

Evidenzbasierte Therapie der Verstopfung

Welche Ernährung und welche Medikamente?

Obstipation ist ein sehr verbreitetes Problem, von dem bis zu einem Viertel der Bevölkerung betroffen sein dürfte. Ungeachtet dieser Dimensionen ist die Evidenzlage zur Behandlung eher dünn, mit wenigen Studien zu Ernährungsinterventionen und nur wenig dafür zugelassenen Medikamenten. An der United European Gastroenterology Week in Wien wurde der aktuelle Stand der Empfehlungen für die Praxis zusammengefasst.

Reno Barth

Epidemiologische Daten belegen, dass Personen, die weniger Ballaststoffe essen und sich wenig bewegen, häufiger obstipiert sind (1). Generell ist das Problem Verstopfung äusserst häufig. Je nach Definition und Kriterien ist bis zu einem Viertel der europäischen Bevölkerung betroffen, Frauen sind es rund doppelt so häufig wie Männer. Dennoch gibt es bis heute zu dieser Indikation kaum randomisierte, kontrollierte Studien, wie Dr. Robin Spiller vom University Hospital Nottingham betonte.

aber nur zu wenigen Nahrungsergänzungsmitteln vor. Metaanalysen gibt es zu Kleie und Ispaghula (Indischer Flohsame). Einzelne, kleine Studien belegen eine Wirksamkeit von Pflaumen, Kiwi sowie generell Fruchtzusatz zu Porridge. Kleie wurde, so Spiller, am besten untersucht.

Was bewirkt Kleie bei Obstipation?

Die Metaanalyse spricht für eine gute Wirksamkeit, allerdings mit der Einschränkung, dass die Wirkung bei von

die fäkale Ausscheidung um fünf Gramm zu. Dies ist hauptsächlich auf eine Zunahme der bakteriellen Masse zurückzuführen (3). Damit deckt Kleie gleich mehrere der bekannten Mechanismen ab, über die Nahrungsmittel den Stuhlgang beschleunigen können. Es gebe jedoch noch weitere Effekte der Kleie, sagte Spiller: «Beispielsweise dürfte Kleie auch eine Wirkung auf den Dünndarm haben und dort eine leichte Malabsorption auslösen, mit dem Effekt, dass andere Nahrungsbestandteile den Dickdarm erreichen.» Dies sei ein eher physikalischer als biochemischer Effekt, erläuterte der Referent. In einer Szintigrafiestudie zeigte sich, dass Kleie (ebenso wie es Plastikpartikel tun) die Magenpassage verlangsamt, aber die Dünndarmpassage beschleunigt (4). Kleie enthält aber auch Arabinoxylan, ein effektives Präbiotikum, das das Wachstum von L.-bifidus-Bakterien begünstigt, welche die Darmflora bekanntermassen positiv beeinflussen.

Lösliche Ballaststoffe und Obst

Ebenfalls gute Daten aus einer Metaanalyse gibt es zu löslichen Fasern* (5). Ihr Wirkmechanismus wurde in MRT-Studien deutlich. So führt Ispaghula zum verstärkten Eintreten von Wasser sowohl in den Dünn- als auch den Dickdarm.

Die Annahme, dass Obst bei Obstipation hilfreich sein kann, entspricht der täglichen Erfahrung, wird aber nur von wenigen, kleinen Studien gestützt. «Man kann Obst nicht patentieren, und daher ist es schwierig, Geld für solche

Unter den Ballaststoffen wurde die Wirksamkeit der Kleie bisher am besten untersucht.

