

# Intelligente Diagnostik und Therapie auch bei Obstipation gefragt

## Breites Spektrum an sekundären Ursachen

**Obstipation ist ein äusserst häufiger Symptomkomplex. Ungeachtet der scheinbaren Banalität kann das Zustandsbild eine Fülle verschiedener Ursachen haben und eine echte diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellen.**

Chronische Obstipation ist eine der verbreitetsten gastrointestinalen Störungen, betrifft Frauen häufiger als Männer und tritt mit zunehmendem Alter häufiger auf. «Der deutlich ungünstige Effekt auf die Lebensqualität führt zu hohen Kosten für die betroffenen Individuen und die Gesellschaft», sagt Prof. Dr. med. Klaus Krogh vom Aarhus Universitätsspital. Es wird unterschieden zwischen primärer und sekundärer Obstipation, wobei, so Krogh, mindestens fünfzig verschiedene Ursachen für sekundäre Obstipation bekannt sind. Das Spektrum reicht von neurologischen über endokrine Erkrankungen bis zu Medikamentennebenwirkungen. Bei der Definition scheiden sich bereits die Geister. Diese kann anhand der Symptome oder der Pathophysiologie erfolgen. Nach den Rom-III-Kriterien wird die funktionelle (primäre) Obstipation anhand von Stuhlgangbeschwerden definiert, die in den vergangenen drei Monaten während mindestens 25 Prozent der Zeit vorhanden waren (*Kasten*) (1). Objektiv lässt sich eine Obstipation beispielsweise diagnostizieren, indem man mithilfe radioopaker Marker die Dauer der Darmpassage misst. Anhand solcher Messungen kann eine Klassifikation in eine Obstipation mit normaler Kolontransitzeit (auch idiopathische Obstipation), eine mit verzögerter Transitzeit (sog. slow transit constipation) oder eine anorektale Obstipation (Beckenbodendysfunktion) vorgenommen werden. «Das klingt simpel, aber ist es wirklich so einfach?», fragt Krogh und weist auf die vielen zusätzlichen Faktoren hin, die im wirklichen Leben die Defäkation beeinflussen. Besonders die Ursachen der anorektalen Obstipation sind vielfältig. So liegt bei rund einem Viertel der von Obstipation betroffenen Menschen eine Störung der Sensibilität im

Rektum vor, was dazu führt, dass Stuhldrang nicht entsprechend wahrgenommen wird (2, 3).

Auch strukturelle Auffälligkeiten wie zum Beispiel ein Prolapsus ani oder eine Rektozele können den Stuhlgang erheblich stören. Allerdings stelle sich, so Krogh, nicht selten die Frage, ob die strukturellen Veränderungen Ursache oder Folge chronischer Obstipation seien. Auch paradoxe Kontraktionen des externen Sphinkters und des Musculus puborectalis kommen als Hintergründe einer Obstipation infrage. Vor allem seien, so Krogh, Patienten häufig auch von mehreren Störungen oder Erkrankungen betroffen, die Ursache ihrer Obstipation sein könnten.

### Diagnose wichtig für die Wahl der Therapie

Unter den drei Hauptformen der funktionellen Obstipation ist jene mit normalem Transit mit Abstand die häufigste. So wurde in einer Studie mit 1000 chronisch obstipierten Patienten bei 59 Prozent eine normale Transitzeit gefunden, während nur 13 Prozent eine verzögerte Transitzeit zeigten. Eine Beckenbodendysfunktion war bei 25 Prozent die Ursache der Beschwerden, und bei 3 Prozent lag eine Kombination aus Slow Transit und anorektaler Obstipation vor (4).

Die möglichst genaue Diagnose und Identifikation des Mechanismus der Obstipation im individuellen Fall haben entscheidenden Einfluss auf die Wahl der Therapie, wie Prof. Dr. med. William Whitehead von der University of North Carolina betont. So konnte in Studien gezeigt werden, dass Biofeedback – im Gegensatz zu früheren Annahmen – nur bei Störungen der Defäkation, nicht jedoch bei normalem oder verlangsamttem Transit hilfreich ist. Dafür sind die Ergebnisse, die mit Biofeedback erreicht werden können, in der passenden Patientengruppe exzellent. Über eine Beobachtungszeit von zwei Jahren kam es in der Population der Patienten mit anfangs gestörter Defäkation zu einer weitgehenden und anhaltenden Normalisierung der Stuhlgewohnheiten (5). Die gleiche Gruppe verglich in einem Kollektiv von Patienten mit anorektaler Obstipation Biofeedback mit Laxanzien. Dabei erwies sich Biofeedback im Vergleich zu Macrogol hinsichtlich aller Endpunkte als überlegen und führte zu vergleichsweise mehr Stuhlgängen bei weniger Beschwerden (6).

