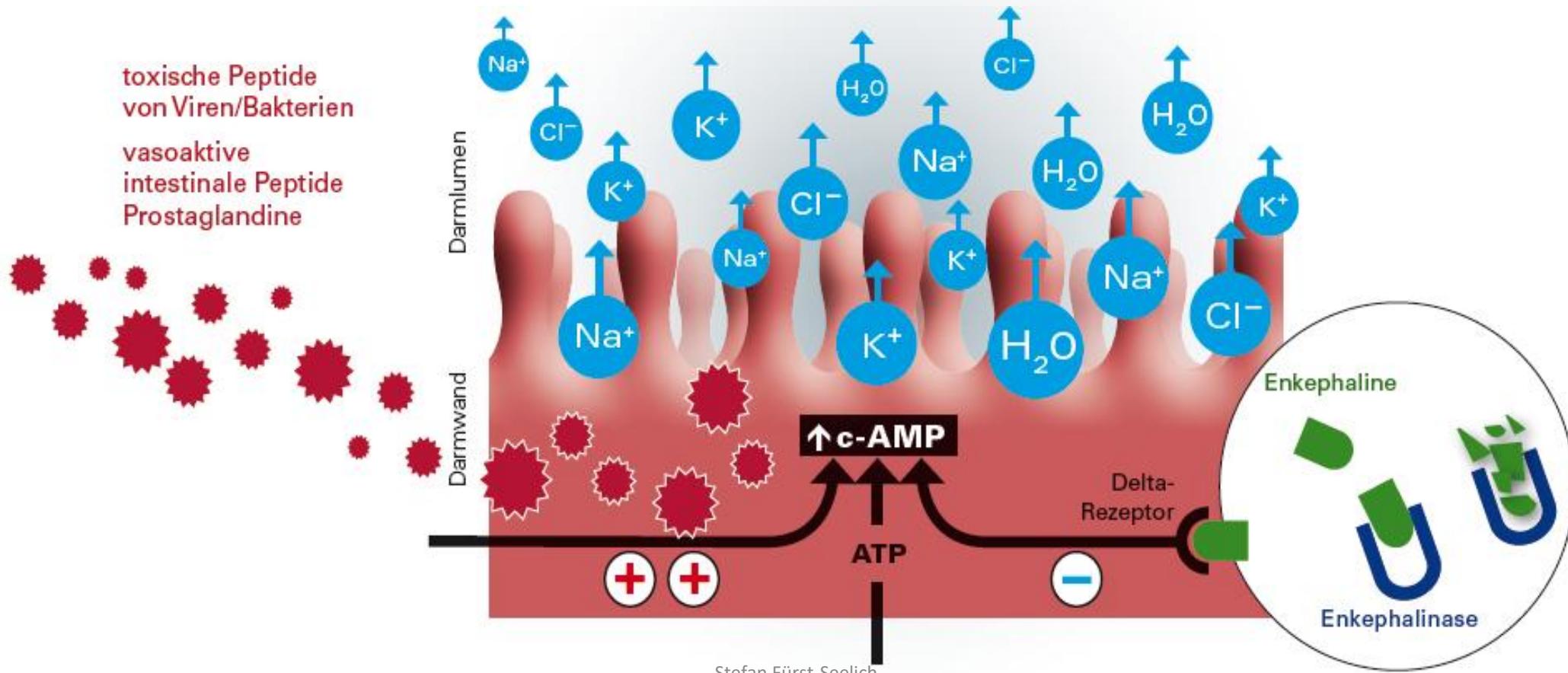
Sekretionshemmung

Regulation der Sekretion im Darm **normal**



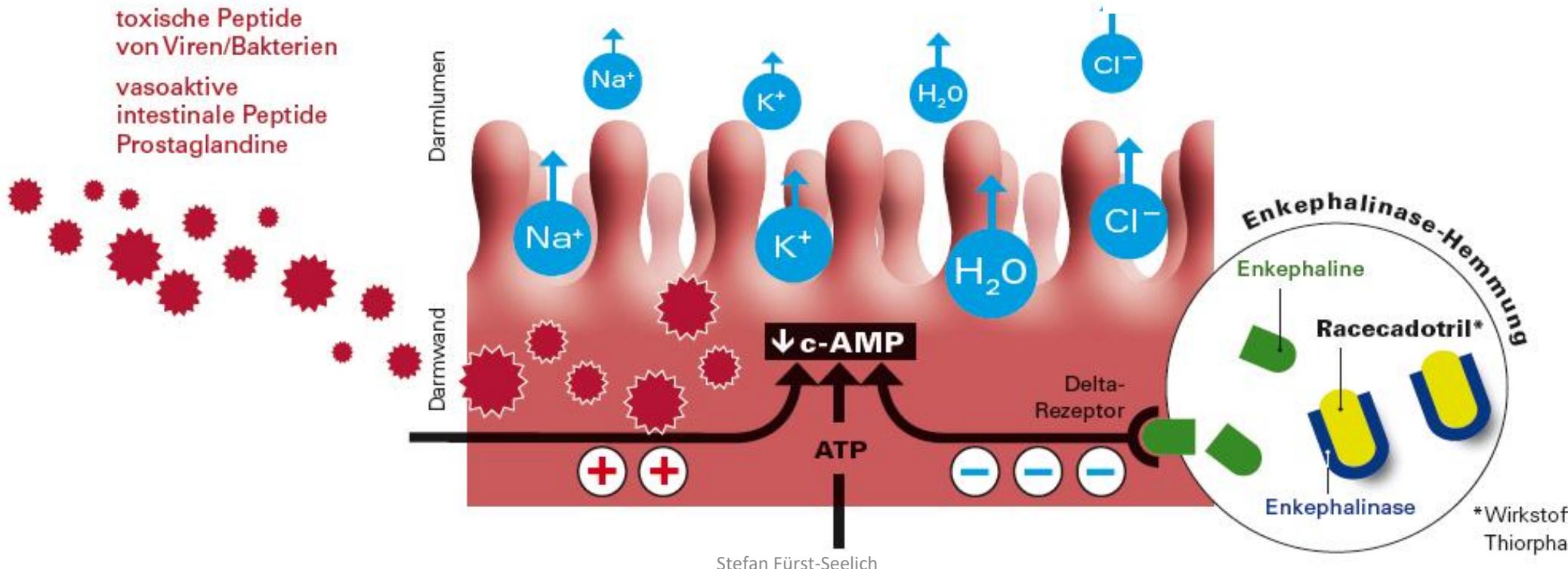
c-AMP cyclisches Adenosinmonophosphat ATP Adenosintriphosphat Na^+ , K^+ , Cl^- Natrium-, Kalium-, Chlorid-Elektrolyte H_2O Wasser

Regulation der Sekretion im Darm **hypersekretorisch** = akute Diarrhoe



Sekretionshemmung

- ▶ Racecadotril = Hidrasec
 - ▶ Encephalinase-Hemmer
 - ▶ Hemmung der Hypersekretion



Therapieoptionen der akuten Diarröhö



► Racecadotril

► S2k Leitlinie 2023: gleich wirksam wie Loperamid, somit gleichwertige Alternative

Wirkung u. Nebenwirkung	Racecadotril	Loperamid
Motilitäts-Hemmung	–	+++
Sekretions-Hemmung	+++	+
Bakterielle Überbesiedelung ¹	–	+
Verstopfung	–	++
ZNS-Effekte ^{2,3}	–	+

(1) Duval-Ifrah Y et al., Alimentary Pharmacology, 1999; (suppl. 6); 9–14

(2) Fachinformation Hidrasec®: Stand der Information April 2017

(3) Baumer P et al., Gut. 1992 Jun;33(6):753–8

Akute Diarrhö: Antibiotikum?

Empfehlung 2.10.

Modifiziert 2023

Bei unkomplizierter akuter infektiöser Gastroenteritis **soll** in der Regel, auch bei immundefizienten Patienten, keine antibiotische Therapie erfolgen.

Lediglich in Ausnahmefällen **kann** eine empirische antiinfektive Therapie nach Probenentnahme für die Erregerdiagnostik (siehe Empfehlung 1.3) durchgeführt werden.

[starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

► Antibiotikum nur bei **komplizierter** Diarrhö

- schwerer Verlauf, V.a. invasive bakterielle Infektion mit blutigen Durchfällen, Fieber, Immunsuppression
- Virostatika nicht sinnvoll



Azithromycin 500mg
1x tgl. für 3 Tage

Alternative bei nicht blutiger Reisediarrhö:
Rifaximin = Colidimin: 400mg 2x tgl. für 3 Tage

Rifaximin = Colidimin

- ▶ Lokal im Darm wirksam, Resorption < 0.4%
- ▶ Breite Wirkung: gram-positiv und –negativ, aerob und anaerob
- ▶ Indikationen:
 - ▶ Reisediarrhö ohne Verdacht auf invasiven Erreger
 - ▶ Dünndarmfehlbesiedelung SIBO
 - ▶ Hepatische Enzephalopathie
 - ▶ Unkomplizierter Divertikelerkrankung

Probiotika bei akuter Gastroenteritis

Empfehlung 2.7.

Modifiziert 2023

Probiotika **sollen** bei akuter Gastroenteritis nicht eingesetzt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

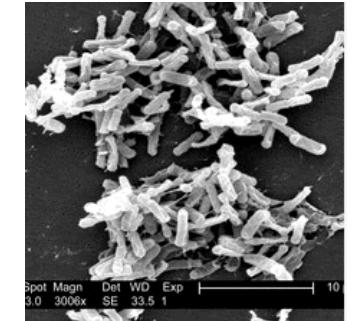
- ▶ Cochrane Review aus 2020
- ▶ 82 Studien mit 12.127 Patienten, davon $n = 11.526$ Kinder
- ▶ kein Effekt auf
 - ▶ die Dauer der Diarröhö
 - ▶ die Wahrscheinlichkeit der Hospitalisierung
 - ▶ die Häufigkeit des Auftretens persistierender Diarröhö ≥ 14

Agenda

1. Diarrö
2. **Clostridioides difficile Infektion**
3. Obstipation
4. Reizdarmsyndrom
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
6. Divertikelkrankheit

Clostridioides difficile

- ▶ Gram positives, sporenbildendes, obligat anaerob wachsendes, bewegliches Stäbchenbakterium



- ▶ Ubiquitäres Vorkommen:

- Darm von Menschen und Tieren, Umwelt (Erde, Wasser)
- 80% der Neugeborenen und 4-15% der Erwachsenen sind CD-Träger
- 200 verschiedene Ribotypen bekannt
- hochvirulente Ribotypen 027 und 078 → Toxin A und/oder B, binäres Toxin

- ▶ Infektion: fäko-oral

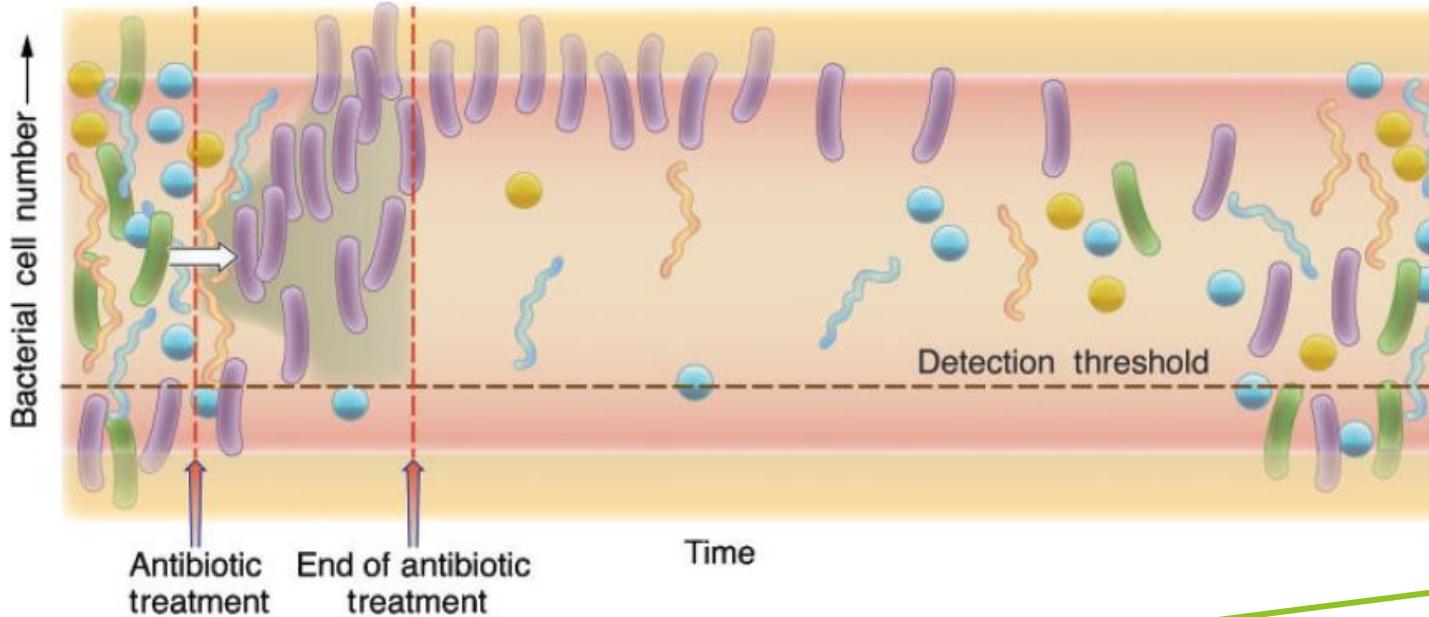
Risikofaktoren für eine Clostridioides diff. Infektion (CDI)



- ▶ **Antibiotikatherapie**
- ▶ **Alter > 65 Jahre**
- ▶ **Schwere Komorbiditäten**
- ▶ Hospitalisierung oder stattgehabte Hospitalisierung in den letzten 3 Monaten (bis zu 50% sind Träger)
- ▶ Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- ▶ Gastrointestinale Operationen
- ▶ Immunsuppression/Chemotherapie
- ▶ St.p. CDI

Eine CDI ist auch ohne Risikofaktoren oder Antibiotische Therapie möglich!

Pathogenese der Infektion



1. Clindamycin OR 16.8-20.4
2. Chinolone OR 5.5-5.7
3. Cephalosporine OR 4.5-5.7
4. Penicilline OR 2.7-3.3
5. Makrolide OR 2.5-2.7
6. Cotrimoxazol OR 1.8

► Antibiotikatherapie

→ Dysbiose, Reduktion der Diversität

→ Vermehrung von *Clostridioides difficile* → Infektion + Colitis

→ Symptombeginn meist 5–10 Tage nach Beginn Antibiose (auch > 8 Wochen mögl.)

Manifestationen

- ▶ Asymptomatische Träger
- ▶ C. diff. Infektion mit Diarrhö mit/ohne Colitis
- ▶ Schwere C. diff. Infektion
 - Fieber, definiert als $> 38.5^{\circ}\text{C}$
 - Leukozytose, definiert als $> 15 \times 10^9/\text{L}$
 - Anstieg des Serumkreatinins auf $> 50\%$ des Ausgangswertes

- ▶ Komplizierte/fulminante C. diff. Infektion

- ▶ in <5%, jedoch Mortalität bis zu 50%
- ▶ Wichtigste Risikofaktoren sind:

1. Alter > 65 Jahre

2. Multiple Komorbiditäten

- Hypotension (systolischer Blutdruck < 100 mmHg)
- Septischer Schock
- Erhöhtes Serum Laktat (≥ 20 mg/dl bzw. $\geq 2,2$ mmol/l)
- Ileus
- Toxisches Megakolon
- Perforation
- Fulminante Krankheitsdynamik

Manifestationen

- ▶ Refraktäre CDI
 - kein Ansprechen nach 3-5 Tagen
 - ▶ Rezidivierende/rekurrerende CDI
 - Rezidiv innerhalb von 8 Wochen
- 15-20% der Patienten mit CDI haben eine rekurrente Infektion,.
 - Pat. mit Immunsuppression = Risikogruppe, 50% dieser Pat. haben rekurrente Infektionen.

