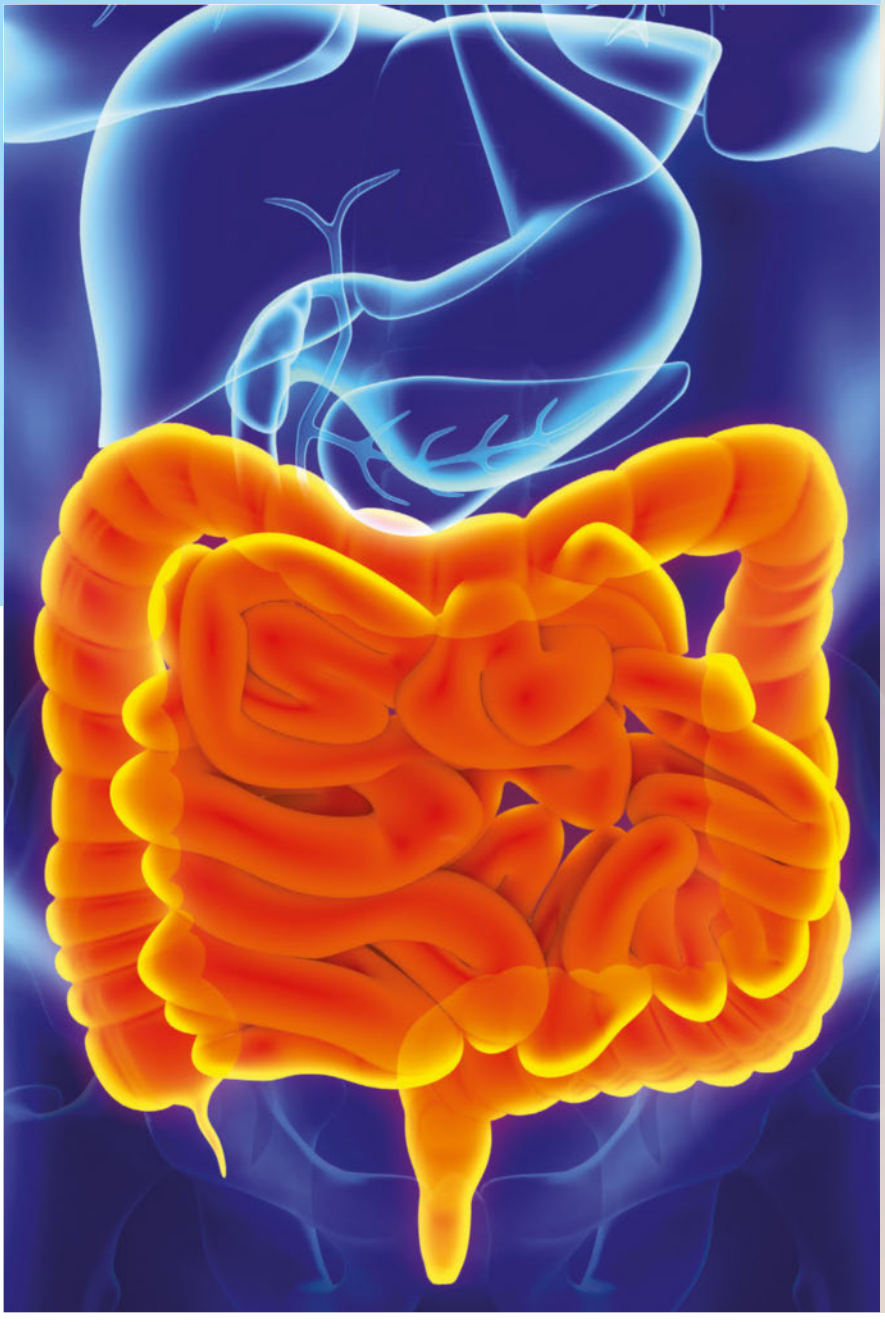
Praxis Report

Nr. 11, 2017



Konsensus-Empfehlung zum Management der Opioid-induzierten Obstipation (OIC)

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

KYOWA KIRIN

Thieme

Praxis Report
Heft 11, 9. Jahrgang, November 2017,
ISSN 1611-7891

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift für Palliativmedizin sowie der DMW beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Kyowa Kirin GmbH, Düsseldorf.

Herausgeber (contributed equally)
Prof. Dr. Martin Storr
Zentrum für Endoskopie
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg
E-Mail: gidoc@gmx.com

PD Dr. Stefan Wirz
CURA – katholisches Krankenhaus
im Siebengebirge
Schülgenstr. 15, 53604 Bad Honnef
E-Mail: Stefan.Wirz@cura.org

Autoren
PD Dr. Viola Andresen, Hamburg;
Prof. Dr. Gerhild Becker, Freiburg;
Prof. Dr. Sven Gottschling, Homburg/Saar;
Ulf Schutter, Marl

Für den Verlag
Joachim Ortleb, Dr. Wiebke Kathmann,
Carolin Tetzner
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb
Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout
Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild
fotolia, nerthuz

Verlag
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck
Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG,
Calbe (Saale)

Manuskripte
Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright
Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien
Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis
Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Thieme

Praxis Report

11/2017

2 Impressum
3 Editorial
4 **Konsensus-Empfehlung zum Management der Opioid-induzierten Obstipation (OIC)**
11 Literatur

Prof. Dr. Martin Storr (Hrsg.)

PD Dr. Stefan Wirz (Hrsg.)

Prof. Dr. Gerhild Becker

Prof. Dr. Sven Gottschling

PD Dr. Viola Andresen

Ulf Schutter

Moderne orale Therapieoptionen der OIC

Opioide haben einen festen Platz im Therapieregime von akuten und chronischen Schmerzen maligner oder nicht maligner Genese. Diese hocheffektiven Analgetika haben aber eine Kehrseite – die Opioid-induzierte Obstipation (Opioid-induced Constipation; OIC). Etwa die Hälfte der Schmerzpatienten ist von dieser hauptsächlich auf die agonistische Wirkung an peripheren μ-Opioid-Rezeptoren im Darm zurückzuführende Nebenwirkung betroffen. Die üblichen laxierenden Maßnahmen sind aufgrund dieser eigenständigen Pathophysiologie bei der OIC oftmals nicht ausreichend; der Literatur folgend verfehlen Laxanzien in ca. zwei Drittel der Fälle ihr Ziel.