Am leichtesten behandelbar ist, so Whitehead, die Patientengruppe mit normaler Kolontransitzeit. Hier helfen oft schon einfache Lebensstilmassnahmen wie vermehrte Flüssigkeitszufuhr und regelmässige Bewegung. Reicht das nicht aus, können Ballaststoffe und als weitere Eskalationen der Therapie Laxanzien, Chloridkanalaktivatoren oder 5HT<sub>4</sub>-Agonisten eingesetzt werden. Bei verzögerter Transitzeit bringen

### Rom-III-Kriterien zur Diagnose der funktionellen Obstipation

Während mindestens 3 der vorhergehenden 6 Monate, dauernd oder intermittierend:

- Mindestens 2 der folgenden Kriterien in mehr als 25 Prozent der Zeit
  - starkes Pressen beim Stuhlgang
  - klumpiger oder harter Stuhl
  - Gefühl der inkompletten Entleerung
  - Gefühl der anorektalen Obstruktion/Blockierung
  - manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation
  - weniger als 3 Entleerungen pro Woche
- Kein weicher Stuhlgang ohne Laxanzien
- Kein Reizdarmsyndrom

Lebensstilmassnahmen und Ballaststoffe in der Regel nicht den gewünschten Erfolg. Eine medikamentöse Therapie mit Laxanzien, Chloridkanalaktivatoren oder 5HT<sub>4</sub>-Agonisten wird erforderlich sein, in besonders schweren Fällen kann sogar eine Kolektomie indiziert sein. Bei Defäkationsstörungen ist die Wirksamkeit medikamentöser Interventionen nicht gesichert. Falls verfügbar, sollte, so Whitehead, bei diesen Patienten Biofeedback zum Einsatz kommen.

Eine aktuelle Studie zeigt jedoch, dass klare Diagnosen bei Obstipation schwierig sein können, weil bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit dem Überlappen mehrerer Zustandsbilder zu rechnen ist. Eine Befragung von mehr als 10 000 Personen in den USA zeigte: Fast die Hälfte der Befragten, die angaben, unter Reizdarmsyndrom mit Verstopfung, chronischer idiopathischer Obstipation, funktioneller Dyspepsie oder GERD zu leiden, hatte mehr als eines dieser Syndrome. Von den 2641 Personen, die mindestens eines die-

## «Fast die Hälfte der Befragten, die angaben, unter Reizdarmsyndrom mit Verstopfung, chronischer idiopathischer Obstipation, funktioneller Dyspepsie oder GERD zu leiden, hatte mehr als eines dieser Syndrome.»

ser Zustandsbilder angaben, hatten 832 (31,5%) zwei der abgefragten Syndrome und 217 (8,2%) sogar drei. Das höchste Risiko weiterer gastrointestinaler Beschwerden zeigten Personen mit Reizdarmsyndrom (7).

