

6. Wiler Symposium, 26.11.2015

Chronische Obstipation Therapie-Update

Dario Fontanel
Gastroenterologie / Hepatologie SRFT



hot topic

- **Definition**
- **Einteilung**
- **„Der besondere Fall“**
- **Abklärung**
- **Bekannte Therapieformen**
- **„Neue“ Therapieformen**
- ***„take home message“***



Was ist normal? Wie häufig?

- Sehr subjektives Empfinden!
- Stuhlfrequenz zwischen 3 Stühlen pro Tag bis 3 Stühle pro Woche!
- In westlichen Ländern zwischen 2 – 27% der Bevölkerung*
- CH: etwa 7% häufig, rund 16% selten an Verstopfung**
- häufiger bei Frauen als bei Männern!
- häufiger bei Senioren als bei jüngeren Erwachsenen!

■ *Lembo A et al, Chronic constipation. The New England Journal of Medicine. 2003

■ **Institut-Demoscope. Umfrage. 2002

Definition (sog. Rom-III-Kriterien)

Mindestens 2 der folgenden Symptome bei einem $\frac{1}{4}$ der Defäkationen für mindestens 12 Wochen (nicht zwingend konsekutiv) in den letzten 6 Monaten:

- **starkes Pressen**
- **Klumpiger/knolliger oder harter Stuhl**
- **Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung**
- **Gefühl der anorektalen Obstruktion/Blockierung**
- **Manuelle Manöver zur Stuhlentleerung**
- **< 3 Defäkationen pro Woche**



Einteilung

Chronische Obstipation

primäre / idiopatische / habituelle Obstipation

sekundäre Obstipation

„normal-transit“

„slow-transit“

„anorectal“

→ 59%

- Transit + die Stuhlfrequenz sind normal, aber Pat. fühlen sich obstipiert, häufig infolge subjektiv ungenügender Entleerung + von hartem Stuhl.

→ 13%

- «Colon inertia» mit Hypermotilität im re Colon oder Hypermotilität im li Colon

→ 25%

- Defäkationsstörungen wie BB-Dysfunktion und Anismus

- Medikamenten-NW
- Neurologische Ursachen
- Endokrinologische Ursachen
- Psychische Ursachen
- Organische Ursachen

Einteilung → wichtig für Therapieentscheid!!!

Sekundäre Ursachen

Medikamenten-NW:

Opiate
Anticholinergika
Trizykl. AD
Calciumantagonisten
Antiparkinsonika
Sympathomimetika
Antipsychotika
Diuretika
Antihistaminika
Antazida (Rennie & Co)
Ca + Fe –Supplemente
Antidiarrhoika
NSAR

Mechanische Obstruktionen:

- Kolon-Ca
- Extralum. Kompression
dch. Tumor
- Strikturen
(divertikulitisch,
ischämisch)
- Grosse Rectocele
- Postop. Abnormalitäten
(Briden, Stenose, ..)
- Megacolon
- Analfissur

Metabolische Ursachen

- Diabetes mellitus
- Hypothyreose
- Hyperkalzämie
- Hypokaliämie
- Hypomagnesämie
- Urämie
- Vergiftung mit Schwermetallen

Andere Ursachen:

- Depression
- Deg. Gelenkserkrankungen
- Autonome Neuropathie
- Minderintelligenz
- Immobilität
- Herzerkrankungen

Myopathien:

- Amyloidose
- Sklerodermie

Neuropathien:

- M. Parkinson
- Rückenmarksschädigung
- Cerebrovaskuläre Erkrankung
- Multiple Sklerose

„Der besondere Fall“

- **schlanke, sportliche, junge Frau (27jährig) kommt zu mir in die Sprechstunde im Sommer 2013**
- **„ Sie müssen mir helfen! Ich kann so nicht mehr weitermachen ...**
- **... lange Geschichte mit Obstipation eigentlich seit mindestens dem Teeniealter**



„Der besondere Fall“: Anamnese

- **Familienanamnese:** negativ
- **Persönliche Anamnese:** Tonsillektomie und Appendektomie vor mehr als 10 Jahren, 1 natürliche Geburt, M. Bechterew
- **Sozialanamnese:** Langjähriger Partner (Vater der Tochter), wohnen zus', Eltern wohnen in der Nähe, wechselnde Jobs
- **Noxen:** Rauchen: 0 py, keine Drogen, Alkohol eigentlich selten
- **Medikamente:**
 - ENBREL Inj Lös 50 mg/ml 1x / Woche seit 2008
 - TRAMAL Tropfen 100 mg/ml bei Bedarf, etwa 2-3 x pro Woche
 - SIRDALUD Tabl 4 mg bei Bedarf
 - LAXOBERON Abföhrtropfen bei Bedarf
 - DAFALGAN Filmtabl 1 g bei Bedarf
 - DICLOFENAC Adico Filmtabl 50 mg bei Bedarf (mehrmals täglich)
 - VENLAFAXIN Actavis Filmtabl 37.5 mg 1x1/die



Anamnese

Was soll ich noch fragen ???

