

Management von Enteritis und Enterokolitis

Dr. S. Neumann

Enteritiden sind eine häufige Komplikation in der Behandlung hämatologischer und onkologischer Patienten. Man unterscheidet dabei die therapieinduzierte Kolitis von der neutropenischen Enterokolitis. Erstere tritt häufig nach Behandlung mit Antimetaboliten, Anthrazyklinen oder hochdosiertem Melphalan auf. Die neutropenische Enterokolitis ist ebenfalls therapieassoziiert, die Patienten haben Fieber und eine Darmwandverdickung, die meist im Bereich des Coecums lokalisiert ist, grundsätzlich aber in jedem Darmabschnitt auftreten kann. Differentialdiagnostisch sollte weiterhin eine infektiöse Kolitis durch Bakterien, im Speziellen die Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD), oder durch Viren ausgeschlossen werden.

Die Inzidenz der CDAD hat in den letzten Jahren u.a. durch ein zunehmend älteres Patientenkollektiv sowie den vermehrten Einsatz von Antibiotika deutlich zugenommen, wie man in der Graphik von Pepin et al. (Folie 5) erkennen kann.

Weitere Differentialdiagnosen sind die Abstoßungsreaktion im Rahmen einer Graft versus host disease bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation sowie spezielle Krankheitsbilder, wie die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder die ischämische Kolitis, auf die in diesem Manuskript nicht näher eingegangen wird.

Da die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes eine hohe Proliferationsrate aufweisen, sind sie besonderes anfällig für Schädigungen durch zytotoxische Substanzen oder Strahlentherapie. In der Entstehung einer Mukositis kann man orientierend vier Phasen unterscheiden, obwohl es sich eigentlich um einen dynamischen Prozeß handelt: Die erste Phase führt durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 sowie oxidativen Streß zu einer Entzündungsreaktion mit vermehrter Gefäßbildung in der Lamina propria bzw. Submukosa sowie zur Apoptose des Gewebes. Damit entwickelt sich eine Schleimhautatrophie mit Verdünnung des Epithels, so dass in der Folge Ulcerationen entstehen können. Die Zerstörung der Schleimhautbarriere begünstigt das Auftreten von Infektionen, da Mikroorganismen eindringen können. Nach Beendigung der Therapie bildet sich die Entzündungsreaktion innerhalb weniger Wochen zurück, und die Schleimhaut heilt ab.

Das Vorliegen einer gastrointestinalen Mukositis wirkt sich auf den Krankheitsverlauf der Patienten aus (Folie 7). Durch das erhöhte Risiko für Infektionen oder Blutungskomplikationen verlängert sich der mittlere Krankenhausaufenthalt nach einer Studie von Elting et al. um 8 Tage. Weiterhin kann das Therapieansprechen negativ beeinflusst werden, wenn sich die geplante Therapie verzögert oder die Dosis reduziert werden muß.

Die Beschwerden bei einer Enteritis oder Enterokolitis sind oft unspezifisch. Die Patienten klagen meist über diffuse Bauchschmerzen und häufig bestehen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation. Eine Abwehrspannung sollte - soweit dies bei einem neutropenischen Patienten möglich ist - ausgeschlossen werden. Die Auskultation kann weitere Informationen über die Darmperistaltik liefern (Folie 8). Bei der laborchemischen Diagnostik ist die Abnahme eines Blutbildes sowie Routinelabors einschließlich CRP zu empfehlen. Bei schweren Verläufen sollten zusätzlich das Laktat und die Gerinnungsparameter zum Ausschluß eines Verbrauchs bestimmt werden. Die Parameter Procalcitonin, IL-6 und IL-8 können gegebenenfalls bei der Unterscheidung einer nicht-infektiösen Ursache helfen. Die Datenlage zu Citrullin ist bisher auf Patienten mit Multiplen Myelom nach autologer Transplantation begrenzt. Niedrige Citrullin-Spiegel weisen bei diesem Kollektiv auf eine schwere Mukositis mit Bakteriämie hin (Folie 9).

