

Aktualisierte S2k-Leitlinie chronische Obstipation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM)

April 2022 – AWMF-Registriernummer: 021-019

Autoren

V. Andresen^{1*}, G. Becker², T. Frieling³, M. Goebel-Stengel⁴, F. Gundling⁵, A. Herold⁶, M. Karaus⁷, J. Keller¹, M. Kim⁸, P. Klose⁹, H. Krammer⁶, M. E. Kreis¹⁰, R. Kuhlbusch-Zicklam³, J. Langhorst¹¹, P. Layer¹, R. Lenzen-Großimlinghaus¹², A. Madisch¹³, H. Mönnikes¹⁴, S. Müller-Lissner¹⁵, D. Rubin^{16, 17}, M. Schemann¹⁸, J. Schwille-Kiuntke^{19, 20}, A. Stengel²¹, M. Storr²², I. van der Voort²³, W. Voderholzer²⁴, T. Wedel²⁵, S. Wirz²⁶, H. Witzigmann²⁷, C. Pehl^{28*}

*Beide Autoren haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen

In Zusammenarbeit mit

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)/Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie (CACP), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP), Deutsche Schmerzgesellschaft, MAGDA Patientenforum (MAGDA)

Korrespondenz

PD Dr. med. Viola Andresen
Medizinische Klinik
Israelitisches Krankenhaus
Orchideenstieg 14
22297 Hamburg

Tel: 040-51 12 55 001

v.andresen@ik-h.de

Prof. Dr. med. Christian Pehl
Medizinische Klinik
Krankenhaus Vilsbiburg
Krankenhausstr. 2
84137 Vilsbiburg

Tel: 08741-60 31 53

christian.pehl@lakumed.de

Institutionen

1. Medizinische Klinik Israelitisches Krankenhaus, Hamburg, Deutschland
2. Klinik für Palliativmedizin, Freiburg, Deutschland
3. Medizinische Klinik II, Helios-Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland
4. Helios Klinik Rottweil, Dußlingen, Deutschland
5. Medizinische Klinik II (Gastroenterologie, Gastroenterologische Onkologie, Hepatologie, Diabetologie, Stoffwechsel, Infektiologie), Klinikum am Bruderwald, Bamberg, Deutschland
6. Sozialstiftung BambergEnd- und Dickdarm-Zentrum Mannheim, Mannheim, Deutschland
7. Abt. Innere Medizin, Evang. Krankenhaus Göttingen-Weende, Göttingen, Deutschland
8. Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I) des Universitätsklinikums, Zentrum Operative Medizin (ZOM), Würzburg, Deutschland
9. Universität Duisburg-Essen, Medizinische Fakultät, Essen, Deutschland
10. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland
11. Knappschafts-Krankenhaus, Essen, Deutschland
12. Klinikum Ernst von Bergmann, Zentrum für Altersmedizin, Potsdam, Deutschland
13. Klinik für Gastroenterologie, interventionelle Endoskopie und Diabetologie, Klinikum Siloah-Oststadt-Heidehaus, Hannover, Deutschland
14. Klinik für Innere Medizin, Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin, Deutschland
15. Berlin, Deutschland
16. Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Gastroenterologie, DRK Kliniken Berlin Mitte, Berlin, Deutschland
17. Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Vivantes Klinikum Spandau, Spandau, Deutschland
18. Lehrstuhl für Humanbiologie TU München, Freising, Deutschland
19. Innere Medizin VI Psychosomat. Medizin u. Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen Deutschland
20. Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen Deutschland
21. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
22. Zentrum für Endoskopie, Starnberg, Deutschland
23. Klinik für Innere Medizin Gastroenterologie und Diabetologie, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland
24. Praxis, Berlin, Deutschland
25. Anatomisches Institut, Universität Kiel, Kiel, Deutschland
26. Cura Krankenhaus Bad Honnef, Bad Honnef, Deutschland
27. Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Deutschland
28. Medizinische Klinik, Krankenhaus Vilsbiburg, Vilsbiburg, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Informationen zur Leitlinie	7
Federführende Fachgesellschaften	7
Geltungsbereich und Zweck	7
Zielorientierung der Leitlinie.....	7
Versorgungsbereich.....	7
Anwenderzielgruppe/Adressaten.....	7
Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	7
Methodologisches Vorgehen	11
Empfehlungsgraduierung	11
Statements.....	12
Klug entscheiden	12
Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	13
Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	13
Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	13
Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	13
Verbreitung und Implementierung	14
Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	14
Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	14
Redaktioneller Hinweis	15
Besonderer Hinweis	15
1. Definition und Epidemiologie	16
2. Ätiologie und Pathophysiologie	19
3. Diagnostik	25
4. Allgemeine Empfehlungen zum Therapie-Management, geriatrische Aspekte, Schwangerschaft	29
5. Ernährung	35
6. Probiotika, Präbiotika, Synbiotika	40
7. Konventionelle medikamentöse Therapie (konventionelle „Laxanzien“).....	43
8. Serotoninerge Prokinetika	47
9. Sekretagoga	48

10. Biofeedback	51
11. Komplementäre Verfahren	53
12. Therapie der Opioid-induzierten Obstipation (OIC)	60
13. Chirurgische Therapie inklusive Sakralnervenstimulation	65
Literatur	72

Abkürzungsverzeichnis

AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
BFI	bowel function index
CACP	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie
CAS	constipation assessment Skala (scale)
CSBM	komplette spontane Stuhlentleerung (complete spontaneous bowel movement)
DEGAM	Die Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie
DGNHK	Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde
DGNM	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
5-HT4-Antagonisten	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Antagonisten
ICC	Interstitielle Cajal-Zelle
GINMP	gastrointestinale neuromuskuläre Pathologien
GIT	Gastrointestinaltrakt
KHK	koronare Herzkrankheit
MACE	Malone antegrade continence enema
MAGDA	Informationsforum für Magen-Darm-Erkrankungen
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negativer prädiktiver Wert
NTC	Normaltransit-Obstipation (normal transit constipation)
OD	obstruktive Defäkation
ODS	obstruktives Defäkations-Syndrom
OIC	Opioid-/Opiat-induzierte Obstipation (opoid-induced constipation)
PAC-QOL	Patient Assessment of Constipation Quality of Life
PAMORA	peripher wirksamer μ -Opioid-Rezeptorantagonist (peripherally acting

	μ-opioid receptor antagonist)
PEG	Polyethylenglycol
PNE	perkutane Nervenevaluation
RDS-O	obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom
RCT	randomisiert kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
scFOS	Fructooligosaccharide
SNS	sakrale Nervenstimulation
STC	Obstipation mit verzögertem Colontransit (slow transit constipation)
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TES	transcutaneous electrical stimulation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
SBM	spontane Stuhlentleerung (spontaneous bowel movement)

Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM)

Geltungsbereich und Zweck

Die Chronische Obstipation gehört mit zu den häufigsten Gesundheitsstörungen in Deutschland und ist über ein vielfältiges Symptomspektrum der Stuhlentleerung definiert. Da die Lebensqualität meist stärker beeinträchtigt ist als angenommen und die Abgrenzung zum RDS-O (obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom) unscharf ist, ist eine adäquate Versorgung dieser Patienten erforderlich¹. Die Aktualisierung der Leitlinie wird von den beteiligten Fachgesellschaften daher als besonders wichtig erachtet. Darüber hinaus hat sich die Versorgung und Behandlung in den letzten Jahren weiterentwickelt.

Aus den genannten Gründen wird nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinie von 2013 gemäß des Leitlinienprogramms der DGVS² aktualisiert.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinienaktualisierung ist es, die in der alten Leitlinie³ ausgesprochenen Empfehlungen auf der Basis der aktuellen Literatur zu überprüfen, gegebenenfalls zu korrigieren oder durch neue Empfehlungen zu ersetzen und zu ergänzen, um eine optimierte Versorgung und eine Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten zu ermöglichen.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie gilt sowohl für die ambulante als auch die stationäre medizinische Versorgung und behandelt die Diagnostik und Therapie in der hausärztlichen und der spezialfachärztlichen Versorgung.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle Ärzte, die Patienten mit chronischer Obstipation im Erwachsenenalter versorgen oder an der Versorgung dieser Patienten beteiligt sind, insbesondere an Internisten, Gastroenterologen, Ernährungsmediziner, Proktologen, Geriater, Chirurgen und Naturheilkundler. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) wurde zur Mitarbeit eingeladen, hat aber eine Beteiligung abgesagt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner*innen für äußerst relevant. Sie dient darüber hinaus der Information von Angehörigen und Leistungserbringern (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger).

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM) erstellt, die als Koordinatoren Frau PD Dr. Viola Andresen, Hamburg, und Herrn Dr. Christian Pehl, Vilsbiburg, beauftragten. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Blödt, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträgern gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Viola Andresen, Thomas Frieling, Felix Gundling, Michael Karas, Jutta Keller, Rita Kuhlbusch-Zicklam, Peter Layer, Ahmed Madisch, Hubert Mönnikes, Stefan A. Müller-Lissner, Andreas Stengel, Christian Pehl, Martin Alexander Storr, Ivo van der Voort, Winfried Voderholzer
- Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM)
Viola Andresen, Christian Pehl, Michael Schemann, Juliane Schwille-Kiuntke, Thilo Wedel
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)/Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie (CACP)
Mia Kim, Helmut Witzigmann
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
Diana Rubin
- Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)
Petra Klose, Jost Langhorst
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Romana Lenzen-Großimlinghaus

- Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
Alexander Herold, Heiner Krammer, Martin Kreis
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Viola Andresen
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)
Gerhild Becker
- Deutsche Schmerzgesellschaft
Stefan Wirz

Die Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen. Da es sich bei der Leitlinie Obstipation nicht um das Obstipations-prädominante Reizdarm-Syndrom handelt, wurde eine Beteiligung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. nicht für sinnvoll erachtet.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- MAGDA Patientenforum (MAGDA)
Miriam Goebel-Stengel

Die Deutsche Reizdarmselfhilfe wurde als weiterer Patientenvertreter zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen. Eine Beteiligung war ebenfalls auf Grund personeller Engpässe nicht möglich.

Bei der personellen Besetzung der einzelnen Arbeitsgruppen wurden, wenn möglich, Fachkompetenz, eine interdisziplinäre Verteilung und der jeweilige Tätigkeitsbereich (niedergelassen und stationär) berücksichtigt (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Definition und Epidemiologie	AG-Leiter	Thomas Frieling (DGVS)
	AG-Mitglieder	Juliane Schwille-Kiuntke (DGNM) Andreas Stengel (DGVS)
AG 2: Ätiologie und Pathophysiologie	AG-Leiter	Michael Schemann (DGNM)
	AG-Mitglied	Thilo Wedel (DGNM)
AG 3: Diagnostik	AG-Leiter	Jutta Keller (DGVS)
	AG-Mitglied	Rita Kuhlbusch-Zicklam (DGVS)
AG 4: Allgemeine Empfehlungen zum Therapie-Management (außer	AG-Leiter	Michael Karaus (DGVS)
	AG-Mitglied	Romana Lenzen-Großimlinghaus (DGG)

Ernährung), geriatrische Aspekte, Schwangerschaft		
AG 5 + 6: Ernährung, Prä- und Probiotika	AG-Leiter	Heiner Krammer (DGK)
	AG-Mitglieder	Diana Rubin (DGEM) Miriam Goebel-Stengel (Patientenvertreter (MAGDA))
AG 7: Konventionelle Therapie (=klassische „Laxantien“)	AG-Leiter	Ahmed Madisch (DGVS)
	AG-Mitglieder	Stefan A. Müller-Lissner (DGVS) Winfried Voderholzer (DGVS)
AG 8: Moderne Medikamente: Serotoninerge Prokinetika	AG-Leiter	Viola Andresen (DGNM, DGVS, DGIM)
	AG-Mitglied	Peter Layer (DGVS)
AG 9: Moderne Medikamente: Sekretagoga	AG-Leiter	Christian Pehl (DGNM, DGVS)
	AG-Mitglied	Felix Gundling (DGVS)
AG 10: Biofeedback	AG-Leiter	Hubert Mönnikes (DGVS)
	AG-Mitglied	Ivo van der Voort (DGVS)
AG 11: Komplementäre und alternativmedizinische Methoden (CAM) (inklusive Irrigation, Darm-Massage, externe Elektrostimulation etc.)	AG-Leiter	Jost Langhorst (DGf Naturheilkunde)
	AG-Mitglied	Petra Klose (DGf Naturheilkunde)
AG 12: Therapie der OIC, PAMORA	AG-Leiter	Martin Alexander Storr (DGVS)
	AG-Mitglieder	Gerhild Becker (DGPalliativ) Stefan Wirz (Deutsche Schmerzgesellschaft)
AG 13: Chirurgische Therapie inklusive Sakralnervenstimulation	AG-Leiter	Martin Kreis (DGK)
	AG-Mitglieder	Alexander Herold (DGK) Mia Kim (DGAV/CACP) Helmut Witzigmann (DGAV/CACP)
Patientenvertretung		Miriam Goebel-Stengel (MAGDA)

Methodik		Petra Lynen Jansen (DGVS)
Methodische Unterstützung		Pia Lorenz (DGVS) Susanne Blödt (AWMF) Torsten Karge (CGS-Leitlinien-Plattform)

Methodologisches Vorgehen

Grundlagen der Methodik

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Details zur Suche und Auswahl sind im Leitlinienreport dargestellt.

Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 2. Die Konsensusstärke wurde gemäß Tabelle 3 festgelegt.

Tabelle 2: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

Tabelle 3: Einteilung der Konsensusstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75
Kein Konsens	< 50

Empfehlungen, die unverändert aus der letzten Leitlinie übernommen wurden, wurden mit „geprüft 2021“ gekennzeichnet.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Klug entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand für 4 Wochen als Konsultationsfassung für die Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Die Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportal. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinatoren der Leitlinie und von S. Blödt (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung kategorisiert. Der Vorschlag zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz mit allen beteiligten Experten diskutiert, konsentiert und umgesetzt. Hohe Interessenkonflikte, Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz), mit Bezug zur Leitlinie bestanden bei keinem der Teilnehmer. Als moderat wurden folgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Die Leitliniengruppe entschied einstimmig, dass die von dieser Einschätzung betroffenen Personen (s. Leitlinienreport) sich bei der Abstimmung über ausgewählte Empfehlungen, die von diesen Interessenskonflikten direkt berührt werden könnten, enthalten. Somit wurden Doppelabstimmungen durchgeführt, diesen haben aber nicht zu einer Veränderung des Ergebnisses geführt.

Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung wurden als geringfügig eingestuft und führten nicht zur Notwendigkeit einer Enthaltung.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die Durchführung systematischer Literaturrecherchen bei kritischen und besonders versorgungrelevanten Themen, die formale dreistufige Konsensbildung, sowie die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert. Darüber hinaus wurde bei über 85 % der Empfehlungen (71/83) ein "starker Konsens" erreicht, was sich ebenfalls positiv auf die potentiellen Interessenkonflikte auswirkte.

Alle Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport dargestellt.

Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt etwa fünf Jahre (31. Oktober 2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe, der Leitlinie prüft jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie. Als Ansprechpartner steht Ihnen Frau Lorenz (leitlinien@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient und ggf. der Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1. Definition und Epidemiologie

Statement 1-1: Definition

Eine chronische Obstipation liegt vor, wenn folgende drei Kriterien aktuell seit mindestens 3 Monaten bestehen, wobei der initiale Beginn der Symptomatik wenigstens 6 Monate vor Diagnosestellung liegen sollte:

- **≥2 der folgenden Symptome sollten vorhanden sein:**
 - **klumpiger oder harter Stuhl (Bristol Stool Form Scale 1-2) bei > 25% der Stuhlentleerungen,**
 - **starkes Pressen bei > 25% der Stuhlentleerungen,**
 - **subjektiv unvollständige Entleerung bei > 25% der Stuhlentleerungen,**
 - **subjektive Obstruktion bei > 25% der Stuhlentleerungen,**
 - **manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation bei > 25% der Stuhlentleerungen (digitale Manipulation, Beckenbodenunterstützung),**
 - **< 3 spontane Stuhlgänge pro Woche**
- **Weiche Stühle kommen ohne die Einnahme von Laxantien nur selten vor.**
- **Die Kriterien für ein Reizdarmsyndrom sind nicht erfüllt.**

[Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Probert et al.⁴ haben schon 1994 auf die Diskrepanz zwischen subjektiv berichteter Obstipation und Konsensus-Definitionen hingewiesen. Diese Diskrepanz besteht bis heute und führt zu großer Variabilität hinsichtlich der berichteten Prävalenz⁵.

Eine wesentliche Schwierigkeit besteht unter anderem darin, dass eine rein objektive Definition der Obstipation z.B. alleinig basierend auf der Stuhlfrequenz dem gesamten Beschwerdekomples der Patienten mit chronischer Obstipation nicht gerecht wird und durch derartige Definitionen ein großer Teil der Patienten nicht erfasst wird. So gibt es viele Patienten, die z.B. sehr mühevoll und nur unter großer Anstrengung und mit starkem Pressen Stuhlgang haben können, dies aber durchaus auch täglich. Zudem hat sich gezeigt, dass z. B. Messungen der gastrointestinalen Transitzeit eher mit dem Parameter der Stuhlkonsistenz als mit dem der Stuhlfrequenz korrelieren⁶. International haben sich aufgrund dieser Schwierigkeiten daher Definitionen etabliert, die eine Kombination aus subjektiven (wie z. B. starkes Pressen oder unvollständige Entleerung) und objektiven Parametern (z. B. Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz) enthält. Der derzeitige internationale Standard stellt in dem Zusammenhang die Rom IV-Klassifikation⁷ dar, auf deren Basis diese hier vorliegende Definition gewählt wurde.

Statement 1-2: Inzidenz/Prävalenz

Inzidenz und Prävalenz der Obstipation sind sehr variabel und abhängig sowohl von der angewandten Definition als auch vom untersuchten Kollektiv. In Europa ist von einer mittleren Prävalenz von ca. 15 % in der Allgemeinbevölkerung auszugehen. Bei Frauen und älteren Menschen ist die Prävalenz deutlich höher.

[Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Die Prävalenz und Inzidenz der chronischen Obstipation ist von ihrer Definition abhängig. Zusätzlich überlappt sich die chronische Obstipation deutlich mit anderen funktionellen Störungen, wie etwa dem Reizdarmsyndrom. Die Definition der chronischen Obstipation ist variabel. Dies ist für die Evaluation von Prävalenz und Inzidenz von Bedeutung. So findet sich definitionsabhängig in der gleichen Kohorte eine Prävalenz von 9,4 bis 58,9%, wobei die Prävalenz nach Rom III-Kriterien in dieser Studie bei 24,0% (95%CI: 22,1, 25,9) war⁸. Die selbsteingeschätzte ("self-reported") Obstipation hatte die höchste Sensitivität (91,1%, 95%CI: 88,8, 93,4) und negativen prädiktiven Vorhersagewert (94,5%, 95%CI: 93,1, 96,1) verglichen mit den Rom III-Kriterien, aber eine geringe Spezifität (51,3%, 95%CI: 48,8, 53,8) und geringen positiven Vorhersagewert (37,1%, 95%CI: 34,4, 39,9)⁸. Bezüglich der Prävalenzberechnung ergaben sich keine grundsätzlichen Unterschiede bezüglich der Rom III- und Rom IV-Definitionen⁹. Es ist aber zu vermuten, dass sich die Prävalenz der funktionellen Obstipation durch die stringendere Rom IV-Klassifikation des Reizdarmsyndroms erhöhen wird. So werden in einer aktuellen Analyse etwa 50% der nach Rom III definierten Reizdarmpatienten nach Rom IV-Kriterien anderen funktionellen Erkrankungen zugeordnet, unter denen die funktionelle Obstipation etwa 25% ausmacht¹⁰.

Für die Obstipation wird eine Prävalenz von 0,7 bis zu 81 % berichtet^{5, 11}. Dabei beträgt die mittlere Prävalenz für Europa ca. 15 %^{5, 11, 12}. Dieser Variabilität liegen vermutlich auch kulturelle Unterschiede zugrunde¹³⁻¹⁸.