Anamnese: „Key-Questions“

- (1) Dauer der Obstipation?
- (2) Stuhlfrequenz/Tag/Woche? Längstes Intervall?
- (3) Hauptproblem?: Verminderte Stuhlfrequenz, harte Stühle, starkes Pressen?
- (4) Was ist für Sie eine normale Stuhlfrequenz und –qualität?
- (5) Tägliche Einnahme von Nahrungsfasern?
- (6) Physische Aktivität?
- (7) Manuelle Manöver, Einnahme spezieller Positionen?
- (8) Bisherige gastroenterologische Untersuchungen?
- (9) Bisherige Therapie? Effektiv? Nebenwirkungen?
- (10) Aktuelle Medikamente?
- (11) Andere medizinische Probleme?
- (12) Abdominale Operationen? Rückenoperationen?
- (13) Gynäkologische Anamnese?
- (14) Familienanamnese? (Colon- Carzinom, IBD) (15) Angststörung, Depressionen? (16) Stressbewältigung? (17) Ziele?

Alarm-Symptome:

- kurzfristige Veränderung des Stuhlverhaltens
- ungewollter Gewichtsverlust
- rektaler Blutabgang

Risikofaktoren/Assoziationen

- Frauen > Männer
- höheres Alter
- Inaktivität
- Mangelernährung (zu wenig Kalorien)
- tiefes Einkommen
- tiefes Ausbildungsniveau
- Anzahl eingenommener Medikamente
- Depression
- Physischer und sexueller Missbrauch

Anamnese

„Der besondere Fall“: Anamnese

- ... Habe alles versucht ...
- Nichts hat geholfen ...
- Alles Medis genommen ... → Entweder nicht gewirkt oder nicht vertragen ...

- Sie sind meine letzte Rettung!!!



Klinische Untersuchung

Klinischer Status

- Operationsnarben
- Abdominale Resistenzen
- Darmgeräusche
- Lymphknoten-Status
- Schilddrüse
- Oedeme

Rektaluntersuchung (Linksseitenlage)

- Analsphinktertonus (mit Pressen)
- Resistenz (Tumor), Strikturen
- Puborektalisschlinge
- Fisteln, Fissuren
- Rektozele
- Prolaps

Basis-Labor

- Blutbild
- CRP
- Elektrolyte (vor allem Ca, K, Mg und Kreatinin)
- Nüchtern-BZ
- TSH

→→ einige sekundäre Obstipationsformen ausgeschlossen!

ABER:

→→ gute Evidenz fehlt zur Empfehlung von Blut- und Röntgenuntersuchungen, zur Koloskopie bei der Diagnostik der Obstipation ohne Alarmzeichen.*

* Rao SS et al, Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. The American journal of gastro enterology. 2005 Jul;100(7): 1605—1615.

„Der besondere Fall“: Labor

HAEMATOLOGIE

verantwortliches Labor	28. Okt	6. Mrz	13. Jan	Wil	Wil	Wil	Wil	Rorsch.	Rorsch.	Wil
Probeneingang										
Datum	28. Okt	6. Mrz	13. Jan							
Zeit	16:54	12:50	10:39							
Probenmaterial/Präanalytik:										
EDTA-Blut	x	x								
QUICK [>70]				0.98						
INR [0.9-1.1]				1.0						
Hämatokrit [0.37-0.47]	0.376	0.390	0.38	0.385	0.38	0.37	0.35	0.404	0.351	0.38
Hämoglobin [120-160 g/l]	124	129	133	124	125	126	122	138	117	131
Erythrozyten [4.2-5.4 T/l]	4.0	4.2	4.1	4.0	3.9	3.9	3.8	4.3	4.0	4.0
Leukozyten [4.0-10.0 G/l]	10.5	9.2	9.1	6.6	10.0	6.6	7.5	7.8	5.1	10.6
Thrombozyten [150-300 G/l]	272	309	283	243	243	234	196	210	257	297
MCHC [310-360 g/l]	330	331	348	340	348	341	347	342	333	348
MCH [27-31 pg]	31	31	33	31	32	32	32	32	29	33
MCV [80-95 fl]	94	93	94	91	93	94	94	94	88	93
RDW [37-54 fl]	43	44		41				41	50	
RDW-SD [37-46 fl]				39.1						40.5
RDW-CV [11-16 %]				11.6						12.1
MPV [8.3-11.9 fl]	9.9	10.0	9.4	9.9	10.4			10.0	9.8	9.8
PDW [9-14 fl]				10.5						10.9
Differenzierungsmethode				Auto.						Auto.
Differenzierung (autom.):										
Immature Granulozytes [%]				0.2						0.2
Lymphozytenzahl [G/l]	3.2	2.9							0.6	
Granulozytenzahl [G/l]	6.8	5.9							3.6	
Neutrophile [25-78 %]	64.4	64.1	54.7		61.0				70.1	59.9
Lymphozyten [20-52 %]	30.1	31.3	36.0		32.8					31.4
Lymphozyten [20-52 %]									12.2	
Monozyten [2-12 %]	4.5	3.5	7.4		5.3				10.6	6.1
Eosinophile [<8 %]	0.5	0.7	1.2		0.4				6.5	1.2
Basophile [<2 %]	0.5	0.4	0.7		0.5				0.6	1.4
BSR [mm/h]			8		4					