Zum Erregernachweis empfiehlt sich die Abnahme von Blutkulturen bei Fieber und Stuhlkulturen bei Diarrhoe. Für den Nachweis einer CDAD hat die Stuhlkultur weiterhin die höchste Sensitivität. Bei positiver Kultur sollte immer ein Toxinnachweis, z.B. mittels Zytotoxizitäts-Assay erfolgen. Die Kultur hat den Vorteil, daß anschließend mit molekularbiologischen Untersuchungsmethoden (z.B. PCR) eine weitere Spezifizierung des Erregers erfolgen kann, um damit z.B. einen hochvirulenten Stamm wie den Ribotyp 027 zu identifizieren. Da die Anlage einer Kultur in der Regel jedoch mindestens zwei Tage benötigt, wird in der Routine zunächst ein Schnelltest mittels ELISA auf Toxin A/B oder C. difficile-Glutamat-Dehydrogenase durchgeführt. Aufgrund des geringen positiv prädiktiven Wertes des Testverfahrens sollte es durch das Ergebnis der Kultur bestätigt werden (Folie 11).

Virale Infektionen wie Noro- oder Rotavirus-Infektionen als saisonale Infektionen oder CMV-Infektionen, die am ehesten bei allogenen transplantierten Patienten auftreten, sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Als bildgebende Verfahren können die abdominelle Sonographie und CT-Diagnostik eingesetzt werden. Ein wichtiges Kriterium stellt z.B. das Ausmaß der Darmwandverdickung dar. Bei Patienten mit klinischen Zeichen einer neutropenischen Enterokolitis konnte unter Einsatz der Sonographie gezeigt werden, daß eine Wandverdickung von mehr als 10 mm mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht (Cartoni et al. JCO 2001, Folie 12). Die Wertigkeit der CT-Diagnostik zur Unterscheidung von verschiedenen Ursachen der Kolitis wurde retrospektiv in einer Analyse von 76 Patienten untersucht (Folie 13 und 14). Es wurde u.a. das Ausmaß der Darmwandverdickung, Unregelmäßigkeiten in der Wandstruktur, Lufteinschlüsse in der Wand, mesenteriale Veränderungen sowie das Vorhandensein von Aszites betrachtet. Bei Patienten mit CDAD war die Darmwand mit im Durchschnitt 12 mm am stärksten verdickt, und es fielen insbesondere bei diesen Patienten Unregelmäßigkeiten in der Wandstruktur auf. Typischerweise waren die Veränderungen im Unterschied zu den anderen untersuchten Krankheitsbildern auf

das Colon begrenzt. Bei Patienten mit neutropenischer Enterokolitis war die Darmwandverdickung im Durchschnitt geringer ausgeprägt, allerdings fanden sich speziell bei diesen Patienten, mit Ausnahme eines Patienten mit Darmischämie, Lufteinschlüsse in der Darmwand. Grundsätzlich kann die bildgebende Diagnostik nur ergänzend hinzugezogen werden, da die gefundenen Veränderungen nicht spezifisch für ein Krankheitsbild waren.

Die Endoskopie zum Nachweis der typischen Pseudomembranen ist aufgrund eines erhöhten Risikos bei Neutro- und Thrombozytopenie häufig nicht möglich (Folie 15).