In einem deutschen Kollektiv (n = 2000) wurde eine Prävalenz von 5 % gefunden¹⁹. Eine weitere Studie mit einer Internet-Umfrage an 15.002 Deutschen²⁰ zeigte bei 14,9% eine Obstipation innerhalb der letzten 12 Monate, bei 5,8% eine Obstipation innerhalb der letzten 4 Wochen und bei 2,5% aktuelle Obstipationsbeschwerden. 4,4% benutzen Abführmittel und 2,6% hatten wegen der Obstipation einen Arzt aufgesucht. Im Vergleich zu nicht-obstipierten Teilnehmern hatten Obstipierte eine geringere Lebensqualität, einen geringeren Gesundheitsstatus, ein geringeres Einkommen und einen geringeren Sozialstatus²⁰.

Obstipation ist bei Frauen häufiger als bei Männern⁵: Das Geschlechterverhältnis beträgt ca. 2:1. Soares et al. ermittelten im Rahmen einer Metaanalyse auf der Basis von 26 Studien eine Odds Ratio von 2,2^{12, 19}. Allerdings ist von einer größeren Inanspruchnahme medizinischer Leistungen durch Frauen als durch Männer mit Obstipation auszugehen, was eine Überschätzung des Geschlechtereffekts zur Folge haben kann^{21, 22}. Obstipation kann in allen Altersklassen vorkommen, tritt aber mit zunehmendem Alter häufiger auf, vor allem bei Personen ab dem 65. Lebensjahr¹². Erklärung dafür kann unter anderem die häufigere Einnahme von Medikamenten wie Diuretika und Schmerzmittel sein^{23, 24}, neurologische Erkrankungen

und Funktionsänderungen (s. AG 2), „sedativer Lebensstil“ (Expertenmeinung) und Bettlägerigkeit. Diverse weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer Obstipation werden diskutiert: Niedriges Einkommen ist dabei ebenso mit Obstipation assoziiert wie eine geringer Ausbildungsgrad^{11, 20, 25-28}. Dabei bleibt unklar, ob die Obstipation in diesem Fall über die Ernährung induziert wird (s. AG 4).

Statement 1-3 Lebensqualität

Patienten mit chronischer Obstipation haben eine schlechtere Lebensqualität als Personen ohne Obstipation.

[Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Sowohl Erwachsene als auch Kinder mit Obstipation haben eine schlechtere Lebensqualität als Kontrollpersonen ohne Obstipation.^{29, 30} Eine Metaanalyse basierend auf 13 Primärstudien kommt zu dem Schluss, dass dabei mentale Aspekte der Lebensqualität stärker beeinträchtigt zu sein scheinen als körperliche.³⁰

Bei chronisch obstipierten Menschen ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität vergleichbar mit der bei anderen chronischen Erkrankungen.^{30, 31}

Obstipations-spezifische Messungen der Lebensqualität (z. B. PAC-QOL³²) erlauben die Messung der Veränderung der individuellen Lebensqualität – beispielsweise im Rahmen einer medikamentösen Therapie³³ – aber keinen Vergleich mit anderen chronischen Krankheiten.

Statement 1-4 Kosten

Patienten mit chronischer Obstipation verursachen im Vergleich zu nicht-obstipierten Personen sowohl höhere direkte (Verschreibungen, Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte), als auch höhere indirekte Kosten (Arbeitsausfälle).

[Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Menschen mit chronischer Obstipation berichten nicht nur von einer verminderten Arbeitsproduktivität, sondern auch von einer häufigeren Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen im Vergleich zu Probanden ohne Obstipation.³⁴

Es gibt Evidenz für die Beeinflussung der direkten Kosten durch Faktoren wie Symptomausprägung (persistierend > episodisch/einmalig), Geschlecht (Männer > Frauen) und Alter (jünger > älter).³⁵ Die Schwere der Symptomatik wirkt sich sowohl auf direkte als auch auf indirekte Kosten aus.³⁶

Aktuelle Erhebungen aus Deutschland ergaben für Patienten mit moderatem bis schwerem Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp direkte Kosten von knapp 2000€ pro Patient und Jahr (getragen

von Gesundheitssystem und Patient), die Schwankungsbreite der Kosten zwischen verschiedenen europäischen Ländern ist hoch.³⁷

2. Ätiologie und Pathophysiologie

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Statements zur Ätiologie und Pathophysiologie beschränken sich auf die chronische Obstipation. Nicht berücksichtigt werden besondere Formen intestinaler Motilitätsstörungen, wie z. B. akute bzw. chronische intestinale Pseudoobstruktion, idiopathisches Megacolon, Morbus Hirschsprung oder das Reizdarmsyndrom. Hierzu wurden bereits zwei aktuelle S3-Leitlinien erstellt:

- S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen³⁸
- S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)³⁹

Insgesamt ist die Studienlage zur Ätiologie und Pathophysiologie der Obstipation als spärlich und unbefriedigend einzustufen. Die unterschiedlichen Definitionen der Obstipation sowie methodische Schwächen im Studiendesign erlauben zumeist keine Aussagen mit hoher Evidenz.

Statement 2-1

Assoziationen zwischen Obstipation und faserarmer Kost, verringerter Flüssigkeitsaufnahme, mangelnder Bewegung und Unterdrückung des Defäkationsreizes sowie abrupter Änderungen der Lebensumstände wurden in der Literatur beschrieben. Ein direkter kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht belegt.

[Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Die aufgeführten Faktoren werden häufig als tradierte Ursachen einer Obstipation angesehen, lassen sich durch evidenzbasierte Daten jedoch nicht bestätigen^{40, 41}. So haben Vergleiche zwischen Obstipierten und Gesunden gezeigt, dass keiner der Faktoren zwangsläufig zur Obstipation bzw. zur deutlichen Besserung der Beschwerden nach deren Behebung führt⁴⁰⁻⁴⁶. Vielmehr ist davon auszugehen, dass eine bereits bestehende Obstipationsneigung durch diese Faktoren getriggert bzw. klinisch evident wird. Zu allen aufgeführten Faktoren ist die Studienlage uneinheitlich: Faserarme Kost kann einerseits die Entwicklung einer Obstipation befördern, andererseits wurden keine Unterschiede zwischen Obstipierten und Nicht-Obstipierten hinsichtlich des Ballaststoffgehaltes der Nahrung gefunden⁴⁶. Studien zur Menge der Flüssigkeitszufuhr zeigten ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse. So steht eine verringerte Flüssigkeitszufuhr mit dem Auftreten einer Obstipation zwar im

Zusammenhang, die Menge der Flüssigkeitszufuhr korreliert jedoch nicht mit der Häufigkeit einer Obstipation^{42, 45}. In keiner Studie ließ sich mangelnde körperliche Bewegung als eindeutiger kausaler Faktor für eine Obstipation belegen^{43, 45, 46}.

Statement 2-2

Strukturelle intestinale Passagestörungen können zu einer Obstipation führen.

[Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Verschiedene strukturelle intestinale Passagestörungen werden häufig als mögliche Ursachen einer Obstipation aufgeführt. Sie stehen jedoch nicht im direkten kausalen Zusammenhang mit einer funktionellen Obstipation, sondern entsprechen unterschiedlichen Formen einer intestinalen Obstruktion. So führen mechanische intestinale Passagestörungen im Allgemeinen nicht zu einer chronischen Obstipation, sondern zu einem mechanisch bedingten (Sub-)Ileus mit akutem bzw. subakutem Verlauf. Ätiologisch abzugrenzen sind hier luminale (z. B. Stenosierung durch Neoplasien, entzündliche Prozesse, Radiotherapie, Atresien) von extra-luminalen (z. B. Bridenileus durch peritoneale Adhäsionen) Passagehindernissen.

Stuhlentleerungsstörungen:

Anorektale Entleerungsstörungen („obstructed defecation syndrome“) können ebenfalls durch luminale und/oder extra-luminale Obstruktionen verursacht sein. Hierzu zählen typischerweise Rektozelen, Enterozelen oder eine rektale Intussuszeption bzw. ein Rektumprolaps. Auch eine ausgeprägte Beckenbodensenkung kann eine Defäkation erschweren. Im Gegensatz zu diesen mechanischen Obstruktionen des Anorektums sind die reflektorisch bedingten Defäkationsstörungen funktioneller Genese. Hierzu gehören z. B. eine paradoxe Anspannung des äußeren analen Schließmuskels oder ein fehlender intrarektaler Druckaufbau bei der Defäkation. Diese anorektalen Fehlfunktionen können ebenfalls eine Behinderung der rektalen Entleerung verursachen⁴⁷.

Statement 2-3

Medikamente bzw. deren Nebenwirkungen sowie neurologische, endokrine und systemische Erkrankungen können zu einer Obstipation führen.

[Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Die intestinale Passage kann durch Medikamente bzw. deren Nebenwirkungen sowie im Gefolge von neurologischen, endokrinen und systemischen Erkrankungen beeinträchtigt werden. In Tabelle 1 sind Ursachen für diese sekundären Formen einer Obstipation ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt⁴⁸. Im Vordergrund stehen die medikamentös bedingte Obstipation sowie neurologische Erkrankungen, die primär das Zentralnervensystem bzw. periphere Nervensystem betreffen und sekundär zu einer Verlangsamung des intestinalen Transits und/oder Störung der anorektalen

Entleerung führen. Endokrine Ursachen einer Obstipation sind dagegen eher selten. Eine Hypothyreose kann zwar u.a. eine Obstipation bedingen, bei hypothyreoten Patienten zeigte sich jedoch keine Verlängerung der gastrointestinalen Transitzeit, sondern eine veränderte rektale Sensitivität⁴⁹. Zudem liegt nur bei sehr wenigen Patienten mit Obstipation ohne weitere klinische Hinweise auf eine Schilddrüsenunterfunktion tatsächlich eine Hypothyreose vor. Während eine schwangerschaftsbedingte Progesteronerhöhung nachweislich zur Verlangsamung des intestinalen Transits führt, lassen sich zwischen obstipierten und nicht-obstipierten Frauen keine signifikanten Unterschiede der Geschlechtshormonspiegel finden. Zyklusabhängige Veränderungen der Stuhlgewohnheiten werden von etwa der Hälfte prämenopausaler Frauen berichtet, sind jedoch hinsichtlich der daraus resultierenden, objektiven Verlängerung der intestinalen Passagezeit als minimal einzustufen.

Tabelle 1: Medikamente sowie neurologische, endokrine, und systemische Erkrankungen als mögliche Ursache der Obstipation

Medikamente (Nebenwirkungen)	
Opoide (siehe auch Statement 2-5)	
Anticholinergika	
Trizyklische Antidepressiva	
Neuroleptika	
Monoaminoxidase-Hemmer	
Antiepileptika	
Antihistaminika	
Kalziumhaltige Antazida	
Antihypertensiva	
Spasmolytika	
Sympathomimetika	
Diuretika	
Colestyramin	
Neurologische Erkrankungen	
Zentralnervensystem	Morbus Parkinson
	Multiple Sklerose
	zerebrovaskuläre Erkrankungen (Apoplex, Demenz)
	Morbus Recklinghausen (Neurofibromatose)
	Tabes dorsalis
peripheres Nervensystem	autonome Neuropathie (Diabetes mellitus)
	Polyneuritis Guillain-Barré
traumatische Läsionen	Rückenmarksläsionen
	Läsion vegetativer Nervengeflechte (Operationen im Becken-, Bauch- und Retroperitonealraum)
Endokrine Erkrankungen bzw. Ursachen	

endokrine Erkrankungen	Hypothyreose
	Hyperparathyreoidismus (Hyperkalzämie)
	Phäochromozytom
physiologisch	Schwangerschaft (3. Trimenon)
	Zyklus (2. Zyklushälfte)
Systemische Erkrankungen	
Kollagenosen	systemische Sklerodermie
Amyloidose	primäre und sekundäre Formen

Statement 2-4

Obstipation kann mit Veränderungen an intestinalen Schrittmacherzellen (interstitielle Cajal-Zellen) sowie mit enterischen Neuropathien und/oder Myopathien assoziiert sein.

[Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Eine intakte intrinsische senso-motorische Funktion des Darms ist Voraussetzung für eine regelrechte intestinale Motilität und wird maßgeblich durch das enterische Nervensystem, die glatte Darmwandmuskulatur sowie die intestinalen Schrittmacherzellen (interstitielle Cajal-Zellen, ICC) vermittelt. Isolierte oder kombinierte Schädigungen dieser Strukturen können zu intestinalen Motilitätsstörungen führen und werden in der „London Klassifikation“ als sog. gastrointestinale neuromuskuläre Pathologien (GINMP) bezeichnet und in folgende Formen unterteilt: (1) enterische Neuropathien, (2) enterische Myopathien, (3) Veränderungen der ICC⁵⁰⁻⁵². GINMP sind in der Regel nur bei schweren Formen der Obstipation nachweisbar und zeigen unterschiedliche Ausprägungen. Die histopathologischen Veränderungen sollten nicht zwingend als kausale, sondern als assoziierte morphologische Korrelate einer Obstipation bewertet werden. So werden enterische Neuro- und Myopathien zwar häufig bei pathologischen Dünndarmmanometrie-Befunden beobachtet, korrelieren jedoch nur selten mit den spezifischen Manometriemustern (myopathische versus neuropathische Genese)⁵³.

Es wird angenommen, dass die GINMP bei Patienten mit schwerer Obstipation (Slow-transit-Obstipation) zu folgenden pathophysiologischen Veränderungen führen und damit eine Verlängerung der Kolontransitzeit bedingen: (1) Verminderte Sensitivität und Compliance des Rektums, (2) Erhöhung retrograder und Verminderung anterograder Kontraktionswellen im Kolon, (3) Verringerung der Kontraktionsstärke und –frequenz im Kolon^{54, 55}. Die technischen Anforderungen zur Gewinnung, Aufarbeitung und histologischen Beurteilung von Darmbiopsaten bzw. –exzidaten sind in der S3-Leitlinie zur Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen sowie der Leitlinie der internationalen Konsensus-Gruppe für die histologische Beurteilung von GINMP erläutert^{50-52, 56}. Aufgrund des hohen logistischen Aufwandes und fehlender allgemein gültiger Normwerte stellt die Diagnostik von GINMP zur Zeit noch kein Routineverfahren dar und ist spezialisierten Laboratorien vorbehalten.

Bei Patienten mit chronischer Obstipation wurden folgende Formen einer enterischen Neuropathie beschrieben: Hypoganglionose des Plexus myentericus, degenerative Neuropathie, intestinale neuronale Dysplasie, enterische Ganglionitis, veränderter Neurotransmitterstatus^{51, 57}. Größte Übereinstimmung laut Studienlage stellt die Hypoganglionose des Plexus myentericus bei Slow-Transit-Obstipation dar.

Bei Patienten mit chronischer Obstipation wurden folgende Formen einer enterischen Myopathie beschrieben: degenerative Fibrosierung, enterische Leiomyositis, amphophile Einschlusskörperchen, Myofilament-Verlust, atrophe Desmosis coli. Nach Studienlage stellt jedoch keiner dieser histopathologischen Phänotypen einen konsistenten Befund dar. Bei Patienten mit Slow-Transit-Obstipation wurde mehrheitlich eine signifikante Abnahme der ICC (<50% der Norm) beobachtet^{51, 57}. Allerdings bleibt unklar, ob der Verlust von ICC ursächlich zur Entwicklung einer chronischen Obstipation beiträgt oder lediglich Folge der verlangsamten Darmpassage ist.

Statement 2-5

Opioide können zur Obstipation führen, da sie durch Bindung an intestinale Opioid-Rezeptoren die propulsive Peristaltik und die epitheliale Sekretion inhibieren.

[Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Opioide werden erfolgreich bei der Behandlung von viszeralen und somatischen Schmerzen eingesetzt. Eine der häufigsten Nebenwirkungen bei chronischem, aber auch bei akutem Gebrauch ist die Obstipation. Opioide wirken über mu-, delta- und kappa-Opioidrezeptoren, die von enterischen Nervenzellen exprimiert werden⁵⁸. Im humanen Darm führt die Aktivierung dieser Rezeptoren zu einer verringerten Ausschüttung von Acetylcholin aus Synapsen erregender Interneurone. Dies bedingt eine Reduzierung der schnellen, erregenden postsynaptischen Potenziale und damit eine Hemmung der motorischen und sekretomotorischen Neurone⁵⁸. Damit sind die Aufrechterhaltung des peristaltischen Reflexes sowie der über Chlorid-Sekretion vermittelte Wasserinflux in das Darmlumen beeinträchtigt. Die präsynaptische Hemmung der Acetylcholinausschüttung erfolgt sowohl an neuromuskulären als auch an neuroepithelialen Synapsen, wodurch die Ausschüttung erregender und hemmender Neurotransmitter und deren direkte Wirkung auf die Muskulatur und das Epithel unterdrückt wird. Darüber hinaus werden nach Aktivierung der mu- oder delta-Opioidrezeptoren Kaliumkanäle geöffnet, die durch nachfolgende Hyperpolarisation des Membranpotenzials die Hemmung noch verstärken⁵⁸.

Die oben beschriebenen Wirkungen erklären die hemmenden Effekte von Opioiden auf die intestinale peristaltische Motilität und epitheliale Sekretion und sind in dieser Kombination Ursache für die opioid-induzierte Obstipation. Die Aktivierung der mu-Opioidrezeptoren scheint hierbei im Vordergrund zu stehen. Auch im enterischen Nervensystem existiert allerdings das Phänomen der Opioid-Toleranz und der Rezeptordesensibilisierung. Inwieweit dies zu neuen Behandlungsstrategien mit verringerter Obstipationsproblematik führt, wird derzeit erforscht. Darüber hinaus sind Opioidrezeptoren auch in

enterischen Muskelzellen, Schrittmacherzellen (ICC-Zellen) und Immunzellen nachweisbar, wobei deren Rolle für die Entstehung der Opioid-induzierten Obstipation noch nicht vollständig aufgeklärt ist.

3. Diagnostik

Empfehlung 3-1a

Die Basisdiagnostik der chronischen Obstipation soll eine genaue Anamnese mit Analyse des Stuhlverhaltens, der Medikamenteneinnahme, der Begleitsymptome und -erkrankungen sowie möglicher verursachender Erkrankungen, eine körperliche Untersuchung inklusive Anusinspektion und rektal-digitaler Untersuchung mit Prüfung des Sphinkterruhetonus, des Kneifdrucks und des Defäkationsversuchs beinhalten.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Empfehlung 3-1b

Hierbei sollte versucht werden, das Stuhlverhalten möglichst genau und, wenn möglich, auch quantitativ zu erfassen, z. B. auch unter Zuhilfenahme von Stuhltagebüchern inklusive Bristol Stool Form Scale.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Eine Basisdiagnostik zur Evaluation der chronischen Obstipation erscheint sinnvoll, obwohl systematische Studien hierüber nicht vorliegen. Eine extensive Routinediagnostik und Funktionsuntersuchungen werden als Basisdiagnostik aber nicht empfohlen^{56, 59-67}. Es existieren nämlich keine verlässlichen Daten, dass Laboruntersuchungen (Blutbild, Schilddrüsenfunktion, Serum-Calcium) oder endoskopische oder radiologische Methoden zur Erkennung sekundärer Formen der chronischen Obstipation im Rahmen der Basisdiagnostik sinnvoll sind, wenn keine Hinweise auf mögliche verursachende Erkrankungen wie zum Beispiel eine kurzfristige (12 Wochen) Änderung des Stuhlverhaltens oder Alarmsymptome vorliegen^{68, 69}.

Bezüglich der im Rahmen der Basisdiagnostik zu erfragenden möglichen Ursachen einer sekundären Obstipation (Medikamente, Vorerkrankungen) sei auf Kapitel 2 verwiesen.

Die Symptomatik der chronischen Obstipation ist vielfältig und wird mehr durch die subjektive Beeinträchtigung des Patienten als durch objektive Parameter (z.B. Stuhlfrequenz) bestimmt⁷⁰. Systematische Studien über die Wertigkeit von Stuhltagebüchern und validierten Erfassungen der Stuhlbeschaffenheit (z.B. Bristol Stool Form Scale) gibt es nicht. Dennoch kann die genaue, möglichst auch quantitative Erfassung der Stuhlgewohnheiten helfen, Therapieerfolge zu beurteilen und erscheint deshalb sinnvoll.

