

Kapral C

Obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom

Journal für Ernährungsmedizin 2013; 15 (1), 14-15

Homepage:

www.aerzteverlagshaus.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



For personal use only.

Not to be reproduced without permission of Verlagshaus der Ärzte GmbH.

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



OBSTIPATIONS DOMINANTES REIZDARMSYNDROM

Neue motilitätssteigernde Medikamente schließen langjährige therapeutische Lücke

Beim obstipationsdominanten Reizdarmsyndrom kann wie bei der chronischen Obstipation trotz Ernährungstherapie und anderer Maßnahmen wie Laxantien weiterer Handlungsbedarf bestehen. Nachdem Cisaprid und Tegaserod wegen kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen worden waren, bestand bezüglich motilitätssteigernder Medikamente ein langjähriges Therapievakuum. Diese Lücke kann jetzt von neuen Substanzen geschlossen werden.

Christine Kapral

Die chronische Obstipation ist mit einer Prävalenz von ca. 20% in den Industrieländern eine häufige funktionelle Erkrankung und hat großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen. Vom Reizdarmsyndrom sind in Europa über 10% der Bevölkerung betroffen, davon ein Drittel mit obstipationsdominanten Reizdarmsyndrom (RDS-O). Sie leiden zusätzlich unter oft sehr beeinträchtigenden abdominellen Beschwerden und Meteorismus. Bis zu 40% dieser Patientengruppen nehmen regelmäßig Laxantien zu sich. Die Dunkelziffer dürfte deutlich darüber liegen. Nachdem motilitätssteigernde Medikamente wie Tegaserod und Cisaprid aufgrund kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden mussten, scheint diese langjährige Lücke nun durch neue nebenwirkungsarme und sichere enterokinetische Medikamente geschlossen werden zu können. Diese Medikamente haben unterschiedliche Wirkmechanismen, sind bereits teilweise verfügbar und zeigten in mehreren Studien eine signifikante Besserung der chronischen Obstipation und des RDS-O mit sehr gutem Sicherheitsprofil. Prucaloprid wirkt prokinetisch und Lubiproston sekretorisch, was zu einer Verkürzung der Kolontransitzeit führt. Beide Medikamente sind bereits verfügbar. Als dritter neuer Wirkstoff wurde Linaclotide kürzlich sowohl in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) als auch in Europa von der EC (European Commission) zugelassen. Linaclotide wirkt

einerseits sekretorisch, zusätzlich vermindert es bei Patienten mit RDS-O die viszerale Hypersensitivität, was zu einer Linderung der abdominalen Schmerzsymptomatik führt. Bei Methylnaltrexon handelt es sich um ein potentes Medikament bei opioidinduzierter Obstipation.

PRUCALOPRID

Prucaloprid ist ein neuer selektiver 5-HT₄-Rezeptor-Agonist. Es stimuliert selektiv die 5-HT₄-Rezeptoren an den intramuralen Nervenfasern und triggert somit über Freisetzung von Acetylcholin den peristaltischen Reflex und die Kolonmotilität. Das führt zu einer Beschleunigung des Kolontransits. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme beträgt 90% mit einer Halbwertszeit von 24 bis 30 Stunden. Eine einmalige tägliche Dosierung ist daher ausreichend. Prucaloprid ist seit Herbst 2009 in Europa und seit September 2012 auch in Österreich unter dem Namen Resolor erhältlich. Die Kosten für 28 Stück belaufen sich derzeit auf 84€ für 1mg- und auf 116€ für 2mg-Filmtabletten. Prucaloprid ist zurzeit nur für weibliche Patienten zugelassen, bei denen herkömmliche Abführmittel zu keiner ausreichenden Besserung der chronischen Obstipation führen. Aus persönlichen Erfahrungen ist zu berichten, dass durchaus auch bei männlichen Patienten eine gute Wirkung des Medikaments zu beobachtet ist, auch wenn dies durch Studien nicht ausreichend belegt ist. Die vorliegenden Studien konnten aufgrund der geringen Zahl männlicher Patienten keine Signifikanz erreichen, wohingegen die weibliche Studienpopulation groß genug war. Als Nebenwirkungen treten vor allem Kopfschmerzen, abdominelle Beschwerden, Übelkeit und Durchfall auf. Diese Nebenwirkungen legen sich zumeist nach zwei Tagen der Einnahme. Um die Compliance zu erhöhen, hat es sich nach persönlichen Erfahrungen bewährt, die Patienten gezielt auf diese Tatsache hinzuweisen, um einen vorzeitigen Therapieabbruch zu verhindern. 5-HT₄-Rezeptor-Agonisten haben prinzipiell ein proarrhythmogenes Potential, das über spezielle Kaliumkanäle vermittelt ist. Daher besteht ein erhöhtes Risiko für die Patienten, eine Torsade-de-Pointes mit Übergang zu Kammerflimmern zu erleiden. Das aus dem Handel gezogene Cisaprid (Prepulsid®) hemmt diese K-Kanäle dosisabhängig. Die IC₅₀ für Prucaloprid liegt 20fach höher.

