

# Medikamentöses Management bei chronischer idiopathischer Obstipation

## AGA/ACG-Leitlinie

**Die chronische idiopathische Obstipation ist eine häufig auftretende Verdauungsstörung, welche die Lebensqualität erheblich einschränken kann. Eine US-amerikanische Leitlinie gibt evidenzbasierte praktische Empfehlungen zu den pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten.**

*American Journal of Gastroenterology*

Bei der chronischen idiopathischen Obstipation handelt es sich um eine Störung der Interaktion zwischen Darm und Gehirn, die sich im unteren Gastrointestinaltrakt manifestiert und mit Symptomen wie zu seltener und unvollständiger Defäkation einhergehen kann, ohne dass Schleimhaut- oder Strukturanomalien vorliegen.

In manchen Fällen können nicht pharmakologische Massnahmen wie eine Umstellung der Ernährung (z. B. erhöhte Flüssigkeitszufuhr, mehr Ballaststoffe) und Verhaltensänderungen (z. B. mehr Bewegung) die Beschwerden lindern. Des Weiteren stehen verschiedene Arzneimittel zur Verfügung. Experten der American Gastroenterological Association (AGA) und des American College of Gastroenterology (ACG) haben eine gemeinsame evidenzbasierte Leitlinie mit 10 Empfehlungen für die medikamentöse Behandlung der chronischen idiopathischen Obstipation bei Erwachsenen zusammengestellt. Die Leitlinie beschränkt sich auf pharmakologische Interventionen bei ansonsten gesunden Erwachsenen. Sie gilt nicht für Kinder und Schwangere oder für Personen, die an opioidinduzierter Verstopfung oder bösartigen Erkrankungen leiden.

### Ballaststoffe

*Empfehlung 1:* Als erste Massnahme empfehlen die Experten eine Supplementierung mit Ballaststoffen. Dies gilt vor allem für Personen mit zu geringer Ballaststoffaufnahme.

## MERKSÄTZE

- ▶ Vor einer medikamentösen Behandlung soll ein Versuch mit nicht pharmakologischen Massnahmen wie einer Umstellung der Ernährung und/oder des Lebensstils unternommen werden.
- ▶ Als Erstlinientherapie wird eine Supplementierung mit Ballaststoffen empfohlen.
- ▶ Manche verschreibungspflichtigen Medikamente können mit frei verkäuflichen Mitteln kombiniert werden.

Ballaststoffe sind für eine normale Abführung von Bedeutung, weil sie das Stuhlgewicht erhöhen und in sekundärer Wirkung die Transitzeit verkürzen. Sie erhöhen das Stuhlgewicht nicht nur durch ihr Vorhandensein, sondern auch durch das in ihnen gebundene Wasser und die Zunahme der durch Fermentation erzeugten Bakterienmasse.

Zu den unlöslichen Ballaststoffen gehören Weizenkleie, Methylzellulose, Weizen, Roggen und anderes Getreide. Zu den löslichen Ballaststoffen gehören Psyllium, Inulin, Hafer, Obst, Gerste und Hülsenfrüchte. Inulin und Psyllium weisen neben den Ballaststoffeigenschaften auch ein präbiotisches Potenzial auf. Es gibt keine eindeutigen Beweise, ob lösliche oder unlösliche Ballaststoffe wirksamer sind.

In den auswertbaren Studien hat sich nur Psyllium als wirksam erwiesen, während die Datenlage zu Kleie und Inulin für eine eindeutige Aussage zu begrenzt war. Bei der Einnahme von Ballaststoffen sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Als häufige Nebenwirkung werden Blähungen beobachtet.

### Osmotische Laxanzien

*Empfehlung 2:* Das langkettige Polymer Polyethylenglykol (PEG) wirkt als osmotisches Abführmittel und ist rezeptfrei erhältlich. PEG war in allen Studien im Vergleich zu Plazebo mit einer besseren Wirksamkeit bezüglich der Erhöhung der Frequenz der vollständigen spontanen Darmentleerung, der Verbesserung der Stuhlform und der allgemeinen Linderung der Symptomatik verbunden. PEG hat sich bei Personen mit chronischer Verstopfung bis zu 6 Monate lang als wirksam erwiesen. In Medikamentenstudien zeigte PEG eine mit Tegaserod (Zelmac<sup>®</sup>, Zelnorm<sup>®</sup>, beide in der Schweiz wieder vom Markt genommen), Prucaloprid (Resolor<sup>®</sup>) und Laktulose vergleichbare oder bessere Wirksamkeit.