Gezielte Fragen zu Stuhlfrequenz, -konsistenz und Mühsamkeit bzw. Vollständigkeit der Stuhlentleerung können außerdem Hinweise darauf geben, ob eine chronische Obstipation eher auf einer Kolontransitstörung (slow transit constipation, STC, seltener, harter Stuhlgang ohne im Vordergrund stehendes Entleerungsproblem) oder auf einer Stuhlentleerungsstörung beruht. Die Symptomatik ist diesbezüglich aber nicht eindeutig⁷¹.

Auch mittels digitaler rektaler Untersuchung lässt sich eine Stuhlentleerungsstörung nur bedingt ausschließen (NPV 64%) ⁷². Der Ruhetonus ließ sich in Studien digital schlecht einschätzen ⁷³. Systematische Studien über die Wertigkeit einer frühen apparativen Differenzierung zwischen Transitstörung- und Stuhlentleerungsstörung liegen jedoch nicht vor. Wenn im Verlauf eine mögliche Beckenbodendyssynergie weiter abgeklärt werden soll, wird primär die Durchführung einer anorektalen Manometrie und eines Ballonexpulsionstests (alternativ eine Defäkografie) empfohlen (Tab. 3-1) ⁷⁴⁻⁷⁶.

Begleitende abdominelle Schmerzen / Beschwerden können auf ein Reizdarmsyndrom deuten ⁷⁷. Zwischen beiden Krankheitsbildern besteht eine relevante Überlappung ^{78, 79}, die die eindeutige Abgrenzung erschwert. Dennoch gilt:

Empfehlung 3-2

Wenn die Patienten zusätzlich zur chronischen Obstipation unter abdominellen Beschwerden / Schmerzen leiden, sollen die Vorgaben der DGVS Leitlinie zum Reizdarmsyndrom eingehalten werden.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Leichte abdominelle Schmerzen und Blähungen kommen als Begleitsymptome bei chronischer Obstipation vor. Sind diese Beschwerden ausgeprägter, fallen die Patienten unter die Definition Reizdarmsyndrom, und es sind generell die Vorgaben der Leitlinie RDS zu beachten, die u.a. eine ausführlichere Basisdiagnostik einschließlich Blutuntersuchungen und Abdomensonographie vorsieht. Bei betroffenen Frauen ist zusätzlich eine gynäkologische Untersuchung erforderlich ⁷⁷.

Empfehlung 3-3

Wenn keine Warnsymptome bestehen, kann bei unauffälliger Basisdiagnostik zunächst eine probatorische Therapie erfolgen.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Hierbei ist generell darauf zu achten, dass die Empfehlungen der Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen eingehalten werden. Zu den relevanten Warnsymptomen zählen z. B. Blutung, Anämie, unerklärter Gewichtsverlust > 10%, Familien- oder Eigenanamnese mit gastrointestinalen Tumoren, Lymphknotenvergrößerungen, tastbare Resistenzen, Malnutrition, Blut im Stuhl, paradoxe Diarrhoen, Alter > 50 Jahre, progredienter Verlauf und kurze Anamnese mit starken Beschwerden. Der Erfolg der probatorischen Therapie sollte nach ca. 4 Wochen überprüft werden ^{56, 63, 67, 69, 77, 80}.

Empfehlung 3-4

Weitergehende Untersuchungen sollen bei starken Beschwerden bzw. hohem Leidensdruck oder Warnsymptomen unmittelbar (= ohne vorherige probatorische Therapie), sonst bei mangelndem Ansprechen der Beschwerden auf die probatorische Therapie erfolgen. Sie dienen im ersten Schritt (a) dem Ausschluss organischer Ursachen und im zweiten (b) der Klärung der Pathophysiologie mittels Funktionsuntersuchungen.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

a) Für die initiale Diagnostik einer möglichen organischen Ursache sind Blutuntersuchungen (Blutbild und Entzündungsparameter, nach Anamnese und Beschwerdebild individuell ergänzt durch Serum-Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme, TSH, Blutzucker/HbA1c, Calprotectin/Lactoferrin im Stuhl), eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens und endoskopische/radiologische Untersuchungen (v.a. Ileokoloskopie) anzustreben. Eine Wiederholungsdiagnostik sollte abgesehen von normalen Vorsorge-Intervallen vermieden werden, sofern sich an dem Beschwerdebild nichts grundlegend geändert hat.

b) Als weiterführende Diagnostik zur näheren Eingrenzung der zugrunde liegenden Störungen einer therapierefraktären Obstipation werden zunächst die anorektale Manometrie, ein Ballonexpulsionstest, eine (MRT-) Defäkographie und Kolontransitstudien empfohlen. Hierdurch kann die Differenzierung zwischen Kolontransitstörung (STC) bzw. Stuhlentleerungsstörung / Beckenbodendyssynergie und Obstipation bei normalem Kolontransit („normal transit constipation“, NTC) erfolgen⁸¹ und somit eine Charakterisierung von therapeutischen Targets erreicht werden. Die sinnvollen funktionsdiagnostischen Verfahren zur Abklärung von Patienten mit schwerer Obstipation sind in Tabelle 3-1 weiter erläutert⁵⁶.

Es gibt eine Reihe von Gründen, weshalb in der Regel die Kombination mehrerer Untersuchungsverfahren erforderlich ist, um die pathophysiologischen Grundlagen einer therapierefraktären Obstipation zu erfassen und gezielt behandeln zu können. So können Patienten mit Stuhlentleerungsstörung auch sekundär einen verzögerten Kolontransit entwickeln. Dementsprechend haben Patienten mit Ansammlung der Marker im Rektosigmoid keine höhere Wahrscheinlichkeit eine Beckenbodendyssynergie zu haben als solche mit anderer Markerverteilung⁸². Außerdem liefern zum Beispiel konventionelle oder MRT-Defäkographie auffällige Befunde in bis zu $\frac{3}{4}$ der Patienten mit Obstipation, die jedoch nicht zwingend ursächlich sind und auch bei Personen ohne Stuhlentleerungsstörung gefunden werden^{81, 83, 84}.

Kolonmanometrie und Barostatmessungen werden von Fachgesellschaften und Expertengruppen international bei schwerster therapierefraktärer Obstipation empfohlen^{85, 86}. Es ist aber zu berücksichtigen, dass diese Untersuchungsverfahren in Deutschland nur sehr eingeschränkt verfügbar sind.

Tabelle 2-1: Diagnostische Verfahren bei schwerer, therapierefraktärer Obstipation (nach^{56, 86})

Kolontransitstudien: Die Messung der Kolontransitzeit erfolgt in der Regel mit Hilfe röntgendichter Marker (modifizierter **Hinton-Test**). Dies ermöglicht die objektive Messung der Kolontransitzeit (normal <68-72 h) und bildet die Grundlage für Diagnose einer STC (sofern szintigraphische Messung nicht verfügbar). Allerdings findet sich eine sekundäre Störung des Kolontransits bei bis zu 2/3 der Patienten mit Stuhlentleerungsstörung / Beckenbodendyssynergie, deshalb ist immer auch eine sorgfältige morphologische und funktionelle Untersuchung des Anorektums erforderlich. Sinnvoll ist während der gesamten Testphase das parallele Führen eines Stuhlprotokolls, um Entleerungen kurz vor der Röntgenaufnahme Rechnung zu tragen und dadurch falsch negative Ergebnisse zu erkennen. Ein in das kleine Becken verlagertes Ileoökälpol oder ein descendiertes Transversum kann die Lokalisierung der Marker erschweren.

Alternativ wird in den USA der Kolontransit auch mittels kabelloser Motilitätskapsel (Smartpill™) gemessen, die nach dem Schlucken intraluminale pH-Werte, Drücke und Temperatur erfasst. Gleichzeitig können so die Magenentleerung größerer Fremdkörper und der Dünndarmtransit evaluiert werden^{38,86}. Das System besitzt ein CE-Zertifikat, es wird in Deutschland derzeit aber nicht aktiv vertrieben.

Anorektale Manometrie: Druckmessung im Anorektalbereich mittels konventioneller oder hochauflösender Manometrie^{76, 87, 88}. Das Verfahren erlaubt den Ausschluss eines M. Hirschsprung (s.o.) und erfasst eine Beckenbodendyssynergie als Ursache einer schweren Obstipation (=mangelnde Koordination zwischen rektalem Druckanstieg und Sphinkterrelaxation beim Pressen). Diese findet sich bei 20-75% der untersuchten Patienten, allerdings muss teils mit eingeschränkter Kooperation und nicht ausreichendem Pressen der Patienten unter Laborbedingungen gerechnet werden. Zudem können auch gesunde Probanden in der Untersuchungssituation einen Dyssynergie-Befund aufweisen⁸⁹. Deshalb ist eine Bestätigung durch ein 2. Verfahren erforderlich^{76, 90}.

Defäkographie: Konventionelle oder MRT-Defäkographie liefern auffällige Befunde in bis zu ¾ der Patienten mit Obstipation^{81, 83, 84}. Sie erfassen sowohl morphologisch/anatomische Abnormitäten (z.B. Rektozele, mukosale Intussusception) als auch funktionelle Beeinträchtigung und sind deshalb auch geeignet als bestätigendes Verfahren bei V.a. Beckenbodendyssynergie.

Ballonexpulsionstest: Einfacher (allerdings kaum etablierter) Screeningtest, der Stuhlentleerungsstörungen erfassen kann⁷⁵. Er untersucht die Fähigkeit des Patienten, einen in das Rektum eingeführten wassergefüllten Ballon (meist 50 ml, teils zusätzlich Gewichte) zu evakuieren. Der Test wurde auch bei Kindern erfolgreich evaluiert^{91, 92}. Wie bei allen Stuhlentleerungstests sind falsch positive Befunde möglich aufgrund der Testsituation. Ansonsten besteht eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der anorektalen Manometrie. Diskrepante Befunde (Ballonexpulsion pathologisch ohne Hinweis auf paradoxes Pressen) erklären sich zumeist durch eine reduzierte Bauchpresse oder anatomische Defekte⁹³.

Kolonmanometrie: Diese aufwendige Untersuchung wird nur in Spezialzentren angeboten und ist reserviert für Patienten mit schwerster Symptomatik, eindeutiger Therapie-Refraktärität und ohne Anhalt für Stuhlentleerungsstörung, insbesondere also vor angedachter Kolektomie. Die Untersuchung kann einzeln oder kombiniert die phasische Kolonmotilität (Wasserperfusionsmanometrie oder steady state transducer) und tonische Kolonmotilität (Barostat) erfassen. Bei Messungen der phasischen Kontraktilität ist die hochauflösende Kolonmanometrie der Untersuchung mit wenigen Drucksensoren eindeutig überlegen⁹⁴. Sie liefert pathophysiologisch und therapeutisch relevante Informationen^{95, 96}. Isolierte Störungen der tonischen Kontraktilität werden nur mittels Barostat erfasst⁸⁶.

Untersuchungen der Motilität des oberen GIT: Magenentleerungstests (Szintigraphie, ¹³C-Atemtest), Untersuchung des Dünndarmtransits (Szintigraphie, H₂-Lactulose-Atemtest) und gastroduodenojejunale Manometrie können erforderlich sein bei V.a. generalisierte Motilitätsstörung, Eine Dünndarmmanometrie ist notwendig vor subtotaler Kolektomie, da schlechtere Langzeitverläufe bei Patienten mit generalisierter Motilitätsstörung³⁸ auftreten.

Histologische bzw. immunhistochemische Untersuchungen an Ganzwandpräparaten: Kommen bei schwersten Formen der Obstipation in Frage und können einen Ansatzpunkt für eine gezielte Therapie liefern (z.B. bei autoimmun-entzündlichen Veränderungen neuromuskulärer Strukturen), vgl. Update S3 Leitlinie intestinale Motilitätsstörungen³⁸.

Erweiterte Diagnostik: v.a. neurologische, ggf. auch endokrinologische Zusatzuntersuchungen zur Aufdeckung sekundärer Formen.

Empfehlung 3-5

Die Stuhlanalyse auf Bakterienkulturen bzw. Pilze liefert keine relevanten Ergebnisse und sollte nicht durchgeführt werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Aktuell gibt es keine wissenschaftlichen Belege dafür, dass Stuhlanalysen, die die Besiedlung des Darmes mit Bakterien bzw. Pilzen untersuchen (sogenannte „Darmökogramme“) relevante Ergebnisse für das Management von Patienten mit Obstipation liefern.

Bakterielle Stoffwechselprodukte, nämlich Methan können demgegenüber mit einer Obstipation assoziiert sein ⁹⁷. Bei Patienten mit Obstipation findet sich dementsprechend eine erhöhte Methanexhalation, klinische Einsatzmöglichkeiten und Aussagekraft sind aber noch unzureichend geklärt.

4. Allgemeine Empfehlungen zum Therapie-Management, geriatrische Aspekte, Schwangerschaft

Empfehlung 4-1a

Auf eine tägliche Trinkmenge von 1,5 – 2 Litern sollte geachtet werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Empfehlung 4-1b

Eine hierüber hinaus gehende zusätzliche Flüssigkeitszufuhr hat keinen therapeutischen Effekt und sollte zur Therapie der Obstipation daher nicht empfohlen werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt für Erwachsene in Abhängigkeit vom Alter eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von 2,25–2,7l, wovon mindestens 1,3–1,5 l über Getränke zugeführt werden sollten. Ko-Morbiditäten wie Herz- oder Niereninsuffizienz sind bei der Flüssigkeitszufuhr zu berücksichtigen.

Eine Verminderung der Trinkmenge unter die empfohlene Tagesmenge reduziert bei Gesunden die Stuhlfrequenz und -menge ohne Beeinflussung des Kolontransits⁹⁸. Entsprechend konnte bei Jugendlichen eine Assoziation zwischen einer niedrigen Trinkmenge und einer niedrigen Stuhlfrequenz

gefunden werden⁹⁹. Allerdings ist in den meisten Untersuchungen die Trinkmenge bei Obstipierten und Kontrollen identisch⁴⁵. Bei jedem obstipierten Patienten sollte aber im Rahmen der Anamnese die Trinkmenge abgefragt werden, da mehrere Studien nachweisen konnten, dass sich eine Obstipation durch Normalisierung der Trinkmenge bessern kann¹⁰⁰⁻¹⁰². Kein Effekt auf die Obstipation ist dagegen bei einer Steigerung der Trinkmenge über die empfohlene Menge hinaus zu erwarten¹⁰³.

Empfehlung 4-2a

Körperliche Inaktivität sollte vermieden werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Empfehlung 4-2b

Ein therapeutischer Effekt einer über das normale altersentsprechende Maß hinausgehenden körperlichen Aktivität auf die Obstipation sollte nicht in Aussicht gestellt werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 4-2c

Bei adipösen Patienten kann eine gesteigerte körperliche Aktivität ein sinnvoller Ansatz zur Therapie der Obstipation sein.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Tuteja et al.¹⁰⁴ führten bezüglich des Zusammenhangs von Aktivität und Obstipation eine Befragung bei 1.069 Veterans Affairs Health Care Mitarbeitern durch: 19,4 % berichteten über eine Obstipation. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität war dabei in der obstipierten und der nicht-obstipierten Gruppe vergleichbar ($p > 0.2$). Epidemiologische Daten aus großen Kohortenstudien (Nurses Health Study mit 62.036 Frauen; Australian Longitudinal Study on Women's Health mit 39.532 Frauen) belegen dagegen einen Zusammenhang der Obstipation mit einer körperlichen Inaktivität^{46, 105}. Unterstützt wird dies durch Daten, dass bei gesunden Probanden eine zweiwöchige Inaktivität zu einer Verlängerung des Kolontransits führt¹⁰⁶. Insbesondere eine Obstipation im Alter scheint mit Bewegungsmangel assoziiert zu sein¹⁰⁷. Aber auch Kinder, die mit 2 Jahren eine geringe körperliche Aktivität aufwiesen, hatten 2 Jahre später häufiger eine Obstipation¹⁰⁸. Auch bei Parkinsonpatienten ist die körperliche Inaktivität der am meisten mit einer begleitenden Obstipation assoziierte Faktor¹⁰⁹.

Trotz des epidemiologischen Zusammenhangs zwischen körperlicher Inaktivität und Obstipation gibt es noch keine hinreichenden Studienbelege für einen therapeutischen Effekt einer gesteigerten körperlichen Aktivität. So veränderte ein ein- oder mehrwöchiges Joggingprogramm nicht konstant die Kolonfunktion bei Gesunden^{90, 110, 111}. Die Arbeit von DeSchryver et al.¹¹² suggeriert einen Effekt einer vermehrten körperlichen Aktivität (täglich 30 min schnelles Gehen + 11 min Heimtrainings-Programm) auf die Obstipationssymptome und den Kolontransit bei Patienten. Meshkinpour et al.⁴³ konnten jedoch bei obstipierten Patienten nachweisen, dass eine tägliche sportliche Aktivität von einer Stunde über die

übliche Aktivität der Patienten hinaus die Obstipation nicht verbesserte. Eine weitere Studie bezieht sich auf Reizdarmpatienten, bei denen eine gesteigerte körperliche Aktivität die Obstipationssymptome besserte¹¹³. Eine Meta-Analyse aller kontrollierten Studien zu dem Thema errechnete zwar einen Vorteil der gesteigerten körperlichen Aktivität auf die Verstopfung, dabei wurden aber Reizdarmstudien mit einbezogen und die eigene Aussage wurde aufgrund der schlechten Studienqualität mit hohem Bias-Risiko relativiert¹¹⁴.

Bei übergewichtigen Frauen mit Obstipation hatte die Kombination von kalorienarmer Diät und Steigerung der körperlichen Aktivität eine größere Wirkung auf die Verstopfung als die Diät allein¹¹⁵.

Empfehlung 4-3

Eine regelmäßige Unterdrückung des Stuhldranges sollte vermieden werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Eine willkürliche zweiwöchige Unterdrückung des Stuhldranges führt bei Gesunden zu einer Verlängerung des Kolontransits¹¹⁶. Es ist allerdings unklar, ob eine regelmäßige willkürliche Unterdrückung des Stuhldranges die Entwicklung einer chronischen Obstipation fördert.

Geriatrische Aspekte

Statement 4-4a

Obstipation tritt bei geriatrischen Patienten gehäuft auf. Besonders bettlägerige Patienten sind betroffen.

[Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Die chronische Obstipation ist eines der typischen geriatrischen Symptome, die aufgrund verschiedener Risikofaktoren und Erkrankungen bei älteren Patienten häufiger auftreten als bei jungen¹¹⁷. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz der chronischen Obstipation ab einem Alter von 60 Jahren bei ca. 15-20%¹¹⁸ liegt, dieser Anteil steigt bei den über 85-jährigen auf 20 – 37%¹¹⁹ an und beträgt bei Pflegeheimbewohnern in dieser Altersgruppe etwa 80%¹²⁰. Verlust an körperlicher Aktivität erhöht das Risiko für eine chronische Obstipation¹²¹. Bei Krankenhauspatienten älter als 65 Jahren war das Vorliegen einer COPD und die Anwendung von Muskelrelaxanzien mit einer Obstipation assoziiert¹²². Die Kolontransitzeit beträgt bei älteren gesunden Menschen <5 Tage, während sie bei gebrechlichen alten Menschen bis zu 8 Tagen betragen kann¹²³. Insbesondere bettlägerige Patienten verlieren im Laufe der Zeit durch die Muskelatrophie der Rumpf- und Bauchmuskulatur^{124, 125} die Kraft zur Unterstützung der Defäkation. Auch die Beckenbodenmuskulatur wird schwächer, sodass sich z. B. eine Rektozele oder ein Rektumprolaps entwickeln können¹²⁶.