Diagnose

Symptome
wässrige Durchfälle, teilweise
mit Blut, abdominelle
Schmerzen/Tenesmen

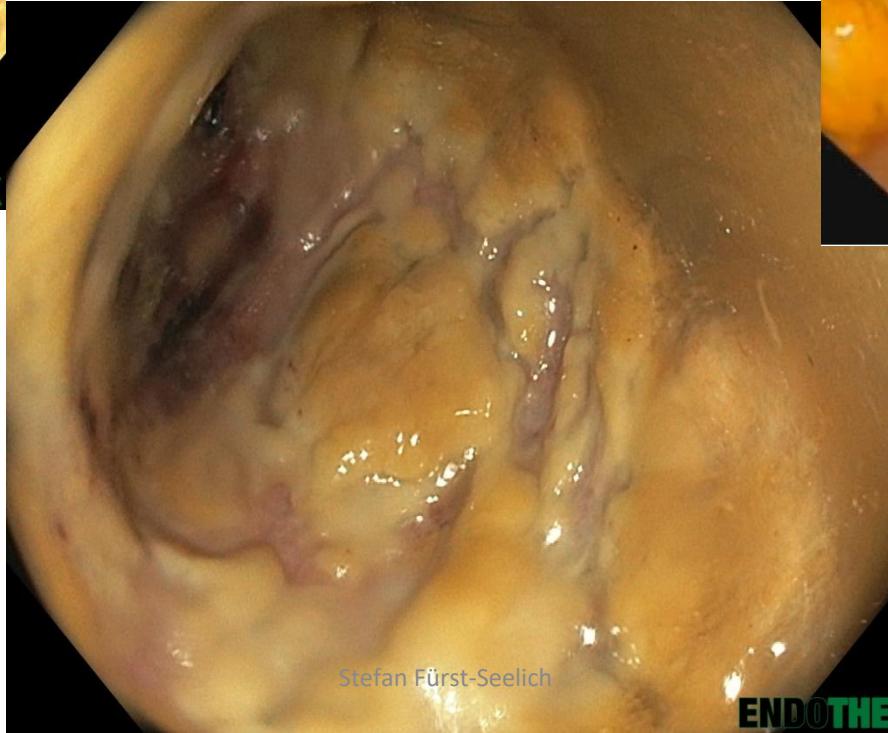
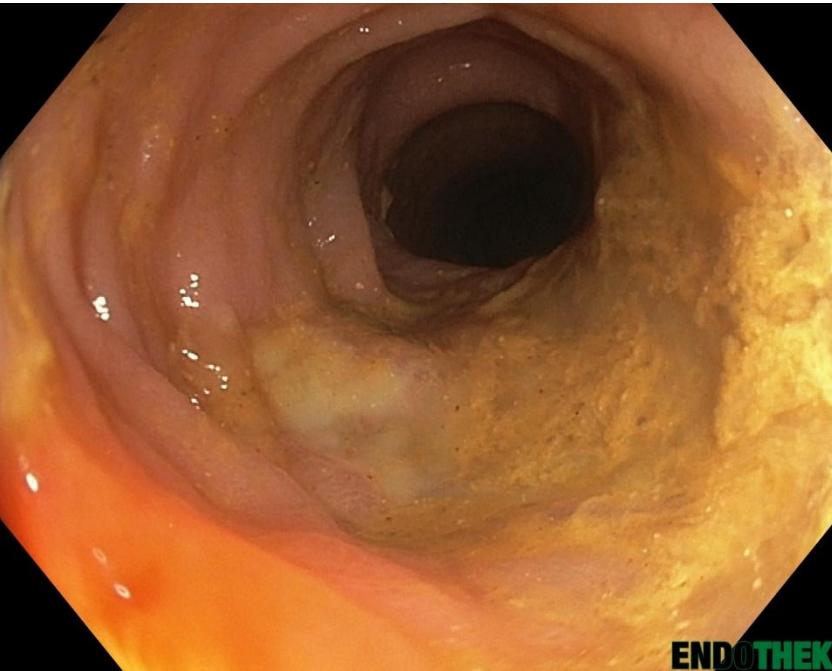


Nachweis von Toxin oder
Toxin-produzierende C. diff. im
Stuhl in der Abwesenheit
von anderen Ursachen

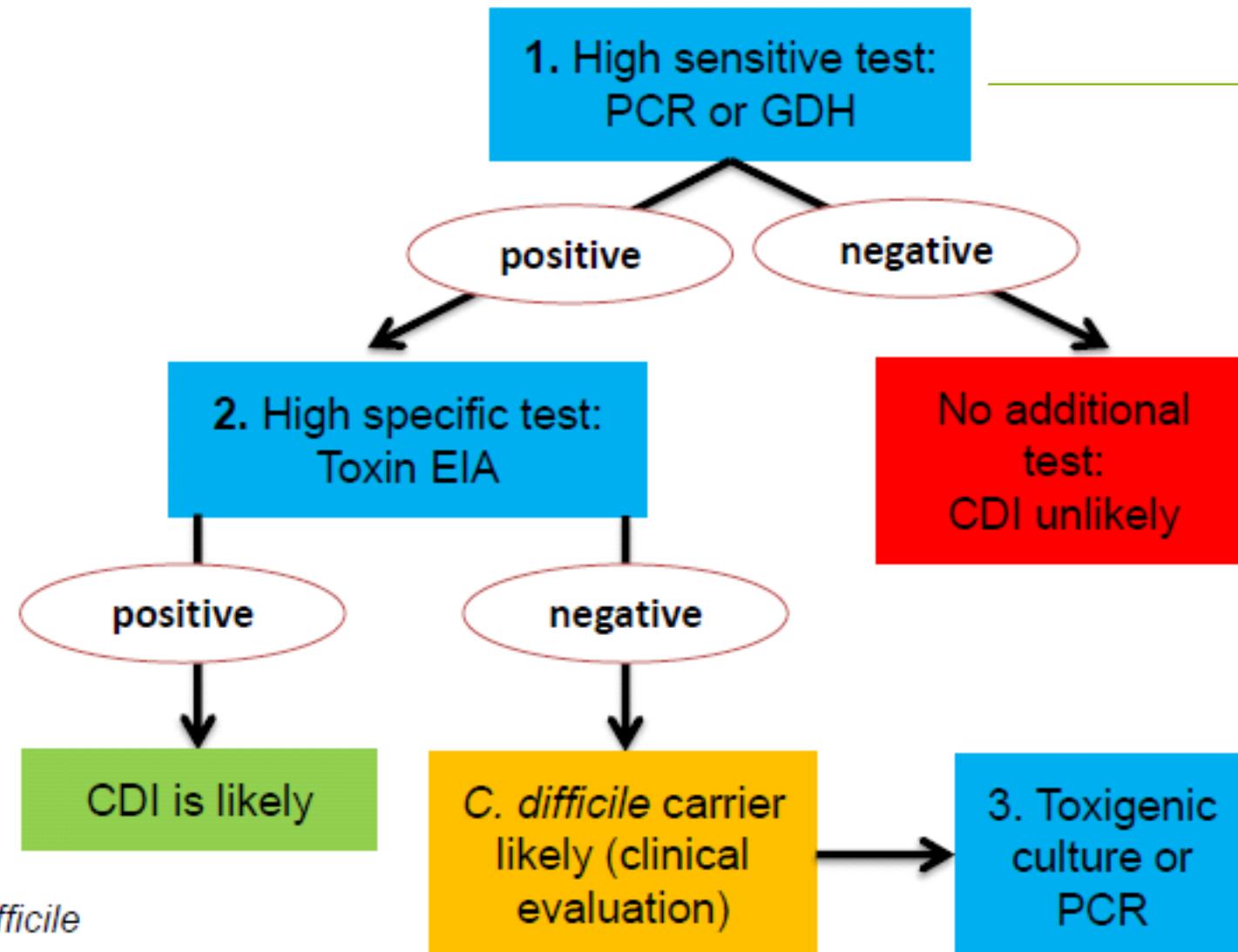
oder

Coloskopischer oder
histopathologischer **Nachweis**
von Pseudomembranen

CDI: Pseudomembranöse Colitis



Diagnose



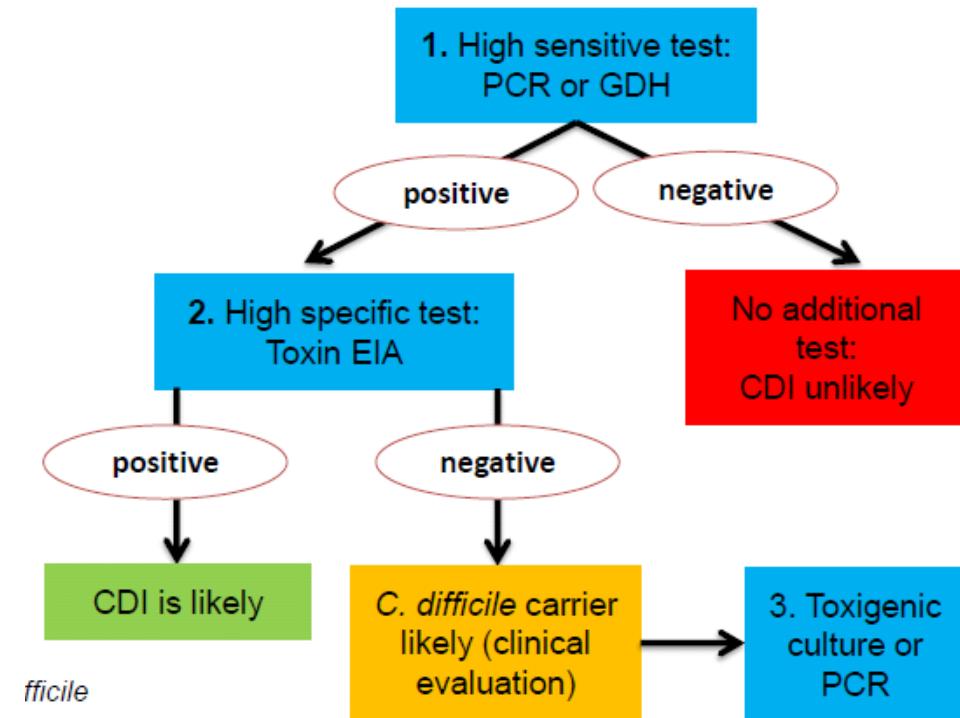
Gute Sensitivität
Nachteil: Nachweis auch von nicht-Toxin produzierende Stämme

CDI: *C. difficile* Infektion
PCR: PCR Test für Toxin B
GDH: Common Antigen von *C. difficile*
EIA: Enzym Immunoassay

Positiver GDH-Test, aber Toxin negativ?

Trouble Shooting:

- 1. Kolonisation?** Träger eines nicht Toxin-produzierenden *C. diff.* Stammes?
- 2. Präanalytik?** Toxin zerfällt nach einiger Zeit



Indikationen zur Behandlung

- ▶ Keine Therapie bei **asymptomatischen Trägern**
- ▶ Spezifische antimikrobielle Therapie bei **symptomatischer gesicherter CDI**
- ▶ Spezifische antimikrobielle Therapie bei **starkem, klinischem Verdacht** auf CDI und fehlender Möglichkeit der mikrobiologischen Diagnostik
- ▶ Therapie bereits bei Verdacht auf **schwere CDI** (zumindest eines der folgenden 4 Kriterien erfüllt)
 1. Fieber
 2. Leukozytose $>15,000/\text{mL}$
 3. Kreatinin >1.5 -fache des Ausgangswerts
 4. Bildgebende Hinweise auf schwere Colitis (Colondilatation, Wandverdickung des Colons oder mesenterielle Fettgewebsinflammation)

► Absetzen

- des verursachenden Antibiotikums wenn möglich

► Isolation

- (idealerweise) Einzelzimmer mit Sanitäreinheit. Kohortierung möglich.
- Keine Isolierung von asymptomatischen Trägern
- **Händewaschen** mit Seife und Wasser, da Desinfektionsmittel Sporen nicht abtötet!
- Aufhebung **48h nach Sistieren der Durchfälle**
- Mikrobiologische **Kontrolle** nach erfolgreicher Therapie **nicht sinnvoll**

Van Prehn J et al. ESCMID 2021 Guidance Clin Microbiol Infect 2021
Dancer et al. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:137-42
Stefan Fürst-Seelech
Högenauer. C. Clostridium-difficile-Infektion – Prävention, Diagnose, Therapie. -UNI-MED, 2013

Supportive Therapie

Empfehlung 3.4. Supportive Therapie

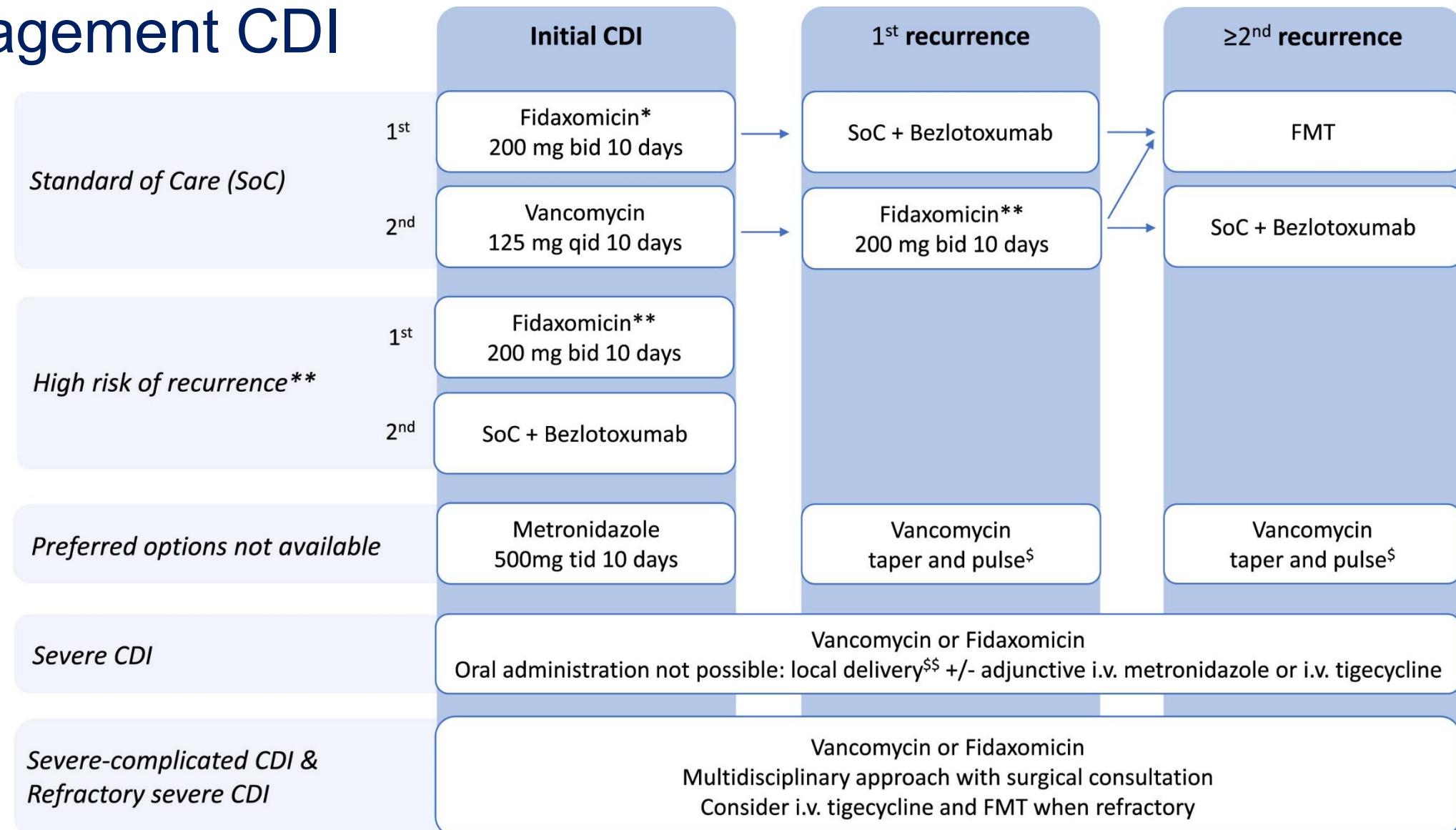
Modifiziert 2023

Bei Vorliegen einer nosokomialen Gastroenteritis **sollten** folgende supportive Maßnahmen ergriffen werden:

- Substitution von Volumen (kristalloide Lösungen) und Elektrolyten
- Bei Verdacht auf bzw. bei bestätigter CDI: Absetzen der auslösenden Antibiotika (falls möglich)
- Bei Verdacht auf bzw. bei bestätigter CDI: Verzicht auf Motilitätshemmer, inklusive Opiate (soweit möglich)
- Bei Verdacht auf bzw. bei bestätigter CDI: Verzicht auf Protonenpumpeninhibitoren erwägen

[Empfehlung, starker Konsens]

Management CDI



* Risk stratification for risk of recurrence may be applied for selective use of fidaxomicin in case of limited access or resources.