Während internationale Leitlinien sowie ein US-amerikanischer Expertenkonsens [1] die OIC schon aufgegriffen haben, gibt es in Deutschland aktuell keine spezifische Leitlinie zur Behandlung der OIC. Die Thematik ist lediglich als Unterpunkt in die S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ [2] und die S2k-Leitlinie „Chronische Obstipation“ eingebunden [3]. Die Folge ist, dass die unterschiedlichen Formen der Obstipation aktuell nicht ausreichend differenziert und daher u. U. nicht entsprechend ihren Pathomechanismen behandelt werden. Erst in den letzten Jahren ist die OIC durch die Zulassung von spezifischen Medikamenten (2008: Methylnaltrexon, 2014: Naloxegol) ins Blickfeld geraten.

Daher haben wir als Gruppe deutscher Experten im Rahmen einer Konsensus-Veranstaltung eine disziplinenübergreifende Orientierungshilfe zur Diagnose und Therapie der OIC in der täglichen Praxis erarbeitet. Die Konsensus-Empfehlung richtet sich an alle, die Patienten mit Opioiden behandeln, insbes. an Primärversorger. Sie soll dazu beitragen, dass betroffene Schmerzpatienten frühzeitiger diagnostiziert und einer effektiven Therapie zugeführt werden. Hierfür ist eine Kenntnis der neuen, zielgerichteten, oral anwendbaren, kausalen Therapieansätze für die OIC wichtig – gerade vor dem Hintergrund, dass eine nicht ausreichend behandelte OIC nicht selten zur Reduktion oder dem Absetzen der indizierten Schmerztherapie führt. Dies gilt es zu vermeiden, denn Steigerung bzw. zumindest Erhalt der Lebensqualität unserer Patienten sind wichtige Ziele unserer Therapieentscheidungen.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Konsensus-Empfehlung zum Management der Opioid-induzierten Obstipation

Autoren: Prof. Dr. Martin Storr[1]
PD Dr. Stefan Wirz[2]
PD Dr. Viola Andresen[3]
Prof. Dr. Gerhild Becker[4]
Prof. Dr. Sven Gottschling[5]
Ulf Schutter[6]

Institut: [1] Zentrum für Endoskopie Starnberg
[2] CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge
[3] Israelitisches Krankenhaus Hamburg
[4] Universitätsklinikum Freiburg
[5] Universitätsklinikum des Saarlandes
[6] Praxis Spezielle Schmerztherapie Marl

ZUSAMMENFASSUNG

Die Opioid-induzierte Obstipation (Opioid-induced Constipation; OIC) stellt eine häufige, in ihren Auswirkungen auf das Befinden von Schmerzpatienten oft unterschätzte Komplikation einer Opioid-Therapie dar. Oft werden die Symptome der Patienten nicht mit der OIC in Zusammenhang gebracht. Dabei besteht bei der OIC eine kausale Beziehung zur Schmerztherapie, die ihre Wirkung nicht nur an μ-Opioid-Rezeptoren (MOR) im Zentralnervensystem entfaltet, sondern auch an peripheren MOR des Gastrointestinal (GI)-Trakts. Die resultierende OIC lässt sich in vielen Fällen mit Laxanzien nicht ausreichend behandeln. Mit modernen Arzneimitteln wie den PAMORA (Peripherally Acting μ-Opioid-Receptor Antagonists) ist eine zielgerichtete Therapie hingegen möglich, ohne dass die gewünschte analgetische Wirkung beeinträchtigt wird. Denn PAMORA greifen kausal in die Pathophysiologie der OIC ein.

Starke chronische Schmerzen sind nicht nur bei Tumorpatienten mit einer geschätzten Prävalenz von 500 000 Patienten häufig. In Deutschland leiden insges. gut 6 Millionen Menschen an beeinträchtigenden chronischen Schmerzen [4]. Aufgrund der begrenzten analgetischen Potenz und der Organtoxizität von Analgetika der WHO-Stufe 1 werden Betroffene in der großen Mehrzahl der Fälle mit Opioiden der WHO-Stufe 2 (schwache Opioide) oder 3 (starke Opioide) behandelt. Nebenwirkungen wie die OIC führen allerdings bei jedem Fünften zum Absetzen, was nicht nur zu einer mangelhaften Behandlung der Schmerzen führt, sondern auch den Leidensdruck durch die Obstipation unterstreicht [5, 6]. Neben der Obstipation zählen Übelkeit, Sedierung, Vertigo, Pruritus und Emesis zu den häufigen chronischen Nebenwirkungen von Opioiden [5, 7].

OIC-DEFINITION

Die Formulierung einer Definition für die „Opioid-induced Constipation“ war ein wichtiger Schritt zum Verständnis dieses Beschwerdebilds und ebnete den Weg für eine an der Pathophysiologie orientierten Therapie [5]. Nach aktuell geltendem Verständnis ist die OIC als eine Änderung des Stuhlgangs unter einer Opioid-Therapie definiert, die mind. einen der folgenden Aspekte betrifft:

- Verminderung der Stuhlfrequenz
- härtere Stuhlkonsistenz
- Auftreten oder Verschlechterung der Notwendigkeit des starken Pressens, um den Stuhl zu entleeren
- Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung

Pathophysiologie der OIC

Als sekundäre Form der Obstipation hat die OIC eine eigenständige Pathophysiologie, die u. a. am peristaltischen Reflex und an der Regulation der Sekretion ansetzt. Die verschiedenen Reflexe werden u. a. über die Neurotransmitter Acetylcholin und Substanz P vermittelt. Binden aber Opioide an die MOR des GI-Traktes (▶ **Abb. 1**), insbes. im Plexus myentericus und im Plexus submucosus, so wird die Freisetzung von Acetylcholin und Substanz P reduziert. Dies führt zu einer Störung der motorischen und der sekretorischen Funktionen und in der Folge zur OIC [8–10]. Andere Opioid-Rezeptortypen (κ und δ) spielen bei der Entstehung der OIC keine nennenswerte Rolle [8].