Empfehlung 4-4b1

Bei der Basistherapie obstipierter geriatrischer Patienten sollte die individuelle Toleranz natürlicher Ballaststoffe berücksichtigt und auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 4-4b2

Die Gabe von löslichen Ballaststoffen kann bei nicht tolerierten natürlichen Ballaststoffen bei geriatrischen Patienten versucht werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Die Aufnahme von ausreichend Ballaststoffen (ca. 25-30 g/Tag) führt bei älteren Patienten häufig aufgrund des Zahn- bzw. Prothesenstatus zu Problemen. Es sollte bei der Ernährung vor allem auf die Aufnahme von löslichen Ballaststoffen bzw. Quellstoffen hingewiesen werden. Außerdem können Obst- und Gemüse-Smoothies gut als Flüssigkeits- und Nährstoffquellen gereicht werden^{127, 128}. Allerdings nehmen ältere Menschen mit Obstipation nicht weniger Ballaststoffe zu sich, sie verzehren aber weniger Mahlzeiten und weniger Kalorien und sie trinken weniger als Nichtobstipierte⁴⁵. Da zudem das Durstgefühl im Alter abnimmt, ist darauf zu achten, dass unter Berücksichtigung der individuellen kardialen und renalen Leistungsfähigkeit ältere Patienten täglich ca. 1.500 – 1.700 ml trinken (30 ml/kg Körpergewicht/Tag)¹²⁹.

Empfehlung 4-4c

Es sollte nicht in Aussicht gestellt werden, dass allein eine vermehrte Mobilisation älterer Menschen die Verstopfung verbessert.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Das Ausmaß der körperlichen Aktivität hängt ganz wesentlich von der aktuellen Lebensform ab. Am wenigsten sind ältere Menschen, die in Pflegeheimen leben, körperlich aktiv¹³⁰. Auch wenn ältere Patienten - bettlägerig oder nicht - mehrfach am Tag bestmöglich mobilisiert werden sollten, so hat eine Studie an älteren Patienten gezeigt, dass ein 6-monatiges Trainingsprogramm die Häufigkeit von Obstipation bzw. des Laxanziengebrauchs nicht verändern konnte¹³¹, allerdings wurde dadurch die reguläre körperliche Aktivität außerhalb des Trainings auch nicht verändert.

Empfehlung 4-4d1

Auch bei geriatrischen Patienten können sowohl osmotisch wirksame als auch stimulierende Laxanzien eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 4-4d2

Prucaloprid ist auch geeignet bei geriatrischen Patienten und sollte bei Versagen oder bei Intoleranz konventioneller Laxantien zum Einsatz kommen.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Osmotisch wirkende Laxanzien wie PEG 4000 oder Lactulose erhöhen den Wassergehalt im intestinalen Lumen, bewirken damit eine Zunahme des Stuhlvolumens und regen so die Peristaltik an.. Diese Präparate sind für ältere Patienten sicher und können über einen längeren Zeitraum erfolgen¹³². Insbesondere bei Patienten mit Herz- oder Nierenerkrankungen sind diese Präparate gut einsetzbar¹³³.

Klassische Laxanzien wie Bisacodyl und Anthrachinone sind sehr wirksam und werden allgemein gut vertragen¹³⁴⁻¹³⁷. Sie führen aber unabhängig vom Alter häufiger zu Krämpfen und Durchfall. Mit Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes ist nur bei Überdosierung zu rechnen. Es gibt keine Studie bei älteren Patienten, die bei normalem Gebrauch dieser Laxanzien gefährliche Nebenwirkungen festgestellt hat¹³⁸⁻¹⁴⁰. In einer Vergleichsstudie zeigten ein Sennapräparat und Lactulose die gleichen Nebenwirkungen bei älteren Patienten, das Sennosid war aber wirksamer¹³⁷. Für Prucaloprid, dem prokinetisch wirksamen 5HT4-Agonisten, konnte in mehreren RCTs die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Substanz auch für ältere Patienten nachgewiesen werden¹⁴¹⁻¹⁴³. Es führt nicht zu QT-Verlängerungen oder zu vaskulären Störungen wie andere Prokinetika. Linaclotid wurde bisher nicht gesondert bei älteren Patienten untersucht. In einer Subgruppe von 10% älteren Patienten waren Sicherheit und Wirksamkeit vergleichbar mit der restlichen Studienpopulation¹⁴¹.

Obstipation und Schwangerschaft

Statement 4-5a

In der Schwangerschaft und postpartum tritt eine Obstipation gehäuft auf.

[Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 4-5b

Die Behandlung obstipierter Schwangeren unterscheidet sich bzgl. der Basistherapie nicht von der Therapie bei Nichtschwangeren, die medikamentöse Therapie soll aber mit besonderer Vorsicht unter Berücksichtigung Schwangerschafts-beeinflussender Faktoren und fehlender Zulassungen für diese Indikation erfolgen.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Die Prävalenz der Obstipation in der Schwangerschaft wird zwischen 11 und 40% angegeben. In einer Studie bei 7.771 Schwangeren gaben 37,5% der Frauen an, während ihrer Schwangerschaft irgendwann Verstopfungsprobleme gehabt zu haben¹⁴⁴. Am häufigsten wird im 2. Trimenon über Verstopfung geklagt. Auch postpartum wird vermehrt über Obstipation berichtet (17-23%)^{145, 146}. Eine vorbestehende Obstipation ist der größte Risikofaktor für Verstopfungs-Symptome während der Schwangerschaft und postpartum¹⁴⁷.

Diskutierte Ursachen für die Obstipationszunahme im Rahmen der Schwangerschaft sind eine vermehrte Wasser- und Natrium-Resorption zwischen der 12. und 20. Schwangerschaftswoche, die gesteigerte Ausschüttung von Progesteron, Östrogen und Relaxin, die Inhibition von Motilin, die geringere körperliche Aktivität der Schwangeren und die häufige Eiseneinnahme während der Schwangerschaft¹⁴⁸. Prospektive Studien hierzu fehlen. Im Tierversuch hatten nur Östrogene und nicht Progesteron obstipierende Wirkungen¹⁴⁹.

Die Basistherapie von Verstopfungssymptomen von Schwangeren unterscheidet sich nicht von den allgemeinen Therapieempfehlungen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr muss geachtet werden, da eine verminderte Einnahme im ersten Trimenon mit einer gehäuften Obstipation im 2. Trimenon verknüpft war¹⁴⁵. In der Schwangerschaft beträgt die täglich empfohlene Flüssigkeitszufuhr durch Getränke 1,4l, in der Stillzeit 1,7l. Eine darüber hinaus gehende Flüssigkeitszufuhr ist zur Obstipationstherapie nicht zu empfehlen. Ballaststoffe und Quellstoffe sind auch bei der Schwangerschaft risikofrei zu empfehlen. Sie haben eine signifikante Stuhl-fördernde Wirkung auch in der Schwangerschaft¹⁵⁰. Ebenso sind osmotisch wirksame Laxativa für Mutter und Kind in der Schwangerschaft einsetzbar¹⁵¹. Für PEG 4000 (Makrogol) und Lactulose wurde eine gleich starke Wirksamkeit bei obstipierten Schwangeren nachgewiesen mit einem schnelleren Wirkungseintritt durch PEG 4000¹⁵². In einer Beobachtungsstudie bewiesen PEG-haltige Substanzen bei Schwangeren ihre Wirksamkeit, 21,6% der Schwangeren berichteten jedoch über unangenehme Nebenwirkungen¹⁵³. Auch Lactulose kann als wirksame und sichere Maßnahme bei obstipierten Schwangeren eingesetzt werden^{154, 155}.

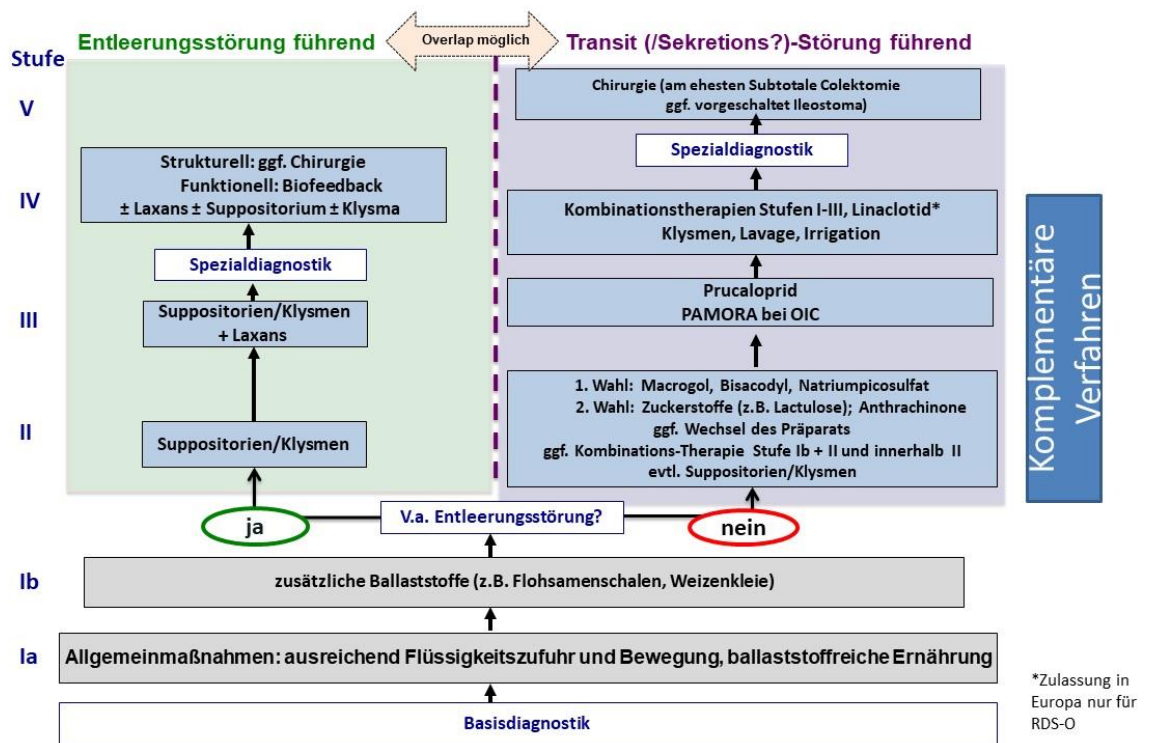
Stimulierende Laxanzien werden auch als sichere Substanzen für Mutter und Fötus angesehen ^{151, 156}. Eine vergleichende Studie zwischen Ballaststoffen und stimulierenden Laxantien (Senna bzw. Anthrachinone) bei 70 Schwangeren zeigte eine höhere Wirksamkeit der Stimulantien gegenüber einer Ballaststofftherapie, aber auch stärkere Nebenwirkungen wie Durchfall und Bauchschmerzen ¹⁵⁷. Eine Cochrane Analyse hat für diese Nebenwirkungen nur eine niedrige bis mittlere Evidenz bescheinigt ¹⁵⁰.

Für die Anwendung in der Schwangerschaft bisher nicht zugelassen sind Prucaloprid und Linaclotid. Eine unkontrollierte Studie hat einen positiven Effekt von vaginal appliziertem Progesteron auf die Obstipation gezeigt, dazu gibt es aber keine randomisierten Studien ¹⁵⁸.

Empfehlung 4-6

Die Therapie der chronischen Obstipation sollte gemäß einem Stufenschema erfolgen.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)



[Starker Konsens] (2021)

Die Verträglichkeit der zur Therapie der chronischen Obstipation eingesetzten Medikamente verbessert sich häufig bei Dauereinnahme^{134, 159-161}.

5. Ernährung

Ballaststoffe

Ballaststoffe werden nach der Löslichkeit in Wasser in unlösliche und lösliche Ballaststoffe eingeteilt. Die wasserunlöslichen Ballaststoffe weisen im Vergleich zu den wasserlöslichen eine deutlich höhere Quellfähigkeit bzw. Wasserbindungskapazität auf, während der bakterielle Abbau durch die Dickdarmmikrobiota vergleichsweise gering ist.

Natürlich vorkommende Fasertypen umfassen lösliche hochfermentierbare Oligosaccharide (z. B. Fructo-Oligosaccharide und Galacto-Oligosaccharide), lösliche hochfermentierbare Fasern (z. B. resistente Stärke, Pektin, Guar gummi), lösliche fermentierbare Zwischenfasern (z. B. Psyllium und Hafer), unlösliche langsam fermentierbare Ballaststoffe (z. B. Weizenkleie, Obst und Gemüse) und unlösliche nicht fermentierbare Ballaststoffe (z. B. Cellulose und Sterculia)¹⁶².

Als Richtwert ¹⁶³ für die Zufuhr von Ballaststoffen gilt bei Erwachsenen eine Menge von mindestens 30 g/Tag.

Nach Daten der Nationalen Verzehrsstudie II ¹⁶⁴ weisen 75 % der Frauen und 68 % der Männer eine Ballaststoffzufuhr unter diesem Richtwert auf. Die Zufuhr liegt bei 25 g (Männer) bzw. 23 g (Frauen) pro Tag.

Die Ballaststoffzufuhr lässt sich durch einen reichlichen Verzehr von Gemüse und Obst sowie Vollkornprodukte steigern.

Der Wirkungsmechanismus von Ballaststoffen bei Obstipation umfasst: 1) Ballaststoffe erhöhen die Stuhlmenge und beschleunigen den Darmtransit; 2) durch Fermentation von Ballaststoffen entstehen kurzkettige Fettsäuren (Butyrat, Propionat, Acetat usw.), die die osmotische Belastung erhöhen und den Darmtransit beschleunigen. 3) kurzkettige Fettsäuren verändern das intraluminal Mikrobiom (Masse) direkt oder indirekt, indem sie den luminalen pH-Wert senken, was den Darmtransit beschleunigt; und 4) Faser enthält Wasser. All dies verbessert die Stuhlkonsistenz und -menge¹⁶⁵.

Empfehlung 5-1

Ballaststoffe können die Stuhlfrequenz erhöhen. Daher sollte eine Ballaststoffaufnahme von 30 g pro Tag angestrebt werden (entsprechend den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung). [Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Obstipierte nehmen nicht weniger Ballaststoffe zu sich als Nicht-Obstipierte⁴⁵ aber in einer Kohortenstudie bei 62.036 Frauen trat die Obstipation häufiger bei sehr niedriger Ballaststoffzufuhr auf⁴⁶. Eine Erhöhung der Ballaststoffzufuhr kann den Bedarf an Laxativa reduzieren¹⁶⁶. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden.

Statement 5-2

Die Einnahme von Ballaststoffsupplementen ist eine erste Strategie bei der Behandlung chronischer Obstipation, da sie einige Vorteile hat, leicht umzusetzen ist, geringe Kosten verursacht und das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gering ist.

[Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Ballaststoffsupplemente sind konzentrierte Ballaststoffe aus Pflanzeninhaltsstoffen in Samen-, Pulver- oder Körnerform, vertrieben als Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Arzneimittel.

Die Therapie mit Ballaststoffsupplementen ist leicht umzusetzen, verursacht geringe Kosten und das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist gering.

Eine Metaanalyse (7 RCT, 6 mit löslichen, 1 mit unlöslichen Ballaststoffen) kommt zu dem Schluss, dass Ballaststoffe mäßig wirksam sind im Hinblick auf Erhöhung von Stuhlfrequenz und verminderter Konsistenz, aber auch mäßige gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen. Auf das hohe Bias-Risiko wurde von den Autoren hingewiesen¹⁶⁷.

Eine andere Metaanalyse kam zwar ebenfalls zu dem Schluss, dass die Aufnahme von Ballaststoffen die Stuhlfrequenz bei Patienten mit Obstipation erhöht. Kein Einfluss konnte jedoch auf die Stuhlkonsistenz, den Behandlungserfolg, die Abführmittelanwendung und die schmerzhafte Stuhlentleerung gezeigt werden. In diese Metaanalyse wurden jedoch nur fünf Studien eingeschlossen und diese wiesen eine hohe Heterogenität auf (3 RCT mit löslichen, 2 mit unlöslichen Ballaststoffen)¹⁶⁸.

Auffällig ist, dass es bei den ausgewählten RCT nur eine Überschneidung gibt und in beiden Metaanalysen nur Studien bis 2011 eingeschlossen wurden. Beide Metaanalysen beziehen sich auf Ballaststoffsupplemente.

Der Wirksamkeitsnachweis für die löslichen Ballaststoffe durch Placebo-kontrollierte Studien ist stärker als für unlösliche Ballaststoffe, am besten ist die Datenlage für Psyllium (Flohsamen)¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Die Ergebnisse des wasserlöslichen Ballaststoffes Glucomannan sind jedoch widersprüchlich^{168, 172}.

Für den löslichen Ballaststoff Inulin in Form von Chicorée-Inulin (welcher auch als Präbiotikum fungiert, s. u.) hat die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde einen health claim zugelassen, da die beantragte gesundheitsbezogene Angabe „Verbesserung der Darmfunktion“ durch eine verkürzte Transitzeit, häufigeren Stuhlgang, vermehrten Stuhlgang oder weicheren Stuhl wissenschaftlich nachgewiesen werden konnte¹⁷³.

Weizenkleie führt bei nicht-obstipierten und obstipierten Personen zu einer Verkürzung der Transitzeit und zu einer Zunahme des Stuhlgewichts. Bei obstipierten Patienten war die Wirkung jedoch geringer¹⁷⁴.

Eine RCT (80 chinesische Erwachsene mit slow-transit Obstipation) ergab, dass Pektin den mittleren Obstipationswert signifikant verringerte und die „Population der kolongesunden Mikroflora“ erhöhte¹⁷⁵.

Patienten mit slow transit Obstipation oder Defäkationsstörung sprechen auf Ballaststoffe schlechter an als solche ohne nachweisbare Störung und diese Patienten weisen auch häufiger Nebenwirkungen unter Ballaststofftherapie auf¹⁷⁶.

Empfehlung 5-3a

Beim Auftreten von unangenehmen Begleitsymptomen sollte die Zufuhr von Ballaststoffen probatorisch reduziert und andere Maßnahmen zur Obstipationstherapie zunächst bevorzugt werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Ballaststoffe haben oft unangenehme Begleitsymptome wie z. B. Blähungen und abdominelle Krämpfe. Nebenwirkungen treten sowohl bei unlöslichen (Kleie etc.) als auch bei löslichen Ballaststoffen (Flohsamenschalen etc.) auf^{177, 178}.

Nur für Reizdarmpatienten wurde nachgewiesen, dass die löslichen Ballaststoffe besser verträglich sind als die natürlichen. Für die Obstipations-Patienten fehlt ein solcher Nachweis^{179, 180}.

Bei Beschwerden unter Ballaststoffen ist es zunächst sinnvoll, osmotische Abführmittel zu verschreiben, bevor eine Erhöhung der Ballaststoffe eingeleitet wird, insbesondere bei Patienten mit signifikanter Stuhlstase.

Dabei muss jedoch bedacht werden, dass Ballaststoffe zahlreiche gesundheitspräventive Wirkungen haben. Ein hoher Verzehr von Ballaststoffen geht mit einem verringerten Risiko für zahlreiche ernährungs-mitbedingte Krankheiten, insbesondere für Adipositas, Bluthochdruck und koronare Herzkrankheit (KHK) einher. Bei Kolorektalkarzinomen konnte mit wahrscheinlicher Evidenz ein risikosenkender Einfluss von Ballaststoffen aus Getreideprodukten gezeigt werden¹⁸¹.

In dem Fall einer deutlichen Verschlechterung unter Ballaststoffen sollte eine Slow-Transit Obstipation oder Defäkationsstörungen in Betracht gezogen werden¹⁸².

Empfehlung 5-4

Die tägliche Einnahme von 2 Portionen ballaststoffreichen Früchten kann zum Schutz vor Obstipation beitragen.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Der tägliche Verzehr von 2 Portionen (300g) Früchten mit nachgewiesener Wirkung auf chronische Obstipation (z.B. Pflaumen, Kiwi, Mango) sollte Patienten mit chronischer Obstipation empfohlen werden.

Die visköse, niedrig bis mäßig fermentierbare lösliche Faser in ganzen Früchten kann Verstopfungssymptome wirksam lindern. Bei Mangos zeigte eine RCT im Paralleldesign, dass 300 g (2 Portionen) / Tag frische Mangos, etwa 5 g Mangofaser, den Gesamtverstopfungswert signifikant

verringerten (einschließlich Häufigkeit des Stuhlgangs, Schwierigkeit/Anstrengung bei der Darmentleerung, Schmerzen beim Evakuieren, Bauchschmerzen) sowie Schmerzen, tägliche Darmentleerungsversuche und Dauer der Obstipation um 60% bei chronisch obstipierten Erwachsenen verringerten im Vergleich zum Ausgangswert¹⁸³.

