

Gute Evidenz für Medikamente gegen chronische Obstipation

Systematische Übersicht und Metaanalyse

Chronische Verstopfung ist eine häufige Klage und oft schwierig zu behandeln. Diese Studie aus Grossbritannien hat sich die Evidenzlage für gängige Laxanzien und einige neuere gegen Obstipation empfohlene Substanzen angesehen.

GUT

Die chronische idiopathische Obstipation gilt als funktionelle gastroenterale Störung mit mühsamer, seltener oder unvollständiger Stuhlentleerung ohne fassbare physiologische Abnormität. Besonders betroffen sind Frauen, ferner auch Personen mit tieferem sozioökonomischen Status und Bildungsstand sowie ältere und alte Menschen. Nur eine Minderheit der Betroffenen (bis zu 20%) sucht deswegen den Arzt auf, der Einfluss auf die Lebensqualität ist jedoch nicht zu unterschätzen und soll mit demjenigen vergleichbar sein, den organische Störungen wie COPD, Diabetes oder auch Depressionen haben.

Merksätze

- ❖ Die Evidenzlage für Laxanzien war bisher widersprüchlich, eine systematische Übersicht und Metaanalyse findet aber gegenüber Placebo eine signifikante Überlegenheit.
- ❖ Polyethylenglykol (PEG, Makrogol), Picosulfat, Bisacodyl, Prucaloprid, Lubiproston und Linaclotid wirkten alle effektiver als Placebo, aber die Daten für Lactulose sind beschränkt.
- ❖ Behandlungsempfehlungen sollten diese Ergebnisse berücksichtigen.

Gemeinhin rät man von chronischer Verstopfung Betroffenen, den Faseranteil in ihrer Ernährung zu erhöhen, obwohl die Evidenz aus randomisierten Studien zum Nutzen dieses Vorgehens selbst in der Kurzzeittherapie gering ist, wie die Autoren anmerken. Viele chronisch Obstipierte greifen zu Laxanzien, sind aber dabei doch unzufrieden, einerseits, weil die Wirkung nicht immer zuverlässig ist, andererseits, weil sie schädliche Nebenwirkungen befürchten.

Wohl auch deshalb sind in den letzten zehn Jahren einige neue medikamentöse Therapien gegen chronische Obstipation entwickelt worden. Dazu gehört Prucaloprid, ein weiterer selektiver Serotoninrezeptoragonist, der bei Frauen die Kolonmotilität und den -transit erhöht. Ferner auch Lubiproston und Linaclotid, die mit etwas unterschiedlichem Wirkmechanismus die Chloridkonzentration der Flüssigkeit im Darmlumen erhöhen und dadurch zu vermehrter Sekretion und beschleunigter Transitzeit führen.

Guidelines geben sich in der Empfehlung zu Laxativa und den neueren Pharmaka zurückhaltend, nicht zuletzt, weil quantitative Zusammenfassungen der Evidenz zur Wirksamkeit neueren Datums fehlen. Dem will diese Untersuchung Abhelfen.

Methodik

Die Autoren suchten in den üblichen Quellen nach plazebokontrollierten Studien für Laxanzien und pharmakologische Therapien bei erwachsenen Patienten mit chronischer Obstipation. Für die Definition des Beschwerdezustands wurden verschiedene Formulierungen akzeptiert (etwa funktionelle, idiopathische, chronische Obstipation, slow transit). Minimaldauer der Behandlung war eine Woche. Der Therapieerfolg musste dichotom (ja/nein)

dokumentiert sein, oder es musste die Anzahl der Stühle pro Woche angegeben werden. Als sekundäre Outcomes wurden der Einfluss auf die individuellen Symptome sowie die berichteten Nebenwirkungen definiert.

Die Daten wurden nach einem Random-Effects-Modell gepoolt, um eine eher konservative Schätzung der Therapiewirkung zu erzielen und der Heterogenität zwischen den Studien Rechnung zu tragen. Der Behandlungseffekt wurde als relatives Risiko (RR) für ein Therapieversagen oder als mittlere Differenz der Anzahl Stühle pro Woche gemessen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 21 Studien gefunden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Die Autoren präsentieren ihre Resultate der 20 Studien mit dichotom dokumentiertem Therapieerfolg einerseits für die Gruppe der Laxanzien (Lactulose, Makrogol, Bisacodyl), andererseits für die einzelnen berücksichtigten pharmakologischen Therapien:

- ❖ Laxanzien (7 randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit 1411 Patienten): RR = 0,52; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,46–0,60
- ❖ Prucaloprid (7 RCT mit 2639 Pat.): RR = 0,82; 95%-KI 0,76–0,88
- ❖ Lubiproston (3 RCT mit 610 Pat.): RR = 0,67; 95%-KI 0,56–0,80
- ❖ Linaclotid (3 RCT mit 1582 Pat.): RR = 0,84; 95%-KI 0,80–0,87.

Somit waren alle Placebo hinsichtlich des Risikos für ein Therapieversagen überlegen. Der Behandlungseffekt blieb ähnlich, wenn nur Studien mit einem geringen Biasrisiko berücksichtigt wurden. Über Durchfall wurde unter allen Therapien häufiger berichtet.