6492 1002233571
28.10.2011 16:30
6545 1002292577
06.03.2012 12:15
6.8.2013
7193 103.2013-30806013
06.08.2013 07:59
13.1.2014
7734 1002546233
13.01.2014 10:22
4.3.2014
7863 103.2014-40304061
04.03.2014 13:05
6.3.2014
7501 103.2014-403060406
06.03.2014 10:46
30.9.2014
7928 103.2014-40930066
30.09.2014 13:53
27.8.2015
3376
27.8.2015
3.9.2015
3337
3.9.2015
17.9.2015
8362 103.2015-50817078
17.09.2015 16:29

Tele: 071.914.61.11

BLUT-CHEMIE

verantwortliches Labor	28. Okt	28. Okt	28. Okt	6. Mrz	Wil	Wil	Wil	Wil	Wil
Probeneingang									
Datum	28. Okt	28. Okt	28. Okt	6. Mrz					
Zeit	16:53	16:54	16:54	12:50					
Probenmaterial/Präanalytik:									
Heparin-Plasma				x					
Serum	x	x	x	x					
Serothek [Tag]		5							
Natrium [130-145 mmol/l]					139				141
Kalium [3.5-5.1 mmol/l]	3.4				3.6				3.5
Calcium [2.0-2.6 mmol/l]	2.3				2.4				2.3
Creatinin [<95 µmol/l]	59				56				62
Bilirubin gesamt [<20 µmol/l]	11								
Magnesium [1.60-2.65 mmol/l]									0.86
α-Amylase pancreas [8-53 U/l]									31
AST [<40 U/l]	14				19				35
ALT [<55 U/l]	15				24				50
ALP [42-98 U/l]	30				51				43
GGT [<35 U/l]	31				58				77
LDH [<285 U/l]	129								77
Lipase [<50 U/l]									46
Albumin (chem.) [34-48 g/l]	43.3				48				48
CRP [<8 mg/l]	2			4	<10				<10
Glucose (nü) [3.9-5.6 mmol/l]	4.5				5.8				4.6
FSH [U/l]									5.1
LH [U/l]									6.61
Prolactin (PRL) [<20 µg/l]									7.48
Estradiol (E2) [ng/l]									4.2
Testosteron total [nmol/l]									189
DHEA-S [µmol/l]									0.44
TSH (Dxl) [0.25-4 mU/l]					0.935				2.2
Ferritin [10-300 µg/l]	92				85				1.13
Chromogranin A¹ [19.498.1 µg/l]									85
IgA Serum [0.7-4.1 g/l]	2.0								0.52
Folsäure (Serum) [2-12 µg/l]	4.7								86
Vitamin B12 [180-900 ng/l]	193								199
Folsäure (Serum) [3-20 µg/l]					173				8.4
25-OH-Vitamin D (C) [75-280 nmol/l]					3.0				256
25-OH-Vitamin D (A) [75-280 nmol/l]									7.1
Zink [11-18 µmol/l]									29
									11.6

6499 100560264
28.10.2011 16:30
6498 100560263
28.10.2011 16:30
6490 100560265
28.10.2011 16:30
6544 100086280
06.03.2012 12:15
6.8.2013
7238 101.2013-308061
06.08.2013 07:59
6.8.2013
0249
6.8.2013 07:50
17.2.2014
7906 1400027671
17.02.2014 15:44
4.3.2014
7875 101.2014-4030304
04.03.2014 19:46
6.3.2014
7578 101.2014-403004
06.03.2014 10:46
6.3.2014
0303
6.3.2014 09:45
30.9.2014
7960 101.2014-409301
30.09.2014 13:53
30.9.2014
0313
30.9.2014 15:30

9500 Wil SG
Tel.: 071.914.61.11

URIN-CHEMIE

verantwortliches Labor	Wil
Urinart	MS
Aussehen	norm.
β-HCG	neg.
spezifisches Gewicht [1.018-1.030 kg/l]	1.005
pH [5-8]	7
Leukozyten	neg.
Nitrit	neg.
Eiweiss	neg.
Glucose	neg.
Ketone	neg.
Urobilinogen	norm.
Bilirubin	neg.
Hämoglobin	neg.

4.3
7895
04.0

Mikrobiologie

Probenmaterial/Präanalytik:	Entnahmezitpunkt: 28.10.2014
Stuhl	x
breiig	x
Spezielle Stuhl-Bakteriologie	
Clostr. difficile (Toxin)	nicht nachgewiesen

STUHL

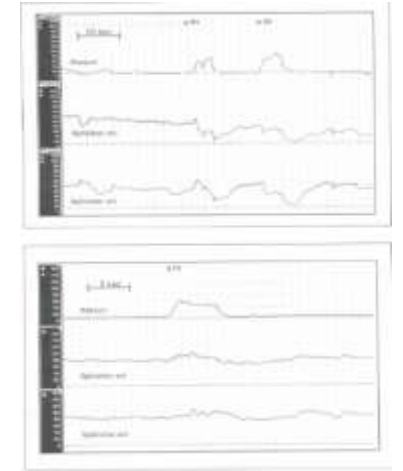
Probenmaterial/Präanalytik:	
Stuhl	x
Calprotectin im Stuhl [<50 µg/l]	137.9