Ein systematischer Review (4 RCTs) und eine RCT ergaben, dass bei obstipierten Probanden zwei Portionen Pflaumen pro Tag genauso wirksam waren wie 2 Portionen Psyllium pro Tag, um die Stuhlfrequenz zu erhöhen und die Stuhlkonsistenz zu verbessern^{184, 185}.

Bei Kiwis verbesserte die zweimal tägliche Einnahme die Laxation, milderte den Stuhl und linderte chronische Verstopfung, wobei der Wirkstoff eine hochviskose lösliche Faser mit mäßiger Fermentierbarkeit war^{186, 187}.

Eine Crossover-RCT zeigte, dass eine erhöhte Aufnahme von Früchten und Gemüse im Vergleich zu Frucht- oder Gemüsesäften bei 12 Probanden die Stuhltransitzeit um 14 Stunden signifikant verkürzte, die Anzahl der täglichen Stuhlgänge um 0,4 erhöhte und das tägliche feuchte Stuhlgewicht um 118 g im Vergleich zu 100% Obst- und Gemüsesäften erhöhte¹⁸⁸.

6. Probiotika, Präbiotika, Synbiotika

Empfehlung 6-1a

Probiotika, Präbiotika und Synbiotika können bei funktioneller chronischer Obstipation versucht werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 6-1b

Stammspezifische Effektunterschiede sind sehr variabel und können nach der aktuellen Datenlage noch nicht berücksichtigt werden.

[Empfehlung offen, Konsens] (2021)

Statement 6-1c

Der Einsatz bei Obstipation in der Schwangerschaft ist möglich.

[Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 6-1d

Ein fäkaler Mikrobiomtransfer soll nicht empfohlen werden.

[starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Das Mikrobiom bei Patienten mit Obstipation unterscheidet sich von gesunden Kontrollen¹⁸⁹. Bei Obstipation zeigen sich deutlich weniger *Bacteroidetes* (z. B. *Prevotella*), dafür aber mehr *Firmicutes* Spezies (z. B. Bifidobakterien, Laktobazillen). Auch *Proteobacteria* und *Actinobacteria* sind vermehrt. Insgesamt scheinen vermehrt Butyratbildner bei Obstipationspatienten vorzuherrschen¹⁸⁹. Diese sind assoziiert mit einer verminderten Mucinsekretion durch Becherzellen¹⁹⁰, einem reduzierten Stuhlvolumen durch Stimulation der Wasser- und Elektrolytaborption¹⁹¹ und einer Hemmung der Kontraktionen der glatten Muskulatur, die zur Verlangsamung der Kolontransitzeit führt¹⁹².

Probiotika sind Mikroorganismen, die in ausreichender Menge verabreicht - dem Wirtsorganismus einen gesundheitlichen Nutzen bringen.

Eine Metaanalyse aus 14 RCT (1182 Patienten) zeigte, dass Probiotika die Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und Transitzeit, verbessern können. Die Studienlage ist jedoch heterogen¹⁹³.

In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich eine Steigerung der wöchentlichen Stuhlgänge um 1,49¹⁹⁴. Synbiotika hatten ebenfalls einen positiven Effekt jedoch kann aufgrund der geringen Studienlänge (je 2 RCT für Probiotika und Synbiotika) keine abschließende Empfehlung getroffen werden¹⁹⁴.

In einer neunwöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie konnte die Wirksamkeit lebensfähiger Bakterien eines *Escherichia coli*-Stammes, *E. coli* Nissle 1917, auf Stuhlfrequenz, -konsistenz und Verträglichkeit bei chronisch obstipierten Patienten belegt werden¹⁹⁵.

Eine probiotische Kombination aus 3.0×10^8 KBE/g *Streptococcus thermophilus* MG510 und 1.0×10^8 KBE/g *Lactobacillus plantarum* LRCC5193 über 4 Wochen (RCT) verbesserte signifikant die Stuhlkonsistenz und Lebensqualität nach 4 und 8 Wochen¹⁹⁶.

Die Einnahme von *Bifidobacterium animalis* BI-07 über 60 Tage bei 49 Frauen mit Obstipation zeigte zwar positive Effekte auf Stuhlentleerungen, Bristol Stool Scale und inkomplette Entleerungen, diese waren jedoch auch in der Placebogruppe zu beobachten¹⁹⁷.

Die 4-wöchige Einnahme von *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 bei 228 Patienten mit Obstipation zeigte keine statistisch signifikanten Effekte auf die Beschwerden¹⁹⁸. In einer früheren Studie war die Darm-Transitzeit während des 14-tägigen Untersuchungszeitraums in der Probiotika-Gruppe signifikant kürzer ($p < 0.001$). Von den neun untersuchten funktionellen GI-Symptomen, nahmen acht signifikant ab, während in der Placebogruppe nur zwei signifikant abnahmen¹⁹⁹.

Eine kürzliche Studie mit 4-wöchiger Einnahme von *Bifidobacterium lactis* NCC2818 zeigte ebenso keine positiven Effekte auf die milde chronische Obstipation²⁰⁰.

Eine Studie zeigte positive Effekte nach 4-wöchiger Einnahme von *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (n=40), hier insbesondere auf die Frequenz der Darmentleerungen, jedoch nicht auf die Stuhlkonsistenz²⁰¹. Die Gabe von *L. reuteri* DSM 17938 bei Säuglingen mit chronischer Verstopfung wirkte sich ebenfalls positiv auf die Darmfrequenz aus, auch wenn sich die Stuhlkonsistenz und die Anzahl der Schreiepisoden nicht verbesserten²⁰².

Eine andere Studie mit *L. reuteri* DSM 17938 über 105 Tage (RCT, n=56) zeigte ebenfalls keine signifikanten Effekte in der Stuhlkonsistenz, jedoch im Gefühl der unvollständigen Darmentleerung und der Reduktion von Hilfsmitteln ($p < 0.05$)²⁰³.

Die Kurzzeitanwendung einer spezifischen Multi-Strain Formulierung über 2 Wochen 2x tgl. verbesserte die funktionelle Obstipation, jedoch zeigten 44% der Patienten innerhalb des nächsten Monats erneute Obstipationsbeschwerden. Signifikante Effekte zeigten sich in der Bristol Stool Scale und der Anzahl kompletter spontaner Entleerungen/Woche ($p < 0.001$)²⁰⁴.

Die vierwöchige Einnahme von *L. casei* Shirota führte in einer RCT-Studie zu einer signifikanten Verbesserung der selbstberichteten Symptomschwere und Stuhlkonsistenz²⁰⁵. Abgänge von Winden und Blähungen waren jedoch nicht reduziert. Insgesamt berichteten 89% der Verumgruppe und 56% der Placebogruppe von positiven Effekten auf Obstipationssymptome. Negative Nebenwirkungen wurden nicht berichtet²⁰⁵.

Eine andere RCT-Studie, welche *L. casei* Shirota auch über 4 Wochen verabreichten, konnte diese positiven Effekte nicht nachweisen, jedoch zeigten sich Verbesserungstendenzen nach 4 Wochen, sodass evtl. eine längere Einnahme nötig sein könnte²⁰⁶.

Die Einnahme von *Bacillus coagulans* Unique IS2 oder Placebo (RCT, n=100) über 4 Wochen führte zu einer signifikanten Zunahme der Darmentleerungen. 98% der Verumpatienten erreichten eine normale Stuhlkonsistenz, zudem reduzierten sich die Symptome der unvollständigen Entleerung, und abdominelle Schmerzen signifikant²⁰⁷.

Lactobacillus plantarum 299v zeigte in einer RCT Studie mit 214 Reizdarmpatienten, dass bei täglicher Einnahme nach 2 bis 3 Wochen das Gefühl der unvollständigen Darmentleerung hinsichtlich Schweregrad und Häufigkeit signifikant ($p < 0.05$) verbessert werden konnte²⁰⁸.

Bei Obstipation in der Schwangerschaft konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Probiotika eine Wirksamkeit aufweisen. Die Sicherheit sowie gute Verträglichkeit spricht für den Einsatz von Probiotika bei Obstipation in der Schwangerschaft²⁰⁹.

Zum Einsatz von Probiotika beim Reizdarmsyndrom siehe aktuelle Leitlinie der DGVS/DGNM.

Präbiotika sind für den Menschen unverdauliche Nährstoffe, die den Mikrobiota als Nahrungsgrundlage dienen und damit zu einer selektiven Vermehrung dieser führen können. Eine Metaanalyse über den Einsatz von Präbiotika aus 5 RCT mit 199 Patienten, zeigte eine Erhöhung der Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz²¹⁰. Obwohl eine Reihe von Studien Hinweise darauf liefern, dass kurzkettige Fructooligosaccharide (scFOS) im Dickdarm fermentiert werden und die Bakterienmasse und das Stuhlvolumen erhöhen, konnten signifikante Veränderungen der Stuhlfrequenz nicht sicher gezeigt werden. Ein Health claim für kurzkettige Fructooligosaccharide zum Erhalt der normalen Verdauungsfunktion wurde 2015 seitens der europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) abgelehnt²¹¹.

Synbiotika sind Kombinationen aus Probiotika und Präbiotika. Die 12-wöchige Einnahme eines Synbiotikums brachte keine signifikanten Verbesserungen, lediglich Trends²¹². Die Einnahme von Lepicol® (Flohsamenschalen, Inulin und 5 Probiotika-Stämme) über 4 Wochen (n=69) zeigte Verbesserungen, die jedoch in der Verum und Placebo-Gruppe vergleichbar waren²¹³.

Eine Metaanalyse aus 8 RCTS mit 825 Patienten, die Synbiotika erhielten, zeigte eine signifikante Verbesserung der Stuhlfrequenz, -konsistenz und Transitzeit. Die Subgruppenanalyse ergab besonders positive Effekte für die Kombination aus Frukto-Oligosacchariden und gemischten Probiotika auf die Frequenz, Konsistenz und Blähungen²¹⁰.

Zusammenfassende Beurteilung

Probiotika, Präbiotika und Synbiotika können bei funktioneller chronischer Obstipation versucht werden. Sie können Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und Kolontransitzeit verbessern.

Insgesamt zeigen die Studien meistens positive Effekte auf die Obstipationsbeschwerden. Die Studienlage ist teilweise nicht ausreichend und auch heterogen. Ein Versuch mit einem Probiotikum, das in Studien positive Effekte zeigte, kann über einen Zeitraum von 4-6 Wochen versucht werden. Bei Nichtansprechen sollten sie danach wieder abgesetzt werden.

7. Konventionelle medikamentöse Therapie (konventionelle „Laxanzien“)

Empfehlung 7-0

Konventionelle medikamentöse Therapien (Laxantien) sollen zur Behandlung der chronischen Obstipation gegeben werden bei Patienten, bei denen die bisherigen Basismaßnahmen (Lebensstil, Ballaststoffe, vergleiche Stufenschema AG 4) nicht ausreichend effektiv oder schlecht verträglich waren.

[starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 7-1a

Macrogole, Natriumpicosulfat und Bisacodyl sollten als Arzneimittel der ersten Wahl angewendet werden. Eine Begrenzung des Einnahmezeitraums ist unbegründet.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 7-1b

Sie können auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Makrogol, Bisacodyl und Natriumpicosulfat sind bei akuter funktioneller und bei chronischer Obstipation wirksam und sicher und gehören hier zu den Mitteln der ersten Wahl. Das gilt auch für die Schwangerschaft. Bei chronischer Obstipation richten sich Dosierung und Einnahmefrequenz nach dem individuellen Bedarf. Die Auswahl richtet sich nach der Präferenz des Patienten bzgl. Applikationsform (Dragee, Tropfen, lösliches Pulver) und Geschmack.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von **Macrogol** (=PEG =Polyethylenglycol 3350 bzw. 4000) bei chronischer Obstipation konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden¹³⁵. Eine Meta-Analyse kommt zu dem Schluss, dass PEG in Stuhlfrequenz, Stuhlform, Erleichterung von abdominellen Schmerzen und der Notwendigkeit der Einnahme von Laxantien der Lactulose überlegen ist (bessere Wirksamkeit bei weniger Nebenwirkungen)²¹⁴. Es scheint besser verträglich zu sein als Prucaloprid²¹⁵. Obwohl in den kontrollierten Studien Schwangere ausgeschlossen waren, gibt es keine Bedenken gegen die Anwendung in der Schwangerschaft¹⁵³. PEG wird nämlich nur minimal resorbiert und unverändert im Urin ausgeschieden²¹⁶. Der Zusatz von Elektrolyten ist bei der Verwendung von PEG als Laxans nicht erforderlich, nur bei der Darmlavage oder in der Therapie der Koprostase. Elektrolytfreie Präparate sind gleich wirksam²¹⁷ und schmecken weniger schlecht²¹⁸.

Natriumpicosulfat ist ein wirkungsgleiches Derivat des **Bisacodyls**²¹⁹. Die beiden Substanzen haben eine duale Wirkungsweise: sie stimulieren die propulsive Motilität des Colons²²⁰ und hemmen die Wasserresorption bzw. stimulieren die Sekretion²²¹. Ihre Wirksamkeit bei kurzfristiger und mehrwöchiger Gabe wurde in kontrollierten Studien nachgewiesen^{134, 159, 219, 222}. Die Wirkung betrifft

auch Patienten, die auf Macrogol und Tegaserod nicht ansprechen²²³. Elektrolytverschiebungen im Serum wurden bei bis zu Jahrzehnten langer Einnahme nicht beobachtet^{219, 224, 225}. Krampfartige Bauchschmerzen können als Ausdruck der motorischen Wirkung auftreten. Ansonsten sind die Substanzen gut verträglich und auch in der Schwangerschaft und Stillzeit unbedenklich. Sie werden zwar zu einem sehr geringen Teil resorbiert und im Urin ausgeschieden²²⁶, ein Übertritt in die Muttermilch erfolgt jedoch nicht²²⁷. Die oft behauptete Gewöhnung an diese Abführmittel ist tatsächlich sehr selten, selbst bei Jahrzehnten langem Gebrauch^{40, 225, 228}.

Bislang gibt es keine Studie, die PEG und Bisacodyl / Natriumpicosulfat direkt vergleicht. Gemäß einer Network Meta-Analyse scheinen Bisacodyl / Natriumpicosulfat effektiver als PEG zu sein²²⁹. Hierfür spricht auch, dass diese Substanzen zumeist als Rescue Medikation in Obstipations-Studien verwendet werden.

Empfehlung 7-2

Anthrachinone sollten zur Behandlung der chronischen Obstipation erwogen werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Dosierung und Einnahmefrequenz der Anthrachinone richten sich nach dem individuellen Bedarf.

Auch die Anthrachinone haben eine duale Wirkungsweise (prokinetisch und sekretagog)²³⁰⁻²³². Ihre Wirksamkeit bei kurzfristiger und mehrwöchiger Gabe sowie ihre Überlegenheit gegenüber Lactulose wurden in kontrollierten Studien nachgewiesen^{137, 233-238}. Elektrolytverschiebungen im Serum wurden dabei nicht beobachtet^{239, 240}. Krampfartige Bauchschmerzen können als Ausdruck der motorischen Wirkung auftreten. Ansonsten scheinen die Substanzen sicher zu sein, wobei langfristige systematische Beobachtungen fehlen^{40, 241}. Der Übertritt von Sennosiden in die Muttermilch ist minimal, die kindlichen Stühle werden nicht weicher²⁴²⁻²⁴⁴. Aborte werden nicht begünstigt^{245, 246}. Die oft behauptete Gewöhnung an Sennoside scheint sehr selten zu sein, systematische Untersuchungen hierzu fehlen jedoch. Die (Pseudo-)Melanosis des Colons ist eine funktionell unbedeutende reversible Folge bei längerer Einnahme von Anthrachinonen²⁴⁷.

Empfehlung 7-3a

Die Zucker und Zuckeralkohole (Lactulose, Lactitol, Sorbit und Lactose bei Überschreiten der Digestionskapazität) sollten zur Behandlung der chronischen Obstipation erwogen werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 7.3b

Sie können auch sicher in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Die Zucker und Zuckeralkohole sind osmotisch wirksam. Im Colon werden sie aber durch die Flora in kurzkettige Karbonsäuren und Gas metabolisiert. Je länger der Colont transit dauert, desto mehr verlieren sie daher ihre Wirksamkeit. Lactulose und Lactitol sind bei der Therapie der Obstipation ähnlich effektiv²⁴⁸ und wirksamer als Placebo^{249, 250}.

Ihr Nachteil ist die bei vielen Patienten störende Gasbildung²⁵¹. Die Dosierung richtet sich nach dem individuellen Bedarf.

Lactose und Sorbit stellen billigere Alternativen bei gleicher Wirksamkeit dar. Lactulose ist PEG-Lösungen in Bezug auf Wirkung, Nebenwirkungen und der Notwendigkeit der Einnahme anderer Laxantien unterlegen²¹⁴. Lactulose und Ballaststoffe (Guar, Ispaghula) zeigen eine ähnliche Wirksamkeit²⁵²⁻²⁵⁶. Die Beifügung von Lactobacillus GG zu Lactulose ergab keinen Vorteil²⁵⁷. Im Vergleich mit Senna-Präparaten (Senna allein oder in Kombination mit Plantago) zeigte sich Lactulose als unterlegen^{137, 234, 238, 258}. Sorbit erwies sich in der einzigen kontrollierten Studie als gleich wirksam wie Lactulose²⁵⁹. Es reduziert die Kosten für Einläufe bei gleicher Wirksamkeit²⁶⁰⁻²⁶². Sorbit in einem Mischpräparat mit Plantago ovata erwies sich im Vergleich zu einem salinischen Laxans ($Mg(OH)_2$) in Bezug auf die Resorption von Nahrungsstoffen als gleich wirksam und sicher²⁶³.

Empfehlung 7-4

Salinische Laxantien (z. B. Magnesiumhydroxid) sind bei chronischer Obstipation wirksam, sollten aber wegen potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen eher nicht zur Behandlung der chronischen Obstipation eingesetzt werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Die schlecht intestinal resorbierbaren und deshalb im Colon osmotisch wirkenden Salze Glaubersalz (Na_2SO_4 , Karlsbadersalz), Bittersalz ($MgSO_4$) und Magnesiumhydroxid ($Mg(OH)_2$, milk of magnesia) gehören zu den ältesten Laxantien und sind deshalb schlecht untersucht. Nur zu Magnesiumhydroxid existieren kontrollierte Studien zur Behandlung der chronischen Obstipation^{234, 235}. Kinder mit intakter Nierenfunktion weisen unter Dauerbehandlung höhere Serum-Magnesiumspiegel auf als unbehandelte Kinder²⁶⁴. Bei Überdosierung droht eine Intoxikation bis zum paralytischen Ileus oder Nierenversagen²⁶⁵⁻²⁶⁷. Die anderen Salze können ebenfalls teilweise resorbiert werden und sind daher bei Herz- und Niereninsuffizienz potentiell problematisch. Wegen ihres Geschmacks sind sie für die Langzeitgabe ohnehin wenig geeignet.

Empfehlung 7-5

Paraffinöl soll nicht zur Behandlung der chronischen Obstipation eingesetzt werden.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Paraffinöl war in einer Studie zwar wirksamer als Lactulose²⁶⁸. Wegen der Gefahr der Lipidpneumonie durch Mikroaspiration und der Störung der Resorption fettlöslicher Vitamine wird seine Verwendung aber nicht empfohlen.

Empfehlung 7-6 a

Als rektale Entleerungshilfen sollten bevorzugt Bisacodyl- Zäpfchen oder CO₂ freisetzende Zäpfchen appliziert werden. Gegen die Anwendung dieser Substanzen in der Schwangerschaft bestehen keine Bedenken.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Empfehlung 7-6 b

Phosphathaltige Klysmen sollen nicht dauerhaft angewendet werden.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 7-6 c

Die Transanale Irrigation kann in Einzelfällen auch langfristig eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Phosphathaltige Klysmen sind zwar effektiv, bei Daueranwendung wurden jedoch mehrfach Elektrolytstörungen beschrieben²⁶⁹. An der Wirksamkeit von Bisacodyl Suppositorien kann kein Zweifel sein, wie unkontrollierte Beobachtungen²²⁵ und seine Verwendung als Rescue Medikation in den meisten kontrollierten Studien mit den neueren Laxantien zeigen. Bisacodyl Suppositorien²⁷⁰ erhöhen den Tonus des Rektums, wobei dieser Effekt bei Obstipierten seltener nachweisbar war als bei Gesunden. CO₂-freisetzende Zäpfchen waren in einer randomisierten kontrollierten Studie gegenüber Placebo von Vorteil²⁷¹. Zur Wirksamkeit von Glycerinzäpfchen ließen sich keine Daten finden. Nach Dauergebrauch von Glycerinzäpfchen wurde ein Fall einer anorektalen Stenose beschrieben²⁷², wobei die Kausalität fraglich ist.