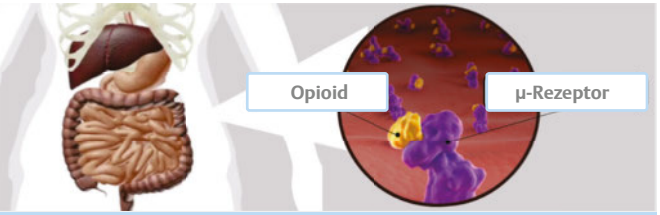
Als Folgewirkungen am GI-Trakt finden sich im Einzelnen Opioid-induziert eine Reduktion von Motilität und Sekretion, eine vermehrte Flüssigkeitsrückresorption aus dem Darm und ein erhöhter Tonus des Analsphinkters, der die Defäkation zusätzlich erschwert [8, 10]. Zu den Kernmechanismen der OIC gehört auch eine Störung der Koordination innerhalb des peristaltischen

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Reflexes mit Hemmung der Aktivität der longitudinalen Muskulatur und gesteigerter Aktivität der zirkulären Muskulatur, die nicht nur eine verlängerte Transitzeit, sondern auch spastische Kontraktionen und die damit verbundenen Schmerzen erklärt. Zusammengenommen tragen all diese durch periphere, gastrointestinale μ-Opioid-Rezeptoren vermittelten Nebenwirkungen zu einem verminderten Wassergehalt des Stuhls, einem reduzierten Stuhlvolumen und einer reduzierten und weniger koordinierten gastrointestinalen Motilität bei – es entsteht eine OIC (▶ **Abb. 2**).

Zu bedenken ist weiterhin, dass die OIC Teil der sogenannten „Opioid-induced Bowel Dysfunction" (OIBD) ist, welche nicht nur die Ausscheidungsfunktion betrifft, sondern auch weitere gastrointestinale Funktionen wie eine verzögerte Entleerung und verringerte Motilität des Magens. Diese durch periphere μ-Opioid-Rezeptoren vermittelte Nebenwirkung verursacht Beschwerden wie Übelkeit und Reflux, bei deren Auftreten oft nicht an eine Opioid-Nebenwirkung gedacht wird [11].

Die bedeutende Stellung des μ-Opioid-Rezeptors im enterischen Nervensystem macht verständlich, warum eine OIC üblicherweise schnell nach Beginn der Therapie mit Opioiden eintritt, unabhängig von Wirkstoff, Dosierung und Darreichungsform des Opioids ist und anders als andere Begleiterscheinungen, wie Sedierung und Übelkeit, dauerhaft bestehen bleibt, solange Opioide eingenommen werden [12, 13]. Aufgrund



- im Gastrointestinaltrakt befinden sich μ-Rezeptoren im Plexus myentericus, Plexus submucosus und im Epithelium
- die Aktivierung von μ-Rezeptoren im GI-Trakt führt zu gastrointestinaler Dysfunktion und OIC

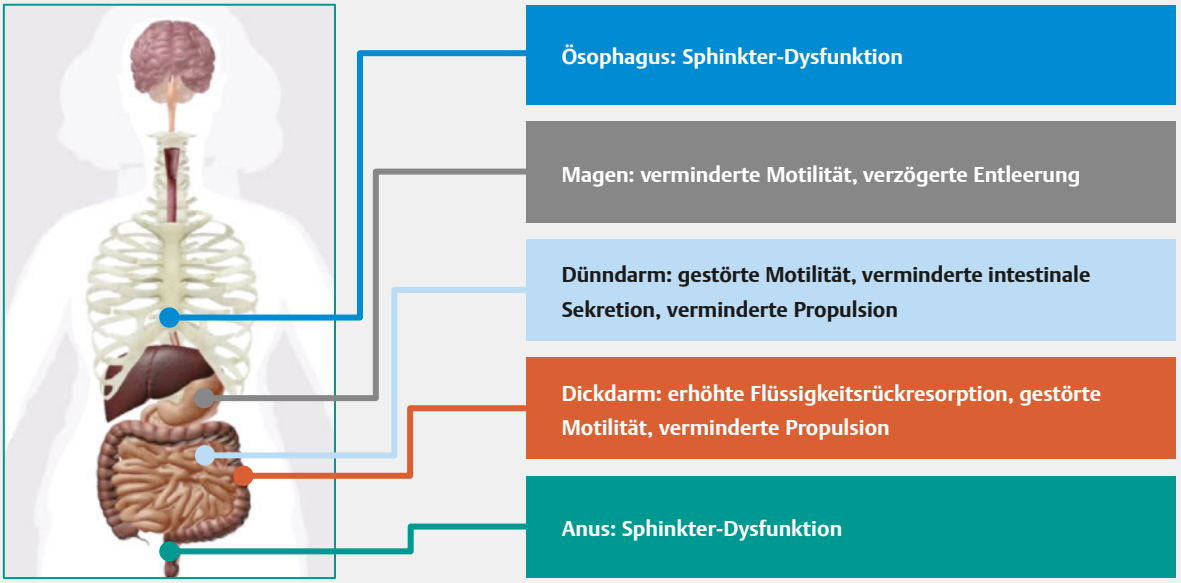
▶ **Abb. 1** Konkurrenz der Opioide an zentralen und peripheren μ-Opioid-Rezeptoren; mod. nach [8, 9].

ihrer eigenständigen Pathophysiologie ist die OIC aber prinzipiell reversibel, wenn die periphere μ-Rezeptor-Stimulation beendet wird. Eine gezielte periphere Therapie sollte daher angestrebt werden, um die gewünschte Analgesie nicht zu gefährden.