Bei leichter Verstopfung kann vor der Anwendung von PEG oder in Kombination mit PEG ein Versuch mit einem Ballaststoffpräparat in Betracht gezogen werden. Zu den Nebenwirkungen gehören Blähungen und Übelkeit.

*Empfehlung 3:* Als weitere osmotisch wirksame Alternative steht das ebenfalls frei verkäufliche Magnesiumoxid zur Verfügung. Diese Substanz erzeugt im Lumen des Magen-Darm-

## Steckbrief

### Wer hat die Guideline erstellt?

American Gastroenterological Association (AGA)/American College of Gastroenterology (ACG)

### Wann wurde sie erstellt? 2023

### Für welche Patienten?

Erwachsene, ansonsten gesunde Personen mit idiopathischer chronischer Obstipation

### Was ist neu?

- ▲ starke Empfehlung für Polyethylenglykol, Natriumpicosulfat, Linaclotid, Plecanatid und Prucaloprid aufgrund mässiger Sicherheit der Evidenz
- ▲ bedingte Empfehlung für Ballaststoffe, Lactulose, Senna, Magnesiumoxid und Lubiproston aufgrund geringer Sicherheit der Evidenz

Trakts einen osmotischen Gradienten, der zu einer Sekretion von Wasser und Elektrolyten führt, was sich positiv auf die Verstopfungssymptomatik auswirken kann.

Die systemische Regulierung des Magnesiumspiegels erfolgt durch die Ausscheidung über die Nieren. Daher kann es bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen zu einer Hypermagnesiämie kommen. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 mg/dl sollten Magnesiumpräparate nicht angewendet werden.

In den ausgewerteten Studien betrug die Beobachtungsdauer meist nur 4 Wochen; im Alltag ist allerdings eher eine längerfristige Anwendung erforderlich. Das Expertengremium empfiehlt den Beginn mit einer niedrigeren Dosis, die bei Bedarf erhöht werden kann.

*Empfehlung 4:* Für Patienten, die auf rezeptfreie Medikamente nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, kann Lactulose (Gatinar<sup>®</sup>, Duphalac<sup>®</sup>, Rudolac<sup>®</sup>) eine geeignete Alternative sein. Das synthetische Disaccharid aus Galaktose und Fruktose wird im Dünndarm nicht verdaut und übt im Dickdarm eine osmotische Wirkung aus, was die Wasserretention erhöht und die Peristaltik fördert. Blähungen und Flatulenz sind häufige, dosisabhängige Nebenwirkungen, die den Einsatz im klinischen Alltag einschränken können.

### Stimulierende Laxanzien

*Empfehlung 5:* Bisacodyl (Dulcolax<sup>®</sup> und Generika) und Natriumpicosulfat (Laxoberon<sup>®</sup>, Dulcolax<sup>®</sup> Picosulfat) gehören zu den stimulierenden Laxanzien und sind zur gelegentlichen Anwendung oder über kürzere Zeiträume von maximal 4 Wochen geeignet. Beide Wirkstoffe werden im Darm in den aktiven Metaboliten Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan (BHPM) umgewandelt. Dieser wirkt direkt auf die Dickdarmschleimhaut ein und stimuliert Peristaltik und Sekretion.

Bei Natriumpicosulfat können – ebenso wie bei anderen stimulierenden Laxanzien – zusätzlich eingenommene Antibiotika die Wirksamkeit verringern, da sie die Dickdarmbakterien beeinträchtigen, die den aktiven Metaboliten des Arzneimittels produzieren. Zur Beurteilung der längerfristigen Verträglichkeit liegen bis anhin keine ausreichenden Daten

vor. Als häufigste Nebenwirkungen wurden abdominelle Schmerzen, Krämpfe und Durchfall beobachtet. Das Gremium empfiehlt den Beginn mit einer niedrigeren Dosis, die je nach Verträglichkeit erhöht werden kann.

*Empfehlung 6:* Auch Senna gehört zur Gruppe der stimulierenden Laxanzien. Die Sennoside A und B werden von der Darmmikrobiota nacheinander in die aktiven Metaboliten Rheinanthron und Rhein umgewandelt, welche die Produktion von Prostaglandin E2 und die Sekretion von Chloridionen stimulieren, was wiederum zur Zunahme der Darmperistaltik und des luminalen Wassergehalts führt. Mehr als 90 Prozent der Sennoside und ihrer Metaboliten werden mit den Fäkalien ausgeschieden.