Die verfügbare Information stammt grösstenteils aus Kohortenstudien, wie zum Beispiel der Nurses Health Study, mit dem bekanntermassen hohen Risiko des «Confounding», das heisst der fälschlichen Zuordnung von Ursache und Wirkung bestimmter Faktoren für ein Phänomen, das in Wirklichkeit von ganz anderen Faktoren (mit-)bestimmt wird. Diese nicht als ursächlich erkannten Faktoren können unterschiedlich häufig in den Vergleichsgruppen vorkommen und allein dadurch die Unterschiede bewirken. Prospektive, randomisierte Interventionsstudien sind weniger anfällig für Confounding, liegen

vornherein weniger verstopften Personen am deutlichsten ist (2). «Leider sehen wir häufig Patienten, die Kleie versucht haben und damit keine Wirkung erzielen konnten», sagte Spiller. Der Effekt der Kleie basiert unter anderem auf einer mechanischen Stimulation der Darmschleimhaut. Kleie erhöht auch das Stuhlgewicht und den Wassergehalt des Stuhls, was den Darmtransit beschleunigt. Mit der Einnahme von Kleie steigt die fäkale Ausscheidung von Zellulose, Arabinose und Xylose. Vor allem erhöht Kleie, wie es Ballaststoffe generell tun, die Stuhlmenge. Pro Gramm Kleie nimmt

*Man unterscheidet unlösliche und lösliche Ballaststoffe, wobei hiermit differenziert wird, ob der Organismus sie aufspalten kann oder nicht. Unlösliche Ballaststoffe sind zum Beispiel Zellulose oder Lignin, bei den löslichen handelt es sich um komplexe Oligosaccharide, die im Darm mithilfe bestimmter Bakterien aufgeschlossen werden können.

Stufe Ia	allgemeine Massnahmen (Trinken, Bewegung, ballaststoffreiche Ernährung etc.)
Stufe Ib	zusätzliche Ballaststoffe (z.B. Flohsamen, Kleie) Falls kein Verdacht auf Entleerungsstörungen ¹ , weiter mit Stufe II
Stufe II	1.Wahl: Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat 2.Wahl: Zuckerstoffe (z.B. Lactulose), Anthrachinone ggf. Wechsel des Präparats ggf. Kombinationstherapie Stufe Ib + II und innerhalb Stufe I evtl. Supp./Klysmen
Stufe III	Prucaloprid Lubiproston, Linaclotid ²
Stufe IV	Kombinationstherapien Stufen I bis III Klysmen, Lavage Opiatantagonisten bei Opiat-Obstipation

Abbildung: Stufen der Obstipationstherapie (mod. nach [7]); falls kein Erfolg in Stufe IV: weitere Abklärungen, eventuell Indikation für chirurgischen Eingriff.

¹ Bei Verdacht auf Entleerungsstörungen Klysmen/Suppositorien anwenden und gegebenenfalls weitere Diagnostik veranlassen.

² Linaclotid ist für Obstipation bei Reizdarm zugelassen.

Studien aufzutreiben», sagte Spiller. Viele mögliche Mechanismen sind bekannt. So enthalten Pflaumen Sorbitol, das über einen osmotischen Effekt Wasser in den Dünndarm zieht, und daneben auch Ballaststoffe sowie Polyphenole, die über eine direkte Wirkung der Acetylcholinrezeptoren im Dünndarm die Laxation stimulieren könnten. Aufgetrieben werden konnte das Geld für eine Studie mit Kiwifrüchten, da die neuseeländischen Kiwi-Produzenten dafür tief in die Tasche gegriffen hatten. Die Studie ergab einen kleinen, aber statistisch signifikanten Effekt der Kiwi. Diese Frucht hat weitere interessante Eigenschaften (6). Kiwis enthalten die Zysteinprotease Actinidin sowie Oxalatkristalle (sogenannte Raphide),

umstellung gegenzusteuern, fehlgeschlagen sind, müsse in einem nächsten Schritt abgeklärt werden, ob der Patient vielleicht an einer Entleerungsstörung leidet, bevor man mit medikamentösen Therapieversuchen beginne, sagte Prof. Viola Andresen vom Israelitischen Krankenhaus Hamburg, Erstautorin der aktuellen deutschen Leitlinie zu dieser Indikation (7). Dabei müsse auch bedacht werden, dass Entleerungsstörung und Obstipation gleichzeitig vorhanden sein können und dann auch nebeneinander therapiert werden sollten. Bei Entleerungsstörungen sind zunächst einfache Massnahmen zur Unterstützung der Defäkation, wie zum Beispiel Suppositorien, indiziert. Bringen diese