Aus der Pathophysiologie der OIC mit gestörter GI-Funktion ergeben sich mannigfaltige klinische Symptome:

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit und Erbrechen (Magen)
- harter Stuhl
- Obstipation
- geblähter Bauch (Dünn- und Dickdarm)
- unvollständige Stuhlentleerung (Anus).

Die Obstipation kann auch als paradoxe Diarrhö in Erscheinung treten.



▶ **Abb. 2** Folgen der Aktivierung von peripheren μ-Opioid-Rezeptoren im GI-Trakt; mod. nach [9].

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

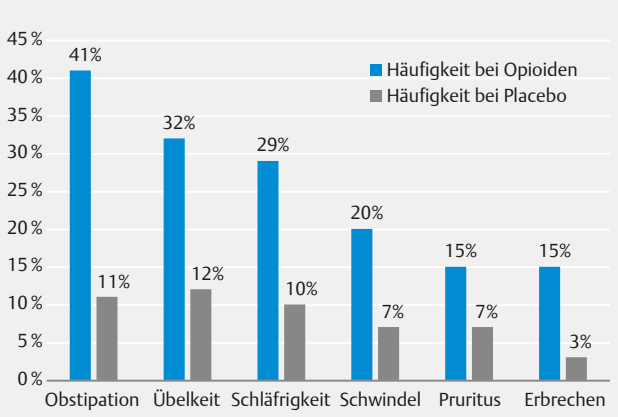
Paradoxe Diarrhö

Die paradoxe Diarrhö ist bei schwerer Obstipation ein häufiges Phänomen und sollte auch dem Patienten bekannt sein, damit er versteht, wieso medikamentöse Maßnahmen auf die Obstipation und nicht auf die für ihn ebenfalls belastende (paradoxe) Diarrhö abzielen.

Eine paradoxe Diarrhö kann auftreten, wenn bei erhöhtem Tonus des Analsphinkters und hartem Stuhl im Rektum eine Stase-Situation entsteht, die dazu führt, dass sich vor dem Obstipationsstuhl weicherer Stuhl in oftmals großer Menge aufstaut. Durch bakterielle Zersetzung kann dieser Stuhl ausgesprochen gasreich und sogar verflüssigt sein. Dieser Gärungsstuhl wird abgesetzt, wenn es gelingt, den harten Stuhl zu entleeren, und der weitere Stuhl in einer oder mehreren Portionen folgen kann. Anamnestisch wegweisend ist die Frage „Ging der Entleerung des vielen weichen Stuhls die Entleerung eines harten Stuhlklumpens voraus?“ Wird diese Frage bejaht, ist an eine paradoxe Diarrhö zu denken.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die OIC ist kein subjektives Unwohlsein der Patienten, sondern ein interindividuell unterschiedlich häufig auftretendes Krankheitsbild mit eigenständiger Pathophysiologie. Dieser Medikamenten-assoziierten, sekundären Form der Obstipation liegt eine Aktivierung von peripheren μ-Opioid-Rezeptoren zugrunde, die eine Reduktion der gastrointestinalen Motilität und Sekretion sowie eine Steigerung des Tonus verschiedener Sphinkteren verursacht. Die OIC ist aufgrund dieser eigenen Pathophysiologie prinzipiell reversibel und spricht häufig unzureichend bis gar nicht auf Laxanzien an. Die OIC tritt unter allen Opioid-Applikationsformen auf.



▶ **Abb. 3** Die OIC ist die häufigste chronische Nebenwirkung bei mit Opioiden behandelten Patienten mit chronischen Nicht-Tumorschmerzen; mod. nach [7].

Epidemiologie der OIC

Die OIC ist ein aus Patientensicht häufiges und relevantes Problem einer Opioid-Therapie. Sie ist die häufigste chronische Nebenwirkung bei Patienten mit chronischen Nicht-Tumorschmerzen (▶ **Abb. 3**) [7]. Zudem kann sie die durch eine effektive Schmerztherapie erzielte Steigerung der Lebensqualität zunichtemachen, und zwar auch, wenn Laxanzien gegeben werden. Denn diese bessern die Symptomatik in der Mehrheit der Fälle aufgrund der besonderen Pathophysiologie nicht in ausreichendem Maße.

Literaturdaten sprechen dafür, dass die OIC bei palliativmedizinischen Patienten häufiger anzutreffen ist als bei ambulanten Tumorpatienten oder Patienten mit chronischen Schmerzen anderer Genese. Sie ist ein häufiger Aufnahmegrund auf der Palliativstation [14]. Bei ambulanten Tumorpatienten ist sie ähnlich hoch wie bei Patienten mit chronischen Schmerzen nicht-maligner Genese. In Metaanalysen zu Therapiestudien wurde eine OIC-Inzidenz von bis zu 41 % ermittelt [15–17], in Beobachtungsstudien von bis zu 81 %, wobei sie nicht notwendigerweise als belastend eingestuft wurde [18–21].

Prinzipiell kann die OIC bei jedem Opioid-pflichtigen Patienten auftreten, aber nicht jeder Mensch fühlt sich nachhaltig beeinträchtigt. Sie kann unter allen nieder- und hochpotenten Opioidanalgetika der WHO Stufen 2 und 3 auftreten. Dies gilt für alle Applikationswege, also entgegen der verbreiteten Annahme auch für die transdermale Gabe. Aufgrund des Pathomechanismus kann die OIC ab Beginn der Schmerztherapie über den gesamten Verlauf der Gabe auftreten, da sich keine Toleranz entwickelt [13, 14].

In jedem Einzelfall ist zu prüfen, ob die Symptome dem Einsatz von Opioiden zuzuordnen oder zumindest teilweise auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind; letztere kann auch den Schweregrad der Obstipation mitbestimmen. Dazu kommt, dass eine gewisse Prädisposition bei älteren Patienten, Frauen, Patienten mit eingeschränkter Mobilität, schlechtem Allgemeinstatus, Dehydrierung, unter Medikamenten (neben Opioiden z. B. auch Diuretika, Medikamente mit anticholinerger Wirkung wie z. B. Antidepressiva, Eisenpräparate, Antikonvulsiva) sowie bei Erkrankungen im Bauchraum und neurologischen Erkrankungen, die eine gestörte Darmmotilität begünstigen, vorzuliegen scheint [14].