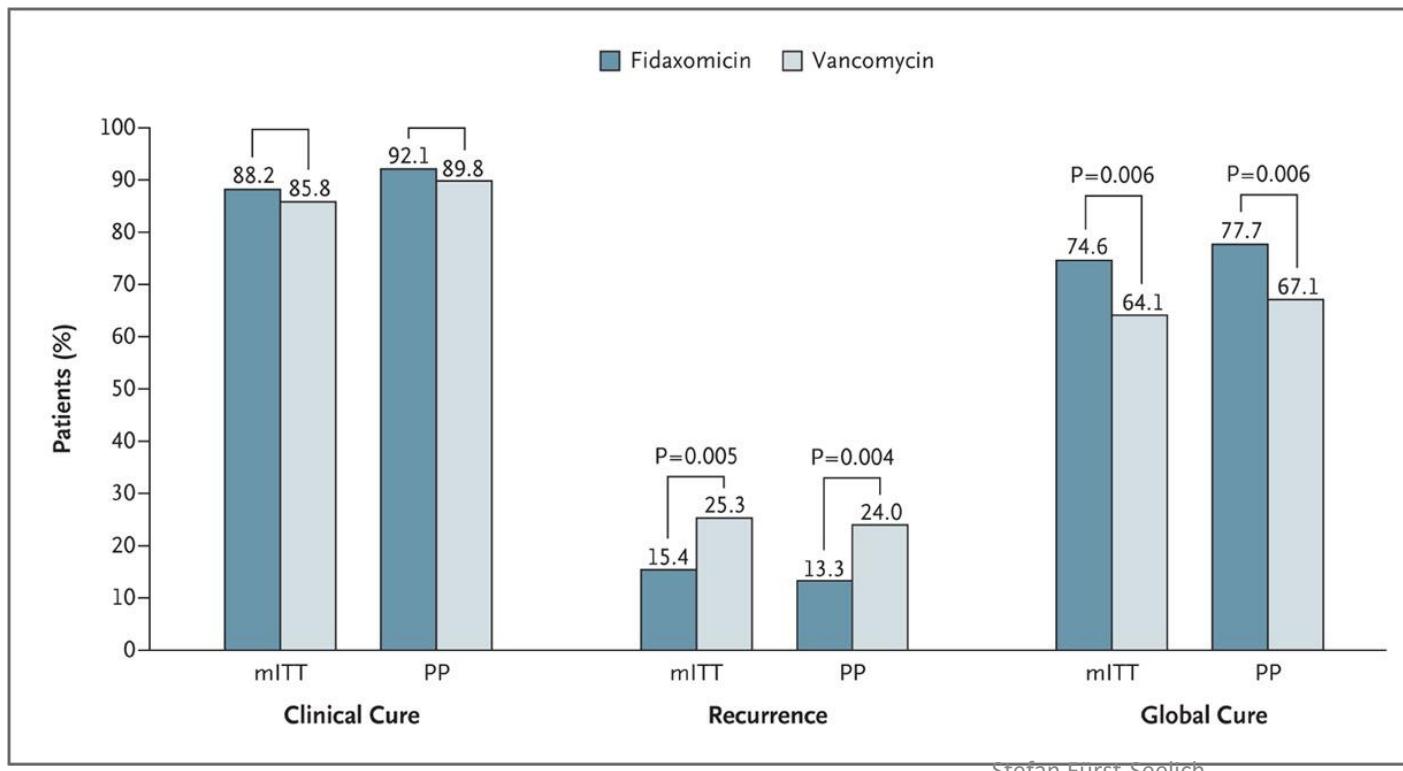
** Consider extended fidaxomicin: 200 mg bid on day 1-5, 200 mg q48h on day 7-25. Most important risk factor for recurrence is age >65-70 years. Additional risk factor(s) to consider are healthcare-associated CDI, prior hospitalization ≤ 3 months, prior CDI episode, continued non-CDI antibiotic use, and PPI therapy started during/after CDI diagnosis. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.

\$ Vancomycin taper and pulse: 2 weeks 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qd, then 1 week 125 mg q48h, and finally 125 mg q72h for 1 week.

\$\$ Rectal or nasoduodenal delivery

Fidaxomicin

- ▶ Schmales Wirkungsspektrum gegen Gram-positive Aerobier und Anaerobier
- ▶ Intestinale Mikrobiota wird weniger beeinflusst
- ▶ Fidaxomicin zeigt geringere Rezidivraten bei gleicher Wirksamkeit im Vergl. zu Vancomycin

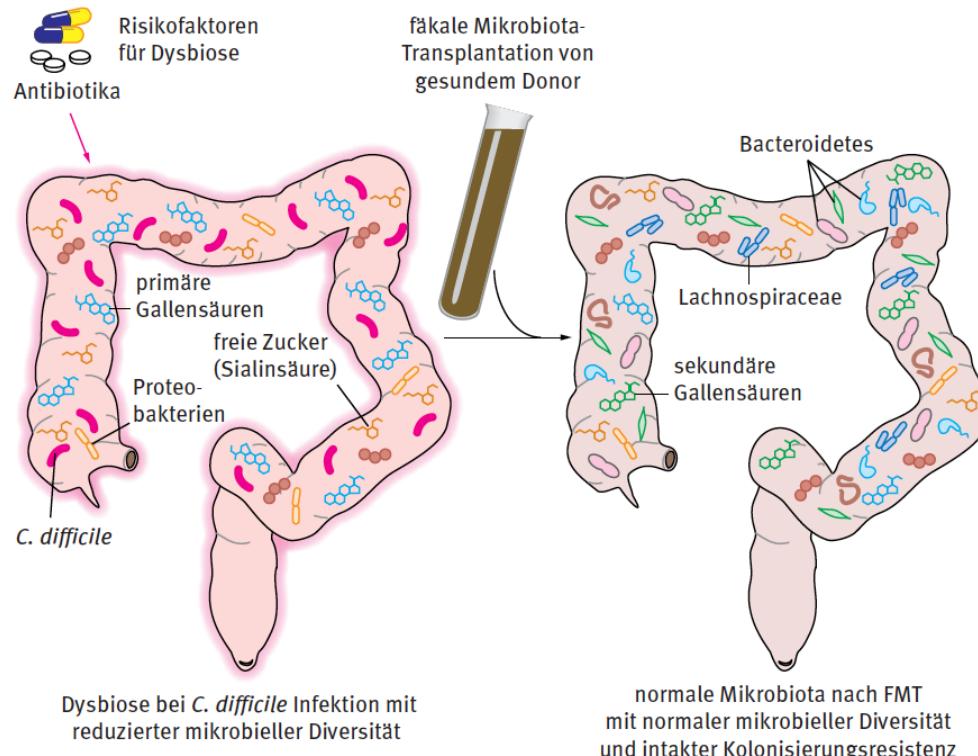


RCT, n=548
Fidaxomicin 2x200mg 10 Tage n=265
Vancomycin 4x125mg 10 Tage n= 283

Therapie des CDI Rezidivs: ÖGGH 2024

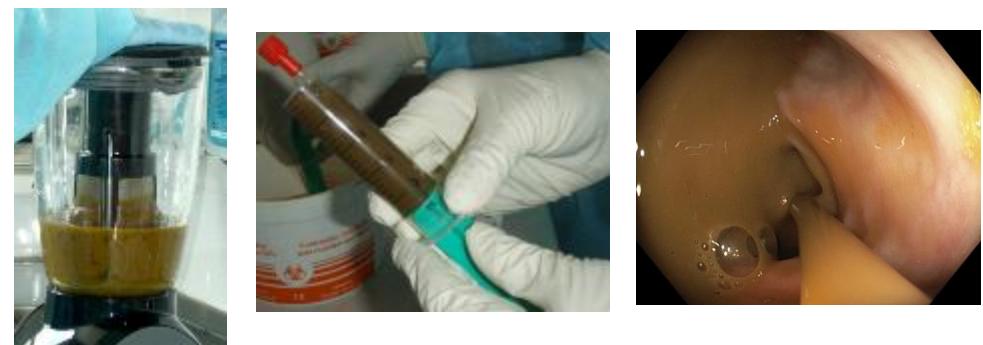
	Dauer (Tage)	Kommentar
Fidaxomicin extended-pulsed regimen: 2x200mg/d 200mg jeden 2ten Tag	5 Tage 20 Tage	
Vancomycin „pulse & taper“ 4 x 125 (250) mg/d 2 x 125 (250) mg/d 1 x 125 (250) mg/d 125 (250) mg jeden 2-3 Tag	10-14 7 7 2-8 Wochen	aufwendiges Therapieschema auf Compliance achten
Bezlotoxumab 10 mg/kg iv	1	zusätzlich zu Fidaxomicin oder Vancomycin beim ersten Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach der Erstinfektion bei Risikofaktoren (z.B. Kombination mehrerer Risikofaktoren für ein Rezidiv siehe Folie 4 oder Immunsuppression und Risikofaktoren für ein Rezidiv)

FMT bei rezidivierender C. diff. Infektion



Änderung des Mikrobioms durch FMT

- ▶ Systematischer Review mit Meta-Analyse:
 - ▶ 37 Studien (7 RCTs, 30 Fallserien)
 - ▶ $n = 1973$
 - ▶ Klinische Heilungsrate 92% (95%CI 89%-94%)

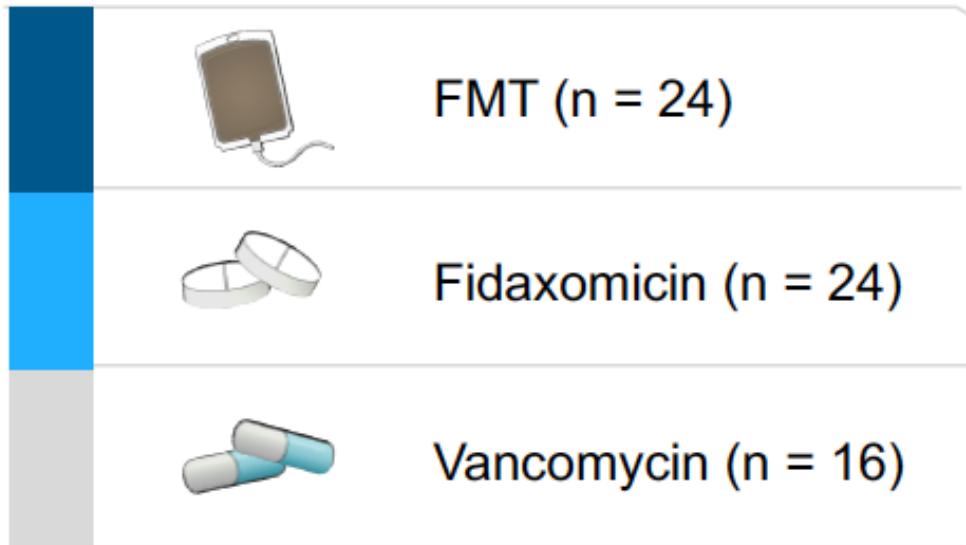


FMT bei rezidivierender C. diff. Infektion

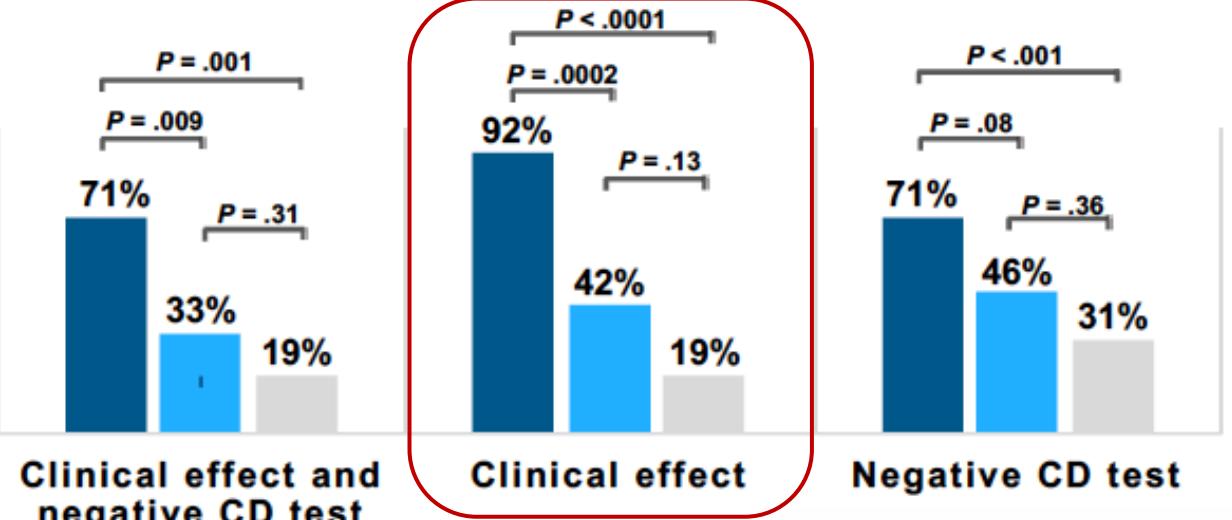
Fecal microbiota transplantation (FMT) vs fidaxomicin vs vancomycin for recurrent Clostridium difficile infection (rCDI)

OPEN LABEL, SINGLE-CENTER, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

64 patients with rCDI



Week 8 resolution rates



Gastroenterology

Agenda

1. Diarrö
2. Clostridioides difficile Infektion
3. Obstipation
4. Reizdarmsyndrom
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
6. Divertikelkrankheit

Chronische Obstipation

- ▶ Prävalenz: weltweit 14%
- ▶ Frauen > Männer (2:1)
- ▶ Prävalenz steigt mit Alter
- ▶ Führt zu eingeschränkter Lebensqualität
- ▶ Verursacht beträchtliche Kosten

► Primäre Obstipation

- Funktionell / idiopathisch

► Sekundäre Obstipation

- Multiple Ursachen



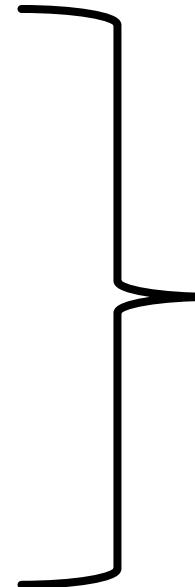
© UEG Image Hub (2019)/JR Shadwell

Sekundäre Obstipation

Ursache	Beispiel
Medikamente	Opiate, Antidepressiva, Eisenpräparate
Mechanische Obstruktion	Kolonkarzinom, Striktur
Metabolische Störungen	Hypothyreose, Hyperkalzämie, Diabetes
Syst. Erkrankungen	Amyloidose, Kollagenosen
Neuropathie	MS, Parkinson, Guillan-Barré, Schlaganfall, Autonome Neuropathie, Querschnitt
Schmerzhafte Läsion	Analfissur
Andere	Depression, Kognitive Störung

Obstipation: ROME IV Kriterien

- ▶ Mind. 2 Kriterien in den vergangenen 3 Monaten
 1. Klumpiger oder harter Stuhl
 2. Starkes Pressen
 3. Gefühl der unvollständigen Entleerung
 4. Gefühl der anorektalen Blockade
 5. Manuelle Manöver notwendig
 6. < 3 Stuhlgänge pro Woche
- ▶ Beginn vor > 6 Monaten
- ▶ Kein „Reizdarmsyndrom“
= keine Schmerzen im Vordergrund!



> 25% der Stuhlgänge



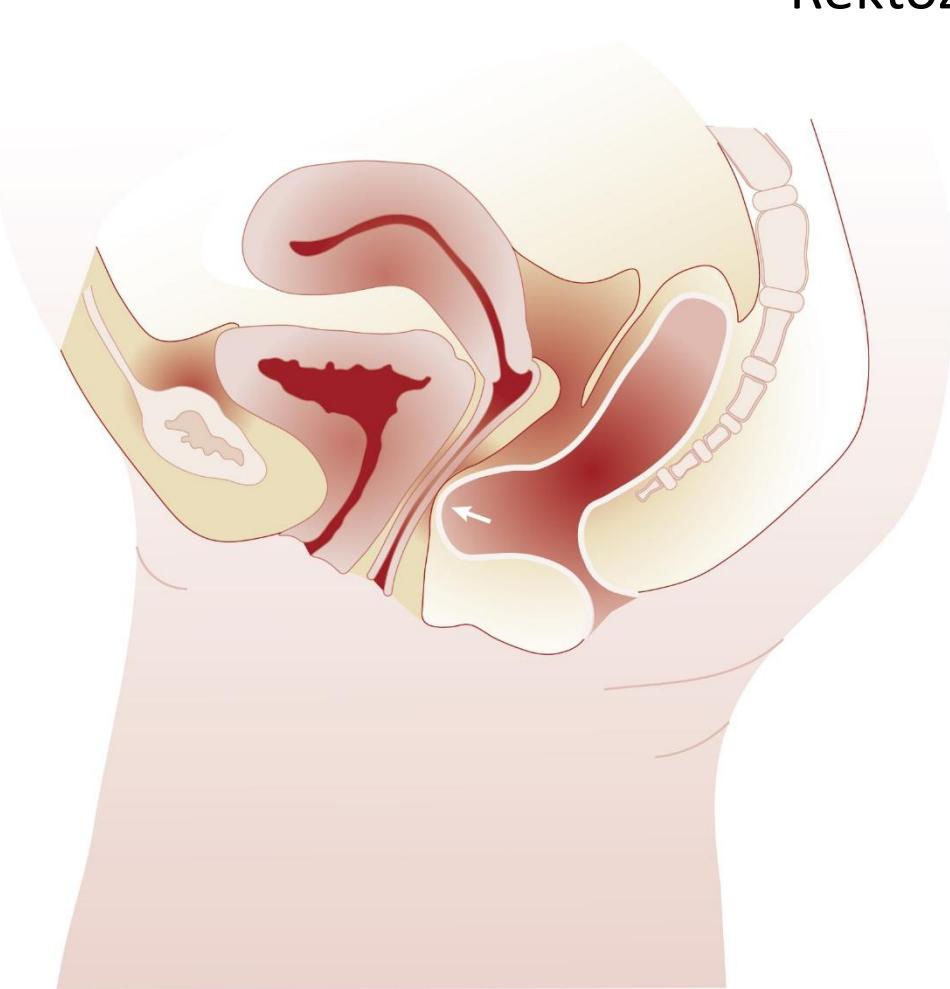
© UEG Image Hub (2019)/JR Shadwell

Subtypen der Obstipation

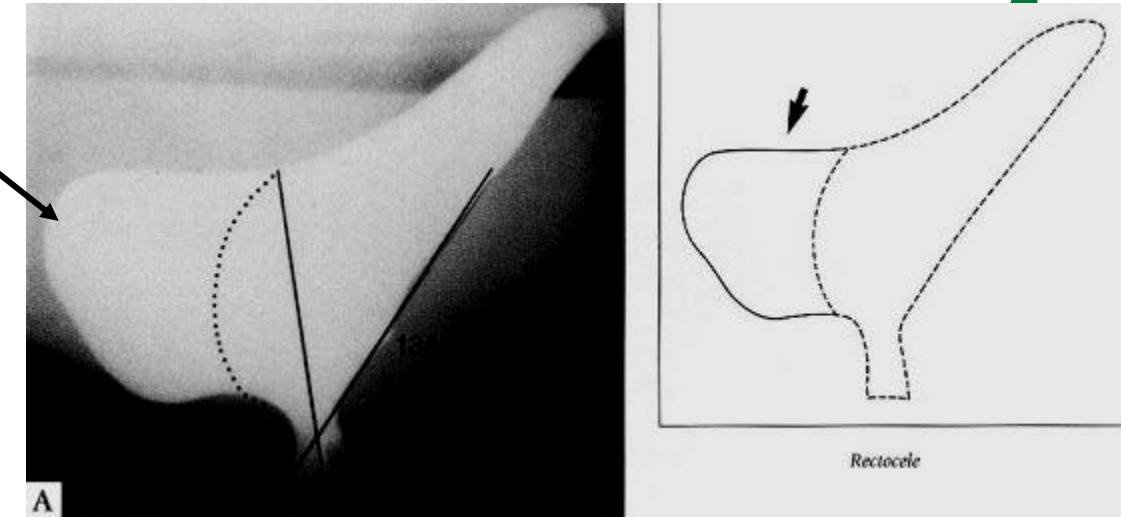
1. Normal Transit Obstipation = häufigste Form !
2. Slow Transit Obstipation
3. Defäkationsstörung = anorektale Obstipation
 - Strukturell (z.B. Rektozele, Intussuszeption)
 - Funktionell (z.B. Beckenbodendyssynergie)



