

Armamentarium an Behandlungsmöglichkeiten – wo bleibt der Durchbruch?

Neue Optionen in der Obstipationstherapie

Ein Patient, welchen ich jahrelang vergeblich wegen seiner habituellen Verstopfung zu behandeln versucht habe, kam eines Tages glückstrahlend in die Praxis. Er ist ins Tessin gezogen, dort hat ihm die Nachbarin ihr Wundermittel verraten: Am Morgen auf leeren Magen ein Glas warmes Wasser mit einem Löffel Olivenöl, aber unbedingt extra vergine, trinken – und voilà, es geht wie vorher über Jahrzehnte nicht. Nun, was wirklich geholfen hat, die Entspannung nach der Pensionierung, andere Kost, andere klimatische und soziale Umgebung oder eben doch das Wundermittel der Nachbarin, bleibe dahingestellt, aber bei einigen Patienten, welchen ich das Wundermittel weiterempfohlen habe (wohlwissend, dass ich autistisch-undiszipliniertem Denken in der Medizin zum Opfer gefallen bin), hat es auch in Zürich, bei sonst unveränderten Begleitumständen, geholfen.

In ähnlicher Art hat wohl jeder Arzt eine Palette von Behandlungen der Obstipation gemäss seiner eigenen Erfahrung zur Verfügung, wie Ratschläge über Trinkmenge, Bewegung, Empfehlungen zur Kost und Ballaststoffe und alt bewährte Medikamente.

In dieser Zusammenstellung soll auf Therapiemöglichkeiten eingegangen werden, die nach Versagen aller oben Erwähnten zum Einsatz kommen können. Bezüglich Problematik der Definition und Diagnose einer Obstipation sei auf die Artikel „Management der Verstopfung im Alter“ und „Chronische Obstipation“ in den Nummern 8/2011 und 1/2015 „**der informierte arzt**“ verwiesen. Verstopfungen können als primäre Funktionsstörungen oder sekundär als Folge anderer Krankheiten auftreten, deren Behandlung auch die Verstopfung zum Verschwinden bringt. In pathophysiologischer Hinsicht können Verstopfungen sowohl bei normaler als auch verlängerter intestinaler Transitzeit auftreten und auch bei Störungen der Entleerung. Obligatorisch gehört zur Untersuchung bei neu aufgetretener resp. chronischer Verstopfung eine Rektalpalpation sowie insbesondere bei Patienten über 50 Jahre die Vergewisserung, dass innert der letzten Jahre eine Koloskopie durchgeführt wurde. Medikamente können Ursache von Verstopfungen sein. Besonders die im Alter häufige Polymedikation beinhaltet nicht selten Medikamente mit konstipierender Nebenwirkung. So reduzieren z.B. Opiate die intestinale Motilität, steigern die Absorption von Flüssigkeit, reduzieren intestinale Flüssigkeitssekretion und steigern den analen Sphinktertonus.

Macrogol

Nachdem sich Polyethylenglycol (PEG)- resp. Macrogol-haltige Lösungen zur Darmvorbereitung vor Koloskopie erfolgreich durchgesetzt haben, lag es auf der Hand, diesen Wirkstoff in kleinen täglichen Dosen zur Behandlung von Verstopfung einzusetzen.

In der grössten bisher publizierten Metaanalyse (1) erwies sich PEG als wirksam, indem es gemäss qualitativ hochstehender Studien die Zahl der wöchentlichen Darmentleerungen gegenüber Placebo um zusätzliche 2.34 Entleerungen steigerte und um 1.65 gegenüber Lactulose. Dabei schneiden Präparate mit und ohne zusätzliche Elektrolyte gleich gut ab (2). Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen (4.5% vs. 0% unter Placebo) und Durchfall (3).