Klinisch relevant ist ferner, dass Patienten bei nicht ausreichender Therapie der Opioid-Nebenwirkungen bzw. durch Nebenwirkungen der meist verwendeten Laxanzien Opioide absetzen und es so zu einer analgetischen Unterversorgung kommen kann [17].

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

WUSSTEN SIE?

Die OIC ist mit über 11 % ein häufiger Grund für die Klinikeinweisung von Palliativpatienten [14].

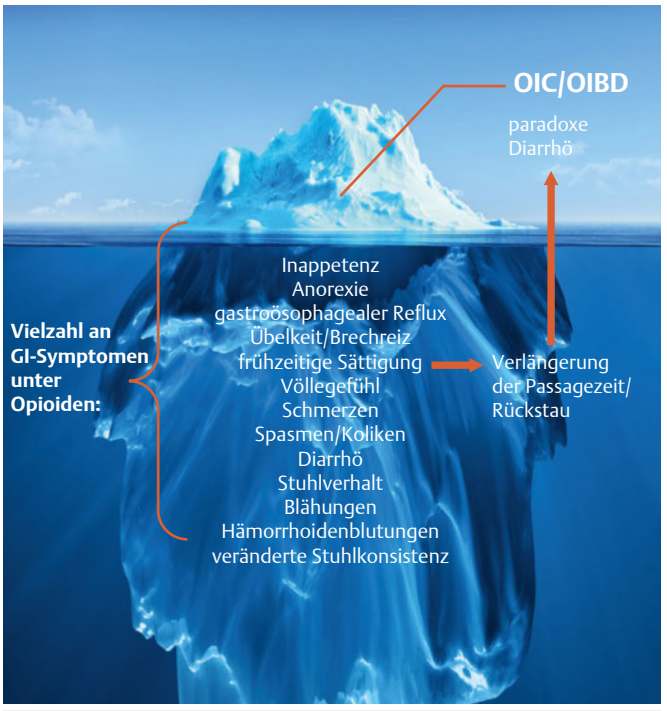
FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Mit Opioidanalgetika der WHO Stufen 2 und 3 behandelte Schmerzen jeder Genese haben ein hohes OIC-Risiko. Daher ist ein aktives Abfragen der Beschwerden von Beginn an und im Therapieverlauf erforderlich. Dies gilt für alle Opioide und alle Applikationswege – auch Pflaster. Ein aktives Management der Opioid-Nebenwirkung ist von Anfang an erforderlich, um das Auftreten einer OIC zu vermeiden.

Krankheitsbelastung durch eine OIC

Tritt eine chronische OIC auf, so hat sie in der Mehrzahl der Fälle ernstzunehmenden Einfluss auf die Lebensqualität [5]. Der Leidensdruck resultiert aus der Tatsache, dass die OIC mehr ist als eine reine Verstopfung. Die klinischen Effekte der Opioide am GI-Trakt sind vielfältig (▶ **Abb. 4**).

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei OIC ist ähnlich gravierend wie bei einem mittelschweren Schlaganfall oder einem Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium, wie ein Vergleich der Lebensqualität mittels EQ-5D-Messung ergab [22]. Das erklärt, warum die Patienten bereit sind, die Schmerztherapie abzusetzen und massive Schmerzen in Kauf zu nehmen, um ihre Stuhlgangsprobleme nicht mehr erdulden zu müssen – ein weiterer Grund für die Notwendigkeit des aktiven Nachfragens durch den Arzt. Denn die Patienten sprechen häufig die vielschichtigen GI-Symptome und Beschwerden im Kontext einer OIC nicht von sich aus an. Mehr als ein Drittel der Patienten bestätigte dies in einer Befragung [23]. Gründe hierfür sind neben Scham und dem Vergessen der Verstopfung beim Arztbesuch, dass sie die Beschwerden nicht in Zusammenhang mit der Medikation bringen, Symptome wie Blähungen, Pressen beim Stuhlgang oder paradoxe Diarrhö nicht richtig einordnen können oder auch den Arzt nicht als den richtigen Ansprechpartner ansehen. Fast 60 % fühlten sich in der Befragung nicht gehört, als sie den Arzt über ihre Probleme unterrichteten.



▶ **Abb. 4** Klinische Effekte von Opioiden am Gastrointestinaltrakt; mod. nach [23].

Selbst unter Studienbedingungen sind Patienten mit OIC oftmals nicht dauerhaft oder ausreichend mit Laxanzien behandelt, wie u. a. eine Studie an Tumorschmerz-Patienten ergab [24]. Selbst wenn sie gemäß Literaturangaben Laxanzien in ausreichender Dosierung erhielten, waren sie nur zu einem geringen Teil beschwerdefrei [23]. Als Entlastung von ihren OIC-Beschwerden wären 70 % der Patienten bereits mit einem zusätzlichen Stuhlgang pro Woche zufrieden [25]. Wichtig ist ihnen das Gefühl der kompletten Entleerung.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die OIC mit ihrem komplexen Spektrum an Beschwerden nimmt starken Einfluss auf die Lebensqualität von mit Opioiden behandelten Patienten. Die Beeinträchtigung ist vergleichbar stark wie bei einem Schlaganfall oder Prostatakarzinom. Dennoch thematisieren die Patienten das schambesetzte Thema selten gegenüber ihrem Arzt. Aufgrund der starken Beeinträchtigung durch die OIC ist sie der häufigste Grund für den Abbruch der Opioid-Therapie. Wichtig ist den Patienten ein Gefühl der kompletten Stuhlentleerung.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Diagnostik der OIC

Für eine ausführliche Stuhlanamnese mit gezielten Fragen nach Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Notwendigkeit des starken Pressens, Gefühl der unvollständigen Entleerung oder Notwendigkeit von manuellen Manövern zur Erleichterung der Stuhlentleerung fehlt im Praxisalltag meist die Zeit. Andererseits sprechen viele Patienten die Obstipation nicht von sich aus an. Daher hat sich eine Strategie bewährt, in welcher der Arzt das Gespräch erleichtert, indem er den Patienten bereits im Rahmen der Verordnung des Opioids über die Möglichkeit einer OIC als häufige Nebenwirkung der Schmerztherapie informiert.