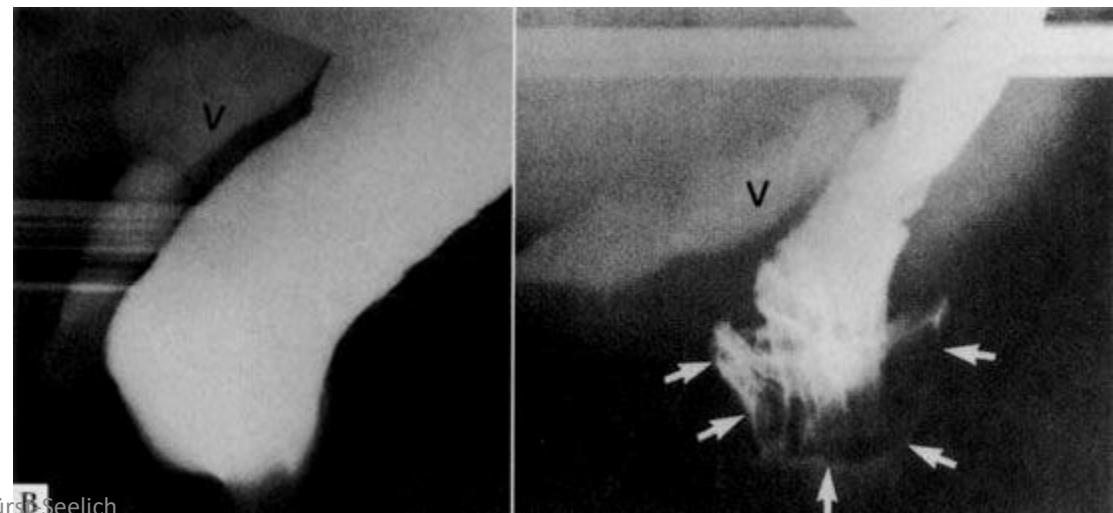
Defäkationsstörung: Strukturell



Rektozele



Invagination



Zusammenfassung: Subtypen der primären Obstipation

Typ	Symptome	Features
Normal Transit Obstipation	<ul style="list-style-type: none">– Subj. Gefühl der Obstipation bzw. der inkompl. Entleerung– Bauchschmerzen möglich– Unwohlsein, harter Stuhl	<ul style="list-style-type: none">– Unauffällige Tests– Normale Motilität– Overlap mit IBS-C
Slow Transit Obstipation	<ul style="list-style-type: none">– Selten Stuhl (< 1/Woche)– Fehlender Stuhldrang vor allem nach Aufwachen und Essen– Allgemeinsymptome (z.B. Fatigue)	<ul style="list-style-type: none">– Verlängerter Transit– Verminderte Peristaltik– Schlechtes Ansprechen auf Ballaststoffe und Laxanzien– Häufig in jungen Frauen
Defäkationsstörung	<ul style="list-style-type: none">– Häufiger Stuhldrang– Starkes Pressen– Inkomplette Entleerung– Manuelle Hilfe	<ul style="list-style-type: none">– Manometrie– Ballonexpulsionstest– Defäkographie– Overlap mit Slow-Transit

Abklärung chron. Obstipation

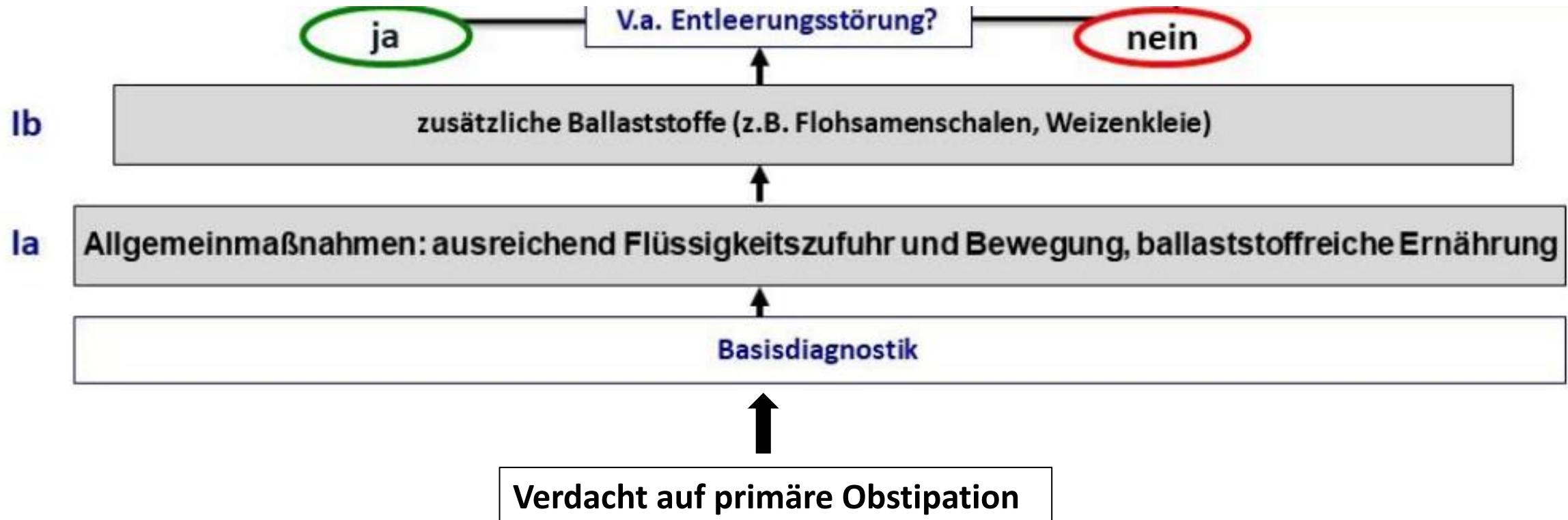
- ▶ Anamnese
- ▶ Digital-rektale Untersuchung
- ▶ Stuhltagebuch
- ▶ Labor (BB, Elektrolyte, TSH etc.)
- ▶ Koloskopie vor allem bei Alarmsymptomen
- ▶ Spezial-Untersuchungen
 - Analmanometrie
 - Ballonexpulsionstest
 - Colontransitzeit
 - Defäkographie

Ist es eine
chronische Obstipation?
Sekundäre Obstipation?
Stuhlentleerungsstörung?



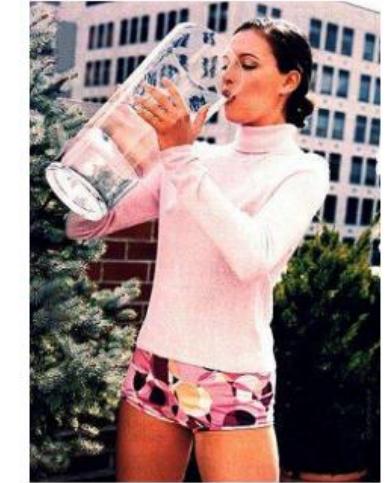
- Alter > 50
- Anämie
- Blut im Stuhl
- Gewichtsverlust
- Pos. Familienanamnese für CED oder Tu
- Eher plötzliche Änderung der Stuhlgewohnheiten
- Starke Bauchschmerzen

Therapiealgorithmus

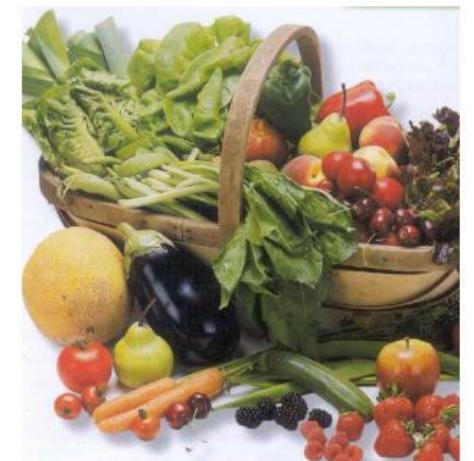


Basismaßnahmen bei Obstipation

- ▶ **Flüssigkeit** 1,5-2L / Tag, darüber kein Effekt



- ▶ **Bewegung** Inaktivität vermeiden
Kein Effekt über das normale Maß hinaus



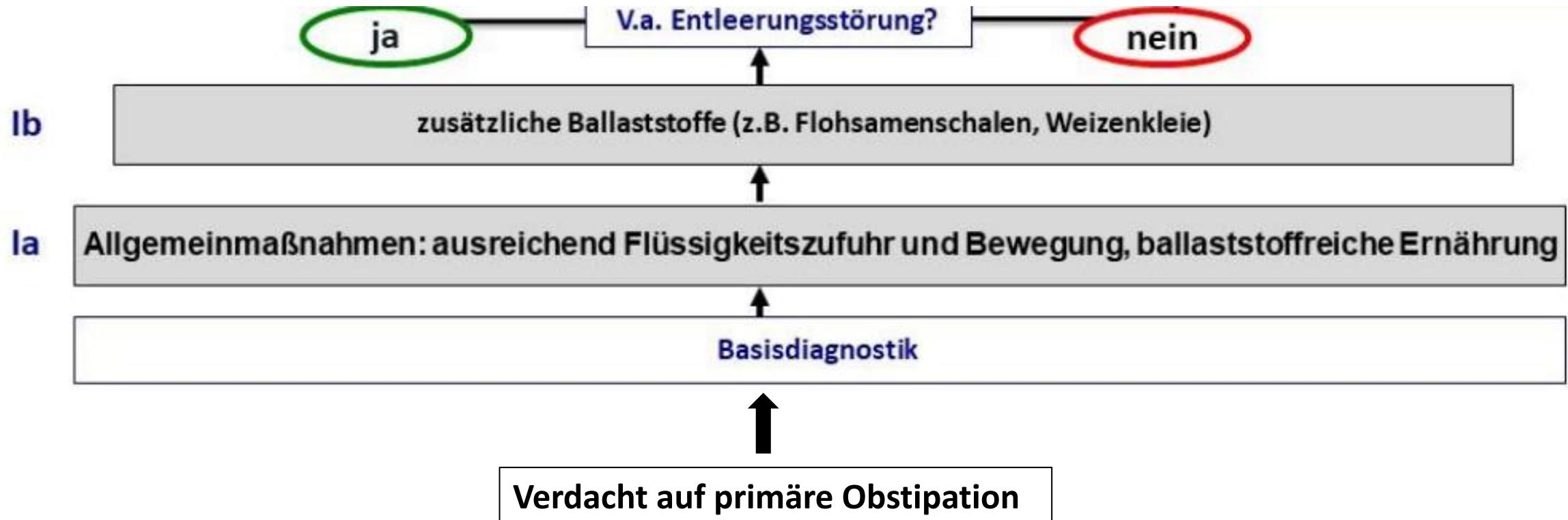
- ▶ **Ballaststoffe** Können Symptome bessern
Gute Daten für lösl. Ballaststoffen

Lösliche Ballaststoffe

- zB Optifibre
- zB Psyllium = Plantago ovata = geriebene Flohsamenschalen
 - wasserlöslich, nicht fermentierbar
 - Quellstoff: hohe Wasserbindungskapazität, erhöht Konsistenz wässriger Stühle
 - durch Volumenerhöhung Dehnung der Darmwand → Stimulus
 - Wirkt „stuhlmodulierend“: Therapieversuch bei Inkontinenz, leichter Diarröh, Obstipation
 - Präparat: z.B. Mucofalk



Therapiealgorithmus



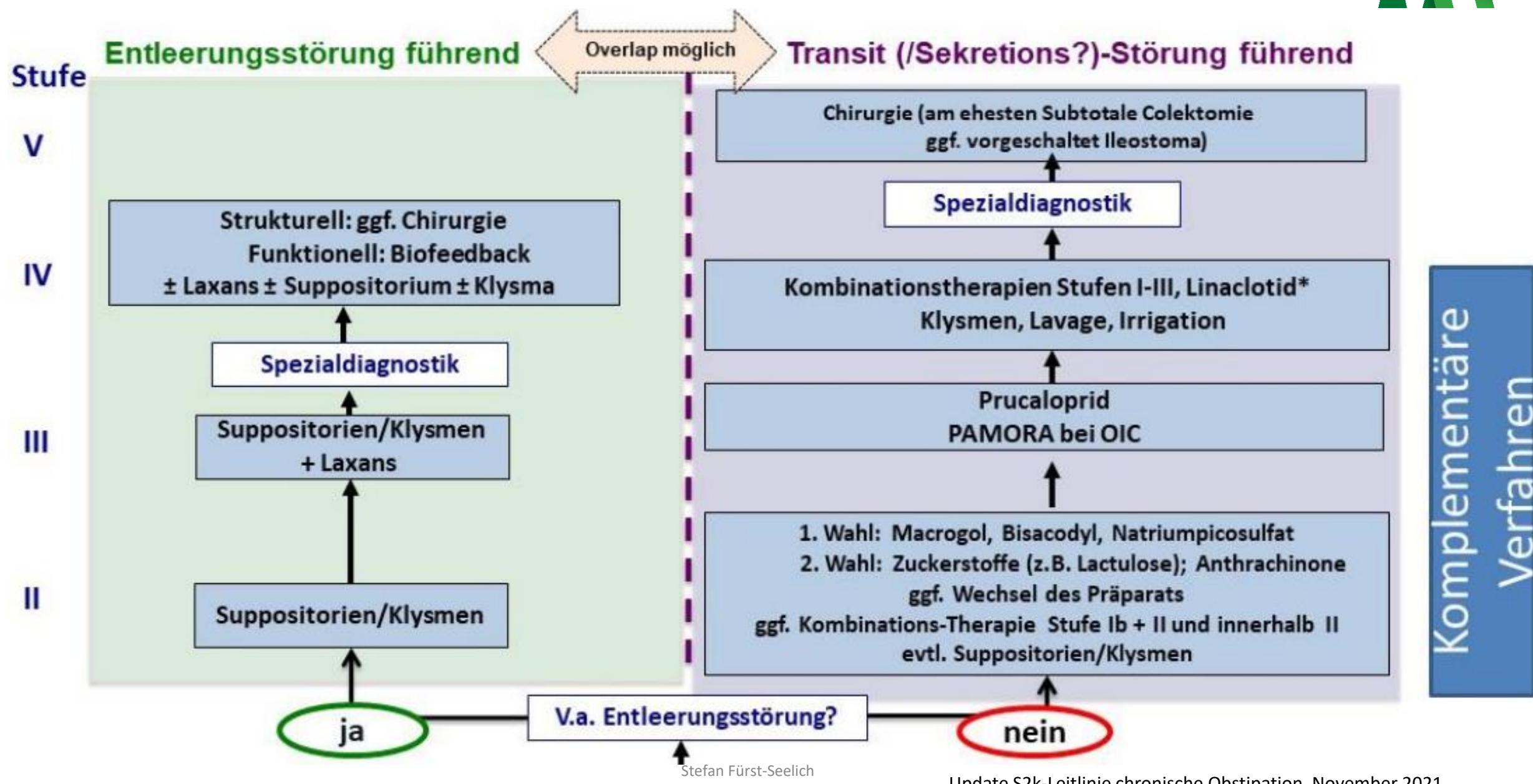
Primäre Obstipation: welcher Subtyp im Vordergrund?