In Studien mit 10mg Prucaloprid führte selbst diese hohe Dosierung zu keiner signifikanten Hemmung der K-Kanäle und wies kein proarrhythmisches Potential auf. Trotzdem wird empfohlen, mit Prucaloprid keine QT-Zeit-verlängernden Medikamente zu kombinieren. Bei der Dosis von 2mg versus 4mg 1x täglich bestand weder in Wirkung noch bezüglich Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied. Auch über 18 Monate zeigte sich eine gute anhaltende Wirkung von Prucaloprid. In Langzeitstudien führten abdominelle Beschwerden und Kopfschmerzen in lediglich 5% zu Therapieabbrüchen. Eine Bewilligung von Prucaloprid war auch vor der Zulassung in Österreich nach persönlichen Erfahrungen bei strenger Indikationsstellung sowohl durch die Oberösterreichische als auch durch die Salzburger Gebietskrankenkasse problemlos möglich.

LUBIPROSTON

Lubiproston aktiviert selektiv die Chloridkanäle und führt damit zu einer Sekretion von Chlorid und Flüssigkeit in das Darmlumen. Die Wirkung ist rein lokal und die Resorption beträgt unter 1% der verabreichten Dosis. In Studien führte Lubiproston bei Patienten in 61,3% vs. 31,4% unter Placebo innerhalb von 24 Stunden zu einer Stuhlentleerung. Lubiproston ist in den USA seit 2006 und der Schweiz seit 2009 zugelassen und unter dem Namen Amitiza® erhältlich. Im September 2012 erfolgte die Zulassung auch durch die britische Arzneimittelbehörde. Die Dosierung beträgt 2 x 24mg täglich bei chronischer idiopathischer Obstipation bei Erwachsenen. Die Kosten belaufen sich auf 220€ für 60 Stück. Bei weiblichen RDS-O Patienten wird eine Dosierung von 2 x 8mg empfohlen. Als häufigste Nebenwirkung trat in den vorliegenden Studien vor allem dosisabhängig Übelkeit (31%) auf, konnte aber durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme deutlich vermindert werden. Als weitere Nebenwirkungen kam es zu Diarrhoe (12%), Kopfschmerzen (11%), abdominellen Beschwerden und Meteorismus (5%). Die hohe systemische Nebenwirkungsrate erscheint für ein lokal wirksames Medikament erstaunlich hoch. Elektrolytverschiebungen



wurden in einem Zeitraum von 48 Wochen nicht beobachtet. Auch bei opioid-induzierter Obstipation liegen positive Ergebnisse mit Lubiproston vor.

