

Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen sind nach wie vor schwierig zu therapieren

Pathophysiologie wird erst ansatzweise verstanden

Refluxerkrankung, Dyspepsie und Reizdarm stellen für viele Betroffene erhebliche Belastungen dar. Die therapeutischen Optionen sind gegenwärtig begrenzt. Im Rahmen der UEG-Week 2015 wurde ein Überblick über neu zugelassene Medikamente und mehr oder weniger erfolgreiche Entwicklungen gegeben.

Reno Barth

Funktionelle Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und Störungen der Motilität sind sehr häufige Probleme, die jedoch erhebliche therapeutische Herausforderungen darstellen und die Lebensqualität der Betroffenen dramatisch reduzieren können. Dennoch sind bahnbrechende Neuentwicklungen relativ rar, was nicht zuletzt daran liegt, dass die Pathophysiologie vieler funktioneller Störungen erst ansatzweise verstanden wird.

Neuer Wirkansatz in der Säuresekreptionshemmung

Nur wenige neue Substanzen mit potenziellen Vorzügen gegenüber älteren wurden in letzter Zeit zugelassen. Prof. Jan Tack aus Leuven weist beispielsweise auf den neuen Säuresekreptionshemmer Vonoprazan hin, der die Sekretion über einen anderen Mechanismus als die Protonenpumpenhemmer (PPI) blockiert. Vonoprazan inhibiert die Bindung von Kalium an die Protonenpumpe, was zu einer rascheren und stärkeren Reduktion der Säureproduktion führt. Allerdings stelle sich, so Tack, die Frage, ob dies auch klinische Vorteile bringt. Denn bei GERD-Patienten, die schlecht auf PPI ansprechen, sei mehrheitlich nicht die Säure die Ursache der Beschwerden.

Daher sei ein klinischer Durchbruch eher durch Therapien zu erwarten, welche die transiente Relaxation des unteren Sphinkters beeinflussen. Eine zugelassene Therapie dafür gibt es bis anhin nicht. Potenzial wurde den GABA-B-Rezeptor-Agonisten zugesprochen, von denen beispielsweise Lesogaberan in einer Phase-IIb-Studie Wirksamkeit auf GERD-Symptome zeigte. Al-

lerdings war der Effekt so gering, dass die Entwicklung eingestellt wurde. Tack: «Das war das Ende eines vielversprechenden Ansatzes.» Ein ähnliches Schicksal erlitten neue Prokinetika. So konnte für Revexepride in einer kürzlich publizierten Arbeit keine Wirksamkeit bei Refluxerkrankung demonstriert werden (1). Die Entwicklung wurde beendet. Auch Versuche, die Sensitivität des Ösophagus durch Blockade von TRPV-1 (Capsaicinrezeptor) zu reduzieren, scheiterten. So bleiben, wie Tack betont, noch auf längere Sicht nur ältere Substanzen, die allerdings in neuen Schemata eingesetzt werden können. Beispielsweise konnte die Wirksamkeit des SSRI Citalopram beim refraktären Sodbrennen nachgewiesen werden (2).

Prucaloprid wirksam bei Gastroparese

Bei der Dyspepsie infolge von Gastroparese wurden ebenfalls immer wieder Prokinetika eingesetzt, wobei Studien mit neueren Substanzen nicht die gewünschten Erfolge brachten. Im Rahmen der UEGW 2015 wurde nun allerdings als «late breaking abstract» eine Studie zum 5HT₄-Rezeptoragonisten Prucaloprid vorgestellt, die eine Wirksamkeit auf die wichtigsten Symptome sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit zeigt.

Auf einem völlig anderen Ansatz beruht Acotiamid, ein Antagonist der muscarinischen Rezeptoren M1 und M2, der eine Entspannung und damit Vergrößerung des Magenfundus bewirkt. Die Substanz ist in Japan zugelassen, in Europa läuft, so Tack, gegenwärtig eine Phase-III-Studie.

Stuhlverflüssigung bei Obstipation

Eine weitere häufig diagnostizierte und ebenso häufig schwer zu behandelnde Störung ist die chronische Verstopfung. Tack weist in diesem Zusammenhang auf den nunmehr auch in Europa und der Schweiz verfügbaren Guanylatcyclase-C-Agonisten Linaclotid hin, der zu einer Verflüssigung des Stuhls führt und sich in klinischen Studien in der Indikation Reizdarm mit Konstipation im Vergleich zu Placebo bewährt hat (4). Das auf einem ähnlichen Wirkmechanismus beruhende Plecanatid wird gegenwärtig in den USA in klinischen Studien untersucht.

Lokale Antibiose bei Reizdarm

Seit Kurzem in den USA in der Indikation Reizdarm mit Durchfall zugelassen ist das lokal im Darm wirksame Breitbandantibiotikum Rifaximin, das aufgrund seiner Struktur praktisch nicht resorbiert wird. (Anm. d. Red.: In der Schweiz ist es bis jetzt zur Verminderung des Wiederauftretens von Episoden einer hepatischen Enzephalopathie zugelassen. Der Mechanismus beruht hierbei auf der Hemmung von Darmbakterien, welche Harnstoff zu Ammoniak abbauen.)

Eine weitere Neuentwicklung stellt der Opioid-Rezeptor-Modulator Eluxadolin dar, der bei Reizdarmpatienten in Studien Diarrhö, Reizdarmsymptome und Lebensqualität verbesserte (5). Auch für diese Substanz gibt es in den USA mittlerweile eine Zulassung. Die weitere Entwicklung in Europa ist fraglich, und auch in der Schweiz ist es bis anhin noch nicht registriert. Tack: «Es gab bestätigte Fälle von Spasmen des Sphincter Oddi sowie von Pankreatitis. Diesewaren leicht und transient, aber man wird sehen, wie die Zulassungsbehörden darauf reagieren.» ❖

Reno Barth

Sitzung «Therapy update: New drugs in 2015» auf der United European Gastroenterology Week (UEGW), 25. Oktober 2015 in Barcelona.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Referenzen:

1. Shaheen NJ et al.: Randomised clinical trial: the 5-HT₄ agonist revexepride in patients with gastro-oesophageal reflux disease who have persistent symptoms despite PPI therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (7): 649–661.
2. Viazis N et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (11): 1662–1667.
3. Tack J et al.: A Controlled Cross-Over Trial of Prucalopride in Gastroparesis. UEGW 2015, Abstract LB1.
4. Chey WD et al.: Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (11): 1702–1712.
5. Dove LS et al.: Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study. *Gastroenterology* 2013; 145 (2): 329–338.