► Anamnese

- Eher häufiger Stuhldrang? Ja
- Starkes Pressen notwendig? Ja
- Gefühl der unvollständigen Entleerung? Ja
- Manuelle Hilfe notwendig? Vaginal / rektal? Ja

Entleerungsproblem
im Vordergrund?

Therapiealgoritmus



Bei Verdacht auf Transit-Störung

	Substanz	Freiname
1. Wahl	Macrogol (PEG)	Movicol® Malaxole® Forlax®
	Bisacodyl	Dulcolax®
2. Wahl	Na-Picosulfat	Guttalax® Agaffin® Picosalax®
	Lactulose	Laevolac®
	Antrachinone (Sennoside)	Colonorm® Darmol® Bekunis®

Laxanzien

- Bei richtigem Gebrauch sind Laxanzien nicht schädlich
- **PEG täglich verwenden und Dosis titrieren**
- Stimulierende Laxanzien mit dem Ziel von 2-4 Stühlen pro Woche
- PEG und Lactulose auch in Schwangerschaft möglich

Transit-Störung: weitere Therapieoptionen

Stufe III. Prucaloprid
Resolor®

5-HT4-Rezeptor-Agonist

Stufe III. Methylnaltrexon
Relistor®

μ-Opioid Rezeptor-Antagonist
bei Opiat-induzierter Obstipation

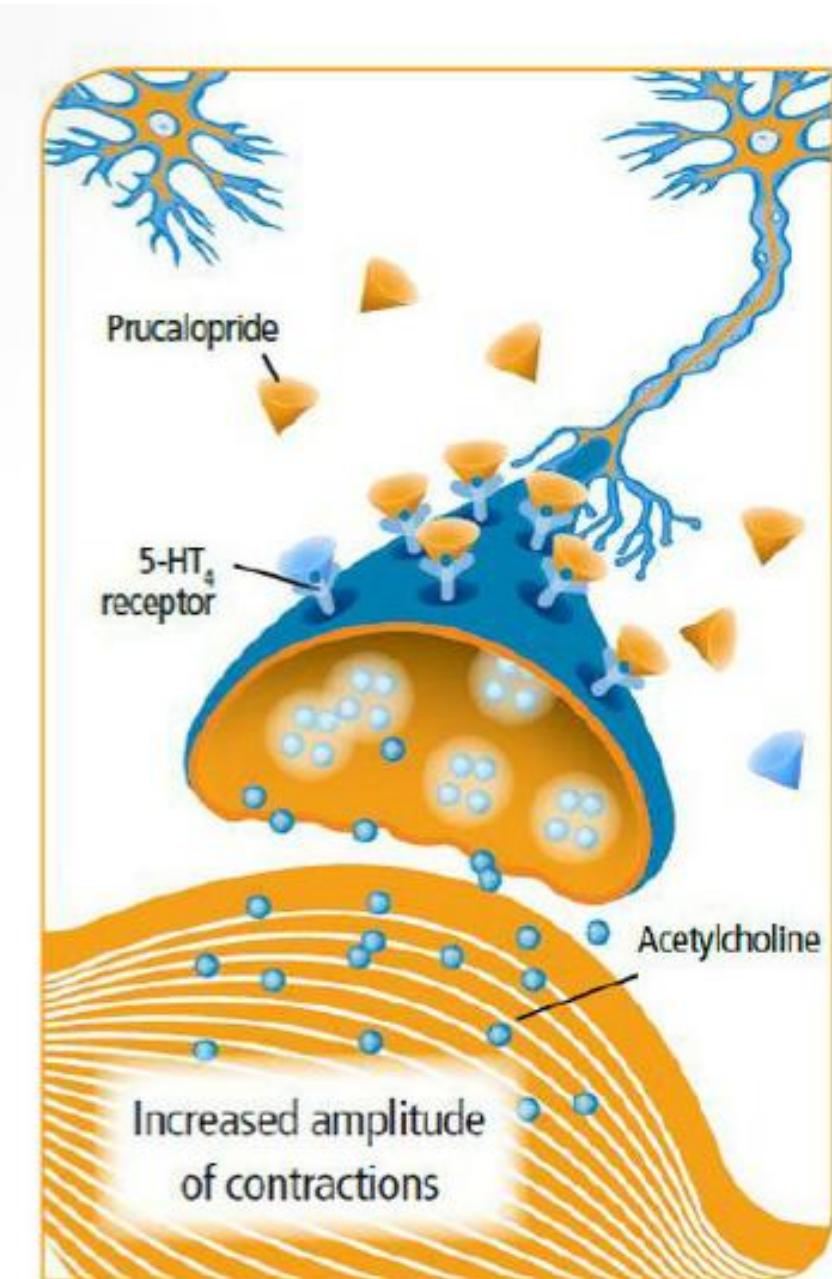
Stufe IV. Linaclotide
Constella®

Guanylatcyclase-C-Rezeptor-Agonist

Lubiproston
Amitza®

Aktivator von Chloridkanälen

Stufe III: Transit Störung



Prucaloprid (Resolor®)

Stimuliert selektiv die 5-HT₄-Rezeptoren an den intramuralen Nervenfasern. Die Freisetzung von Acetylcholin erhöht die Kolonmotilität.

► Keine kardialen Effekte

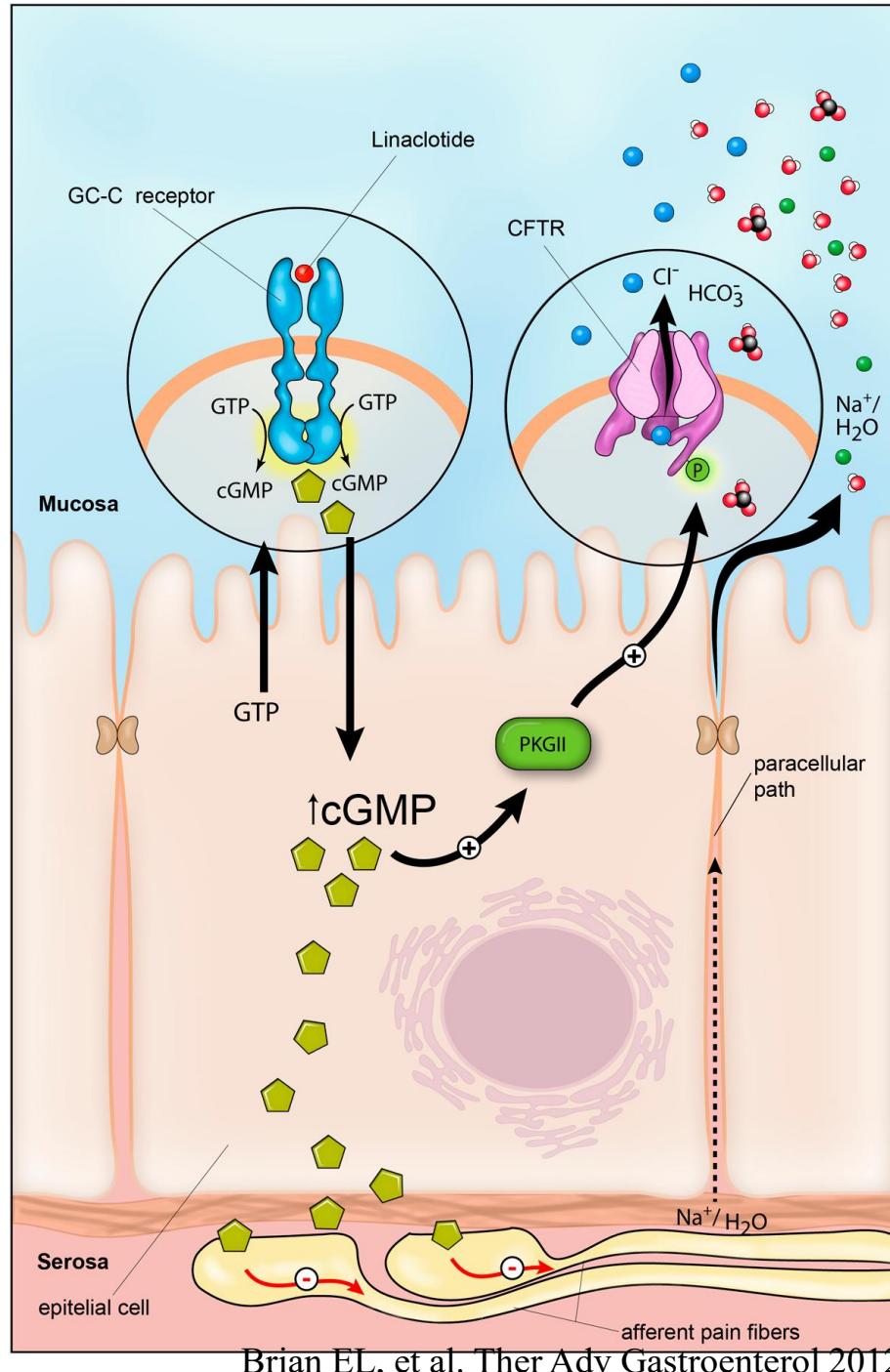
Zugelassen für chron. Obstipation und unzureichendem Ansprechen auf übliche Laxanzien.

Dosis: 2 mg 1 x tgl.

Stefan Fürst-Seelich

Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and liver disease; 10th Edition; 270-296.
Patrizia Constantini-Kump

Stufe IV: Transit Störung



Linaclotide (Constella®)

Stimuliert den Guanylatcyclase-C-Rezeptor (=hitzestabiler Enterotoxin-Rezeptor) an der apikalen Oberfläche von Darmepithelien

- ▶ Sekretion von Flüssigkeit
- ▶ Reduktion viszeraler Hypersensitivität

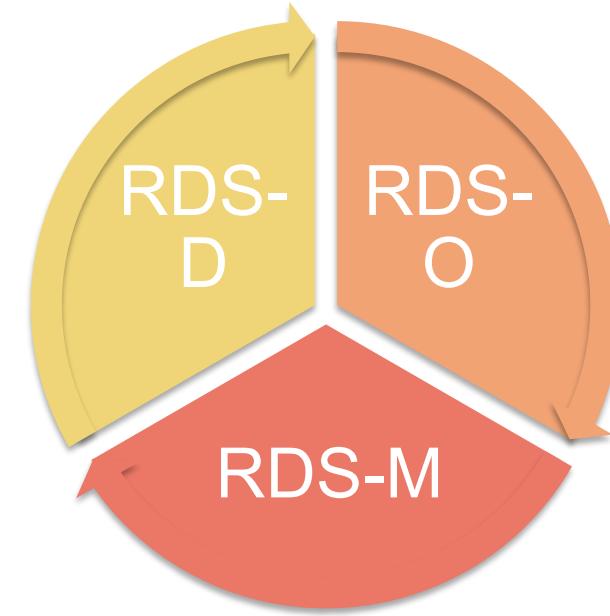
Zugelassen für primäre Obstipation und Obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom (RDS-O) Dosis: 290 µg 1 x tgl.

Agenda

1. Diarrö
2. Obstipation
3. **Reizdarmsyndrom**
4. Clostridioides difficile Infektion
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
6. Divertikelkrankheit

Reizdarmsyndrom = funktionelle Darmerkrankung

- ▶ 3-20% in Europa und USA
- ▶ 3 Subtypen:
 - Diarrhoe-dominant: RDS-D
 - Obstipations-dominant: RDS-O
 - Gemischt-wechselnd: RDS-M



Reizdarmsyndrom (IBS): Diagnose Rom IV Kriterien

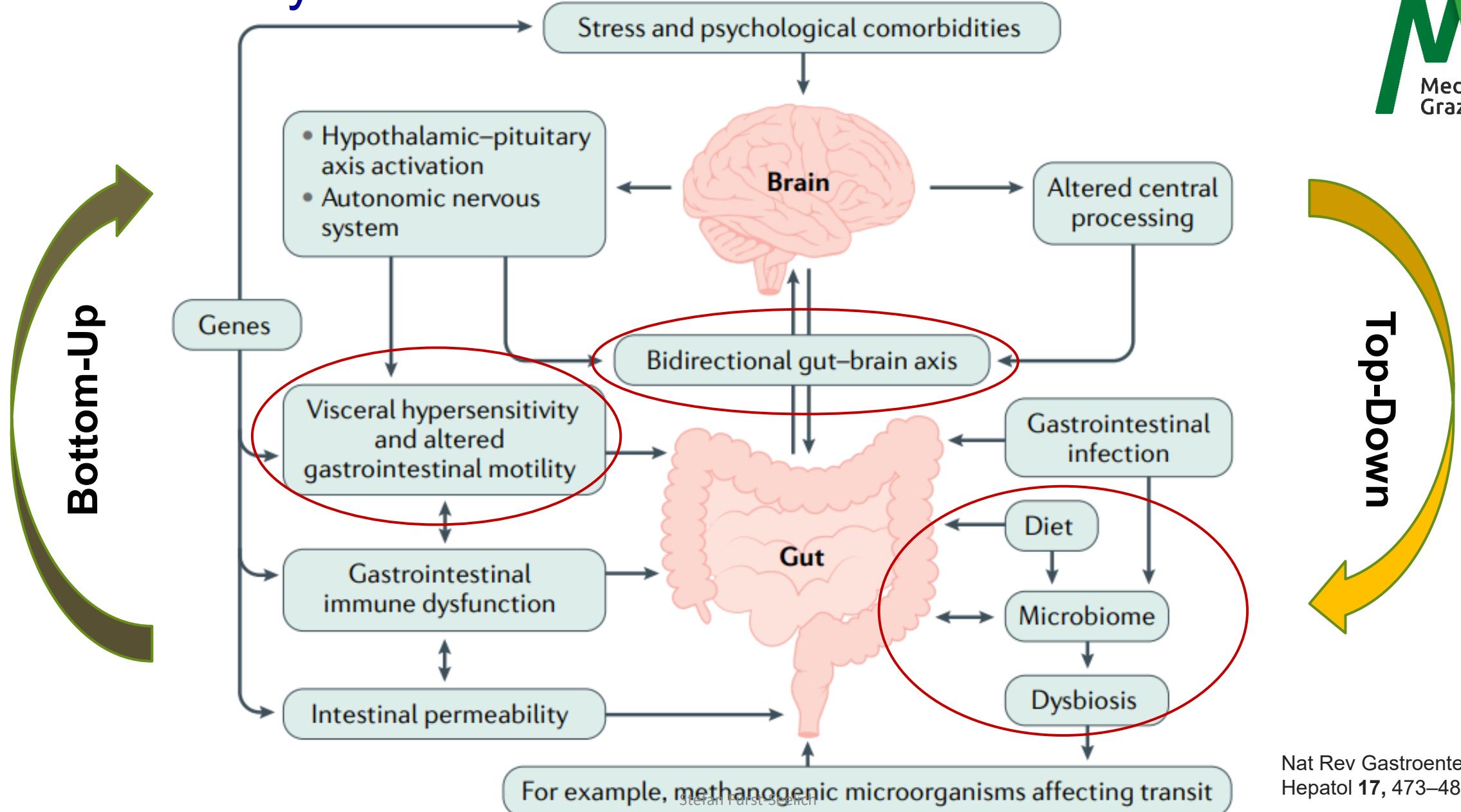
Rezidivierende abdominelle Schmerzen

± 2 oder mehr der folgenden Symptome

- Assoziiert mit der Defäkation
 - Assoziiert mit Änderung der Stuhlfrequenz
 - Assoziiert mit Änderung der Stuhlkonsistenz
-
- ▶ mindestens 1 Tag/Monat für die letzten 3 Monate
 - ▶ Seit mindestens 6 Monaten



Reizdarmsyndrom



- ReizdarmpatientInnen profitieren signifikant von einer **Low-FODMAP Diät.**

EMPFEHLUNG 5-9 C

Eine begleitende medizinische Ernährungsberatung sollte empfohlen werden³.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 5-9 A

Bei **Schmerzen, Blähungen und Diarrhoe** als dominantes Symptom sollte eine Low-FODMAP-Diät (in 3 Phasen: Elimination, Toleranzfindung, Langzeiternährung) empfohlen werden³.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 5-9 B

Bei **Obstipation** als dominantes Symptom kann eine Low-FODMAP-Diät (in 3 Phasen: Elimination, Toleranzfindung, Langzeiternährung) empfohlen werden³.
[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Fermentierbare
Oligosaccharide
Disaccharide
Monosaccharide
And
Polyole