Zwei systematische Reviews zur transanal Irrigation bei mehreren Hundert Patienten, die sich über bis zu zwei Jahren behandelten, fanden ein zufrieden stellendes Ergebnis in etwa der Hälfte der Fälle (30 – 65%)^{273, 274}. In einer der Studien kam es in zwei Fällen zu einer Perforation des Colons, entsprechend 0,002% der Irrigationen.

Rektale Entleerungshilfen sollen insbesondere bei Entleerungsstörungen des Enddarms eingesetzt werden. Aufgrund der Pathophysiologie dieser Störungen und klinischer Erfahrung liegt es nahe, in diesem Fall rektale Maßnahmen zu bevorzugen. Im Einzelfall spricht aber nichts gegen orale Laxantien, eine Wirksamkeit wird im Mittel bei 1/3 der Patienten angegeben²⁷⁵⁻²⁷⁷.

Empfehlung 7-7

Wenn bei einem Patienten eine medikamentöse Maßnahme unbefriedigend wirkt oder schlecht vertragen wird, sollte auf eine andere Wirkklasse gewechselt werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Die Patienten sprechen sehr verschieden auf die unterschiedlichen medikamentösen Therapien vom Typ der sogenannten „konventionellen Laxantien“ an. Umfragen zeigen, dass die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie ausprobiert hat ²⁷⁸. Unbefriedigender Erfolg (mehrerer) medikamentöser Therapien vom Typ der sogenannten „konventionellen Laxantien“ ist die Voraussetzung zur Verordnung von Prucaloprid.

Empfehlung 7-8

Bei unzureichender Wirkung einer medikamentösen Monotherapie kann eine Kombination aus Präparaten unterschiedlicher Wirkprinzipien versucht werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Hierzu existieren keine publizierten Studien. Die Empfehlung basiert allein auf klinischer Erfahrung. Eine sinnvolle Kombination ist z.B. Bisacodyl und Macrogol.

8. Serotoninerge Prokinetika

Empfehlung 8-1

Prucaloprid soll gegeben werden bei Patienten, bei denen die bisherige konventionelle Therapie (Lebensstil, Ballaststoffe, konventionelle medikamentöse Therapien [konventionelle „Laxantien“]; vergleiche Stufenschema) nicht ausreichend effektiv oder schlecht verträglich war.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Prucaloprid ist ein 5-HT₄-Agonist mit prokinetischer Wirkung im Gastrointestinaltrakt. Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien zeigen gute Effekte einer Prucaloprid-Therapie bei Patienten mit schwerer Obstipation, bei denen die bisherige (konventionelle) Therapie nicht ausreichend effektiv oder schlecht verträglich war ^{33, 141, 143, 215, 279-298}. Prucaloprid kann ein breites Spektrum von Obstipations- und Begleitsymptomen (wie z.B. Blähungen) sowie die Lebensqualität bessern. Für die Substanz sind

eine gute Effektivität und Verträglichkeit bei älteren Menschen sowie bei Erwachsenen in der Langzeitanwendung gezeigt worden. Als unerwünschte Wirkung können vor allem am ersten Behandlungstag Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall auftreten. Ab dem 2. Behandlungstag besteht in der längeren Anwendung eine Verträglichkeit wie bei Placebo. Aufgrund des Wirkmechanismus sind Effekte vor allem auf Transit-abhängige Obstipationsformen zu erwarten. Allerdings zeigen Studiendaten, dass Prucaloprid auch gleichermaßen bei Patienten mit Stuhlentleerungsstörung, Mischformen aus Transit- und Entleerungsstörung sowie Reizdarmsyndrom mit Obstipation effektiv ist²⁹⁹. Zudem gibt es Hinweise, dass auch sekundäre Obstipationsformen z.B. Opioid-induzierte Obstipation³⁰⁰ oder Obstipation infolge einer Querschnittslähmung³⁰¹ von einer Prucaloprid-Therapie profitieren können.

Empfehlung 8-2

Auch für weitere 5-HT4-Agonisten konnte eine Wirksamkeit bei chronischer Obstipation gezeigt werden, aber bei fehlender Verfügbarkeit in Deutschland können sie derzeit nicht empfohlen werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar:

Verschiedene 5-HT4-Agonisten sind aufgrund der GI-prokinetischen Effekte im Laufe der letzten Jahrzehnte u.a. auch für Patienten mit Obstipation untersucht worden. Hierzu zählen Velusetrag Velusetrag³⁰²⁻³⁰⁴, Nanoprid (ATI-7505)³⁰⁵, und Piboserod (SB-207266)³⁰⁶, (als reine 5-HT4-Agonisten) sowie auch andere Rezeptoren modulierende Substanzen wie Mosaprid³⁰⁷, Renzaprid, Cisaprid^{308, 309} und Tegaserod^{304, 310-315}. Die Substanzen sind derzeit alle nicht in Deutschland verfügbar und sind zum Teil (Tegaserod + Cisaprid) mit einem erhöhten Risiko für schwere Nebenwirkungen assoziiert.

9. Sekretagoga

Empfehlung 9-1

Linaclotid sollte gegeben werden bei Patienten, bei denen die bisherige konventionelle Therapie (Lebensstil, Ballaststoffe, Laxantien, Prucaloprid; vergleiche Stufenschema AG 4) nicht ausreichend effektiv oder schlecht verträglich war.

[Empfehlung, Konsens] (2021)

Kommentar

Linaclotid ist ein Guanlytazyklase-C-Agonist und induziert die Wasser- und Chloridsekretion in das intestinale Lumen mit konsekutiver Volumen-Erhöhung und Aufweichung des Stuhls^{316, 317}. Zudem lindert es viszerale Schmerzen³¹⁸. Hierdurch können Obstipationssymptome bei Patienten mit chronischer Obstipation und Obstipationssymptome und Schmerzen bei Patienten mit Obstipations-

prädominantem Reizdarmsyndrom verbessert werden, wie in einer Reihe von randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde (³¹⁹⁻³²² für chronische Obstipation; für RDS-O siehe S3-Leitlinie Reizdarm-Syndrom). Linaclotid wird nahezu gar nicht resorbiert und hat daher ein sehr günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil^{317, 323}. Als einzigen Unterschied zu Placebo zeigte sich in den Studien eine erhöhte Rate von Durchfall bei bis zu 20% der Behandelten; dabei war der Durchfall in den meisten Fällen mild bis moderat (Therapieabbruch aufgrund von Diarrhoe bei 4% der Anwender)³²³.

Neben der Besserung der Obstipation ist auch eine Besserung begleitender Abdominalschmerzen und Blähungen durch Linaclotid belegt, einhergehend mit einer Besserung der Lebensqualität^{324, 325}. Therapierelevant aufgrund der Chronizität der Obstipation ist zudem der Nachweis der Effektivität von Linaclotid in der Langzeit-Therapie (bis zu 90 Wochen)^{161, 323}.

Linaclotid ist in Europa seit Ende 2012 in einer Dosis von 290 µg zur Behandlung des Obstipations-prädominanten Reizdarmsyndroms (RDS-O) zugelassen. In den USA ist Linaclotid zusätzlich in einer Dosis von 145µg zur Behandlung der chronischen Obstipation zugelassen. Positive Studiendaten in der Therapie der chronischen Obstipation liegen auch vor für Niedrig-Dosis- (75µg, ³²⁶) und Hoch-Dosis-Therapien (0,5mg, ¹⁶¹). Die niedrigeren Linaclotid-Dosen gehen mit einem gering erniedrigten Diarrhoe-Risiko einher, die Hoch-Dosis-Therapie weist die höchsten Ansprechraten (53%) bei nicht wesentlich erhöhtem Diarrhoerisiko auf.

Linaclotid ist zwar für das RDS-O zugelassen, wird derzeit in Deutschland aber nicht erstattet. Die Verfügbarkeit nur als Großpackung (4 Monate) und nur gegen Selbstzahlung erschwert in der Praxis den Einsatz vor allem beim initialen Therapieversuch, bei dem Wirksamkeit und Verträglichkeit zunächst individuell getestet werden sollen. Diese Einschränkungen sowie die fehlende Zulassung für die chronische Obstipation begründen trotz sehr guter Evidenz-Daten die Herabstufung der Empfehlungsstärke von „soll“ auf „sollte“.

Empfehlung 9-2

Plecanatid kann gegeben werden bei Patienten, bei denen die bisherige konventionelle Therapie (Lebensstil, Ballaststoffe, Laxantien, Prucaloprid; vergleiche Stufenschema AG4) nicht ausreichend effektiv oder schlecht verträglich war.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Plecanatid ist ebenfalls ein Guanlytazyklase-C-Agonist, der spezifischer als Linaclotid wirken soll^{327, 328}. Allerdings unterscheiden sich die Odds-Ratios des Wirkung-Nebenwirkungs-Spektrums gemäß einer Meta-Analyse nicht³²⁹. Die in den Studien berichtete Diarrhoeinzidenz (bis zu 10%) bzw. Abbruchrate aufgrund Diarrhoe (bis 3%) scheint jedoch numerisch etwas niedriger als bei Linaclotid zu sein. Auch für Plecanatid liegen positive Ergebnisse aus großen Studien sowohl in der Kurzzeit-Therapie³²⁹⁻³³¹ als auch in der Langzeit-Therapie (bis 72Wo)³³² der chronischen Obstipation in Dosen von 3 und 6mg/die

vor. Neben der Obstipation werden vergleichbar zu Linaclotid ebenfalls Bauchschmerzen und Blähungen gebessert.

Plecanatid ist derzeit nicht in Deutschland zugelassen, entsprechend erfolgt trotz gutem Studienbeleg nur eine „Kann“-Empfehlung.

Empfehlung 9-3

Lubiproston kann bei guter Wirksamkeit, aber fehlender Zulassung und eingeschränkter Verfügbarkeit in Deutschland in ausgewählten Einzelfällen bei anderweitig Therapie-refraktärer Obstipation erwogen werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Der Chlorid-Kanal2-Aktivator Lubiproston steigert die Flüssigkeitssekretion in den Darm und kann somit den Stuhl weicher machen und Obstipationsbeschwerden lindern. Es fördert den Transport von Chloridionen über ClC-2-Kanäle in den Darm, was zu einer verstärkten parazellulären Flüssigkeitssekretion führt und die Darmentleerung begünstigt. Da die Substanz ein Prostaglandin-Derivat ist, wird zudem das Risiko einer potentiell systemischen Prostaglandin-Wirkung diskutiert, obwohl die messbaren Plasmaspiegel der Substanz sehr gering sind (Bioverfügbarkeit <1%).

Mehrere Studien konnten eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit chronischer Obstipation belegen. 5 RCTs ergeben für Lubiproston eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung der Darmmotilität, der Lebensqualität sowie mäßige Wirksamkeit bei Schmerzen und Blähungen³³³⁻³³⁷. Dieser Effekt kann jedoch konsistent nur kurzfristig (< 3 Monate) überzeugend belegt werden. Lubiproston ist bereits in den USA zugelassen (für Frauen mit RDS-O, für Männer und Frauen mit chron. Obstipation).

Während der kurzfristige Effekt von Lubiproston gut belegt ist, ist der Stellenwert in der langfristigen Behandlung bei Patienten mit chronischer Obstipation bislang noch unklar.

In Europa ist die Substanz seit November 2009 in der Schweiz als dem ersten und bislang einzigen europäischen Land zugelassen.

Zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen gehören Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Etwa ein Drittel der Behandelten gibt Übelkeit als unerwünschte Wirkung an. Das Symptom Übelkeit kann durch die Einnahme mit dem Essen reduziert werden.

10. Biofeedback

Empfehlung 10-1

Patienten mit Obstipation verursacht durch eine Beckenbodendyssynergie sollten ein Biofeedbacktraining erhalten.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Erläuterung zum Biofeedback: Ein Hauptproblem bei der funktionellen Stuhlentleerungsstörung stellt ja eine funktionelle Blockade des Analbereiches durch fehlerhaftes Anspannen des Sphincterapparates während des Defäkationsvorgangs dar (=Beckenbodendyssynergie; siehe auch Tabelle 2.1). Beim Biofeedback-Training verwendet der Patient eine spezielle anale Sonde, die dem Patienten an einem angeschlossenen Messgerät den Anspannungszustand des Schließmuskel-Apparates z.B. über Leuchtdioden (z.B. rot=Anspannung, grün=Entspannung, o.ä.) anzeigt. Über diese visuelle Rückkoppelung kann der Patient die Koordination der Schließmuskel-Funktion während des Defäkations-Vorganges trainieren, so dass er dann am jeweils richtigen Zeitpunkt den Schließmuskel auch zu entspannen lernt und auf diese Weise die funktionelle Blockade bei der Defäkation verhindern kann.

Die Empfehlung zum Biofeedback wird durch einige kontrollierte Studien bei Kindern ³³⁸ und zahlreiche kontrollierte Studien bei Erwachsenen ³³⁸ und eine Metaanalyse von 8 Studien ³³⁹ gestützt. Vier Studien vergleichen EMG Biofeedback mit anderen Therapieformen (Laxantien, Placebo, Sham-training, Botox Injektion). Vier andere Studien vergleichen EMG Biofeedback mit anderen Formen vom Biofeedbacktraining (Ballondruck, verbales Feedback). Drei randomisierte kontrollierte Studien zeigen in der Metaanalyse, dass Biofeedbacktraining überlegen ist im Vergleich zur Behandlung mit Placebo, Laxantien, Muskelrelaxantien oder Sham-Biofeedbacktraining (OR 3.657, 95% CI 2.127 – 6.290) hinsichtlich der Verbesserung von Symptomen und der Anorektalfunktion. Enck et al. ³³⁹ weisen darauf hin, dass die Studien in der Metaanalyse qualitativ nicht immer hochwertig sind und eine Harmonisierung fehlt; so wurden z.B. verschiedene Endpunkte verwendet, und es fehlten psychologische „Assessments“. Weitere Studien, die verschiedene Methoden von Biofeedback-Training miteinander vergleichen, sind notwendig.

Prädiktive Faktoren für einen guten Effekt von Biofeedbacktherapie sind Patientenmotivation, hoher analer Ruhedruck, lange Ballonexpulsationszeit und harter Stuhl. Die Co-Inzidenz von psychischen Erkrankungen (Angststörungen, Essstörungen und Depression) und ein langer Gebrauch von Laxantien hatten einen negativen Einfluss auf die Therapieeffizienz ³⁴⁰⁻³⁴². Hingegen ließen sich in einer anderen Studie - bis auf einen Vorteil für Patienten, die digitale Manöver einsetzten – keine günstigen prädiktiven Faktoren identifizieren. Deshalb wurde hier empfohlen, allen Patienten mit Beckenbodendyssynergie eine Biofeedbacktherapie anzubieten, unabhängig von den Ausgangssymptomen und Ergebnissen der anorektalen Funktionsuntersuchungen ³⁴³.

Verschiedene Studien haben die Langzeit-Effektivität von Biofeedbacktraining nachgewiesen ^{344, 345}.

Die Evidenz bei Kindern und älteren Menschen ist geringer als bei Erwachsenen ³³⁸.

Empfehlung 10-2a

Patienten mit Obstipation allein auf dem Boden einer „Slow-Transit“-Obstipation sollten nicht mit Biofeedbacktraining behandelt werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Empfehlung 10-2b

Biofeedback kann aber hilfreich sein bei Patienten, die sowohl eine „Slow-Transit“-Obstipation als auch eine Beckenbodendyssynergie haben.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Im Gegensatz zu älteren Studien von Koutsomanis und Kollegen aus dem St. Mark Hospital, die zeigten, dass Biofeedback Therapie sowohl „normal transit“ Obstipation als auch „slow transit“ Obstipation verbessert ^{346, 347}, konnte eine neuere kontrollierte Studie dazu berichten, dass Biofeedbacktraining nicht hilfreich war bei Patienten mit STC, die keine Anzeichen einer Beckenbodendyssynergie zeigten ³⁴⁸.

Ungefähr 50 % der Patienten mit einer Defäkationsstörung haben auch einen verzögerten Colons transit. Einige Patienten mit Defäkationsstörung klagen weiterhin über Obstipation nach erfolgreichem Biofeedbacktraining. Diese Patientengruppe hat meistens eine Kombination von Beckenbodendyssynergie und „slow transit“-Obstipation, und die Obstipation verschwindet meistens nach Standardbehandlung mit Ballaststoffen oder Laxantien, solange die Beckenbodendyssynergie erfolgreich behandelt ist ^{338, 349}.

Empfehlung 10-3

Stuhltraining kann zur Behandlung von Obstipationsbeschwerden infolge Beckenbodendyssynergie alternativ zum Biofeedbacktraining durchgeführt werden, ist aber weniger effektiv.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Erläuterung zum Stuhltraining: Beim Stuhltraining soll der Patient mit Hilfe von artifiziellem Stuhl die Stuhlentleerung üben. Dieses passiert mit Hilfe eines mit 50 ml Wasser gefüllten Ballons, der im Rektum platziert wird. Der Patient soll lernen, bei der Defäkation seine Beckenbodenmuskulatur zu entspannen; der Defäkationsversuch wird ggf. durch leichten Zug am Ballon unterstützt. Allmählich lernt der Patient, den Defäkationsablauf zu koordinieren und den Ballon zu entleeren ^{350, 351}.

Eine randomisierte Studie, die bei Patienten mit Beckenbodendyssynergie Biofeedbacktraining vergleicht mit Stuhltraining, konnte zeigen, dass die Patienten-Zufriedenheit beim Biofeedbacktraining signifikant höher war (Biofeedbacktraining 79% vs. 52% beim Stuhltraining.) Zudem waren in der

Stuhltrainings-Gruppe die Notwendigkeit einer digitalen Ausräumung und das Gefühl von inkompletter Entleerung unverändert gegenüber vor der Behandlung³⁵².

11. Komplementäre Verfahren

Empfehlung 11-1

Akupunkturverfahren (Akupunktur, Akupressur, Moxibustion, Ohrakupunktur, Elektro-Akupunktur) können bei chronischer Obstipation eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Elektro-Akupunktur (E-Akupunktur)

2016 ist von Liu et al. eine groß angelegte, hervorragend dokumentierte Studie in den Annals of Internal Medicine publiziert worden³⁵³. N=1075 Patienten wurden mit E-Akupunktur oder Sham-E-Akupunktur über 8 Wochen behandelt und 22 Wochen beobachtet. Primärer Zielparameter waren die „Complete spontaneous bowel movements (CSBMs)“. Resultat war der Anstieg der CSBMs in den Wochen 1-8 um 1.76 (95% CI, 1.61 - 1.89) in der E-Akupunktur Gruppe, 0.87 (CI, 0.73 to 0.97) in der Sham-E Gruppe (Gruppenunterschied, 0.90 [CI, 0.74 - 1.10]; P< 0.001). Auch der Vergleich der Gruppen in Woche 9-20 blieb signifikant. In der aktiven Gruppe hatten 31,3% und im follow-up 37,7% der Patienten 3 und mehr CSBMs vs. 12,1% und 14,1% in der Kontrollgruppe (P< 0.001). Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen mild und kurzfristig. Die Studie wurde in China durchgeführt.

Zur E-Akupunktur liegen zwei weitere Publikationen mit positivem Ergebnis von Yang et al. und Zhou et al. vor^{354, 355}.