Grundsätzlich sollte bei einem Anhalt für eine Obstipation oder assoziierte Symptome nach Alarmsymptomen gefragt werden. Liegen Alarmsymptome vor, sollte der Patient zeitnah zur weiterführenden Diagnostik (Koloskopie, Defäkographie, Manometrie, Transit-Test) weiterverwiesen werden. Liegen keine Alarmsignale vor, kann sich entweder eine primäre Obstipation (funktionell, „slow transit“, „outlet obstruction“) oder eine sekundäre Obstipation (Erkrankung, Medikament, Lebensstil) dahinter verbergen.

Beurteilung der Darmfunktion

Bejaht der Patient die Frage „Fühlen Sie sich verstopft?“ stehen für die Praxis 3 einfache Screening-Methoden zur Verfügung:

1. „Bowel Function Index“ (BFI): Als für Arzt und Patient schnell erlernbar und gut anwendbar hat sich der zuhause durchführbare „Bowel Function Index“ (BFI) erwiesen [26, 27]. Er ist international akzeptiert, weist einen Schwellenwert auf, erlaubt eine patientenbezogene Erfassung des Leidensdrucks und gibt ihm aufgrund des Screenings das Gefühl, mit seinem Problem ernst genommen zu werden. Eine objektive Erfassung der Konsistenz oder Zahl der Stuhlentleerungen fehlt allerdings. Daher kann es sinnvoll sein, als Zusatzmethode über 14 Tage ein Stuhltagebuch führen zu lassen.

   Der BFI erfasst 3 Aspekte [26]:
   - Leichtigkeit der Defäkation/Stuhlgangentleerung (NAS: 0 = einfach bis 100 = mit größter Schwierigkeit)
   - Gefühl der inkompletten Entleerung (NAS: 0 = überhaupt nicht bis 100 = sehr stark)
   - persönliche Einschätzung der Obstipation (NAS: 0 = überhaupt nicht bis 100 = sehr stark)

   Mittlerer BFI = Mittelwerte aus den 3 Variablen, Normwert: BFI = 0–28,8. In Studien wurde ein Wert > 30 als Obstipation gewertet.

2. Praktische Obstipationsskala: Alternativ kann im Setting der Hausarztpraxis von einer OIC ausgegangen werden, wenn das objektive Kriterium „kein Stuhlgang > 72 Stunden“ erfüllt ist und mind. ein subjektives Kriterium (z. B. Pressen, Defäkationsprobleme, Gefühl der unvollständigen Entleerung mit NRS > 5) bejaht wird und/oder eine harte Stuhlkonsistenz vorliegt [28].

3. Als dritte Alternative kann, insbes. bei geriatrischen oder Pflegeheim-Patienten, die „Bristol Stool Form Scale“ angewendet werden, welche die Stuhlform bildlich darstellt.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die OIC ist eine maßgebliche Erkrankung und keine Befindlichkeitsstörung. Dennoch wird sie bisher nicht ausreichend diagnostiziert. Daher ist es wichtig, bei Patienten unter Opioiden daran zu denken und nachzufragen, ob sich der Patient verstopft fühlt. Ansonsten wird die Compliance bez. der Schmerztherapie leiden. Zur Diagnostik und Einschätzung der OIC gibt es einfache und wenig zeitaufwendige Fragebögen.

Therapieoptionen bei OIC

Auch wenn die Therapie der OIC als sekundäre Obstipation, die ursächlich mit der Gabe von Opioiden zusammenhängt, mittels Laxanzien und anderer gemäß Leitlinien bei der chronischen Obstipation eingesetzter Therapiestrategien wenig erfolgversprechend ist, ist es sinnvoll, sie nach einem Stufenschema zu behandeln [3, 10], und zwar unabhängig davon, ob die Opioid-Therapie aufgrund von Tumorschmerzen oder Schmerzen anderer Genese erfolgt [29]. Hintergrund ist, dass eine Obstipation bei Patienten durch mehrere Faktoren wie u. a. Bewegungs- und Flüssigkeitsmangel sowie als Nebenwirkung von Anticholinergika und anderen Nicht-Opioiden verursacht werden kann (vgl. Kapitel Epidemiologie der OIC), sodass nicht immer eindeutig unterscheidbar ist, ob bei einem Patienten ausschließlich eine durch Opioide verursachte OIC oder nicht zusätzlich auch eine Obstipation aufgrund weiterer Ursachen vorliegt. Therapieziel ist aus Patientensicht eine Steigerung der Lebensqualität durch Verbesserung der Obstipationsbeschwerden. Das Ziel, die zu geringe Stuhlfrequenz von weniger als 3 Stuhlent-

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

leerungen pro Woche zu erhöhen, ist den Patienten dabei ebenso wichtig, wie die Linderung ihrer Schmerzen, so das Ergebnis einer Online-Befragung. Nur ein zusätzlicher Stuhlgang pro Woche wird als große Verbesserung genannt [25]. Aus ärztlicher Sicht ist das Ziel aber nicht nur eine Normalisierung des Stuhlgangs, sondern auch die Vermeidung des Reduzierens oder Absetzens der Opioid-Medikation durch die Patienten. Folgende Therapieprinzipien werden in Analogie zur Therapie der chronischen Obstipation bei der OIC eingesetzt (▶ **Abb. 5**).