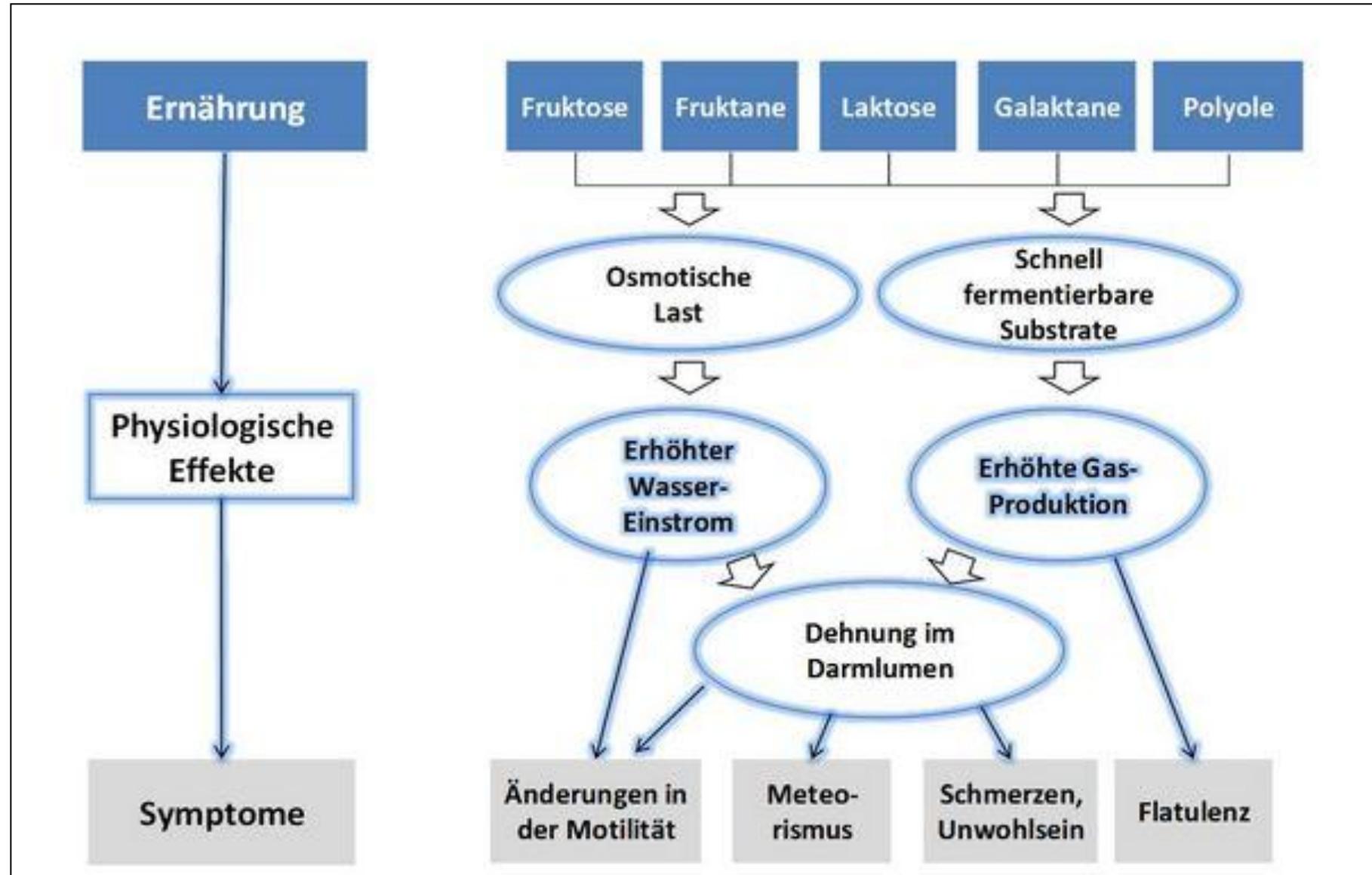
**= spezielle Zucker
und Kohlenhydrate**

FODMAP = Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole

= schwer verdauliche Kohlenhydrate

FODMAP	Kohlenhydrat	Lebensmittel
Fruktane	Mehrfachzucker	Knoblauch, Brokkoli
Galaktane	Mehrfachzucker	Linsen, Bohnen
Laktose	Zweifachzucker	Milch, Joghurt
Fruktose	Einfachzucker	Obst, Honig
Polyole	Zuckeralkohol	Diabetiker- und „Light“-Produkte

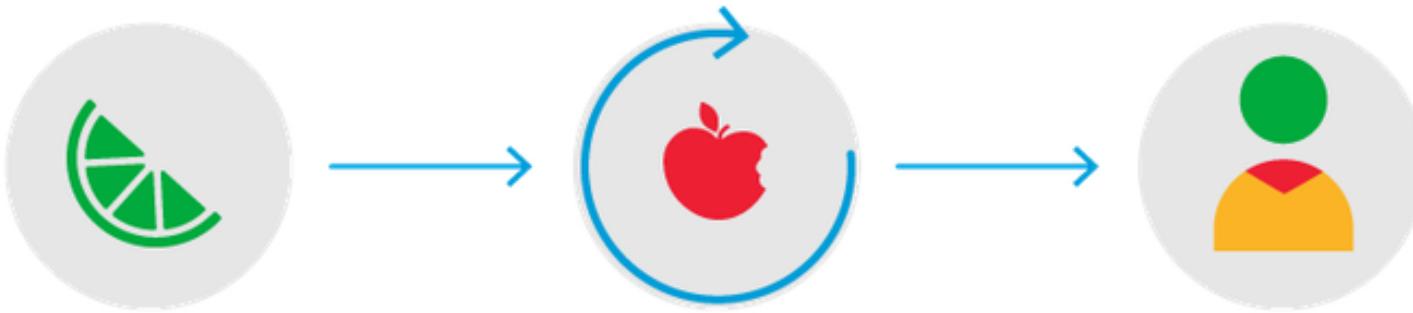
Wirkung von FODMAPs



FODMAP Diät



MONASH
University



1. Low FODMAP Diet

For 2-6 weeks - swap high FODMAP foods for low FODMAP alternatives.

All food groups and nutrients are included.

2. FODMAP Reintroduction

Over 8-12 weeks reintroduce:

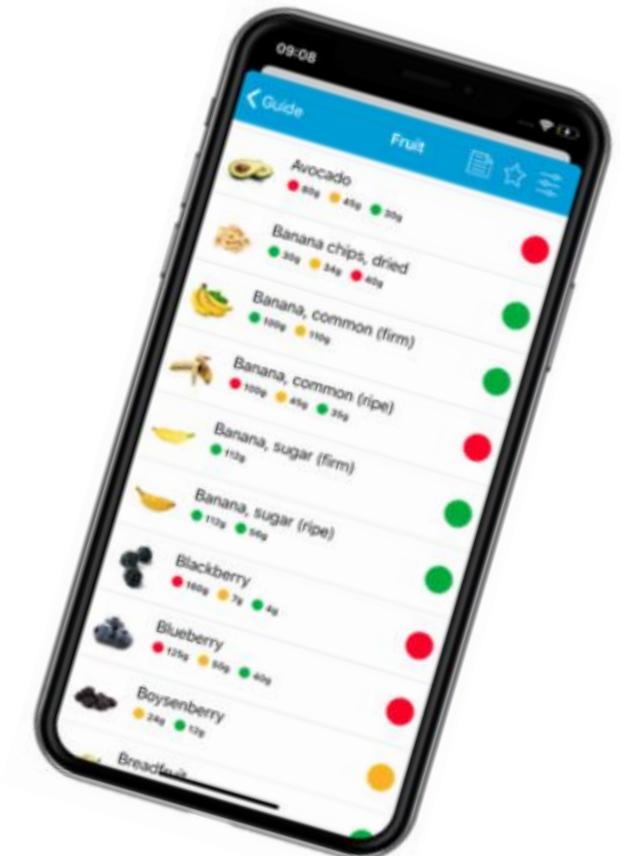
- one FODMAP at a time
- one food at a time
- over 3 days

Increase serving size each day and monitor tolerance.

3. FODMAP Personalization

Eventually people will know what they can tolerate and what they cannot.

In the long-term it's a balance between tolerated FODMAP-rich foods and the avoidance of others.



Management Reizdarmsyndrom

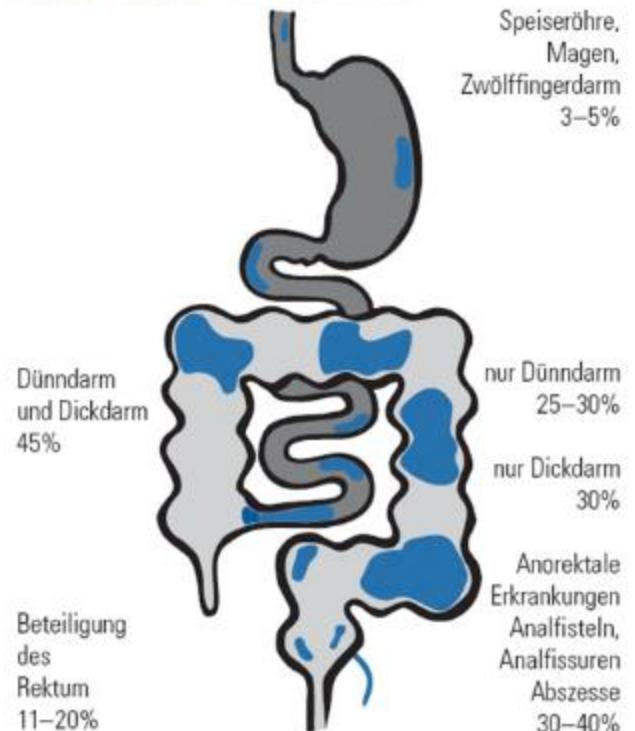
- ▶ Aufklärung, gute Kommunikation
 - ▶ Diätologische Beratung, ev. low FODMAP Diät
 - ▶ Stress-Management, Psychotherapie
- 
- ▶ Obstipation: Ballaststoffe, Laxanzien (PEG, Bisacodyl), Prucaloprid, Linaclotid
 - ▶ Diarrhö: Ballaststoffe, Loperamid, Colestyramin, Rifaximin
 - ▶ Blähungen: Fenchel, Kümmel, Simeticon, Rifaximin, STW-5 (Iberogast)
 - ▶ Schmerzen: Pfefferminzöl, Mebeverin, Buscopan, trizyklische Antidepressiva z.B. Amitriptyllin

Agenda

1. Diarrö
2. Obstipation
3. Reizdarmsyndrom
4. Clostridioides difficile Infektion
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
6. Divertikelkrankheit

Morbus Crohn

Morbus Crohn – Befallsmuster



- Diskontinuierlicher Befall
 - Gesamter Magen-Darm-Trakt
 - Alle Wandschichten
 - Perianal disease
- Stefan Fürst-Seelich



Colitis ulcerosa

totale (Pan-) colitis 10–20%



linksseitige Colitis 30–40%



Proktitis 30–40%



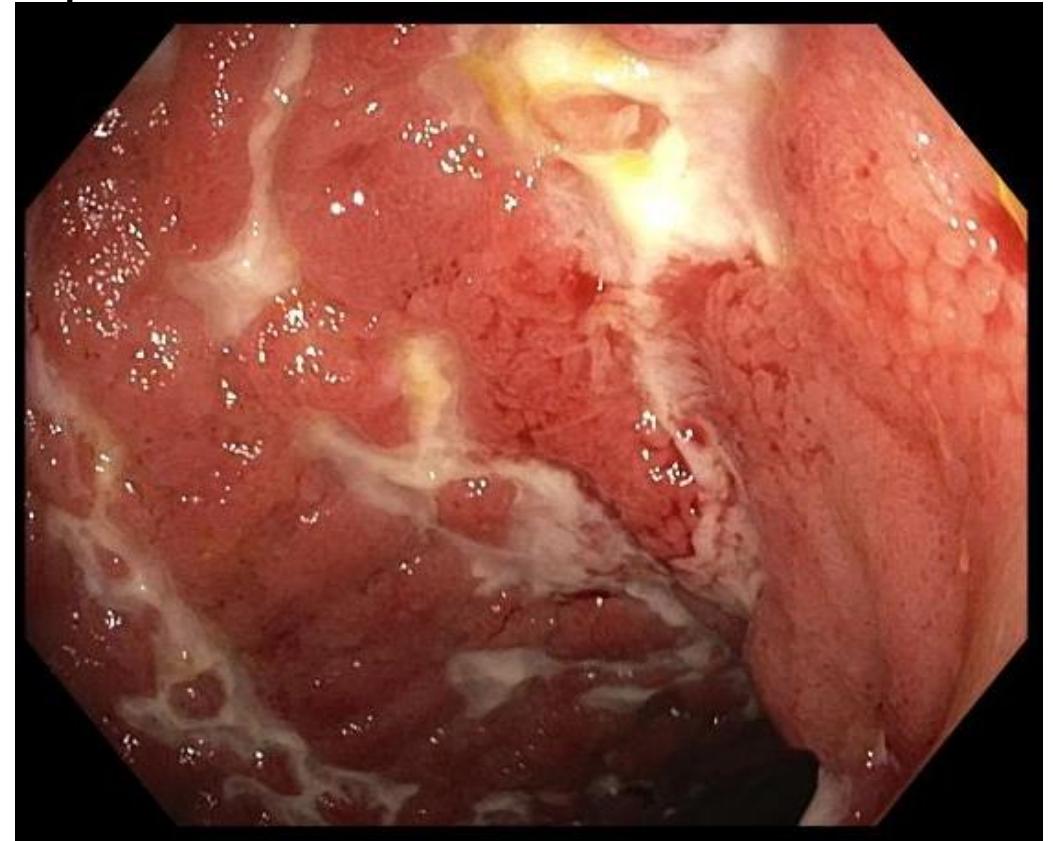
- Kontinuierlicher Befall
- Beschränkt auf das Colon
- Beschränkt auf die Mucosa
- Rectal sparing sehr selten
- Selten „back-wash-ileitis“