7.8.201
1633



Weitere Diagnostik

- RX-Abdomenübersicht,
- Proktoskopie,
- Coloskopie (ev. mit Gastroskopie),
- Transitzeitbestimmung (Hinton-Test: radiologischer Verlauf peroral aufgenommener röntgendichter Marker. Normwerte: Frauen ≤ 70 h, Männer ≤ 60 h),
- Defäkografie (MRT),
- anorektale Manometrie, inkl. Ballon-Expulsion (Fähigkeit zur Austreibung eines mit 50ml Wasser gefüllten Ballons).



Was habe ich gemacht???



„Der besondere Fall“: weitere Diagnostik

BEFUND

17 röntgendichte Marker in Projektion auf den Colonrahmen, was einer Kolonpassagezeit **von knapp 41 h (Norm <70h)** entspricht. IUD in situ. 0,6 grosse Mehrsklerosierung des unteren Schambeinastes links, einer Kompaktainsel entsprechend. Bogenschlussanomalie SWK 1. Ansonsten regelrechter Abdominalstatus.

→→ keine verlängerte Kolontransitzeit!!!



„Der besondere Fall“: weitere Diagnostik

Abdomensonographie: eigentlich normal (Leber mit FNH, Meteorismus)

Atemphysiologische Abklärung: Keine Hinweise auf bakterielle Überwucherung, keine Fructose- oder Laktoseintoleranz

Gastroskopie und Koloskopie: vieles ausgeschlossen, eigentlich nichts gefunden!

→→ H.p.- und Laktoseintoleranz-Schnelltest negativ

→→ histologisch kein Anhalt für Sprue, M. Whipple oder Giardiasis

→→ sterile Aspiration von Duodenalsaft ohne Bakteriennachweis (keine SIBO!)

→→ Neudiagnose einer mikroskopischen lymphozytären Colitis, ohne klinische Relevanz

„Der besondere Fall“: weitere Diagnostik

Calprotectin: ondulierend zw. 20-140 ug/l

Psychiatrisches Konsilium:

- Somatoforme autonome Funktionsstörung des gastrointestinalen Systems
→ mit Aerophagie, Bruxismus, Nachtschweiss
- V.a. komplexe Traumafolgestörung
- Depressives Syndrom

Gastroenterologisches Konsilium bei Kollegen vom USZ (Obstipations-/IBS-Spezialist)

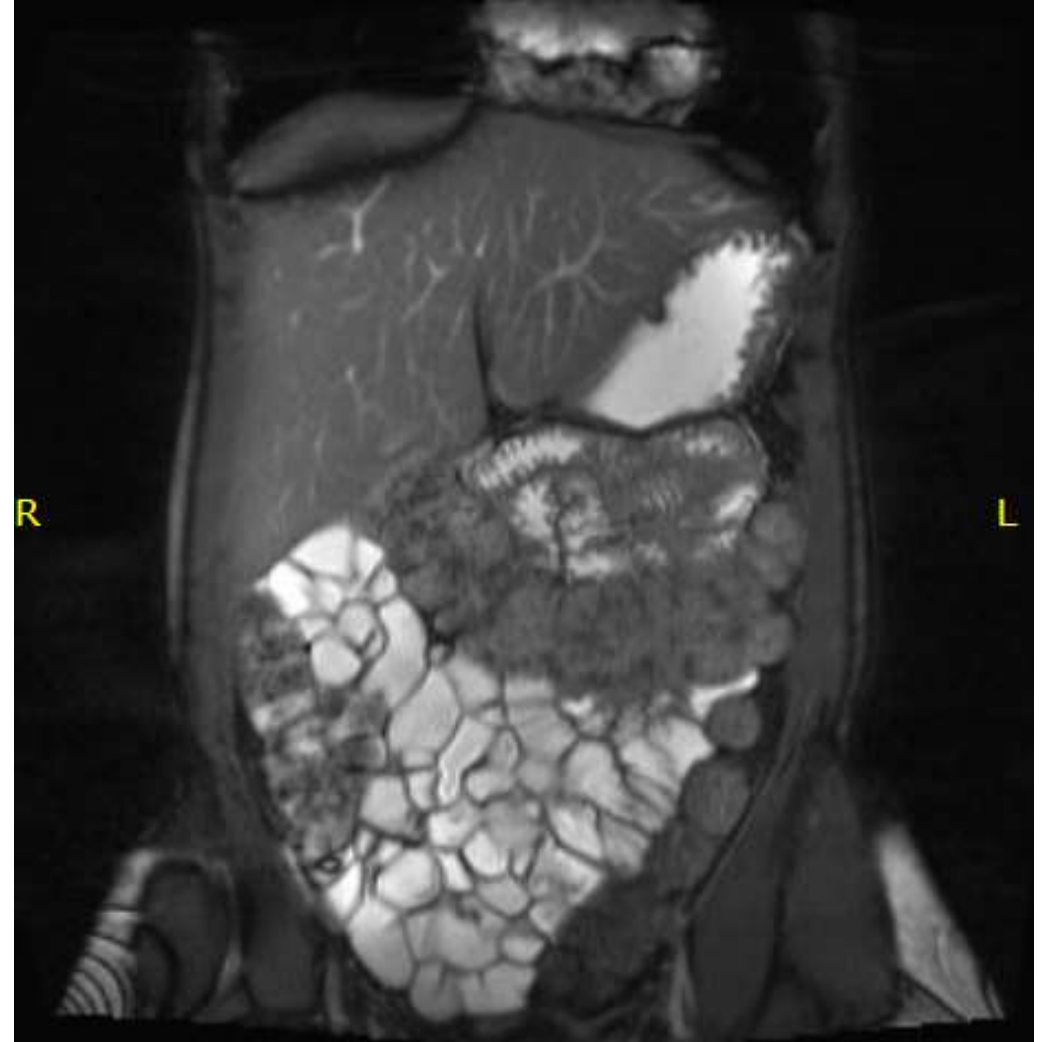
„Der besondere Fall“: weitere Diagnostik