Wenn Ernährungsumstellung und Ballaststoffe nicht helfen, muss auch an mögliche Entleerungsstörungen gedacht werden.

die der Pflanze einen gewissen Schutz vor Insekten bieten. Diese Kombination aus mechanischer Schädigung und enzymatischer Aktivität ist für Insekten äusserst unbedenklich. «Ich frage mich, was das mit dem Darm tut», so Spiller.

Obstipation oder Entleerungsstörung?

Wenn Versuche, der Verstopfung mittels Ballaststoffen oder Ernährungs-

keinen Erfolg, muss das Problem mittels Spezialdiagnostik genau identifiziert und beispielsweise mit Biofeedback oder auch chirurgisch behandelt werden.

Handelt es sich hingegen um eine unkomplizierte Obstipation, besteht der nächste Schritt im Einsatz von Laxanzien. «Dabei muss zwischen stimulierenden und osmotischen Laxanzien unterschieden werden», sagte Andresen.

Laxanzien und Prokinetika

Die osmotischen Laxanzien wirken alle über Wasserbindung und erhöhen damit das Stuhlvolumen. Unter den verfügbaren Optionen hat sich Macrogol (z.B. Movicol®, Laxipeg®, Transipeg®) in der Langzeittherapie am besten bewährt und im Vergleich zu Lactulose als überlegen erwiesen (8). Stimulierende Laxanzien wie Bisacodyl (z.B. Dulcolax®, Prontolax®) oder Natriumpicosulfat (z.B. Laxoberon®) erhöhen die Sekretion von Wasser in den Darm und hemmen seine Absorption, was ebenfalls zu einer Zunahme des Stuhlvolumens führt. Die Wirksamkeit der Stimulanzien konnte in Studien nachgewiesen werden. Eine grosse Metaanalyse dokumentiert für beide Medikamentengruppen im Vergleich zu Placebo einen deutlichen Effekt (9). Laxanzien haben auch Nebenwirkungen, wobei Durchfall und Blähungen eher in Verbindung mit osmotischen Laxanzien auftreten und Abdominalkrämpfe meist eine Folge der Einnahme von Stimulanzien sind.

Wenn Laxanzien nicht den gewünschten Erfolg bringen oder nicht vertragen werden, kommen Prokinetika oder Sekretagoga zum Einsatz.

«Manche Patienten vertragen diese Therapien schlecht, und manche sprechen auch nicht gut darauf an. In solchen Fällen benötigen wir eine weitere Stufe der Therapie», sagte Andresen. Dann kommen die Prokinetika zum Einsatz, die direkt das enterische Nervensystem stimulieren. Aus dieser Gruppe ist in Europa nur Prucaloprid (Resolor®) verfügbar, das sich gegenüber Placebo in einer Reihe von Untersuchungen als überlegen erwiesen hat (10). Dieser Effekt fand sich auch in der zuvor erwähnten Metaanalyse der verschiedenen bei Obstipation eingesetzten Medikamente (9).

Sekretagoga als neue Substanzklasse

Mit den Sekretagoga kommt eine neue Substanzklasse ins Spiel. Sie fördern die Sekretion von Wasser und Chlorid ins Darmlumen. Damit nimmt das Stuhl-

volumen zu, und die Darmpassage wird erleichtert. Zwei Substanzen dieser Klasse sind verfügbar. Zum einen ist dies der Chloridkanalaktivator Lubiproston (Amitiza®), dessen Wirkung in der bereits erwähnten Metaanalyse von Ford und Soares dokumentiert wurde (9). Häufigste Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit und Bauchkrämpfe. «Nausea kann ein Problem sein, das nicht immer mit der Therapiedauer von allein verschwindet. Manche Patienten müssen aus diesem Grund das Medikament absetzen», berichtete Andresen.