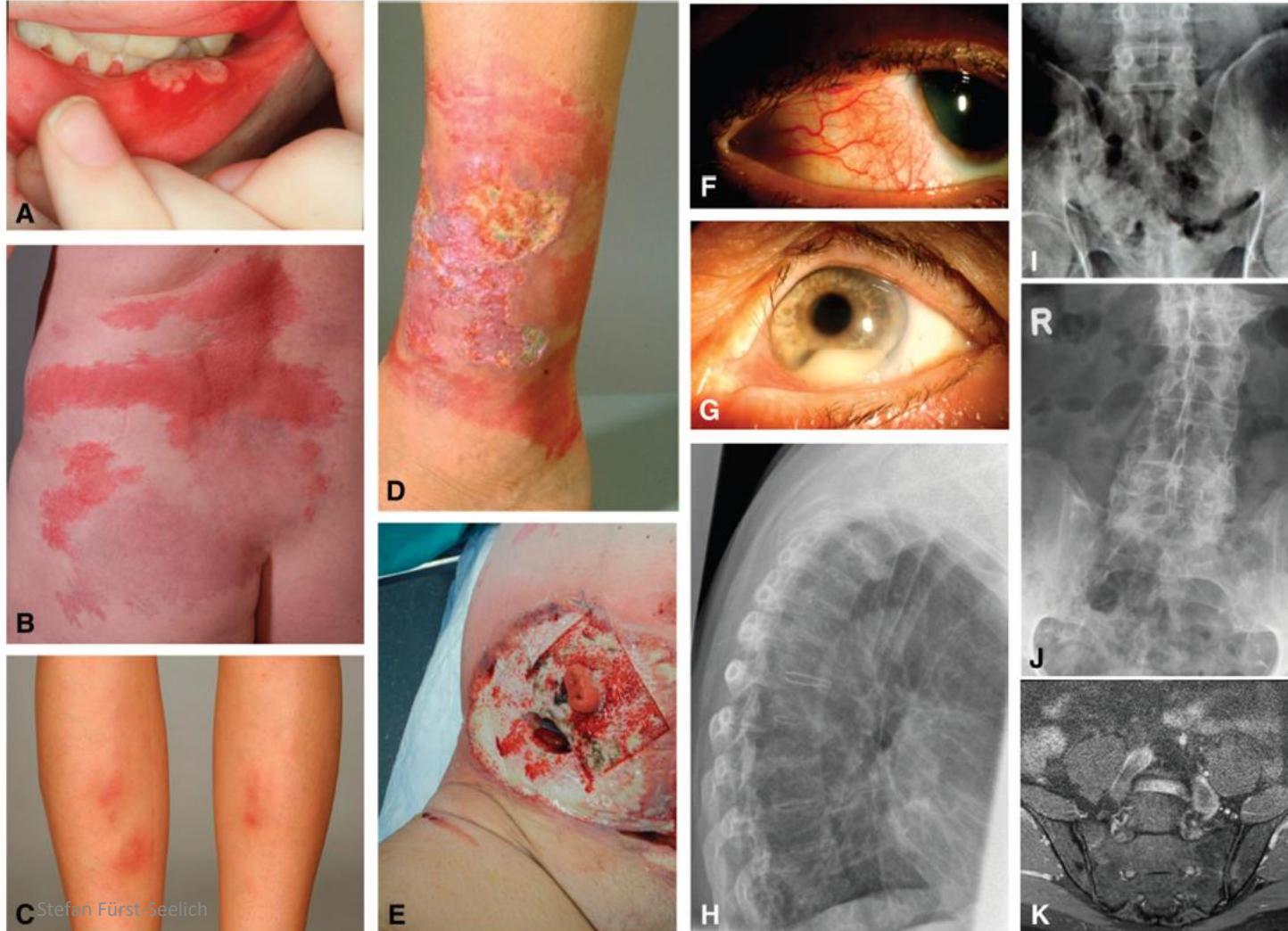
Milde Colitis ulcerosa



Schwerer Mb Crohn

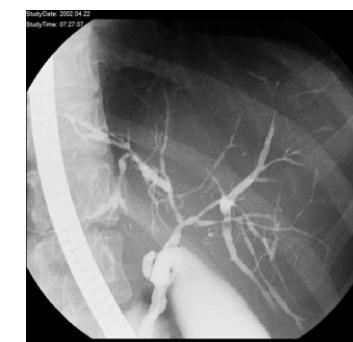


Extraintestinale Manifestationen

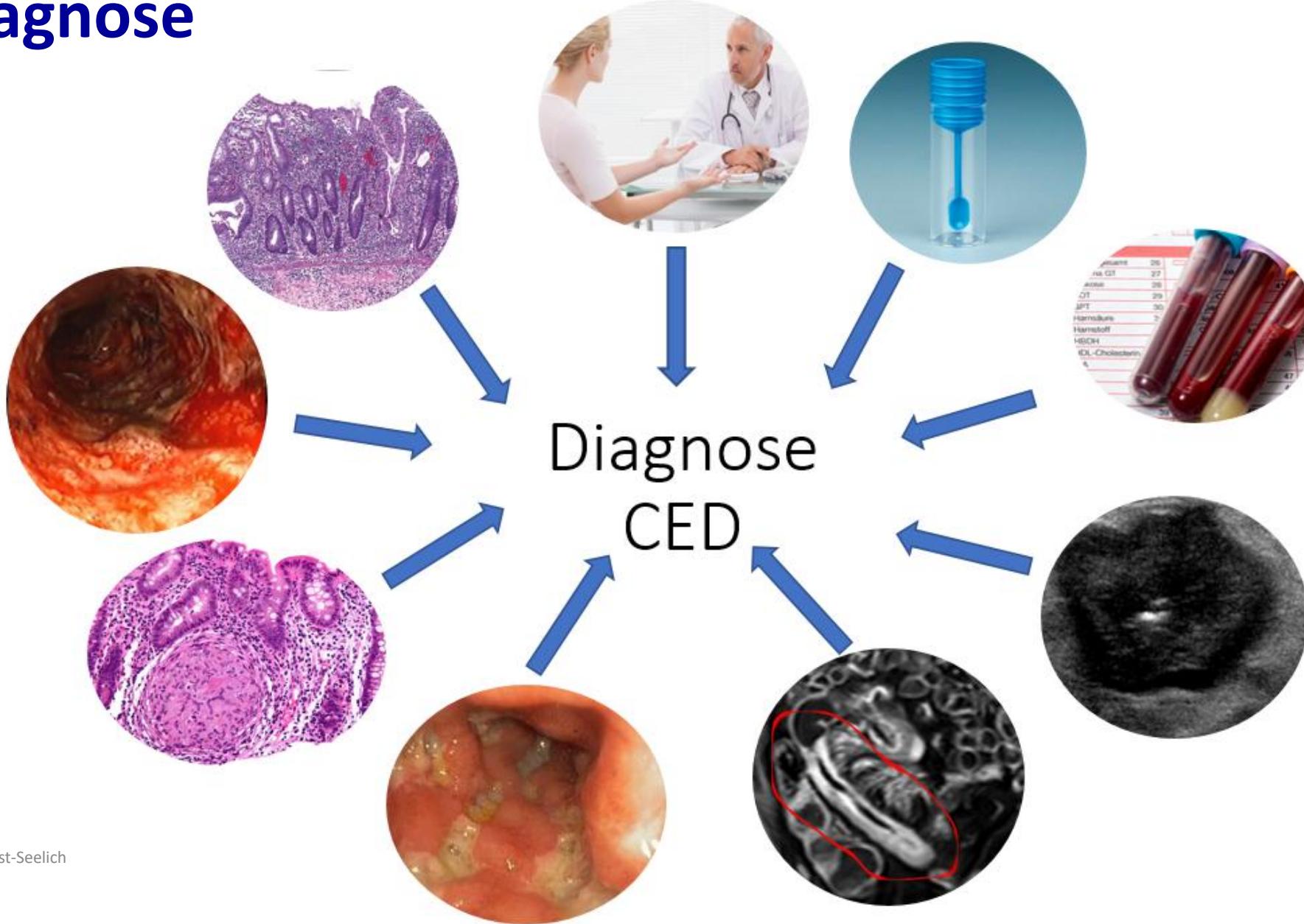


Unabhängig
oder parallel zur
Darmaktivität

- Gelenke
- Haut
- Augen
- Leber



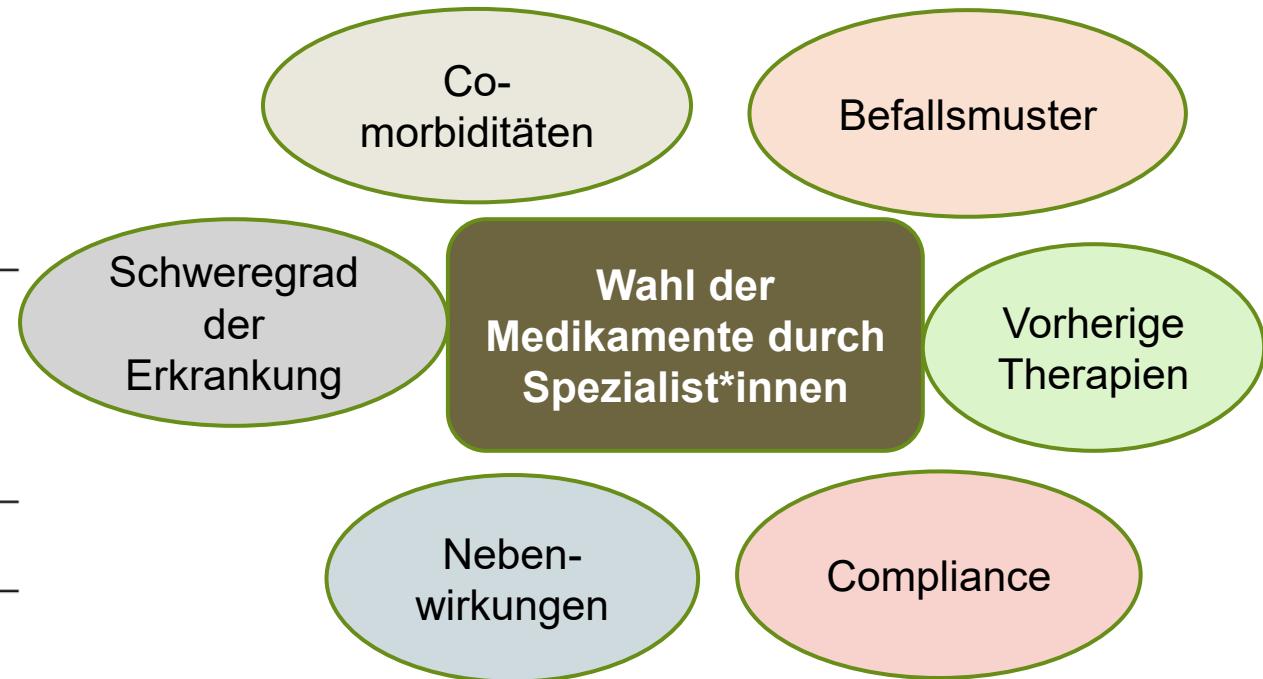
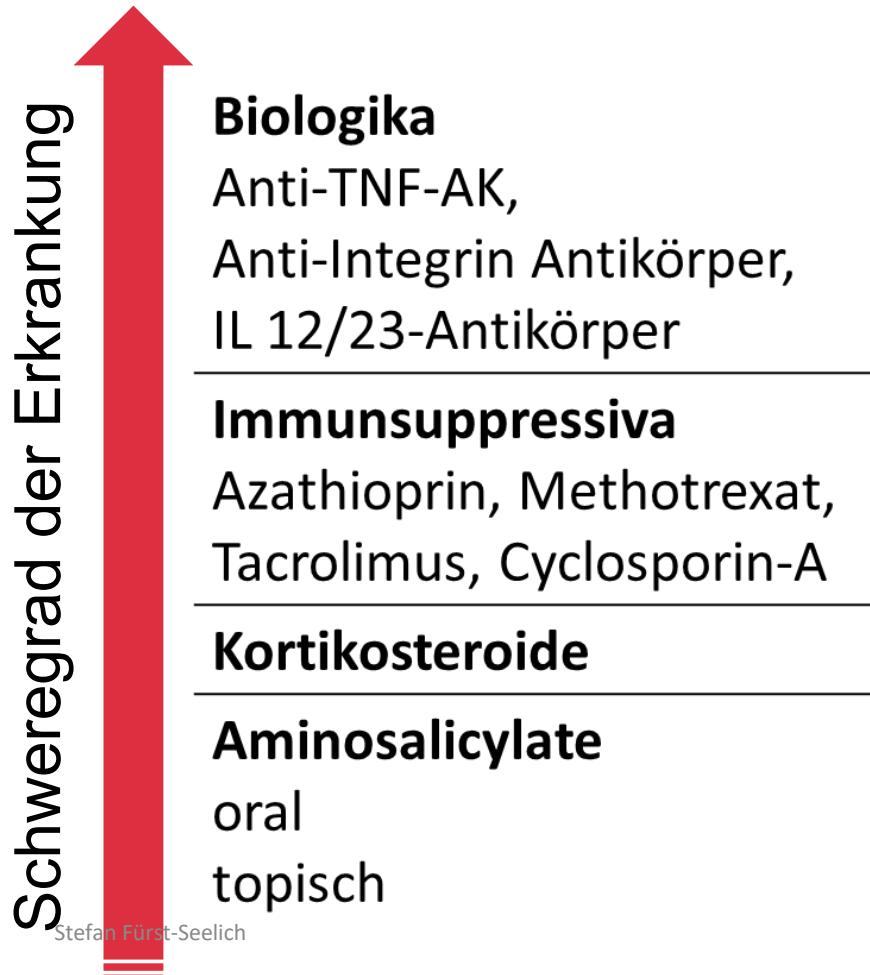
Diagnose



Therapie der chron. entzündlichen Darmerkrankungen

- ▶ Therapieziele:
 - ▶ Remissionsinduktion – Remissionserhaltung
 - ▶ Langfristige Beschwerdefreiheit, Abheilung der Schleimhaut, Vermeidung von Komplikationen und Operationen, Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Therapie
- ▶ Medikamentöse Therapie = konservative Therapie
- ▶ Chirurgische Therapie
- ▶ Begleitende Psychotherapie, Ernährungsberatung
- ▶ Mikbiomintervention

Therapiealgorithmus



Biologika und Small molecules bei CED

Anti-TNF Alpha Antikörper

Adalimumab
Infliximab
Golimumab

IL-12/23 Inhibitoren

Ustekinumab

Stefan Fürst-Seelich

JAK- Inhibitoren

Tofacitinib
Filgotinib
Upadacitinib



$\alpha 4\beta 7$ - Integrin- Inhibitor

Vedolizumab

IL-23 Inhibitoren

Guselkumab
Risankizumab
Mirikizumab

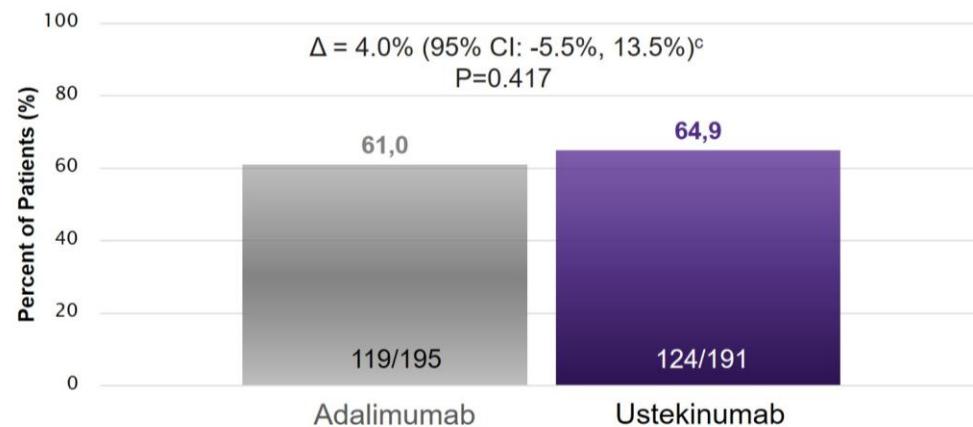
Sphingosin-1-Phosphat- Rezeptor-Modulator

Ozanimod

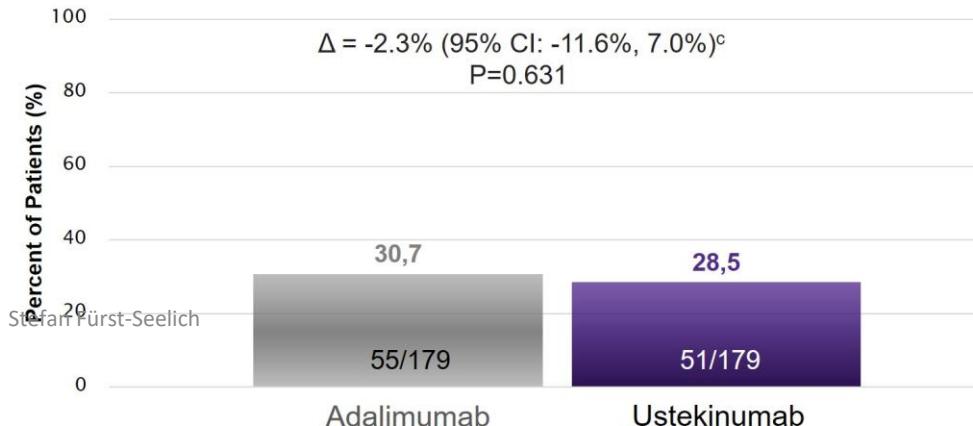
Keine absoluten Wundermittel

Seavue (Morbus Crohn)

Klinische Remission zu Woche 52 (CDAI <150)



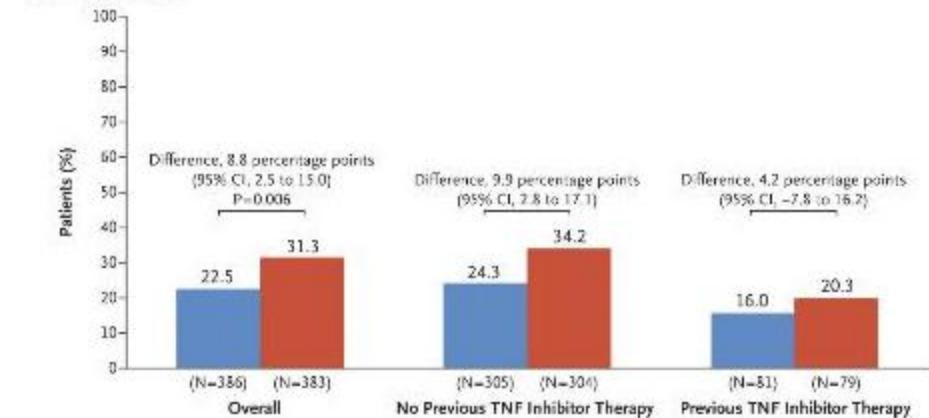
Endoskopische Remission zu Woche 52 (SES-CD ≤3)



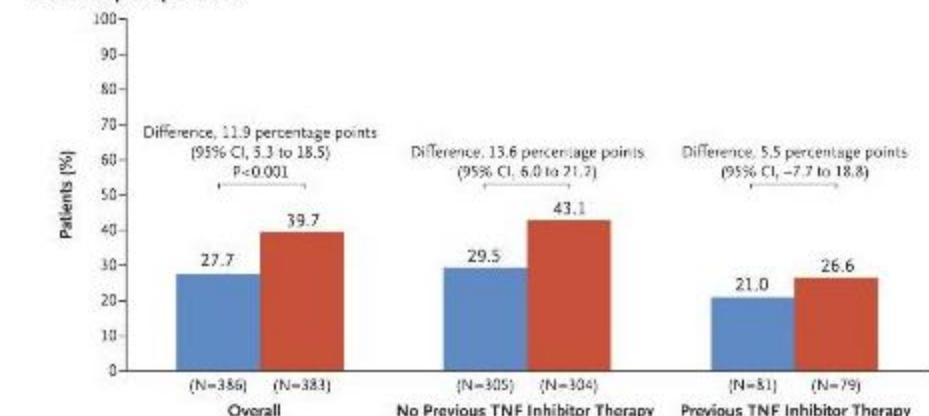
Varsity (Colitis ulcerosa)