MRI Intestinaltrakt (Dünndarm)

BEURTEILUNG

Grössenkonstante FNH subkapsulär im rechten Leberlappen.

Koprostase ohne Nachweis einer Passagestörung.



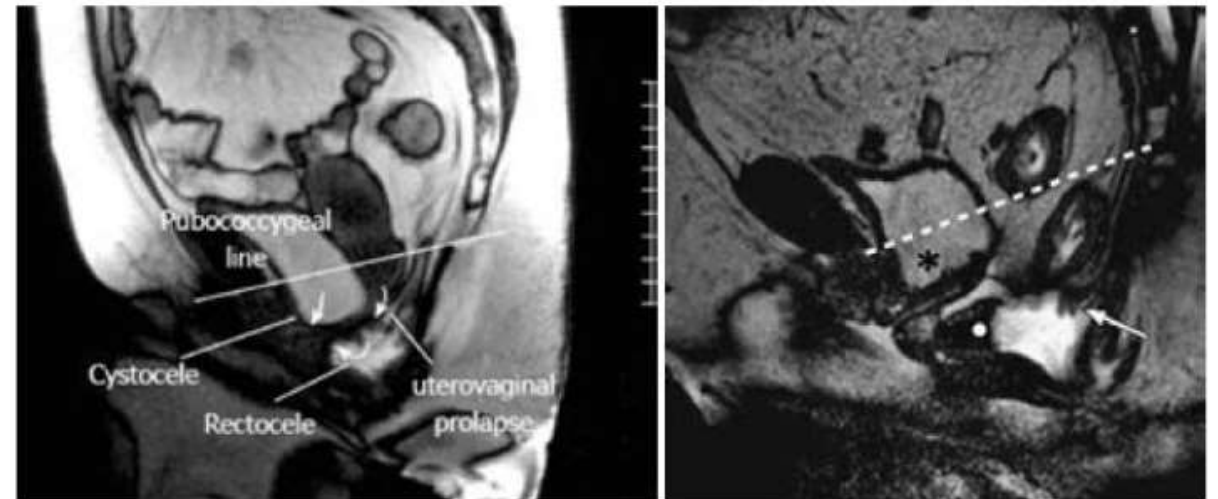
„Der besondere Fall“: weitere Diagnostik

MR-Defäkographie 05/2015(im USZ): Frage nach outlet-obstruction?

BEURTEILUNG:

Beckenbodeninsuffizienz mit ausgeprägtem Deszensus des anorektalen Kompartiments sowie leichter Deszensus des ant. und mittl. Kompartiment

- Anteriore Rectocele
- Intussuszeption Grad II-III



In der linken Abbildung ist u. a. eine Rectozele dargestellt (aus: *World J Gastroenterol.* 2012 December 14; 18(46): 6836–6842), rechts ist eine rektosigmoide Intussuszeption mit Pfeil markiert (aus: *Radiol Clin N Am* 51 (2013) 1127–1139).

Therapie: Stufenschema

1. Änderung der Lebensgewohnheiten:

→ mehr Bewegung, mehr Flüssigkeitszufuhr, ballaststoffreichere Ernährung

2. Quellmittel:

→ natürliche Substanzen (z.B. Weizenkleie, Leinsamen), synthetische Faserzusätze (z.B. Methylzellulose)