Das zweite verfügbare Sekretagogon ist der Guanylatcyclase-C-Agonist Linaclotid (Axulta®, Constella®). Linaclotid hat auch eine schmerzlindernde Wirkung und wird daher bevorzugt bei Reizdarmpatienten mit Obstipation eingesetzt. Darüber hinaus hält die Leitlinie fest, dass Kombinationen von neuen medikamentösen Therapien mit konventionellen Mitteln (Lebensstil, Ballaststoffe, konventionelle medikamentöse Therapien) versucht werden können. Dies geschehe jedoch, so Andresen, abseits jeglicher Evidenz aus Studien.

Opiodbedingte Obstipation

Eine besondere Situation liegt bei Patienten vor, die aufgrund einer Behandlung mit Opioiden verstopft sind. Hier empfiehlt die Leitlinie den Einsatz peripherer Opiatantagonisten, die die Wirkung der Opiate im Darm aufheben, ohne deren systemische schmerzstillende Wirkung zu blockieren. «Man kann die opioidinduzierte Obstipation

auch mit den konventionellen Methoden behandeln. Aber es ist viel besser, spezifisch wirksame Optionen zu haben», sagte Andresen. Diese Substanzen werden unter dem Akronym PAMORA zusammengefasst (peripherally-acting μ -opioid receptor antagonist). Sie be-

Bei opiatbedingter Obstipation wird orales Naloxon empfohlen.

schleunigen bei Patienten unter Opiattherapie die Darmpassage (11).

Zu dieser Gruppe gehört auch das orale Naloxon, das nicht spezifisch peripher wirksam ist, durch den First-Pass-Effekt jedoch bei oraler Einnahme in der Leber abgebaut und folglich nur lokal im Darm wirksam wird. Naloxon ist oral derzeit nur als Kombinationspräparat verfügbar (Targin®). Alvimopan ist gegenwärtig nur in den USA zugelassen. Weitere Opiatantagonisten sind in Entwicklung. So steht seit Kurzem auch pegyliertes Naloxon (Naloxegol) zur Verfügung, das sich in den Phase-III-Studien als sehr gut wirksam erwiesen hat (12, 13). «Besonders Patienten, die nicht auf Laxanzien ansprechen, hatten einen Vorteil durch diese Substanz», kommentierte Andresen diese Studienergebnisse. ❖

Reno Barth

Quelle: UEGW 2016, Session «Therapy update: Constipation», am 18. Oktober in Wien.

Literatur:

1. Dukas L et al.: Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(8): 1790–1796.
2. Stephen AM et al.: The effect of age, sex and level of intake of dietary fibre from wheat on large-bowel function in thirty healthy subjects. *Br J Nutr* 1986; 56(2): 349–361.
3. Müller-Lissner SA et al.: Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6622): 615–617.
4. Kakino M et al.: Agarwood induced laxative effects via acetylcholine receptors on loperamide-induced constipation in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74(8): 1550–1555.
5. Soares NC, Ford AC: Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 895–901.
6. Chang CC et al.: Kiwifruit improves bowel function in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19(4): 451–457.
7. Andresen V et al.: S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2013; 51(7): 651–672.
8. Belsey JD et al.: Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010; 64(7): 944–955.
9. Ford AC, Soares NC: Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011; 60(2): 209–218.
10. Tack J et al.: Prucalopride in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58(3): 357–365.
11. Ford AC et al.: Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(10): 1566–1574.
12. Chey WD et al.: Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370(25): 2387–2396.
13. Tack J et al.: Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United European Gastroenterol J* 2015; 3(5): 471–480.