Prucaloprid (Resolor®)

Es wird als Reservemedikament bei der idiopathischen chronischen Obstipation bei Erwachsenen empfohlen, bei welchen die bisherige Therapie mit diätetischen Massnahmen und Laxantien nicht ausreichend wirksam war. Es handelt sich als Gastrokinetikum um einen auf den 5-HT₄-Rezeptor spezifischen Serotoninagonisten, welcher als Nachfolgepräparat von Tegaserod (Zelmac®) weniger kardiale Nebenwirkungen haben soll. Patienten sollen darauf aufmerksam gemacht werden, dass nach der ersten Dosis öfters (20%) Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Durchfall auftreten, die trotz fortgesetzter Therapie meistens wieder verschwinden. Verschiedene Studien schienen die Wirksamkeit bei jüngeren und älteren Patienten (> 65 Jahre) während einer Studiendauer von 4 resp. 12 Wochen zu belegen (4, 5). Diesen Resultaten widerspricht die jüngste Untersuchung, die zum Ziel hatte, die Wirksamkeit von Prucaloprid über 24 Wochen zu belegen (6). Zum Erstaunen der Autoren konnte bei den 361 untersuchten Patienten weder bezüglich Wirkung noch Nebenwirkung ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Trotz verschiedener Reanalysen der Resultate und Vergleich der basalen Charakteristika der Studienpopulationen können die Autoren das unerwartete Resultat nicht erklären. Zudem liegen bei Männern bisher keine ausreichenden Daten zur



Dr. med.
Hans Kaspar Schulthess
Zürich

Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass das Medikament nur mit kritischer Zurückhaltung in verzweifelten Situationen über kurze Zeit eingesetzt werden soll.

Limitatio: Die Therapie mit Resolor® ist nur für Frauen (> 18 Jahre) vorgesehen, welche auf eine Vorbehandlung mit mindestens 2 Laxantien verschiedener Klassen über einen Zeitraum von mindestens 9 Monaten nicht angesprochen haben. Falls die Behandlung nach 4 Wochen nicht erfolgreich war (Zunahme der Stuhlfrequenz um mindestens 1 spontane Darmentleerung pro Woche), so muss das Präparat abgesetzt werden. Die maximale Therapiedauer beträgt 12 Wochen. Preis: 28 Tbl x 1 mg = 67.15 sFr., 28 Tbl x 2 mg = 99.65 sFr.

Lubiproston (Amitiza®)

Lubiproston ist ein Prostaglandin-Derivat, welches die Sekretion von Chlorid-Ionen in den Darm stimuliert und damit zum passiven Einstrom von Wasser und Natrium in den Darm führt, was zu vermehrter intestinaler Peristaltik und Verminderung der intestinalen Transitzeit führt. Verschiedene randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien haben bei Patienten mit chronischer Verstopfung, obstipationsdominanten Reizdarm (IBS-C) und Opiat-induzierter Verstopfung eine Wirkung gezeigt ohne schwerwiegende Nebenwirkungen (7). Allerdings tritt leichte bis mittelschwere Übelkeit in bis zu 30% der Fälle auf. Eine weitere erwähnenswerte Nebenwirkung ist Dyspnoe, die in bis zu 2.5% der Fälle innert einer Stunde nach Einnahme der ersten Tablette auftritt, aber nur wenige Stunden anhält, und im Allgemeinen nach erneuter Einnahme wiederkommt. Der Mechanismus ist unbekannt, möglicherweise liegt dem Phänomen eine Sekretion von Chlorid aus respiratorischem Epithel zu Grunde. Lubiproston ist zugelassen für die Behandlung von chronisch-idiopathischer Obstipation bei Erwachsenen ab 18 Jahren und für die Behandlung von Opiat induzierter Obstipation, sofern sie unter nicht tumorbedingten Schmerzen leiden. Für beide Indikationen kommt eine Dosierung von 2 mal 24 µg pro Tag zum Einsatz. Die FDA hat Lubiproston zusätzlich in einer Dosis von 2 mal 8 µg zur Behandlung von IBS-C zugelassen, wobei die Wirksamkeit beim Mann nicht belegt ist. Studien bis 13 Monate zeigen eine gute Langzeitverträglichkeit. Während Schwangerschaft und Stillzeit darf das Medikament nicht verabreicht werden.