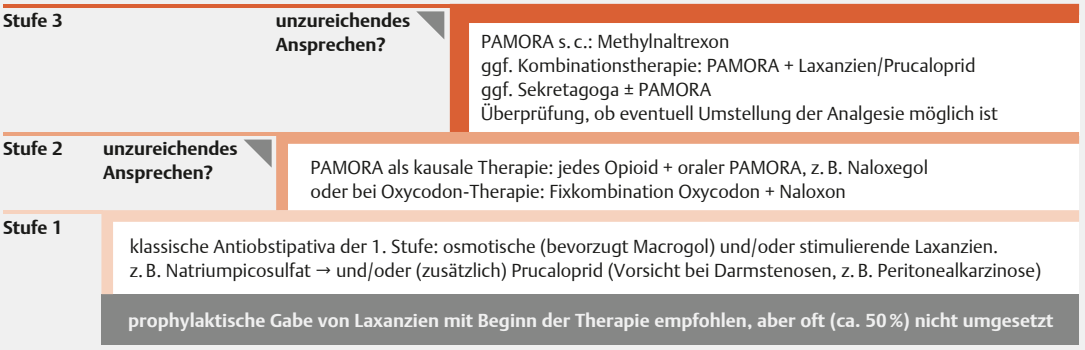
Die verfügbaren Therapieprinzipien sollten laut Experten-Konsensus in der Therapie der OIC nach folgendem Stufenschema eingesetzt werden (▶ **Abb. 6**):

- **Stufe 0:** Als Allgemeinmaßnahmen sind eine ausreichende Mobilisierung und Flüssigkeitszufuhr generell indiziert, sofern sich diese trotz der zugrunde liegenden Erkrankung umsetzen lassen [3]. Daher ist möglichst ab Beginn der Opioid-Therapie die prophylaktische Gabe eines in den Leitlinien als Erstlinientherapie eingestuften Laxans geboten. Die Laxanziengabe dient der Aufklärung der Patienten über die OIC; selten lässt sich durch Laxanzien eine OIC effektiv vermeiden. Ballaststoffe (Flohsamenschalen, Weizenkleie) sind bei OIC zu meiden, da sie durch Expansion des Stuhlvolumens die Beschwerden noch verstärken können.

- **Stufe 1 der medikamentösen OIC-Therapie:** Als symptomatische Therapie kommen Laxanzien als Monotherapie oder als Kombination unterschiedlicher Laxanzientypen zum Einsatz. Laxans der 1. Wahl ist das osmotisch wirksame Macrogol, da es zu keinen Elektrolytentgleisungen führt und insges. ein gutes Sicherheitsprofil aufweist, wie in kontrollierten Langzeitstudien gezeigt werden konnte. Bei palliativmedizinischen Patienten können der Geschmack und das erforderliche Trinkvolumen im Laufe der Zeit aber eine Hürde darstellen. Alternativ kann ein stimulierendes Laxans wie Natriumpicosulfat oder Bisacodyl eingesetzt werden. Osmotische Quellstoffe bzw. Stimulanzien können zwar das Stuhlvolumen erhöhen, bei der OIC aber aufgrund der hemmenden Opioid-Wirkung den peristaltischen Reflex nicht ausreichend anstoßen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass in einer Befragung von Schmerzpatienten mit einer OIC, 93 % unter einer Laxans-Monotherapie und 26 % unter Laxanzien-Kombination über ein nicht ausreichendes Ansprechen (Laxative Inadequate Response,

▶ **Abb. 5** In der Behandlung der OIC eingesetzte Therapieprinzipien, mod. nach [36–40].

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.



▶ **Abb. 6** Praktisches Stufenschema der medikamentösen Therapie einer OIC; mod. nach [3]. Die Kontraindikationen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

LIR) berichteten [23]. Zudem können verschiedene Laxanzien Nebenwirkungen mit sich bringen. Zu diesen zählen z. B. Elektrolytentgleisungen, Meteorismus, Hypomagnesämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und Dehydration [30].
In der 1. Stufe kann in manchen Fällen auch das Prokinetikum Prucaloprid eingesetzt werden. Dieser hochselektive Serotonin-Agonist (5-HT4) ist für erwachsene Patienten mit chronischer Obstipation, die nicht ausreichend auf Laxanzien angesprochen haben, zugelassen, nicht aber speziell für die OIC. In Stufe 1 können zudem Abführzäpfchen oder Klistiere, insbes. als Kombinationspartner, eingesetzt werden.

- **Stufe 2 der medikamentösen OIC-Therapie:** Als kausale Therapie kommen hier peripher wirksame μ-Opioid-Rezeptor-Antagonisten (Peripherally Acting μ-Opioid-Receptor-Antagonist, PAMORA) als Monotherapie zum Einsatz. In zahlreichen klinischen Studien und einer Metaanalyse haben sich PAMORA als hocheffektiv erwiesen [31]. PAMORA sind bei Verdacht auf mechanische GI-Obstruktionen kontraindiziert; Vorsicht ist auch bei Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für GI-Perforationen geboten.
  Entscheidend an diesem peripheren Therapieansatz ist, dass die Opioid-Antagonisten nicht die analgetische Wirkung der Opioide im ZNS beeinträchtigen, die Blut-Hirn-Schranke also nicht in pharmakologisch relevantem Ausmaß passieren.
  In Deutschland stehen aktuell 3 Substanzen mit PAMORA-Wirkung zur Verfügung – orales Naloxon und die „echten" PAMORA Methylnaltrexon und Naloxegol:

  1. **Orales Naloxon:** Es ist zwar kein echter PAMORA, sondern ein systemischer Opioid-Antagonist. Bei oraler Gabe wirkt die Substanz jedoch aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts nahezu ausschließlich im Darm und ist insbes. in retardierter Form zur Behandlung einer OIC anwendbar [32–34]. Allerdings ist dafür eine intakte Leberfunktion erforderlich. In Deutschland ist retardiertes orales Naloxon nur in fixer Kombination mit Oxycodon erhältlich.

  2. **Methylnaltrexon:** Es muss wegen seiner minimalen oralen Verfügbarkeit subkutan angewendet werden und eignet sich daher eher für den akuten „Rescue"-Einsatz als für die ambulante Langzeittherapie. Bis vor Kurzem war es in Deutschland nur in der Palliativsituation zugelassen, nun auch allgemein bei OIC.