■ Adalimumab ■ Vedolizumab

A Clinical Remission



B Endoscopic Improvement

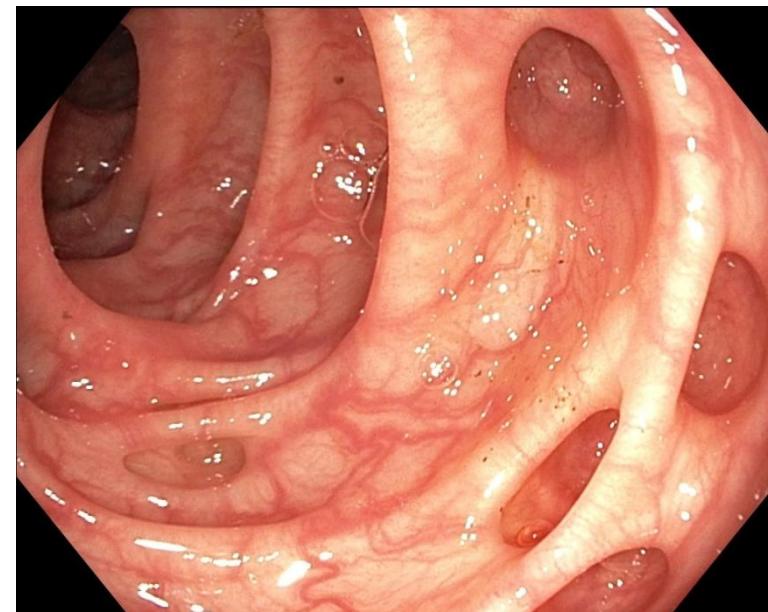
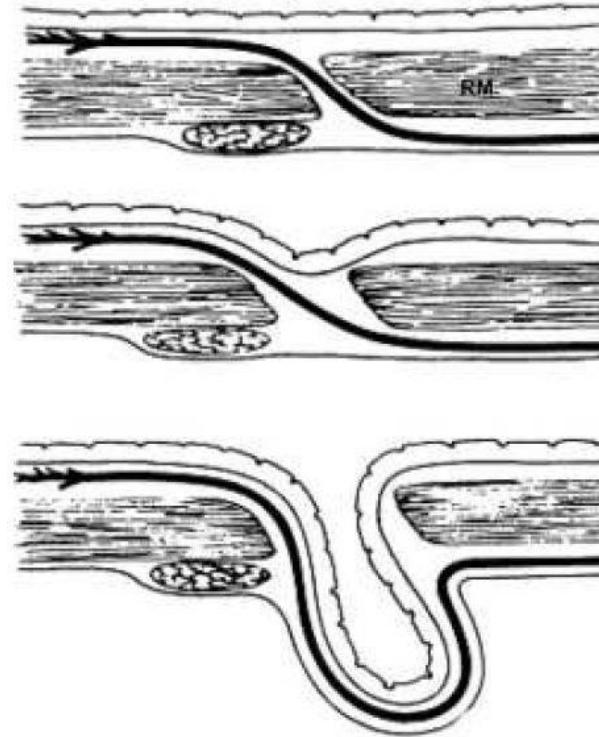


Agenda

1. Diarrö
2. Obstipation
3. Reizdarmsyndrom
4. Clostridioides difficile Infektion
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
6. Divertikelkrankheit

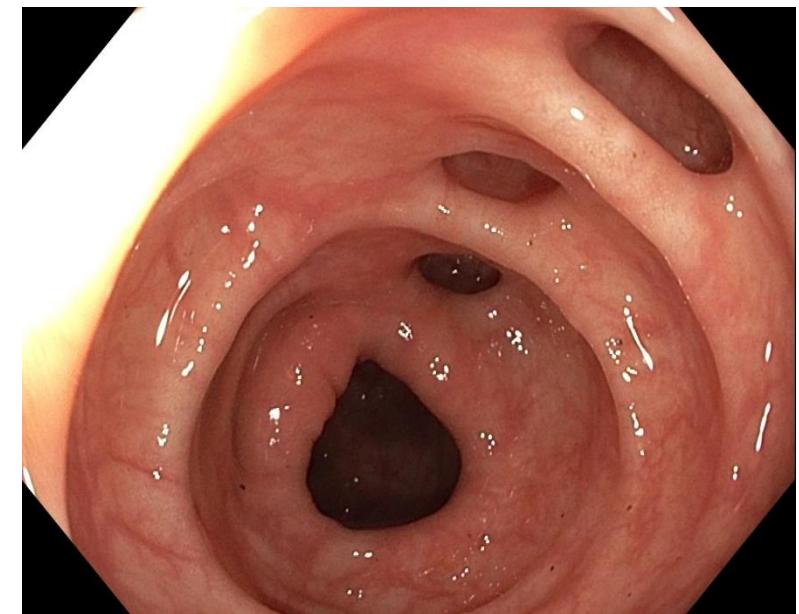
Divertikulose

- ▶ Ausstülpung der Colonwand
- ▶ Pseudodivertikel
 - ▶ Mukosa und Submukosa
 - ▶ Eintrittsstelle der Blutgefäße
- ▶ Lokalisation
 - ▶ Sigma / Colon descendens
 - ▶ Selten rechtsseitig



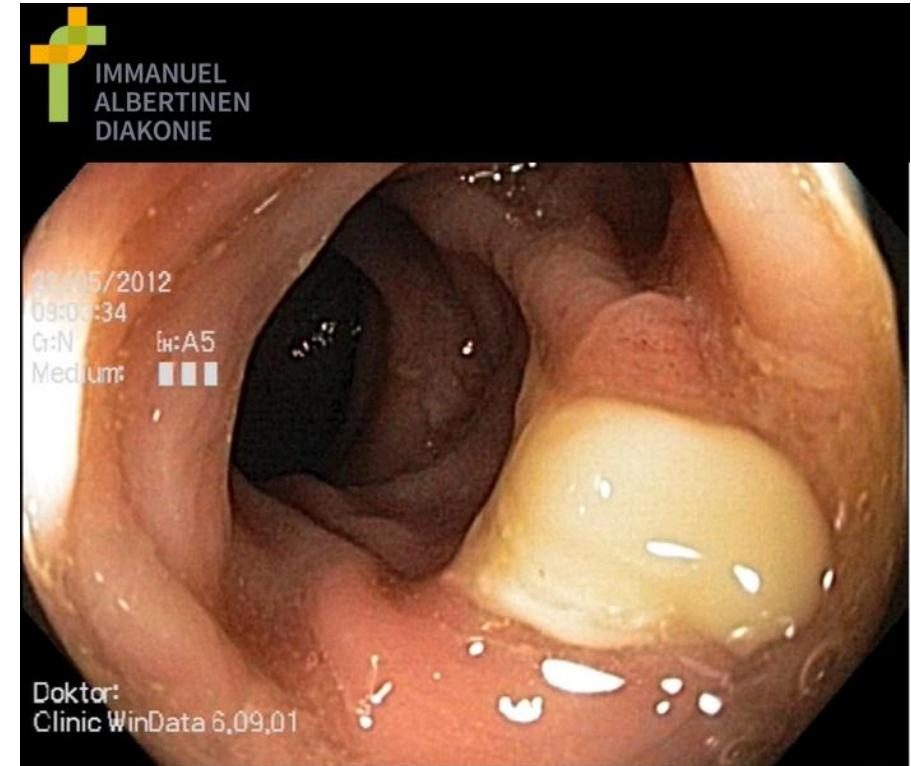
Divertikulose

- ▶ **Häufigkeit:**
 - ▶ 5% der 40-50 Jährigen
 - ▶ 50% der 80-90 Jährigen
- ▶ **Symptome:** Schmerzen, Stuhlunregelmäßigkeiten, Meteorismus, Schleim
- ▶ **Komplikationen:** Entzündung, Blutung, Fistelbildung, Stenosen



Divertikulitis

- ▶ 20% bekommen Rezidiv:
 - ▶ Risiko steigt mit der Anzahl der Entzündungsschübe (8% nach 1., 45% nach 5. Schub)
 - ▶ **Rezidive** üblicherweise **mild** – Behandlung konservativ und ambulant
 - ▶ Perforationsrisiko nimmt mit Anzahl der Schübe ab (Rezidiv nicht so schwer wie initiale Divertikulitis)



Klinischer Verlauf

Divertikulose

>70% asymptomatisch, Zufallsbefund

Symptomatisch unkomplizierte Divertikelkrankheit (SUDD)

Wiederkehrende unspezifische Beschwerden /
Schmerz am divertikeltragenden Segment

Divertikulitis

Entzündung im perikolischen Gewebe

akut unkompliziert

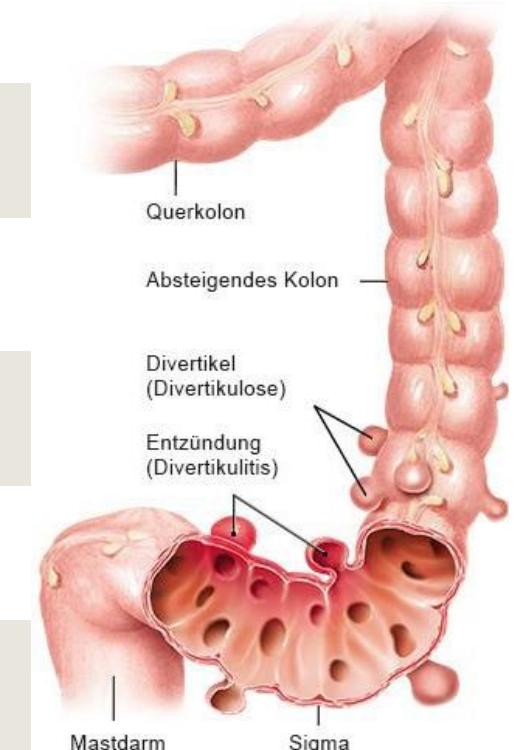
akut kompliziert (Abszess, Perforation)

chronisch unkompliziert

chronisch kompliziert (Stenose, Fistel)

Divertikelblutung

Blutung am / im Divertikel



Klassifikation CDD

Classification of Diverticular Disease (CDD)		
Typ. 0	Asymptomatische Divertikulose	
	Zufallsbefund; asymptatisch	Keine Krankheit
Typ 1	Unkomplizierte Divertikelkrankheit/Divertikulitis	
Typ. 1a	Divertikulitis/Divertikelkrankheit ohne phlegmonöse Umgebungsreaktion	
	Auf die Divertikel beziehbare Symptome	
	Entzündungszeichen und/oder	
	Entzündungsbefunde in der Bildgebung (Wandverbreiterung, entzündetes Divertikel)	
Typ. 1b	Divertikulitis mit phlegmonöser Umgebungsreaktion	
	Entzündungszeichen; phlegmonöse Divertikulitis (Kolonwand, Mesenterium)	
	in der Bildgebung;	
	ggfs. mit Flüssigkeitsstraßen (ohne Luft)	
Typ. 2	Komplizierte Divertikulitis	
Typ. 2a	Mikroabszess	Gedeckte Perforation, kleiner Abszess (≤ 3 cm); minimale parakolische Luft
Typ. 2b	Makroabszess	Parakolischer oder mesokolischer Abszess (> 3 cm)
Typ. 2c	Freie Perforation	Freie Perforation, freie Luft/Flüssigkeit, generalisierte Peritonitis
Typ 2c1	Eitrige Peritonitis	
Typ 2c2	Fäkale Peritonitis	
Typ. 3	Chronische Divertikelkrankheit	
Typ. 3a	Persistierende/rezidivierende Symptome, die auf eine Divertikulose bezogen werden (SUDD)	
Typ 3b	Rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen	
Typ.3c	Rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen (Stenose, Fistel, Konglomerat)	
Typ 4	Divertikelblutung	Stefan Nachweis der Blutungsquelle

Divertikulose: Primärprophylaxe

- ▶ **Ballaststoffreiche Kost** ($\geq 30\text{g/Tag}$) reich an Obst, Gemüse und Cerealien
- ▶ Vegetarier: 31% Risikoreduktion
- ▶ Rotes Fleisch: linearer Risikoanstieg bis 500g / Wo = 50% höheres Risiko
- ▶ **Körperliche Aktivität** über 50 MET-h (metabolisches Äquivalent) /Woche
 - ▶ ca 12h Walking mit 5km/h,
 - ▶ 6h Fahrradfahren mit 24km/h
 - ▶ 4.5h Joggen mit 11km/h
 - ▶ Zumindest bis 60 Minuten moderate körperl. Aktivität pro Tag

Therapie der unkomplizierten Divertikulitis 1a ohne phlegmonöse Umgebungsreaktion

- ▶ **Mesalazin** kann zur Behandlung von akuten Episoden der unkomplizierten Divertikelkrankheit (CDD Typ 1a) erwogen werden.

- Empfehlungsgrad: 0, Evidenzgrad: 2, Konsens
- Drei randomisierte Studien

EMPFEHLUNG: 5.17 (NEU 2021)

Eine Therapie der akuten unkomplizierten Divertikelkrankheit mit Rifaximin oder mit Probiotika kann nicht empfohlen werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

- ▶ Kein Effekt von Mesalazin bei

- Akuter Divertikulitis 1b
- Sekundärprophylaxe bei chronisch rezidivierender Divertikulitis

Therapie der unkomplizierten Divertikulitis 1b mit phlegmonöser Umgebungsreaktion

- „Bei akuter unkomplizierter linksseitiger Divertikulitis (CDD 1b) ohne Risikoindikatoren für einen komplizierten Verlauf kann unter engmaschiger klinischer Kontrolle auf eine Antibiotikatherapie verzichtet werden.“
 - Empfehlungsgrad: 0, Evidenzgrad: 1, Starker Konsens

Typ 1	Unkomplizierte Divertikelkrankheit/Divertikulitis
Typ. 1a	Divertikulitis/Divertikelkrankheit ohne phlegmonöse Umgebungsreaktion Auf die Divertikel beziehbare Symptome Entzündungszeichen und/oder Entzündungsbefunde in der Bildgebung (Wandverbreiterung, entzündetes Divertikel)
Typ. 1b	Divertikulitis mit phlegmonöser Umgebungsreaktion Entzündungszeichen; phlegmonöse Divertikulitis (Kolonwand, Mesenterium) in der Bildgebung; ggfs. mit Flüssigkeitsstraßen (ohne Luft)
Typ. 2	Komplizierte Divertikulitis

Therapie der unkomplizierten Divertikulitis 1b

mit phlegmonöser Umgebungsreaktion



- **Risikoindikatoren** zur Antibiotikatherapie der akut unkomplizierten Divertikulitis

Risikoindikatoren		
Klinische Risikoindikatoren	Laborchemische Risikoindikatoren	Medikamentös induzierte Risikoindikatoren
Immunsupprimierter Patient	Hohes CRP	Immunsuppression
Komorbidität	Leukozytose	NSAR
Schlechter Allgemeinzustand		Kortikosteroide
Hohes Fieber / Sepsis		
Komplikationen: Peritonitis / Abszeß		

- **ambulante Behandlung** unter folgenden Voraussetzungen möglich:
 1. Orale Aufnahme (Flüssigkeit, Medikamente etc.) möglich
 2. keine signifikanten Komorbiditäten
 3. orale Antibiotika sind verfügbar
 4. eine adäquate Schmerzkontrolle ist möglich
 5. Zugang zum adäquaten Follow-up und ggf. Unterstützung im sozialen Umfeld
 6. Ultraschall oder CT zeigen eine Divertikulitis ohne signifikanten Abszess.

Divertikelkrankheit: Zusammenfassung

Stadium			Therapie
Typ 0	Asymptomatische Divertikulose	Zufallsbefund, asymptomatisch	Keine
Typ 1	Unkomplizierte Divertikelkrankheit/Divertikulitis		Keine OP unabh. von Vorerkrankungen
1a	Divertikulitis / Divertikelkrankheit Ohne Umgebungsreaktion	Auf die Divertikel beziehbare Symptome EZP fakultativ erhöht	- Immer konservativ, ambulante Behandlung - idR keine Antibiotika (nur bei Risikofaktoren) - Mesalazin möglich
1b	Divertikulitis Mit phlegmonöser Umgebungsreaktion	EZP in der Regel erhöht Phlegmonöse Divertikulitis	- Zunächst konservativ, ambulante Behandlung - ohne Risikoindikatoren nicht zwingend AB - Sonst 7-10d: Cipro + Metro oder Amoxi + Clav
Typ 2	Komplizierte Divertikulitis		Immer stationär, i.v. Antibiose, Kostreduktion
2a	Mikroabszess	Gedeckte Perforation, Abszess < 3cm Minimal parakolische Luft	Keine OP-Indikation im Intervall (DGVS 2021)
2b	Makroabszess	Parakolischer oder mesokolischer Abszess > 3cm	Drainage bei günstigem Zugangsweg OP im endzündungsfreien Intervall empfohlen
3c	Freie Perforation	Freie Luft/Flüssigkeit, generalisierte Peritonitis	Notfall OP
Typ 3	Chronische Divertikulitis	a: sympt. unkompliziert = SUDD, keine -itis b: -itis ohne Komplikationen c: -itis mit Komplikationen (Stenose, Fisteln)	a: intermittierend Mesalazin b: OP verbessert Lebensqualität. Anzahl der Schübe ist kein OP Kriterium c: OP empfohlen
Typ 4	Divertikelblutung	35% der unteren GI Blutungen	90% Spontanremission, GBL weniger Rezidive
Typ X	Segmentale Colitis assoziiert mit Divertikulose	SCAD	Mesalazin



Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit!

stefan.fuerst@medunigraz.at