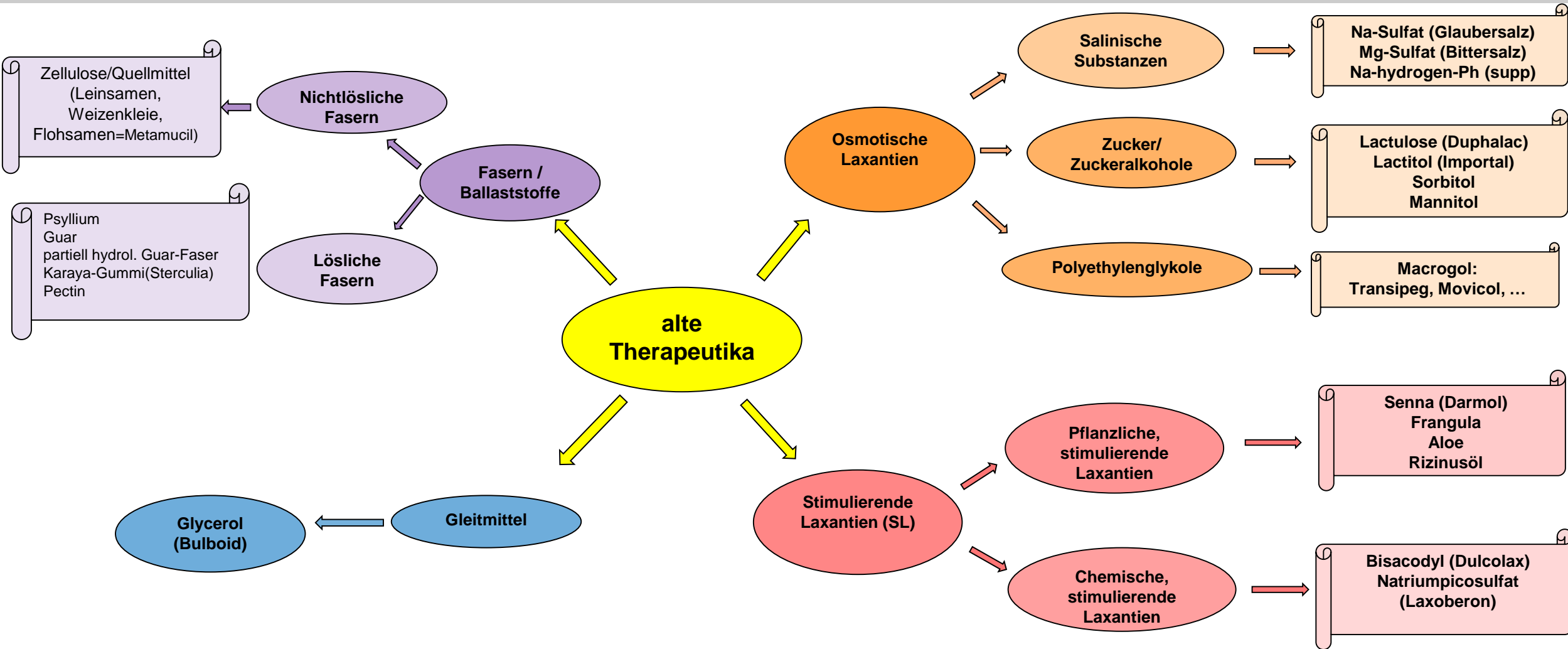
3. Laxanzien:

→ osmotisch wirksame wie synthetische Disaccharide (z.B. Laktulose, Lactitol) und Alkohol-Polymere (z.B. Polyethylenglykol) sowie stimulierende wie Anthranoide (z.B. Senna) und diphenolische Laxanzien (z.B. Bisacodyl)

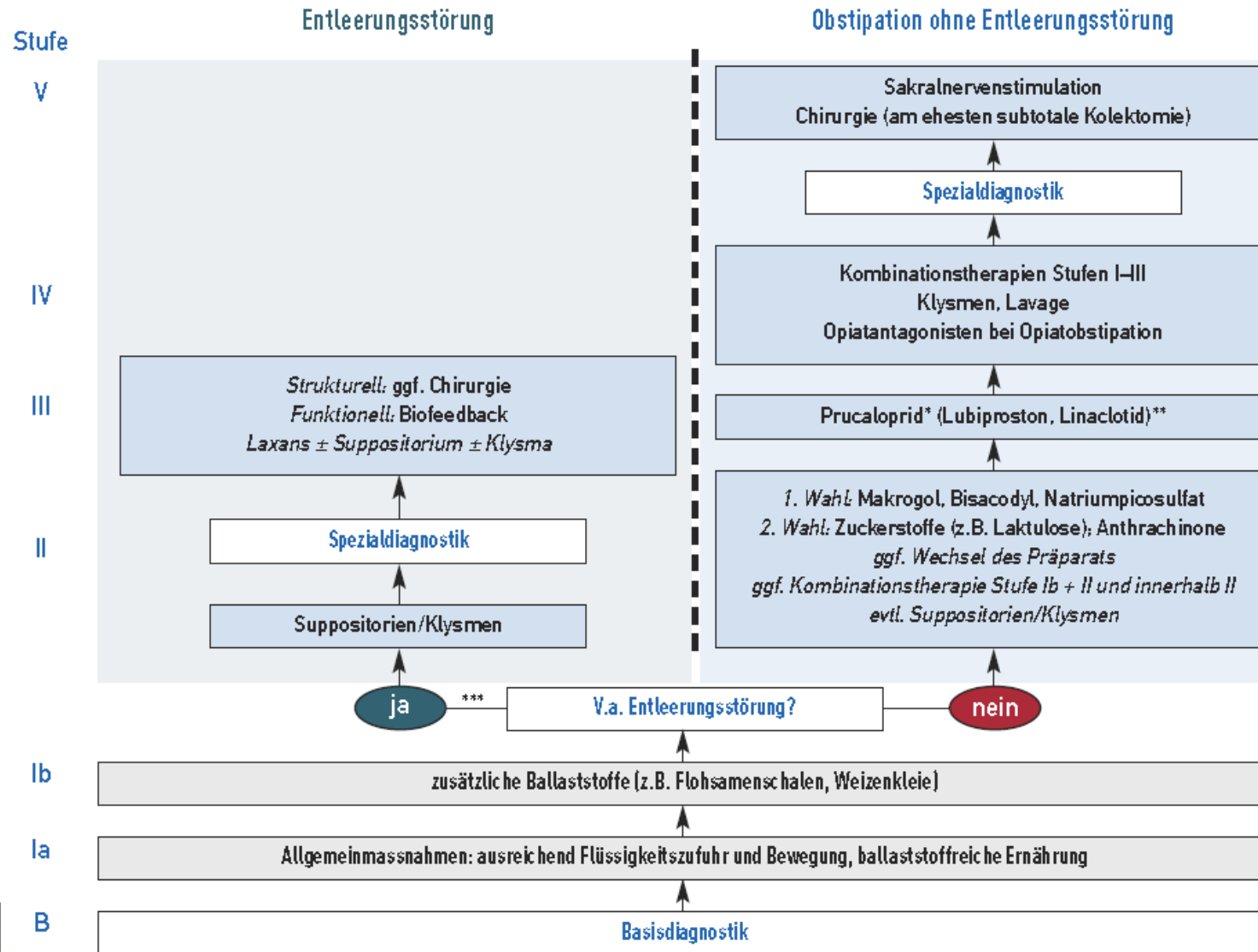
4. Invasive Interventionen:

→ subtotale Kolektomie, Sakralstimulation, Biofeedback: akustische und visuelle Verstärkung physiologischer Prozesse

Therapieübersicht



Stufentherapie nach Obstipationstyp



* Prucaloprid ist in der Schweiz als Mittel der 2. Wahl zur Behandlung der idiopathischen chronischen Verstopfung bei Frauen zugelassen.

** Lubiproston ist in der Schweiz zur Behandlung der chronisch-idiopathischen Verstopfung bei Erwachsenen zugelassen, Linaclotid zur Behandlung eines Reizdarmsyndroms mit Obstipation.

*** Zum Beispiel auffällige rektale Untersuchung oder anamnestische Hinweise wie manuelle Entleerungshilfen oder schwere Entleerung auch bei weichem Stuhl.



„Der besondere Fall“: weitere Diagnostik

MR-Becken

Gering narbig verdicktes Septum retrovaginale ohne Nachweis einer floriden Endometriose.

Im Übrigen altersentsprechend normales pelvines Kernspintomogramm



„Der besondere Fall“: Therapie

- Beckenbodentraining mit Biofeedback
- STARR-OP 09/2015 (wegen deutl. Deszensus des hint. Kompartiment und Intussuszeption)

S.T.A.R.R. PROZEDUR – DAS PRINZIP



„Die Neuen“: Linaclotid (Constella®)

- **Linaclotid = Guanylatzyklase-C-Agonist**
- induziert eine Wasser- und Chloridsekretion in das intestinale Lumen, **erhöht so das Stuhlvolumen** und führt zur **Stuhlaufweichung**.
- Falls konventionelle Therapie nicht ausreichend wirksam oder schlecht verträglich
- **sehr günstiges Sicherheitsprofil**, weil fast nicht resorbiert
- **Kombination** mit konventionellen Massnahmen wie Lebensstilmodifikationen und/oder konventionellen Laxanzien möglich



„Die Neuen“: Prucaloprid (Resolor®)



Der prokinetisch wirksame 5-HT₄-Agonist Prucaloprid (Resolor®) sollte Patienten gegeben werden, bei denen *Modifizierungen des Lebensstils und konventionelle Laxanzien* nicht ausreichend wirksam sind oder *schlecht vertragen* werden.

„Die Neuen“: Lubiproston (Amitiza®):

- Lubiproston = **Chloridkanalaktivator**, der eine Wasser- und Chloridsekretion in das intestinale Lumen induziert und so zu einer **Volumenerhöhung** und einer **Aufweichung des Stuhls** führt.
- Einsatz, wenn Lebensstilmodifizierungen, konventionelle Laxanzien und Prucaloprid nicht ausreichend wirksam sind.
- Ein **Reservemedikament!** 1/3 Patienten bekommen Übelkeit (im Tiermodell Verdacht, dass eine mit erhöhten Rate an Fehlgeburten verbunden).