  3. **Naloxegol:** Bei Naloxegol handelt es sich um einen durch PEGylierung von Naloxon weiterentwickelten, echten und oral anwendbaren PAMORA ohne relevante Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit. Damit ist Naloxegol ein rein peripher wirksamer μ-Antagonist, der die zentrale μ-agonistische Wirkung, also die schmerzhemmende Wirkung von Opioiden nicht beeinträchtigt [35]. Naloxegol ist mit jedem Opiat frei kombinierbar. Bei nur 1 x mal täglicher oraler Gabe führt Naloxegol selbst bei OIC-Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf Laxanzien im Median innerhalb von 7,6 Stunden nach der oralen Gabe zu einer 1. spontanen Stuhlentleerung [35]. Die Lebensqualität der Patienten besserte sich nachhaltig [35].

- **Stufe 3 der medikamentösen OIC-Therapie:** Bei weiterhin nicht ausreichendem Ansprechen sollten PAMORA mit klassischen Laxanzien kombiniert werden. Alternativ kann geprüft werden, ob eine Umstellung der Analgesie oder eine Opioid-Rotation möglich ist.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Bei Erfolglosigkeit aller 3 Stufen können versuchsweise im Off-Label-Use Medikamente wie Erythromycin oder Amidotrizoeessigsäure eingesetzt oder eine manuelle Ausräumung (ggf. mit diagnostischer Abklärung) vorgenommen werden.

Literatur

[1] Argoff CE et al. Pain Medicine 2015; 16: 2324–2337

[2] Leitlinienprogramm Onkologie, Kurzversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer 128/001OL, 2015, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html

[3] Andresen V et al. Z Gastroenterol 2013; 51: 651–672

[4] Petzke F, Kohlmann T. Schmerz 2014; 28: 457–458

[5] Camilleri M et al. Neurogastroenterol Motil 2014; 26: 1386–1395

[6] Häuser W et al. Dtsch Ärztebl Int 2014; 111: 732–740

[7] Kalso E et al. Pain 2004; 112: 372–380

[8] Camilleri M. Am J Gastroenterol 2011; 106: 835–842

[9] Brock C et al. Drugs 2012; 72: 1847–1865

[10] Wirz S. Z Gastroenterol 2017; 55: 394–400

[11] Thiel H, Roewer N. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009

[12] Wirz S. Symptomkontrolle in der Schmerztherapie, Palliativmedizin, Anästhesie und Intensivmedizin. Bremen: Uni-Med Verlag; 2010

[13] Becker G, Blum HE. Lancet 2009; 373: 1198–1206

[14] Wirz S et al. Eur J Cancer Care 2012; 21: 131–140

[15] Papaleontiou M et al. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 1353–1369

[16] Moore RA, McQuay HJ. Arthritis Res Ther 2005; 7: R1046-R1051

[17] Bell TJ et al. Pain Med 2009; 10: 35–42

[18] Hess B et al. Eur J Intern Med 2011; 22: 527–531

[19] Rosti G et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010; 14: 1045–1050

[20] Gálvez R et al. Aten Primaria 2014; 46: 32–39

[21] Droney J et al. Support Care Cancer 2008; 16: 453–459

[22] Lawson R et al. Adv Ther 2016, doi:10.1007/s12325–016–0365-y

[23] Coyne KS et al. Clinicoecon Outcomes Res 2014; 6: 269–281

[24] Wirz S, Klaschik E. Schmerz 2003; 17: 233–239

[25] Epstein RS et al. Adv Ther 2014; 31: 1263–1271

[26] Ducrotte P, Causse C. Curr Med Res Opin 2012; 28: 457–466

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Zusammenfassung der Konsensus-Empfehlung für die Praxis

In Ermangelung einer spezifischen OIC-Leitlinie wird folgendes Vorgehen empfohlen: Zu Beginn einer Opioid-Behandlung sollte über die Obstipation als häufige Nebenwirkung aufgeklärt werden. Eine prophylaktische Verschreibung von Laxanzien kann sinnvoll sein. Spätestens bei Symptomen einer OIC sollten Laxanzien verschrieben werden. Bei Versagen der Laxanzien-Therapie erfolgt nach dem Stufenschema eine zielgerichtete und kausale medikamentöse OIC-Therapie mit einem PAMORA. Substanzen dieser modernen Wirkstoffklasse, die als einzige in die Pathophysiologie der OIC eingreift, antagonisieren die Wirkung von Opioiden an peripheren μ-Opioid-Rezeptoren und stellen so die Motilität und Sekretion des Darms wieder her. PAMORA sollten bei unzureichendem Ansprechen und/oder schlechter Verträglichkeit von Laxanzien und/oder Prokinetika eingesetzt werden. Erste Wahl ist dabei ein oraler PAMORA, bei Patienten unter Oxycodon-Therapie kann alternativ eine Fixkombination aus retardiertem Naloxon plus Oxycodon gegeben werden. Bei Unmöglichkeit einer oralen Verabreichung kann ein subkutan zu applizierender PAMORA eingesetzt werden. Reicht auch dies nicht aus, sollte der PAMORA mit Laxanzien der Stufe 1 kombiniert werden.

[27] Überall MA et al. J Int Med Res 2011; 39: 41

[28] Wirz S et al. Eur J of Pain 2009; 13: 737–743

[29] Prichard D et al. Int J Palliat Nurs 2015; 21: 272–280

[30] Papagallo M. Am J Surg 2001; 182: 11–18

[31] Ford AC et al. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1566–1574

[32] Simpson K et al. Curr Med Res Opin 2008; 24: 3503–3512

[33] Löwenstein O et al. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 531–543

[34] Meissner W et al. Eur J Pain 2009; 13: 56–64

[35] Chey WD et al. N Engl J Med. 2014; 370: 2387–2396

[36] Klaschik E et al. Support Care Cancer 2003; 11: 679–685

[37] Brock C et al. Drugs 2012; 72: 1847–1865

[38] Walters JB et al. J Opioid Manag 2010; 6: 435–444

[39] Lembo A et al. N Engl J Med 2003; 349: 1360–1368

[40] Phan H et al. Int J Pharm Compd 2014; 18: 203–207

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

91041

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.