### Prucaloprid wirksam und sicher auch bei Männern

Im Rahmen der UEGW 2014 wurden auch Studien zur Wirksamkeit verschiedener bei Obstipation einsetzbarer Medikamente vorgestellt: so zum Beispiel zum Serotonin-Rezeptor-(5HT<sub>4</sub>-)Agonisten Prucaloprid (PRU), der gegenwärtig in Europa nur zur Behandlung von Frauen zugelassen ist, die auf Laxanzien nicht adäquat angesprochen haben. Nun wurde in einer Phase-III-Studie die Wirksamkeit bei Männern untersucht (8). Eingeschlossen wurden 374 Männer ab 18 Jahren, die maximal zwei spontane Stuhlgänge pro Woche hatten. Sie erhielten entweder Placebo oder PRU 2 mg einmal täglich über 12 Wochen. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die unter Therapie auf mindestens drei Stuhlgänge pro Woche kamen. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem Lebensqualität und der Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM) Score erhoben. PRU erwies sich in dieser kontrollierten Studie im Vergleich zu Placebo als signifikant überlegen. In der PRU-Gruppe kamen 37,9 Prozent der Patienten auf mindestens drei Stuhlgänge pro Woche, unter Placebo lediglich 17,7 Prozent. Auch hinsichtlich des auf die Defäkation bezogenen Lebensqualitätsscores PAC-QOL war PRU im Vergleich zu Placebo signifikant besser. Das Nebenwirkungsprofil entsprach den Erwartungen mit Bauchschmerzen als häufigstem unerwünschtem Ereignis, das jedoch in der Placebogruppe häufiger auftrat als unter Verum (PRU vs. PLA: 4,3% vs. 5,9%). Durchfall (6,5% vs. 1,6%), Nausea (6,0% vs. 2,2%), Kopfschmerzen (9,2% vs. 3,8%) und Schwindel (2,2% vs. 1,6%) waren unter PRU häufiger als unter Placebo.

### Neue Sicherheitsdaten zu Lubiproston

Eine weitere Phase-III-Studie wurde zum Einsatz von Lubiproston bei der chronischen opioidinduzierten Obstipation vorgestellt (9). Lubiproston gehört zur Gruppe der Chloridkanalaktivatoren und ist in der Schweiz seit November 2009 zur Behandlung der chronisch-idiopathischen Verstopfung bei Erwachsenen zugelassen. Die Wirkung beruht auf einer Förderung des Transports von Chloridionen über ClC-2-Kanäle in den Darm. Dadurch kommt es zu einem Einstrom von Chloridionen, was zu einer verstärkten parazellulären Flüssigkeitssekretion in den Darm führt. Nun wurde die Substanz in drei multizentrischen Phase-III-Studien bei Patienten untersucht, die infolge eines chronischen, nicht onkologischen Schmerzzustandes Opiode einnahmen und unter Obstipation mit weniger als drei spontanen Stuhlgängen pro Woche litten. An der UEGW 2014 wurden die gepoolten Sicherheitsdaten dieser Studien vorgestellt. An unerwünschten Ereignissen waren bei den insgesamt mehr als 1300 Patienten lediglich Bauchschmerzen, Nausea und Durchfall in der Verumgruppe häufiger als in der Placebogruppe. Schwere Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen selten. Lediglich schwere Durchfälle traten unter Lubiproston häufiger auf (1,8% vs. 0,3%). Aus der Verumgruppe brachen 7,2 Prozent die Studie wegen Nebenwirkungen ab, aus der Placebogruppe waren es 3,1 Prozent. Die Autoren betonen, dass Lubiproston offenbar auch bei Patienten mit chronischer opioidinduzierter Obstipation im Zusammenhang mit nicht onkologischen Schmerzen gut vertragen werde.

**Reno Barth**

#### Referenzen:

1. Longstreth GF et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1480–1491.
2. Gladman MA et al. Clinical and physiological findings, and possible aetiological factors of rectal hyposensitivity. *Br J Surg*. 2003; 90 (7): 860–866.
3. Gladman MA et al. Rectal hyposensitivity: prevalence and clinical impact in patients with intractable constipation and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46 (2): 238–246.
4. Nyam DC et al. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Diseases of the colon and rectum*. 1997; 40 (3): 273–279.
5. Chiarioni G et al. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology*. 2005; 129 (1): 86–97.
6. Chiarioni G et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology*. 2006; 130 (3): 657–664.
7. Vakil N et al. Extensive overlap among patients with irritable bowel syndrome with constipation, chronic idiopathic constipation, functional dyspepsia, and gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional, population-based survey. Presented at UEG Week 2014, Vienna.
8. Yiannakou Y et al. Efficacy and safety of Prucalopride in men with chronic constipation: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Presented at UEG Week 2014, Vienna.
9. Lichtlen P, Losch-Beridon T, Wang M. Lubiprostone is well tolerated for treatment of opioid-induced constipation in chronic non-cancer pain patients: results of three phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Presented at UEG Week 2014, Vienna.

Quellen: Session «Management of constipation based on the underlying pathophysiology: Does it work?» sowie Postersessions im Rahmen der 22. UEG-Week vom 18. bis 22. Oktober 2014 in Wien.