Limitatio: Die Therapie mit Amitiza® ist nur für Patienten (> 18 Jahre) vorgesehen, welche auf eine Vorbehandlung mit mindestens zwei Laxantien verschiedener Klassen über einen Zeitraum von mindestens 9 Monaten nicht angesprochen haben. Falls die Behandlung nach 4 Wochen nicht erfolgreich war (Zunahme der Stuhlfrequenz um mindestens 1 Darmentleerung pro Woche), muss das Präparat abgesetzt werden. Die maximale Therapiedauer beträgt 52 Wochen. Preis: 28 Tbl = 58.05 sFr., 56 Tbl = 99.55 sFr.

Linaclo tid (Constella®)

Linaclo tid ist ein nicht resorbierbarer Guanylat-Cyclase-C (GC-C)-Rezeptoragonist mit viszeral analgetischen und sekretorischen Eigenschaften (8), der verwandt ist mit gewissen Toxinen von Durchfall-verursachenden Stämmen von E. coli. Er ist in der Schweiz zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren IBS-C beim Erwachsenen zugelassen. Die Substanz ist nur in wenigen Studien während maximal 6 Monaten randomisiert untersucht, Vergleiche erfolgten ausschliesslich gegen Placebo, nicht aber gegen

andere Laxantien. Systemische Nebenwirkungen sind bei weitgehend fehlender Resorption der Substanz gering, jedoch treten bei 20% der Behandelten als Folge des Therapieprinzips Durchfälle auf, die heftig und anhaltend sein können und bei empfindlichen Individuen Hypovolämie und Hypokaliämie verursachen können (9). Eine aktuelle Metaanalyse kommt zum Schluss, dass die Evidenz für Wirksamkeit mässig sei, für Verbesserung der Lebensqualität von IBS-Patienten tief, aber hoch für die Nebenwirkung Durchfälle (10). Linaclo tid kann deshalb zurzeit nur als teures Laxans ohne Vorteile gegenüber etablierten First-line Laxantien bezeichnet werden (9). Preis: 28 Tbl = 94.35 sFr., 90 Tbl = 229.45 sFr.

Naloxegol (Movantik®)

Naloxegol ist ein pegyliertes Derivat von Naloxon, ein peripher wirksamer µ-Opioid Rezeptorantagonist, der dank der Pegylierung eine höhere orale Bioverfügbarkeit aufweist und die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. In Placebo-kontrollierten Studien konnte eine gute Wirksamkeit dokumentiert werden mit guter Langzeitverträglichkeit und ohne negative Beeinflussung der analgetischen Wirkung der Opiate (11). Die Substanz ist in den USA und in Europa zugelassen, in der Schweiz derzeit in Registrierung zur Behandlung der Opiat-induzierten Verstopfung. Für den Moment sei als Alternative auf die in der Schweiz erhältliche fixe Kombination von Oxycodon und Naloxon (Targin®) verwiesen. Zudem besteht die Möglichkeit der Kombination mit dem nur peripher wirksamen Antagonisten Methylnaltrexonbromid (Relistor®), der allerdings parenteral verabreicht werden muss.

Antibiotische Behandlung von IBS-C?

Bemerkenswert ist der Zusammenhang Darmflora und Darmfunktion, im Speziellen zwischen dem Nachweis von Methan-produzierender Flora und Verstopfung (12). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass das Symptom Verstopfung bei Methan-positiven Patienten durch eine Kombinationstherapie mit Neomycin und Rifaximin gegenüber einer Monotherapie mit Neomycin markant gebessert wurde und dass ein nach Therapie negativer Methan-Atemtest mit signifikant geringerer Verstopfung assoziiert war als ein persistierend positiver Atemtest. Diese Daten sind noch nicht schlüssig, eröffnen aber neue Perspektiven.