Eine Studie von Wu et al. 2017 (China) ist von ebenfalls guter Berichts-Qualität: n=190 Patienten wurden über 4 Wochen mit E-Akupunktur in hoher Frequenz oder niedriger Frequenz oder Mosaprid behandelt. Der follow-up betrug weitere 4 Wochen. Primärer Zielparameter waren 3 oder mehr „spontaneous bowel movements (SBMs)“. Resultat: Das Ziel erreichten in den Gruppen: Niedrig-frequente E-Akupunktur 53.45%, Hoch-frequente E-Akupunktur 66.15%, Mosaprid 52.24% der Patienten (p > 0.05). Diese Studie ist zwar nicht als „Unterlegenheits-Studie“ angelegt, zeigt aber indirekt, dass Akupunktur dem prokinetisch wirkendem kombinierten 5-HT4-Agonisten/5-HT3-Antagonisten Mosaprid nicht unterlegen war³⁵⁶.

In dem update-Zeitraum sind weitere Studien (aus China) publiziert worden, deren Qualität jedoch nicht gesichert sind.

Akupunktur

2018 erschien das gut berichtete RCT von Zheng et al.³⁵⁷, das bei n=684 He-(Punkte)-Akupunktur, Shu-Mu-(Punkte)-Akupunktur, He- und Shu-Mu-Akupunktur sowie Mosaprid verglich. Primärer Outcome war die Veränderung der SBMs nach 4 Wochen. In allen vier Gruppen stiegen die SBMs ohne signifikante Gruppenunterschiede an (He 2.7 [95% CI, 2.3- 3.1]; Shu-Mu 2.7 [95% CI, 2.3- 3.0]; He-Shu-Mu 2.2 [95% CI, 1.92.5]; Mosaprid 2.4 [95% CI, 2.0- 2.9]; p = 0.226). Nach 8 Wochen waren die Veränderungen der SBMs in den drei Akupunkturgruppen denen der Mosaprid Gruppe signifikant überlegen³⁵⁷.

2014 haben Wu et al. ihr akzeptabel berichtetes RCT (Überlegenheitsstudie) veröffentlicht. In dem 3-armigen RCT wurden n=455 über 4 Wochen entweder im Abdominalbereich mit Tiefen-Akupunktur (20-60mm), Seichter-Akupunktur (3-5mm; entspricht etwa einer Sham-Akupunktur) oder Laktulose (16 Wo) behandelt. Der Beobachtungszeitraum betrug 16 Wochen. Primärer Zielparameter war die Änderung der SBMs nach Woche 4. Verglichen mit der Laktulosegruppe gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Nach Woche 16 waren die SBMs in den Tiefen- und Seichten Akupunkturgruppen denen der Laktulosegruppe signifikant überlegen³⁵⁸.

Zwei Meta-Analysen (von insgesamt 4 in Englisch), die in der Update-Phase erschienen sind, bestätigen obige Ergebnisse, obgleich die Problematik mit rein chinesischen, in China publizierten Studien nicht von der Hand zu weisen ist. Die Studie von Wu et al., 2014 ist u.a. nicht in der Meta-Analyse von 2016 zu finden, da nach dem Suchzeitraum erschienen.

2013 erschien von Zhang et al. eine Meta-Analyse zur Körper-Akupunktur bei Obstipation. 15 RCTs mit n=1256 Patienten (alle China) wurden eingeschlossen. Resultate: bezüglich des Kolon-Transits ist Akupunktur konventioneller Behandlung gegenüber nicht unterlegen, bezüglich des Cleveland-Clinic Score ist Akupunktur konventioneller medikamentöser Therapie unterlegen, sog. „tiefe“ Akupunktur in der Abdominalregion war der normalen Akupunktur überlegen. Keine klinisch relevanten Nebenwirkungen wurden vermerkt. Die Studien waren jedoch von ungenügender Berichtsqualität³⁵⁹.

2016 erschien von Bai et al. eine Meta-Analyse mit 19 (chinesischen) Studien und n= 1679 Teilnehmern zu tiefer E-Akupunktur, Tiefenakupunktur und oberflächlicher Akupunktur vs. TCM- oder konventioneller Medikation. Diese Analyse kommt zu dem Ergebnis, dass Akupunktur kurz- und längerfristig besser wirkt als Medikamente. Schaut man in die Sub-Gruppenanalysen, so ist diese Interpretation etwas gewagt, bestätigt sich jedoch in einigen Einzel-Patientendarstellungen. Aber auch hier ist die Aussagekraft aufgrund der schlechten Berichterstattung in chinesischen Quellen eine Limitierung³⁶⁰.

Akupressur

Eine US-Studie von Abbott et al. aus 2015 mit n=100 Patienten zeigte, dass eine 4-wöchige perianale Selbst-Akupressur bezüglich der Constipation Quality of Life (PAC-QOL) der Kontrolle (Informationen) signifikant überlegen war³⁶¹.

Ohr-Akupunktur

Yang et al. hat eine Meta-Analyse mit 17 RCTs (nur zwei davon mit niedrigem Bias Risiko) publiziert, n= 1637 Teilnehmer. Ein moderater signifikanter Effekt zugunsten von Ohrakupressur (Samen, Kügelchen) zeigte sich bezüglich eines Patientenselbst-Managements und der Erleichterung der Obstipation und deren Beschwerden³⁶².

2014 hat Li et al. eine gut berichtete Studie aus Hong Kong zu Ohrakupunktur mit magnetischen Kügelchen vs. Placebo bei n=99 alten Menschen eines Seniorenheims vorgestellt³⁶³. Primärer Zielparame-ter war Symptomlinderung. Zwischen den Gruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Verumgruppe an den beiden Messtagen 10 und 20. Es gab auch keine ernst-ten Nebenwirkungen.

Statement 11-2

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist keine Empfehlung zur Anwendung der Pflanzenmischung STW-5 möglich.

[Konsens] (2021)

(vergleiche auch S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom)

Kommentar

STW-5 (Iberis Amara, Angelikawurzel, Kamillenblüten, Kümmelfrüchte, Mariendistelfrüchte, Melissenblätter, Pfefferminzblätter, Schöllkraut und Süßholzwurzel) und STW-5-II (Iberis Amara, Kamillenblüten, Kümmelfrüchte, Melissenblätter, Pfefferminzblätter und Süßholzwurzel) zeigten positive Effekte auf den IBS-SSS (irritable bowel syndrome - severity scoring system) generell und abdominelle Schmerzen im Speziellen. Iberis Amara (bittere Schleifenblume) allein hatte keine positiven Effekte³⁶⁴. In dieser Studie wurden auch RDS-O Patienten mit eingeschlossen, eine getrennte Analyse für die Patienten mit RDS-O erfolgte aber nicht³⁶⁴.

Statement 11-3

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage kann keine Empfehlung zur externen Elektrostimulation abgegeben werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Das RCT von Coban et al. von 2012 ist in der Türkei durchgeführt worden. N=67 IBS Patienten erhielten in 4 Wochen 12 x vacuum interferential current (IFC) oder Placebo. Follow-up war ein weiterer Monat. Die Studie ist mäßig berichtet, es fehlt u.a. die Definition eines Primärparameters usw. Die Verbesserungen des IBS-QOL und des IBS-GAI Fragebogens fiel in der IFC-Gruppe signifikant besser aus als in der Kontrollgruppe³⁶⁵.

Eine kleine englische Pilot-Beobachtungsstudie von Iqbal et al. von 2016 mit n=18 Patienten erhielt nach Scheitern anderer Therapieoptionen täglich eine tibiale Nervenstimulation in Selbstanwendung über 6 Wochen³⁶⁶. Primärer Parameter war die Lebensqualität (PAC-QoL score). Von den 15 Vollendern verbesserte sich der Score signifikant. Es veränderten sich allerdings nicht die Werte der anderen Parameter: Symptome, VAS-Skala. Unerwünschte Ereignisse traten nicht auf³⁶⁶.

Madbouly et al. (Ägypten) berichteten 2017 ebenfalls über tibiale Nervenstimulation in einer Fallserie n=36: 3x in der Woche über 6 Wochen³⁶⁷. Primärer Outcome war die Änderung des Defäkations-Scores (modifiziert). Durchschnittliche Abnahme des Scores lag bei 10 Punkten (95% CI, 8.7-11.3 Punkte); $p < 0.0001$)³⁶⁷.

2017 zeigte das RCT von Yang et al. (Korea) mit n=28 Frauen, die 3x pro Woche über 4 Wochen transcutaneous electrical stimulation (TES) erhielten, dass die Constipation Assessment Scale nach Woche vier im Gruppenvergleich in der TES Gruppe signifikant gesunken, die Stuhlfrequenz signifikant angestiegen waren³⁶⁸. Der primäre Zielparameter ist hier allerdings nicht klar definiert.

Sawazaki et al. nutzten in diesem RCT (Japan) von 2018 noninvasive skin stimulation with microcones vs Placebo zur 2-monatigen Selbst-Behandlung von n=44 Patienten³⁶⁹. Zielparameter war die Constipation Assessment Skala (CAS-Japan). Der Primäre Zielparameter zeigte keine Gruppenunterschiede.

Empfehlung 11-4

Traditionelle Chinesische Medizin:

Ausgewählte definierte Rezepturen aus der traditionell chinesischen Medizin können bei gesicherter Qualität und Herkunft in der Behandlung der chronischen Obstipation eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, Konsens] (2021)

Kommentar

Es liegen vier aktuelle Meta-Analysen zur Wirksamkeit Chinesischer Kräutertherapien bei Obstipation vor:

Gong et al. 2018 hat 25 RCTs mit n=2089 Patienten identifiziert, die mit dem modifizierten traditionellen Dekokt Buzhong-Yiqi Tang (8 Hauptbestandteile: Astragalus membranaceus, Atractylodes macrocephala, Citrus reticulata and Citrus sinensis, Panax ginseng C.A.Meyer, Bupleurum falcatum L., Cimicifuga foetida L., Glycyrrhiza uralensis Fisch., Angelica sinensis) gegen ihre Obstipation behandelt worden waren³⁷⁰. Die Vergleichsgruppen wurden mit Laxantien, Prokinetika, Biofeedback behandelt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant bessere Wirksamkeit des TCM-Dekoktes gegenüber Laxantien, Prokinetika nicht aber gegenüber Biofeedback. Zudem traten seltener unerwünschte Nebenwirkungen als in den Kontrollgruppen auf (10 RCTs berichten solche). Allerdings weisen die Studien große qualitative Mängel auf: Wie in chinesischen Studien häufig anzutreffen, ist eine korrekte

Randomisierung und verblindete Zuordnung mangelhaft beschrieben, Studienabbrüche werden ebenfalls nicht aufgeführt, Zielparameter nicht deutlich definiert.

Li et al. 2017 hat eine Meta-Analyse zur Wirksamkeit von TCM-Kräuterrezepturen bei Obstipation-dominantem Reizdarm durchgeführt³⁷¹. 11 RCTs mit n=906 Patienten aus China und von schlechter (Berichts-)qualität wurden identifiziert (Jadad Score Durchschnitt 1,81). Primäre Fragestellung war die klinische Verbesserung im Vergleich zu den 5-HT₃-Agonisten Cisaprid und Mosaprid. Ergebnis: Odds Ratio = 4.00; 95% Konfidenzintervall: 2.74,5.84; p < 0.00001. Auch bei den sekundären Parametern Bauchschmerzen, Stuhlfrequenz, Stuhlform, Wiederauftretensrate waren die Kräuter den Medikamenten signifikant überlegen. Vier Studien beachteten Nebenwirkungen, in zwei Studien gab es unerwünschte Ereignisse, allerdings nur in der Kontrollgruppe.

Die Meta-Analyse von Zhong et al. 2016 aus Hong Kong (s.u. Zhong 2018 und Cheng 2011) hat sich auf die Verschreibungshäufigkeit aufgeschlüsselt nach TCM-Syndromdiagnose, sowie Wechsel- und Nebenwirkungen mit sog. westlichen Medikamenten konzentriert³⁷². Aufgenommen wurden 485 Publikationen (n= 15.740): RCTs (14,6%), CTs (25,8%), Fallserien (59,6%). Der Jadad Score für die RCTs betrug im Durchschnitt 2,06. Nur 43 Studien berichten Interaktionen zwischen TCM-Kräutern und konventionellen Medikamenten. Die Inzidenzrate rangiert zwischen 4,3 – 50%, am häufigsten treten gastrointestinale Probleme auf. Resultat ist, dass die Studien/Publikationen zu ungenau (wenige Standards zur Syndrom-Diagnose, häufig nur Hauptbestandteile der Rezeptur angegeben) und zu wenig über möglich Interaktionen und unerwünschte Ereignisse berichten.

Li et al., 2013, fokussierte auf den sog. „Leber-Qi“ Aspekt, dessen Schwäche bzw. Stagnation in der TCM-spezifischen Diagnostik eine zentrale Rolle bei chronischer Obstipation von Reizdarm-Patienten spielt³⁷³. 19 RCTs (N= 1510) mit entsprechenden Kräuter-Rezepturen wurden untersucht. Die Qualität der Studien ist schlecht, sie wurden in China durchgeführt und in chinesischen Journalen bis auf eine Studie auch nur in chinesischer Sprache publiziert. Daher ist den positiven Ergebnissen der Studien zugunsten der TCM-Kräuter mit großer Vorsicht zu begegnen.

Für den Update-Zeitraum liegen zudem 5 RCTs von besserer Qualität in englischer Sprache vor.

Zhong et al. 2018 (Hong Kong, der Forschergruppe s.o. 2016, s.u. Cheng 2011) untersuchte in einer gut berichteten Studie Ma-Zi-Ren Kräuterkugeln (Fructus Cannabis, Radix et Rhizoma Rhei, Radix Paeoniae Alba, Semen Armeniacae Amarum, Fructus Aurantii Immaturus, Cortex Magnoliae Officinalis) vs Senna vs Plazebo für 8 Wochen an n=291 Patienten in Hong Kong³⁷⁴. Primärer Endpunkt war eine Erhöhung der CSBMs (complete spontaneous bowel movement). Sekundäre Endpunkte waren Transit-Zeit, Symptomverbesserungen, Lebensqualität. Zwischen der Ma Zi Ren und Senna Gruppe gab es nach Woche 8 keine signifikanten Unterschiede (68% vs 57.7%, p = 0.14), aber gegen Plazebo (33.0%, p < .005). Nach 16 Wochen Follow-up war die Wirksamkeit der Chinesischen Kräuterrezeptur weiterhin signifikant Plazebo überlegen. Nebenwirkungen waren selten und geringfügig.

Das gut berichtete RCT von Bensoussan et al. 2015 (Australien) untersuchte über 8 Wochen an n= 125 Reizdarmpatienten mit Obstipation eine standardisiert hergestellte TCM-Rezeptur (7 Bestandteile: Paeonia lactiflora, Citrus aurantium, Magnolia officinalis, Citrus reticulata, Glycyrrhiza uralensis,

Rheum palmatum, *Atractylodes lancea*) gegen Plazebo, das Follow-up betrug 6 Wochen³⁷⁵. Die Symptome waren mit der Rezeptur gegenüber Plazebo signifikant gebessert, ebenso das Pressen und die Härte des Stuhls. Nebenwirkungen waren gering: Durchfall (n=3), Blut im Urin (n=1), Blähungen (n=1), Schwindel/Kopfschmerzen (n=1).

Im gut berichteten RCT von Huang et al. 2012 (Taiwan) wurden n=93 Bewohner eines Pflegeheims über 8 Wochen mit einem standardisiert hergestellten 6-Kräuterdekot, einer Erweiterung der traditionellen Rezeptur Wen Pi Tang (*Panax ginseng*, *Zingiber officinale*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Atractylodes macrocephala*, *Aconitum carmichaeli*, *Rheum tanguticum Maxim*) + Plazebo Laktulose vs Plazebo-Kräuterdekot + Laktulose behandelt³⁷⁶. Das Follow-up betrug 4 Wochen. Primärer Zielparameter war die "spontaneous bowel movement" (SBM)-Frequenz. Ergebnis: In Woche 1–4 betrug diese 6.9 versus 4.5, Differenz 2.4 [1.2 to 3.6]; $p < 0.001$. In der follow-up Phase jedoch 3.7 versus 5.2; $p = 0.084$, das war aber immer noch höher als zu Baseline 3.7 versus 2.7; $P = 0.005$. Sechs Patienten aus der Kräuter-Gruppe und 13 aus der Kontrollgruppe beendeten die Teilnahme wegen unerwünschter Ereignisse: In jeder Gruppe entwickelten je 5 Teilnehmer eine Lungenentzündung, je ein Patient pro Gruppe hatte Blutungen im oberen Gastrointestinalbereich, 6 Patienten in der Kontrollgruppe entwickelten eine Gastroenteritis oder Zellulitis, Harnwegsentzündung, Ileus.

Das gut berichtete RCT von Huang et al. 2011 (Taiwan) entspricht weitgehend im Design dem RCT der gleichen Forschergruppe aus 2012 (s.o.)³⁷⁷. 90 Patienten eines Pflegeheims wurden entweder mit dem oben beschriebenen 6-Kräuterextrakt oder Plazebo über 8 Wochen behandelt. Die Nachbeobachtung dauerte weitere 4 Wochen. Der primäre Endpunkt, die "spontaneous bowel movement" (SBM)-Frequenz, lag in Woche 1-4 bei $6,2 \pm 2,2$ vs $3,4 \pm 2,1$, $p=0,001$, in Woche 5-8 bei $5,6 \pm 2,0$ vs $4,6 \pm 2,5$, $p=0,049$. In der Follow-up Periode gab es keine Gruppenunterschiede mehr. Unerwünschte Ereignisse: Lungenentzündung n=4 Kräutergruppe, n=3 Plazebogruppe, Blutungen im oberen Gastrointestinalbereich n=1 vs n=2, Gastroenteritis 2 vs 1, COPD 1:1, Bewusstseinsstörung, Herzanfall, Sepsis, Zellulitis, Herzinsuffizienz je 1 Teilnehmer der Kräutergruppe, Arrhythmien, Anämie, Harnwegsinfekt je 1 Teilnehmer der Plazebogruppe.

Die gut berichtete Studie von Cheng et al. 2011 (Hong Kong, gleiche Forschergruppe s. o. Zhong 2016, 2018) besteht aus zwei Teilen: Dosisfindung mit einem sog. Hanfsamen-Granulat, i.e. Ma-Zi-Ren Kräuterkuigel (standardisiert hergestellte 6-Kräuter-Pille: *Fructus cannabis*, *Radix et rhizoma rhei*, *Radix paeoniae Alba*, *Semen armeniacae amarum*, *Fructus aurantii immaturus*, *Cortex magnoliae officinalis*), anschließend RCT mit Hanfsamen-Granulat optimaler Dosierung vs Plazebo. Im ersten Teil wurden über 8 Wochen und 8 Wochen Follow-up n=96 Patienten in drei Gruppen randomisiert und drei Dosierungen 2x pro Tag von 2,5, 5,0 und 7,5 g getestet. Die Verträglichkeit aller drei Dosierungen war gut, es gab keine signifikanten Änderungen der Blutwerte (Harnstoff, Kreatinin, Alanin Transaminase, Aspartat Transaminase), Unerwünschte Ereignisse waren selten und zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich: Bauchschmerz, Krämpfe, Menstruations-Beschwerden, Körpergeruch, Harndrang, Hautausschlag. Als optimale Dosierung wurden 7,5 g identifiziert. Im RCT über 8 Wochen erhielten n=120 Patienten entweder die Kräuter-Kugeln oder Plazebo. Das Follow-up war nach 8 Wochen. Primärer Endpunkt war der Anstieg der „complete spontaneous bowel movement (CSBM)“, Responder waren definiert als CSBM Anstieg ≥ 1 /Woche. Die Zahl der CSBMs stieg in der Kräuter-

Gruppe pro Woche von 0.33 (95% CI, 0.16-0.49) auf 1.62 (95% CI, 1.11-2.13) und in der Placebogruppe von 0.52 (95% CI, 0.34-0.69) auf 0.72 (95% CI, 0.44-1.00) ($p=0.003$). Die Responderrate lag bei 43,3% versus 8,3% ($p<0.001$)^{237, 378}.

Statement 11-5

Kampo Medizin:

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist keine Empfehlung zu Rezepturen der Kampo Medizin möglich.