LINACLOTIDE

Linaclotide ist ein Agonist des Guanylatcyclase-C-Rezeptors, der sich an der luminalen Seite der Enterozyten befindet und zu einer Aktivierung des „cystic fibrosis transmembrane conductance regulators“ führt. Linaclotide bewirkt somit eine Erhöhung der intestinalen Flüssigkeitssekretion und beschleunigt den intestinalen Transit. Darüber hinaus vermindert Linaclotide als eine wesentliche Eigenschaft die viszerale Hypersensitivität bei RDS-O Patienten. Das Medikament wird kaum resorbiert und wirkt lokal auf den Darm ohne systemische Effekte. Die häufigste und praktisch einzige Nebenwirkung ist eine dosisabhängige Diarrhoe. Seit kurzem liegen sowohl für chronische Obstipation als auch für RDS-O Patienten positive Phase-III-Studien mit Linaclotide vor, sodass das Medikament Ende August 2012 von der FDA und Ende November 2012 von der EC zugelassen wurden. In den USA wird das Präparat unter dem Namen Linzess® mit 145µg für chronische Obstipation und mit 290µg für RDS-O Patienten vermarktet. Die Kosten belaufen sich auf 6-7\$ pro Tablette. Linaclotide ist in Österreich als erstes Land Europas für RDS-O Patienten mit 290µg unter dem Namen Constella® ab Februar 2013 in der roten Box verfügbar. Das Medikament wird 1x täglich verabreicht; 10 Kapseln kosten 42,25€ und 28 Kapseln 110,95€. Gerade für RDS-O Patienten stellt Linaclotide aufgrund der Verminderung der viszeralen Hypersensitivität eine vielversprechende Option dar.

METHYLNALTREXON

Methylnaltrexon ist ein µ-Opioid Rezeptor-Antagonist, der die Blut-Hirn-Schranke aufgrund der N-terminalen Methylierung nicht passieren kann und daher sehr spezifisch an den peripheren gastrointestinalen Opioidrezeptoren wirkt. Als Relistor® 12mg/0,6ml erhältlich wird das Medikament jeden 2. Tag subkutan appliziert und erreicht nach ½ Stunde seine Hauptwirkung. Die 7-Stück-Packung kostet ca. 300€. Methylnaltrexon ist für die opioid-induzierte Obstipation bei unzureichender Wirkung üblicher Laxantien zugelassen. Bezüglich der Verhinderung des postoperativen Ileus gibt es ebenfalls erste

FAZIT

Bezüglich motilitätssteigernder Medikamente bestand, nachdem Cisaprid und Tegaserod wegen kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen worden waren, ein langjähriges Therapievakuum. Diese Lücke kann jetzt von neuen Substanzen geschlossen werden. Prucaloprid (Resolor®) ist ein nebenwirkungsarmes und sicheres Prokinetikum, das in Europa bereits verfügbar ist. Lubiproston (Amitiza®) ist zurzeit erst in den USA, der Schweiz und in Großbritannien zugelassen. Sehr vielversprechend erscheint Linaclotide insbesondere für Patienten mit obstipationsdominantem Reizdarmsyndrom, da es außer einem transitzeitverkürzenden Effekt auch eine Wirkung auf die viszerale Hypersensitivität aufweist. Das Präparat soll 2013 in Europa als Constella® auf den Markt kommen. Für Patienten mit opioidinduzierter Obstipation ohne ausreichende Wirkung herkömmlicher Laxantien stellt Methylnaltrexon (Relistor®) eine gute Option dar.

positive Ergebnisse. Die häufigsten Nebenwirkungen sind abdominelle Krämpfe (28%), Meteorismus, Übelkeit und Benommenheit.

Dr. Christine Kapral, KH Elisabethinen, Interne 4, Fadingerstraße 1, 4020 Linz, e-mail: christine.kapral@elisabethinen.or.at

LITERATUR

Lee N, Wald A. Linaclotide: evidence for its potential use in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Core Evid.* 2012;7:39-47
 Quigley EMM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5(1):23-30
 Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(7):745-67
 Mendzelevski B, et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(2):203-9
 Carter N, Scott L. Lubiprostone: in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Drugs* 2009;69:1229-37
 Barish C et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-7
 Wong B, Camilleri M. Lubiprostone for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2011 Apr;12(6):983-90
 Candy B. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD003448