

## - Zusammenfassung -

Tobias Christoph God  
Dr. med. dent.

### **Soziodemographische, verhaltensabhängige und reiseassoziierte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms bei Reisenden nach Süd- und Südostasien - eine Kohortenstudie**

Fach/Einrichtung: Epidemiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Philipp Zanger

#### Einleitung

Das Reizdarmsyndrom (RDS) gehört zu den häufigsten funktionellen Darmerkrankungen der westlichen Welt, mit einer Inzidenz von 10% - 15%. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist noch nicht ausreichend verstanden und so beschränken sich therapeutische Maßnahmen derzeit auf eine symptomatische Behandlung. Reisediarrhö (RD), die bei weitem häufigste Krankheit auf Reisen in Länder mit niedrigem Hygienestandard, stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines sogenannten postinfektiösen Reizdarmsyndrom (PI-RDS) dar, einem Subtyp des RDS. Die vorliegende Arbeit analysiert Probanden einer prospektiven Kohortenstudie in Hinblick auf soziodemographische, verhaltensabhängige und reiseassoziierte Risikofaktoren für die Entwicklung eines PI-RDS 6 Monate nach einer Süd- und Südostasienreise. Hierdurch soll ein Beitrag zum Verständnis der Pathogenese sowie zur besseren Behandlung und Prävention dieser Entität geleistet werden.

#### Methoden

Grundlage der vorgelegten Arbeit bilden die Daten einer in einem öffentlichen Studienregister registrierten, prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelt-verblindeten Phase IIIb-Studie zur Prävention von Reisediarrhö mit dem nicht-resorbierbaren Antibiotikum Rifaximin (siehe auch [clinicaltrials.gov/NCT00979056](http://clinicaltrials.gov/NCT00979056)). Sie wurde im Zeitraum vom 12.11.2009 bis zum 03.09.2012 im Institut für Tropenmedizin des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Bei dem in der vorgelegten Studie untersuchten Endpunkt eines neu aufgetretenen Reizdarmsyndroms gemäß Rom-III-Kriterien handelt es sich um eine vorab im Studienprotokoll der ursprünglichen klinischen Studie registrierte, sekundäre Zielgröße. Hierzu wurden die Daten von 258 Studienteilnehmern ausgewertet, die in einer reisemedizinischen Sprechstunde rekrutiert und bei Studieneinschluss vor Reiseantritt sowie 6 Monate nach Rückkehr mittels standardisiertem Fragebogen auf funktionelle Magen-Darm-Beschwerden hin befragt wurden. Alle gesundheitsrelevanten Ereignisse wurden von den Reisenden zudem vom Tag der Hinreise bis 7 Tage nach der Rückkehr in ihrem Tagebuch dokumentiert, sowie am Ende der Reise Fragen zur Art der Reise beantwortet.

#### Ergebnis

Die weiblichen Probanden dominieren bei der Entwicklung eines inzidenten RDS nach der Reise (OR 7.92, 95% KI 1.75 – 35.89, P= 0.007). Dabei gibt es Hinweise auf die Häufung eines inzidenten RDS bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen. So verhüteten 11 der insgesamt 14 betroffenen Probandinnen hormonell und hatten somit gegenüber Männern ein

deutlich überzufälliges Risiko an einem inzidenten RDS zu erkranken (OR 12.32, 95% KI 2.62-7.93, P=0.001). Schwere und länger andauernde gastrointestinale Ereignisse im Ausland gehen einem inzidenten RDS voraus. Hierbei gibt es wiederholt Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. So waren Diarrhöepisodes von Patienten, die später ein RDS entwickelten im Durchschnitt deutlich länger (3.5 vs. 2.3 Tage, P=0.02) und schwerwiegender (OR 4.72, 95% KI 1.14-19.48, P=0.03). Diese schweren gastrointestinalen Ereignisse werden häufiger von Frauen, die hormonell verhüten, auf Reisen dokumentiert. Sie durchlitten häufiger mindestens ein gastrointestinales Ereignis 3. Grades, also mit Verhinderung der Tagesaktivität (OR 3.45, 95% KI 1.41-8.48, P=0.007) und waren mit durchschnittlich 2.8 Tagen, 2.3 Tage länger an gastrointestinalen Ereignissen, die die Tagesaktivität verhinderten erkrankt als Frauen der Vergleichsgruppe (OR 3.45, 95% KI 1.41-8.48, P=0.007). Für 10 Jahre Zunahme des Lebensalters sinkt das Risiko für ein inzidenten RDS um 57% (OR 0.43, 95% KI 0.19-0.96, P=0.04). Dieser Effekt ist in Abhängigkeit vom Geschlecht und einer hormonellen Verhütung verschieden stark ausgeprägt. Das Alter ist eine mögliche Störgröße der Assoziation von hormoneller Verhütung mit einem inzidenten Reizdarmsyndrom, da jüngere Frauen häufiger hormonell verhüten und häufiger an einem RDS leiden – zumindest führt eine Adjustierung zu einer Reduktion der Effektstärke. Die Stratifizierung zeigt, dass die Untergruppe der hormonell verhütenden Frauen entscheidend zum gegenüber Männern erhöhten Risiko eines inzidenten RDS beiträgt. Die Adjustierung zeigt, dass Alter ein positiver „Confounder“ dieser Beziehung ist.

## Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Prädominanz des weiblichen Geschlechts unter am PI-RDS erkrankten Individuen, der protektive Effekt des Alters auf die Entstehung eines PI-RDS sowie die Auswirkungen des Schweregrades des initialen gastrointestinalen Ereignisses auf die Entwicklung eines PI-RDS im Sinne einer Dosis-Wirkungsbeziehung sind wissenschaftlich bekannt und werden durch die hier dargestellten Beobachtungen ergänzt und gestützt. Erstmals konnte die vorgelegte Untersuchung die hormonelle Verhütung als Risikofaktor zum einen für das Auftreten besonders schwerer gastrointestinaler Ereignisse auf Reisen und zum anderen für die Entwicklung eines PI-RDS als Spätfolge beobachten, was sich in zahlreiche Beobachtungen und Vermutungen zu einem Zusammenhang mit weiblichen Geschlechtshormonen und ihrem zugrundeliegenden Regelkreis einfügt. Auch Untersuchungen zu genetischen Faktoren bei der Entstehung eines RDS stützen die These dieses Zusammenhangs. Östrogen und Progesteron beeinflussen durch periphere und zentrale Mechanismen die Darm-Hirn-Achse, was zu Modifikationen der Immunantwort, der Stressanfälligkeit, der epithelialen Darmbarriere, der viszeralen Schmerzwahrnehmung, der Darmmotilität und des Darm-Mikrobioms führt. Diese zugrundeliegenden Mechanismen lassen den hier beschriebenen Zusammenhang zwischen externer Verabreichung von Hormonen, wie sie in Antikontrazeptiva enthalten sind, und dem Auftreten eines PI-RDS biologisch plausibel erscheinen. Auch bei der mehrfach vorbeschriebenen, protektiven Wirkung des Alters könnte es sich letztendlich zumindest teilweise um einen Effekt handeln, der durch ein partielles positives "Confounding" erklärt werden kann, der durch einen höheren Anteil von Anwenderinnen hormoneller Antikontrazeptiva unter jüngeren Frauen zustande kommt. Es gilt nun die hormonelle Verhütung in ihrer Funktion als Risikofaktor für das PI-RDS an größeren Kollektiven gezielt zu überprüfen und ggf. weitere Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Kombinationspräparate zur hormonellen Verhütung auf die Entstehung eines PI-RDS durchzuführen.