Therapeutisch wird bei der CDAD zunächst - soweit möglich - ein Absetzen aller Antibiotika empfohlen. Bei milden Verläufen kann diese Maßnahme ausreichen, um die Erkrankung zu terminieren. Motilitätshemmende Substanzen sollten vermieden werden. Eine Kontaktisolierung sowie die Einhaltung strikter Hygienemaßnahmen sind aufgrund der fäkal-oralen Übertragung des Erregers wichtig (Folie 16). Eine medikamentöse Therapie sollte nur bei entsprechender klinischer Symptomatik für 10 bis 14 Tage erfolgen. Anhand der vorliegenden Studiendaten sind Vancomycin und Metronidazol die Medikamente der ersten Wahl mit den besten Ansprechraten und geringsten Rezidivraten. Die Rate an Therapieversagern liegt zwischen 15 und 30 % und ist nach Untersuchungen von Kyne et al. abhängig von der Antikörperbildung gegen das Toxin (Folie 20). Die Auswahl der Medikamente richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Metronidazol wird bei Patienten mit leichteren Krankheitsverläufen empfohlen. Vancomycin dagegen sollte primär bei schweren Infektionen eingesetzt werden, da ein schnelleres klinisches und mikrobiologisches Ansprechen gezeigt werden konnte. Zu den wichtigsten prädisponierenden Faktoren einer schweren Infektion zählen das Alter des Patienten, das Ausmaß der Leukozytose und die Höhe des Kreatininspiegels. Der begrenzte Einsatz von Vancomycin soll einer Selektion von Vancomycin-resistenten Stämmen vorbeugen. Wenn eine orale Therapie mit Vancomycin nicht möglich ist, kann das Medikament auch über Nasensonde oder als Einlauf appliziert werden. Bei komplizierten Verläufen ist die Kombination beider Medikamente möglich. Die empfohlenen Dosierungen sind in Folie 21 dargestellt.

Die meisten anderen untersuchten Therapeutika waren in den Studien gegenüber den Standardtherapeutika unterlegen. Eine Ausnahme stellt Fidaxomicin dar, das in zwei aktuellen Phase-III-Studien vergleichbare Remissionsraten mit Vancomycin gezeigt hat und bezüglich der Rezidivrate überlegen war. Die Zulassung ist beantragt und wird für 2011 erwartet. Bei Ramoplanin stehen die Ergebnisse einer aktuellen Phase-III-Studie aus. Die anderen Medikamente und Therapieverfahren können gegebenenfalls bei Therapieversagen in Erwägung gezogen werden (Folie 22).

Zur Therapie der neutropenischen Kolitis liegen keine randomisierten Studien vor. Die Empfehlungen beziehen sich daher auf retrospektive Studien, Fallberichte und Expertenmeinungen. Sofern keine Komplikationen wie eine therapieresistente gastrointestinale Blutung, eine Perforation, eine Darmgangrän oder ein Ileus vorliegen, sollte ein chirurgisches Vorgehen möglichst vermieden werden. Es wird

eine symptomatische, konservative Therapie mit Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes, parenteraler Ernährung und eine ausreichende Schmerzmedikation empfohlen. Die Gabe von Antidiarrhoika und Medikamenten, die die Darmperistaltik hemmen, sollte vermieden werden. Die antibiotische Therapie sollte mit einem Breitspektrum-Antibiotikum erfolgen, das gegen *Clostridium difficile* wirkt, soweit diese Infektion nicht zuvor ausgeschlossen wurde. Eine antimykotische Therapie und der Einsatz von Wachstumsfaktoren ist individuell zu entscheiden (Folie 23 und 24).

Zusammenfassend ist eine zunehmende Inzidenz von Enteritis und Enterokolitis bei hämatologischen und onkologischen Patienten, durch intensivere Therapieprotokolle und zunehmendes Alter zu erwarten. Zur Unterscheidung der möglichen Differentialdiagnosen sollte eine frühe, gezielte Diagnostik mittels Sonographie oder CT-Abdomen und Mikrobiologie erfolgen. Eine symptomatische, konservative Therapie ist immer zu empfehlen. Bei CDAD sind in Abhängigkeit des Schweregrades Metronidazol oder Vancomycin die Therapeutika der Wahl. Bei der neutropenischen Enterokolitis steht die antibiotische Therapie mit einem Breitbandantibiotikum im Vordergrund.