„Natur pur“ Therapeutika

- **Probiotika gelten als wirksam bei funktioneller Obstipation**

- Bifidobacterium animalis spp. lactis DN-173010,
- Lactobacillus casei Shirota
- Escherichia coli Stamm Nissle 1917

- **Glas kaltes Wasser am Morgen**
- **Stuhlgang nicht unterdrücken!**
- **Eingelegte Pflaumen oder Feigen**
- **Sauermilchprodukte**



„take home message“

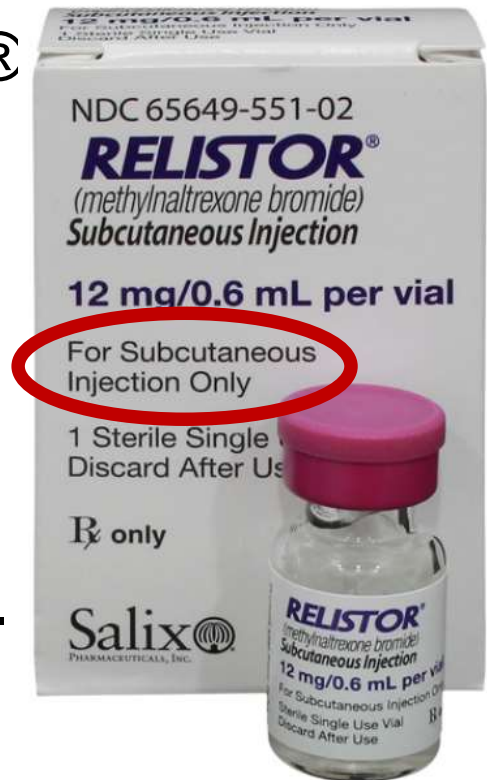
- **Obstipation ist subjektiv!**
- **Einteilung der Obstipation entscheidend für Therapieentscheid!**
- **genügend und regelmässig ist erlaubt und gewünscht!**
- **Einmal darf jeder richtig abgeklärt werden ...jeder!**
- **Keine Evidenz für Toleranz oder relevante Schädigungen!**
- **Die „Alten“ nicht vergessen ... und die „Neuen“ einsetzen, auch kombinieren!**

**HERZLICHEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT.**

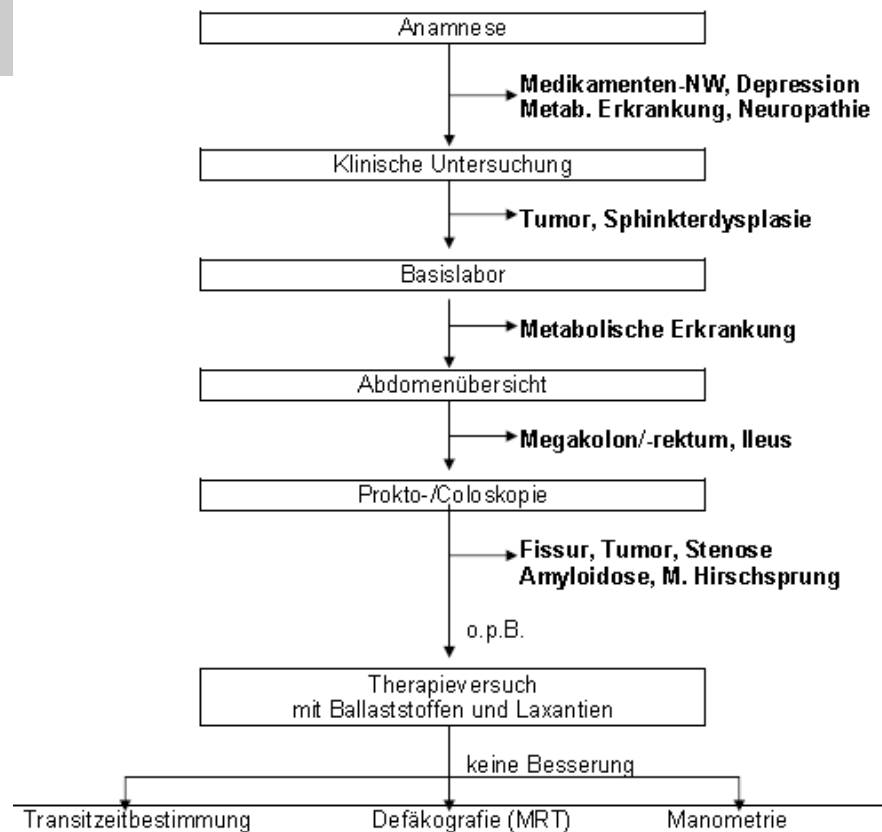


„Die Neuen“: Periphere Opioidantagonisten

- Methylnaltrexon (Relistor®),
- Alvimopan oder Naloxon (Naloxon OrPha®, Naloxon Actavis®)
- **opioidinduzierter Obstipation** die periphere Opioidwirkung am Darm blockieren und so die Defäkation erleichtern, ohne die zentral wirksamen analgetischen Effekte zu verringern.



Chronische Obstipation



Idiopathische chronische Obstipation:

normal-transit
slow-transit (Inertia coli)

Anismus

Anismus
slow-transit

Sekundäre Formen der Obstipation:

Medikamenten-NW
Colon irritabile
Metabolische Erkrankung
Chron. int. Pseudoobstruktion
Depression
Neuropathie
Myopathie

Enterozele
Sphinkterdysplasie
Beckenbodensenkung
Megarektum
M. Hirschsprung

Megarektum
M. Hirschsprung
Chron. int. Pseudoobstruktion
Medikamenten-NW
Neuropathie
Myopathie