Die Studien zur Anwendung von Senna erstreckten sich lediglich über einen Zeitraum von 4 Wochen, sodass weitere Daten benötigt werden, um die längerfristige Verträglichkeit beurteilen zu können. Auch für Senna empfiehlt das Gremium den Beginn mit einer niedrigeren Dosis, die bei Bedarf erhöht werden kann. Bei höheren Dosierungen kann es allerdings zu Krämpfen und abdominellen Schmerzen kommen.

### Sekretagoga

*Empfehlung 7:* für Patienten, die nicht auf rezeptfreie Mittel ansprechen, empfehlen die Experten das Sekretagogon Lubiproston (Amitiza<sup>®</sup>). Diese von Prostaglandin E1 abgeleitete bizyklische Fettsäure erhöht die intestinale Chloridsekretion durch die Aktivierung von Typ-2-Chloridkanälen in den Epithelzellen. In Studien verbesserte Lubiproston die Entleerungshäufigkeit sowie die Regelmässigkeit des Stuhlgangs und linderte abdominelles Unwohlsein und Blähungen.

Lubiproston kann als Ersatz oder Ergänzung rezeptfreier Mittel angewendet werden. Die Behandlungsdauer betrug in Studien 4 Wochen; laut Packungsbeilage gibt es aber keine zeitliche Begrenzung. Bei der Anwendung von Lubiproston kann es zu Übelkeit kommen. Dieses Risiko ist dosisabhängig und scheint geringer zu sein, wenn das Medikament mit Wasser und Nahrung eingenommen wird.

*Empfehlung 8:* Des Weiteren kann ein Versuch mit dem Sekretagogon Linaclotid (Constella<sup>®</sup>) unternommen werden. Der Guanylatzyklase-C-Agonist linderte in Studien zum Reizdarmsyndrom abdominelle Beschwerden wie Blähungen, Unwohlsein und Schmerzen. Daher ist Linaclotid vor allem für Patienten mit diesen Symptomen geeignet. Linaclotid soll mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit des Tages eingenommen werden. Bei Personen mit bekannter oder vermuteter mechanischer Obstruktion des Magen-Darm-Trakts ist das Medikament kontraindiziert. Linaclotid kann als Ersatz oder Ergänzung rezeptfreier Medikamente eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer betrug in Studien 12 Wochen, die Packungsbeilage weist jedoch keine zeitliche Begrenzung aus. Die Anwendung von Linaclotid kann mit Diarrhö verbunden sein, was mitunter zum Abbruch der Behandlung führt.

*Empfehlung 9:* Der pH-abhängige Guanylatcyclase-C-Agonist Plecanatid (Trulance<sup>®</sup>) kann ebenfalls als Ersatz oder als Ergänzung rezeptfreier Medikamente dienen. Plecanatid erhöht die Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat, was zu einer luminalen Chlorid- und Bikarbonatsekretion führt. So gelangt mehr Flüssigkeit in den Darm, und die Passage wird beschleunigt. Die Behandlungsdauer betrug in

Studien 12 Wochen; in der Packungsbeilage ist aber auch hier keine Begrenzung bezüglich der Anwendungsdauer angegeben. Plecanatid kann ebenfalls mit Diarrhö verbunden sein, die zum Abbruch der Behandlung führt.

### 5-HT<sub>4</sub>-Agonisten

*Empfehlung 10:* Prucaloprid (Resolor®) kann als Mittel der zweiten Wahl anstelle oder als Ergänzung frei verkäuflicher Präparate angewendet werden. In Studien erhöhte der selektive Serotonin-5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist die Peristaltik und

verbesserte Obstipationssymptome, abdominelle Beschwerden und die Lebensqualität. Prucaloprid fördert die Darmkontraktion und erhöht die Amplitude, sodass der Darminhalt weitertransportiert wird. In Studien betrug die Anwendungsdauer 4 bis 24 Wochen; in der Packungsbeilage ist keine zeitliche Begrenzung angegeben. Zu den Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Diarrhö. ▲

Petra Stölting



**AGA/ACG-Leitlinie «Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation»**

<https://www.rosenfluh.ch/qr/guide-obstipation>

Quelle: Chang L et al.: American Gastroenterological Association – American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. Am J Gastroenterol. 2023;118(6):936-954.

Interessenlage: 7 der 15 Autoren der referierten Leitlinie haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.