Biofeedback Therapie (BFT)

Die Behandlung einer Entleerungsstörung bei Dyssynergie zwischen Bauchwand- und Beckenbodenmuskulatur besteht primär in einer BFT, von der in mehreren Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass sie wirksamer ist als eine Behandlung mit Abführmitteln, z.B. PEG (13). Meistens sind 4 bis 6 Sitzungen von einer Stunde Dauer notwendig, während derer mittels neuromuskulärer Konditionierung eine Verbesserung der rektal-analen Koordination erreicht und mittels Sensibilitätstraining die Wahrnehmung für Stuhl und die rektale Compliance gesteigert werden können (14). Bei einer Beobachtung von 347 Patienten nach BFT konnte ein initiales Ansprechen bei 72% dokumentiert werden, wobei auch Patienten mit Parkinson behandelt wurden, welche als Nonresponder das Resultat verschlechtert haben. Bei den 103 Patienten, die über mehr als 6 Monate beobachtet werden konnten, blieben die initialen Effekte der BFT während einem Median von 44 Monaten bei 82.5% erhalten (15). Wesentlich für den Erfolg der Therapie ist die

Qualität der Behandlung, welche praktisch nur in grossen Zentren angeboten wird.

Sakrale Nervenstimulation SNS

Patienten mit einer ausgeprägten Verlängerung der intestinalen Transitzeit infolge einer zugrunde liegenden Neuropathie sprechen oft auf keine medikamentöse Stuhlregulation an. Bei ihnen scheint sich eine Neuromodulation resp. SNS als erfolgversprechende Therapie zu behaupten. In einer Metaanalyse von 10 Studien bei Erwachsenen und 3 Studien bei Kindern (16) konnte nachgewiesen werden, dass eine Probestimulation bei 42 bis 100% erfolgreich war, und dass nach einer Beobachtung von im Mittel 28 Monaten bei 85% der definitiv Behandelten eine Verbesserung der Verstopfung, der Lebensqualität und der Zufriedenheit erreicht werden konnte.

Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Neuhausstrasse 18, 8044 Zürich
schulthess_hk@swissonline.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Armamentarium an Behandlungsmöglichkeiten von Verstopfungen unterschiedlicher Schweregrade hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen
- ◆ Jedoch lässt der grosse Durchbruch durchaus noch auf sich warten

Literatur:

1. Belsey JD et al. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):944-55
2. Seinelä L et al. Comparison of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of constipation in elderly institutionalized patients: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Drugs Aging* 2009;26(8):703-13
3. Chapman RW et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1508-15
4. Müller-Lissner S et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(9):991
5. Camilleri M et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358(22):2344-54
6. Piessevaux H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015 ;27(6):805-15
7. Wilson N et al. Lubiprostone in constipation: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6(2):40-50
8. Leyer P et al. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(4):371-84
9. Linaclotide. A bacterial enterotoxin derivative with a laxative action, nothing more. *Prescrire Int* 2014;23(155):285-8
10. Atluri DK et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(4):499-509
11. Garnock-Jones KP. Naloxegol: a review of its use in patients with opioid-induced constipation. *Drugs* 2015;75(4):419-25
12. Pimentel M et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2014;59(6):1278-85
13. Ma-Mu-Ti-Jiang A et al. Biofeedback-guided pelvic floor exercise therapy for obstructive defecation: An effective alternative. *World J Gastroenterol* 2014;20(27):9162-9
14. Lee YY. What's New in the Toolbox for Constipation and Fecal Incontinence? *Front Med (Lausanne)* 2014;1:5 eCollection 2014
15. Lee HJ. Long-term efficacy of biofeedback therapy in patients with dyssynergic defecation: results of a median 44 months follow-up. *Neurogastroenterol Motil* 2015 Mar 25. doi: 10.1111/nmo.12552. [Epub ahead of print]
16. Thomas GP et al. Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg* 2013;100(2):174-81