Als Einschränkungen erwähnen die Autoren, dass nur gerade 2 Studien in der Grundversorgung durchgeführt wurden und dass für Laxativa und für Linaclotid nur spärliche Gesamtnebenwirkungsdaten vorlagen.

Diskussion

«Diese systematische Übersicht und Metaanalyse hat gezeigt, dass sowohl Laxanzien als auch pharmakologische Therapien in der Behandlung der chronischen idiopathischen Obstipation effektiver sind als Placebo, mit einer NNT (number needed to treat) zwischen

Tabelle:

Evidenz der Wirkung von Medikamenten gegen chronische Obstipation

Wirkstoffe	Anzahl RCT	NNT
Laxanzien:	8	3
Lactulose	1	
Polyethylenglykol (PEG, Makrogol)	5	
Bisacodyl	2	
Prucaloprid	7	6
Lubiproston	3	4
Linaclotid	3	6

RCT = randomisierte kontrollierte Studien;
NNT = number needed to treat

Kasten:

Im Text erwähnte Wirkstoffe und Handelsnamen

In der Schweiz eingeführt:

Bisacodyl	Amavita Bisacodyl, Dulcolax® Bisacodyl, Muxol®, Prontolax®, Softala-X®, Tavolax®
Lactulose	Duphalac®, Gatinar®, Legenda®, Rudolac®
Polyethylenglykol (PEG, Makrogol)	Colo-Sol®, Cololyt®, Isocolan®, Movicol®, Transipeg®
Picosulfat	Dulcolax® Picosulfat (Pearls, Tropfen), Fructines®, Laxasan®, Laxoberon®
Prucaloprid	Resolor®

In der Schweiz nicht eingeführt:

Linaclotid
Lubiproston

3 und 6, um einen Patienten vor einem Therapieversagen zu schützen», resümieren die Autoren (siehe *Tabelle*). Die günstigen Wirkungen scheinen sowohl für osmotische als auch für stimulierende Laxanzien zu gelten, obwohl für Letztere nur 2, allerdings grosse RCT vorlagen.

Abführmittel waren im Vergleich zu Placebo auch hinsichtlich der mittleren Anzahl der Stuhlentleerungen pro Woche effektiver.

Bei den pharmakologischen Therapien schienen Prucaloprid in der Dosierung 2 oder 4 mg, einmal pro Tag, und Lubiproston 24 µg, zweimal pro Tag, optimal.

Bei Beschränkung der Analyse auf Studien mit mehr als vierwöchiger Dauer (wovon 2 über 4 Monate liefen) waren Laxanzien und Prucaloprid immer noch effektiver als Placebo.

Nur 3 Studien berichteten über Auswirkungen auf die individuellen Beschwerden. In diesen waren starkes Pressen beim Stuhlgang und Härte des Stuhls unter Therapie signifikant gebessert. Die Nebenwirkungen insgesamt waren unter Laxanzien, Prucaloprid und Lubiproston signifikant stärker. Diarrhö war bei Individuen, die zu einer der aktiven Therapien randomisiert wurden, signifikant häufiger.

Da nur 2 Studien aus der Allgemeinpraxis stammen, können die Ergebnisse möglicherweise nicht wirklich

verallgemeinert werden. Für die stimulierenden Laxanzien Picosulfat und Bisacodyl, die zum selben aktiven Metaboliten umgewandelt werden, sowie für Lubiproston und Linaclotid gab es weniger Studien, die aber viele Patienten und ein rigoroses Studiendesign aufwiesen.

Die Autoren erwähnen vorangegangene ähnliche Untersuchungen (systematische Reviews, Metaanalysen), die zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen oder Patienten mit idiopathischer und sekundärer (z.B. opiatbedingter) Obstipation zusammenfassten. Dies sei wohl der Grund, dass derzeitige Richtlinien keine eindeutigen Empfehlungen zugunsten von Laxanzien oder Abführmitteln geben. Die Evidenz aus der vorliegenden systematischen Übersicht und Metaanalyse sprächen jedoch für den Einsatz altmodischer und vielleicht vernachlässigter Behandlungen mit Makrogol (PEG), Picosulfat und Bisacodyl, aber auch mit neueren Substanzen. Zwar seien die NNT für Laxanzien tiefer, dies könne aber auch an der strengeren Methodik der Studien mit neueren Pharmaka liegen und an der Rekrutierung von besonders therapieresistenten Patienten, die nicht auf Laxanzien angesprochen hatten.

Zwar sind Nebenwirkungen unter Abführmitteln häufiger als unter Placebo, aber schwere Nebenwirkungen sind unter aktiven Therapien nicht häufiger.

Gleichzeitig müsse aber betont werden, dass über die langfristigen Sicherheitsprofile relativ wenig bekannt sei, so die Autoren. Immerhin werden Langzeitdaten zurzeit für die neueren Wirkstoffe gesammelt.

Schlussfolgerung

Die in dieser systematischen Übersicht und Metaanalyse untersuchten Laxanzien sowie Prucaloprid, Lubiproston und Linaclotid waren Placebo in der Behandlung der chronischen idiopathischen Obstipation überlegen. Allerdings erfüllten in den gepoolten Daten 50 bis 85 Prozent der Patienten nicht die Kriterien für ein Therapieansprechen. ❖

Halid Bas

Alexander C. Ford et al.: Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut 2011; 60: 209-218.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren, keine Interessenkonflikte zu haben.