[Konsens] (2021)

Kommentar

Aus dem update Zeitraum liegen drei kleine prospektive Studien und ein RCT vor.

Hirose et al. 2018 vergleicht bei $n=33$ Patienten 4 Wochen lang zwei Dosierungen Daikenchuto: 7,5 vs 15 g³⁷⁹. Primärer Endpunkt war die Stuhlfrequenz, sie erhöhte sich von durchschnittlich 2/Woche auf 8 in Woche 4. Die Stuhlfrequenz in der Hochdosisgruppe war signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Die untersuchten Laborwerte (u.a. Natrium, Kalium, AST, ALT, Albumin, Blutzucker, Kreatinin) zeigten keine signifikanten Veränderungen und Unterschiede.

Tsuda et al. 2016 testete Daikenchuto bei $n= 20$ schwangeren Frauen, die unter Obstipation litten³⁸⁰. 28 Tage lang erhielten sie 7,5 g pro Tag. Die Obstipationssymptomatik (Constipation Assessment Scale) verbesserte sich signifikant, bereits ab Tag 1. Das war besonders im zweiten Trimester der Schwangerschaft deutlich. Es traten auch keine signifikanten unerwünschten Ereignisse auf. Die untersuchten Laborwerte veränderten sich nicht.

Yuki et al. 2015 untersuchte 10 Patienten mit Blähungen³⁸¹. Nach der Einnahme von Daikenchuto über 14 Tage hatten sich die gastrointestinalen Beschwerden signifikant gebessert, die Blähungen abgenommen.

Iturrino et al. 2013 (USA) hat ein RCT (korrekte Fallzahlberechnung, i.e. gepowert) zur Dosisfindung mit $n=45$ Frauen mit Obstipation durchgeführt³⁸². 28 Tage lang erhielten sie am Tag 2,5 oder 5 g oder ein Placebo. Zielparameter waren gastrointestinale Motilität, Darmtransit, rektale Compliance, Empfindungsschwellen, Schließmuskel, Darmfunktion. Es ergaben sich keine signifikanten Behandlungseffekte.

Statement 11-6

Abdominalmassage kann bei chronischer Obstipation unterstützend eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, Konsens] (geprüft 2021)

Kommentar

Metaanalysen zur Bauchdecken-/Kolonmassage bei Obstipation konstatieren Effektivität³⁸³. Allerdings beruhen diese Metaanalysen überwiegend auf Studien mit niedriger Studienqualität. Die Kolonmassage kann dabei vom Patienten selber oder durch Hilfspersonen durchgeführt werden und durch aromatische Öle unterstützt werden³⁸⁴. Die Kolonmassage kann auch bei sekundärer/neurogen bedingter chronischer Obstipation wie Multipler Sklerose, Querschnitt und Guillian Barré, sowie bei Parkinson und postoperativ versucht werden³⁸⁵. In klein angelegten Studien mit Parkinson Patienten zeigte sich die Abdominalmassage gleichermaßen wirksam wie eine Lebensstilberatung³⁸⁶. In einer weiteren Studie wird eine höhere Effektivität einer Abdominalmassage nach dem Tensegrity-Prinzip - welches auf dem Ausgleich der Spannung von Muskeln, Faszien und Bändern beruht - im Vergleich zur klassischen Abdominalmassage aufgezeigt³⁸⁷. Das Tensegrity-Prinzip wurde ursprünglich 1998 von Ingber et al.³⁸⁸ entwickelt und von Myers^{389, 390} auf der myofaszialen Ebene beschrieben. Bilder zur Durchführung der Massage nach dem Tensegrity-Prinzip können aus der Publikation von Kassolik K et al.³⁸⁷ entnommen werden. In einer weiteren Studie von Cevik et al. konnte die Wirksamkeit einer Kolonmassage bei Pflegeheimbewohnern mit bestehender Obstipation dargelegt werden. Die Kolonmassage hatte einen signifikant positiven Einfluss auf die Anzahl der Stuhlgänge, das Stuhlgewicht und die Stuhlkonsistenz³⁹¹. Teilnehmer einer qualitativen Befragung in Schweden gaben an, sich durch die Anwendung der Abdominalmassage wohler zu fühlen und berichteten von einer leichteren Darmfunktion³⁹².

Daten aus den randomisiert kontrollierten Studien legen dabei nahe, dass die Kolonmassage mehr die subjektive Beschwerdesymptomatik als den messbaren Kolontransit oder den Laxanzienbedarf verbessert³⁹³.

12. Therapie der Opioid-induzierten Obstipation (OIC)

Ein starker Risikofaktor für das Entstehen einer Obstipation ist die Einnahme von Opioiden, da Opioide einerseits eine verminderte Sekretionsleistung im Magen-Darm-Trakt und andererseits eine Hemmung der peristaltischen Bewegungen und damit eine verlängerte Passagezeit mit der Folge einer harten Stuhlkonsistenz bewirken. Durch diesen Mechanismus kann eine OIC entstehen, die sowohl als isoliertes Phänomen auftreten wie auch eine aufgrund anderer Ursachen bereits vorliegende Obstipation verstärken kann.

Empfehlung 12-1

Jeder Patient mit einer Opioidtherapie sollte nach Symptomen einer OIC befragt werden. Dies kann standardisiert anhand von einfachen Fragebögen, mit Hilfe des bowel function Index oder anderen Erfassungssystemen erfolgen.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Die OIC ist häufig, die von Patienten verspürten Symptome sind variabel und unspezifisch. Die Betroffenen berichten über harten Stuhl und seltenen Stuhl. Andere häufige Symptome wie Blähungen, abdominelle Schmerzen und Krämpfe, paradoxe Diarrhö, Hämorrhoidenblutungen, Völlegefühl, Inappetenz, Übelkeit und Refluxbeschwerden werden vom Patienten vielfach nicht in Zusammenhang mit der OIC gesehen. Oftmals stehen diese begleitenden Symptome im Vordergrund, so dass ohne eine gezielte Anamnese der Zusammenhang nicht ausreichend erkennbar wird. Bekannt ist darüber hinaus, dass OIC Patienten diese Beschwerden von sich aus nicht ausreichend angeben oder vergessen die Beschwerden beim Arztbesuch zu erwähnen³⁹⁴.

Bei klinischem Verdacht kann die Diagnose OIC und deren Schweregradbeurteilung im Verlauf durch verschiedene Skalen oder Funktionsindizes unterstützt werden. Der "bowel function index" (BFI) erfasst auf drei Skalen von 1-100 jeweils die Leichtigkeit der Defäkation, das Gefühl der inkompletten Entleerung und die persönliche Einschätzung und ist speziell für die Verwendung bei der OIC validiert³⁹⁵. Der BFI ist zur Verlaufsdokumentation und zur Verwendung in klinischen Studien geeignet. In der primärärztlichen Versorgung praktikabler erscheint folgendes Vorgehen. Wenn das objektive Kriterium "72 Stunden kein Stuhlgang" vorliegt kann von einer OIC ausgegangen werden, wenn zusätzlich eine harte Stuhlkonsistenz vorliegt und/oder ein zusätzliches subjektives Symptom (Gefühl der unvollständigen Entleerung, Defäkationsprobleme, Pressen o. ä.) vorliegt³⁹⁶. Als pragmatische Diagnostikhilfe kann alternativ die Bristol Stuhlformenskala herangezogen werden.

Empfehlung 12-2

Es sollten Risikogruppen für eine OIC frühzeitig evaluiert werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Das Risiko des Auftretens einer Obstipation wird beeinflusst durch verschiedene Risikofaktoren, zu denen neben verminderter Flüssigkeitszufuhr, Ernährungsweise, möglichen Paresen im Magen-Darm-Trakt oder allgemeiner Immobilität auch die Einnahme verschiedener Medikamente wie u.a. Anticholinergika, Antidepressiva, Antazida, Diuretika oder Eisen gehören.

Empfehlung 12-3

Mit Beginn einer Opioidtherapie sollte eine Obstipationsprophylaxe erfolgen.

[Empfehlung, Konsens] (2021)

Kommentar

Die OIC führt nicht nur zu einer Einschränkung der Lebensqualität, einer vermehrten Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und häufigerer Abwesenheit vom Arbeitsplatz, sondern häufig auch zu einem Abbruch einer Opioidtherapie und somit zu einer analgetischen Unterversorgung der Patienten, die eine

Opioidtherapie benötigen. Eine OIC betrifft in Abhängigkeit vom Vorhandensein weiterer Risikofaktoren 15% bis 80% der Patienten, die Opiode wegen ihrer Schmerzen erhalten. Insbesondere Patienten mit denen oben aufgeführten Risikofaktoren sollten mit Beginn einer Opioidtherapie eine prophylaktische Behandlung gegen eine Obstipation erhalten, aber auch ohne diese Risikofaktoren sind Patienten, die auf einer Opioidtherapie eingestellt werden, gefährdet eine OIC zu entwickeln.^{394, 397-399}

Trotz unzureichender Datenlage empfehlen daher verschiedene nationale wie internationale Leitlinien neben allgemeinen Maßnahmen eine medikamentöse Prophylaxe der OIC bzw. empfehlen eine Prophylaxe mit Beginn der Opioidtherapie⁴⁰⁰.

Eine standardmäßige Routineverschreibung führt potenziell zu einer Verbesserung der Effektivität und Sicherheit der Behandlung mit Opioiden.⁴⁰¹⁻⁴⁰⁴

Statement 12-4

Die Therapie der OIC erfolgt als Stufentherapie (siehe Abbildung)

[Konsens] (2021)

In der ersten Stufe sollen Laxantien eingesetzt werden.

[Starke Empfehlung, Konsens] (2021)

Kommentar

Bei einer unter einer Opioidtherapie auftretenden Obstipation ist nicht sicher unterscheidbar, ob es sich um eine primäre Obstipation, eine durch die Opioidgabe induzierte sekundäre Obstipation oder eine Mischform aus beiden handelt. Aus diesem Grund sollten bei einer OIC zunächst Basismaßnahmen (Mobilisierung, ausreichend Flüssigkeit, Korrektur von Ernährungsfaktoren) und klassische Laxantien, wie bei einer Obstipation empfohlen, eingesetzt werden. Die klassischen Laxantien sollten entsprechend ihrer Wirkmechanismen differenziert ausgewählt werden, eine Beeinflussung der bei der OIC vorliegenden Pathophysiologie erfolgt durch die klassischen Laxantien nicht. Ballaststoffe sollten bei der OIC mit Vorsicht eingesetzt werden, da die Erhöhung des Stuhlvolumens und die gesteigerte Darmgasentwicklung nach Ballaststoffen bei der OIC zu einer Zunahme der Beschwerden führen kann. Studien, die bei OIC ein stufenweises Vorgehen untersuchen gibt es keine. Aufgrund der Häufigkeit primärer Obstipationsformen erscheint ein solches stufenweises Vorgehen aber angemessen. Ein unterschiedliches Vorgehen bei der OIC bei maligner oder nicht maligner Grunderkrankung ist nicht etabliert. Ein Therapieversagen der klassischen Laxantien bei der OIC ist häufig. In klinischen Studien findet sich ein solches nicht Ansprechen auf Laxantien in bis zu 93 %⁴⁰⁵.

Zu klassischen Laxantien gibt es in der Indikation OIC keine Studien die eine Wirksamkeit untersuchen. Die Empfehlung zu deren Einsatz erfolgt basierend auf der breiten Erfahrung mit deren Anwendung.

Zu moderneren Laxantien, die bei der Obstipation in der zweiten Therapielinie zum Einsatz kommen, wie Lubiproston gibt es eine Meta-Analyse über 3 klinische Studien. In diesen klinischen Studien erhielten Patienten mit einer OIC Lubiproston (24 mcg 2 x tgl) in der ersten oder zweiten

Therapielinie. Studienübergreifend fand sich ein marginaler Vorteil gegenüber Placebo von 8%⁴⁰⁶. Lubiproston ist in Deutschland aktuell in keiner Indikation zugelassen, ein Einsatz bei der OIC wäre, aufgrund der geringen Wirkung, nicht empfehlenswert.

Das Prokinetikum Prucaloprid steigerte in einer randomisierten, doppelt blinden klinischen Phase II Studie bei der OIC in den Dosierungen 2 oder 4 mg pro Tag signifikant die Stuhlgangsfrequenz um ≥ 1 Stuhlgang/Woche in der ersten Therapiewoche^{300, 405-407}. Ein zusätzlicher Stuhlgang pro Woche wird von Patienten mit einer OIC als große Verbesserung empfunden^{300, 405-407}. Allerdings war der Unterschied im Endpunkt „Steigerung der Stuhlgangsfrequenz um > 1 Stuhlgang/Woche“ in den Folgewochen nicht mehr signifikant, sodass eine Therapie der OIC mit Prucaloprid nicht primär empfohlen werden kann.

Empfehlung 12-5

Bei einer opioidbedingten Obstipation sollen, wenn Laxantien nicht ausreichend wirken, in der 2. Stufe peripher wirksame Opioidantagonisten (PAMORAs) eingesetzt werden.

Alternativ kann bei der Einnahme von Oxycodon die Fix-Kombination Naloxon/Oxycodon eingesetzt werden.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Stufe 4: Reservetherapien	Stufe 3 und weitere Maßnahmen / Reservetherapien analog der Obstipationsbehandlung außerhalb der OIC (lokale Maßnahmen wie Klysma oder Einläufe, Amidotrizoesäure*, Prucaloprid*, Erythromycin*, Prostigmin*) *Cave: off-label Einsatz, Überwachungspflichtigkeit beim Einsatz einzelner Substanzen, Expertenempfehlung
Stufe 3*: Kombination Stufe 1 + 2	Kombination Laxantien (osmotisch oder stimulierend) <u>und</u> PAMORA (z.B. Methylnaltrexon, Naloxegol, Naldemedin) oder Kombination Laxantien (osmotisch oder stimulierend) <u>und</u> Oxycodon/Naloxon in Fixkombination
Stufe 2#: Mu-Opioid- Antagonisten	PAMORA (z.B. Methylnaltrexon, Naloxegol, Naldemedin) oder Oxycodon/Naloxon in Fixkombination
Stufe 1: Laxantientherapie	Osmotisch wirksame Laxantien (z.B. Macrogol) oder stimulierende Laxantien (z.B. Bisacodyl, Natriumpicosulfat) oder bei unzureichender Wirkung Kombination osmotisch wirksamer Laxantien <u>und</u> stimulierender Laxantien

alle Optionen der Stufe 2 sollten versucht worden sein, bevor auf die Stufe 3 gewechselt wird

* alle Optionen der Stufe 3 sollten versucht worden sein, bevor auf die Stufe 4 gewechselt wird

[Starker Konsens (ohne COI); Konsens (alle)] (2021)

Kommentar

PAMORA

Eine OIC kann neben dem Einsatz von primär osmotisch oder stimulierend wirkenden Laxantien kausal therapiert werden durch die Gabe von peripher wirksamen Opioidantagonisten, deren Wirksamkeit in kontrollierten klinischen Studien gezeigt wurde. Die Wirksamkeit von Methylnaltrexon wurde untersucht in vier randomisierten kontrollierten Studien⁴⁰⁸⁻⁴¹¹, von denen drei zusätzlich in zwei Metaanalysen^{412, 413} ausgewertet wurden. Mehrere RCT zeigen die Wirksamkeit von Naldemedin und Naloxogol^{406, 414-419}. Dieses Statement bewegt sich analog zur S3-Leitlinie Palliativmedizin und LONTS.

Naloxon

In Deutschland steht Naloxon mit der Indikation Behandlung der OIC nur als Kombinationspräparat (Oxycodon/Naloxon) zur Verfügung. Offiziell stellt der Einsatz von Naloxon in Form eines Nicht-Kombinationspräparates außerhalb der Indikationen „der durch Opioide verursachte zentralnervöse Dämpfungszustand, insbesondere Atemdepression, bei Verdacht auf akute Opioidüberdosierung oder –intoxikation“ eine off-label Anwendung dar.

Aktuell beziehen sich 61 Publikationen (Stand 1.6.2019) auf die Anwendung von Naloxon bei der Obstipation, wovon es sich bei 45 Artikeln um Originalarbeiten handelt (s.u. „Naloxone Constipation Clinical Trial“). Bei 13 Publikationen sind Angehörige pharmazeutischer Firmen als Ko-Autoren beteiligt. Es finden sich 15 Übersichtsarbeiten (s.u. „Naloxone Constipation Review“). Des Weiteren sind vier Metanalysen bzw. drei Konsensusveröffentlichungen für den Themenbereich Naloxon und OIC relevant^{413, 420-424}.

Es besteht eine ausreichende Evidenz für die Anwendung von Naloxon zur Reduktion der Symptome einer OIC unter dem Opioid Oxycodon im Dosisverhältnis von 1:2 sowohl bei Nicht-Tumorschmerz als auch bei Tumorschmerz. Bei gleicher analgetischer Effektivität und ohne Generierung weiterer Nebenwirkungen liegen unter der Kombination von Oxycodon/Naloxon geringere Obstipationsbeschwerden vor als mit Oxycodon ohne Naloxon⁴²⁵, wenngleich einzelne Studien methodische Schwächen aufweisen⁴²⁶.

In einer kleineren Untersuchung konnte die Dosisabhängigkeit der antiobstipativen Effektivität von oralem Naloxon bei Palliativpatienten gezeigt werden, weshalb die individuelle Titration auch in Bezug auf die Erzeugung von Entzugssymptomen empfohlen wurde⁴²⁷.

Der primäre Einsatz von oralem Oxycodon/Naloxon, also bereits vor der Anwendung von Laxanzien, liegt innerhalb der Indikation. Bei Patienten, die bereits unter einer OIC leiden oder ein hohes Risiko dafür haben, kann erwogen werden, Oxycodon/Naloxon statt Oxycodon ohne Naloxonzusatz einzusetzen, wobei dies nicht bedeutet, dass beim Einsatz anderer Opioide aus dem Grund der Verfügbarkeit von Oxycodon/Naloxon eine Rotation dazu erfolgen soll.

Es besteht auf Grund einer geringen Zahl von Publikationen nur eine schwache Evidenz für die Anwendung von Naloxon bei den Opioiden Tilidin, Tramadol, Codein und Morphin⁴²⁷⁻⁴³⁴.

Es existieren nur wenige Vergleichsstudien zwischen Opioidantagonisten und Laxantien. In einer Übersichtsarbeit konnte zwar die Effektivität von oralem Naloxon gezeigt werden, aber keine Unterschiede gegenüber verschiedenen Laxanzien⁴³⁵.

Die Evidenzlage für die Anwendung von Naloxon bei nicht-opioidinduzierter Obstipation ist nicht ausreichend für die Angabe einer Empfehlung⁴³⁶⁻⁴³⁹.

13. Chirurgische Therapie inklusive Sakralnervenstimulation

Empfehlung 13-1

Indikation

Die chirurgische Therapie soll bei gegenüber konservativen Maßnahmen refraktärer Obstipation mit Einschränkung der Lebensqualität und nach differenzierter Diagnostik in Erwägung gezogen werden.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Die Durchsicht der Literatur unterstützt diese Auffassung und spiegelt hierbei insbesondere die Nutzen-Risiko-Abwägung wider⁴⁴⁰⁻⁴⁴⁴.

Empfehlung 13-2

Unterscheidung STC OD

Eine Unterscheidung zwischen einer Slow-Transit-Obstipation (STC) und einer Obstruktiven Defäkation (OD) sowie zwischen einer morphologischen OD (z.B. Rektozele, Intussuszeption) und einer funktionellen OD (z. B. Dyssynergie) soll präoperativ erfolgen.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Da für die STC und die unterschiedlichen Formen der OD unterschiedliche Therapiestrategien zur Verfügung stehen, ist die Unterscheidung zwischen den Entitäten sinnvoll^{440, 444, 445}

Empfehlung 13-3

Operative Therapie Slow Transit-Obstipation

Kolonresektion

Die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose kann bei refraktärer STC nur nach kompletter Ausschöpfung aller konservativen Therapieoptionen erwogen werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Die Zufriedenheit der Patienten nach einem mittleren Follow-up von 47 Monaten (12-132) liegt bei 86% (range 81-89%), ermittelt in einer aktuellen Meta-Analyse⁴⁴⁶ unter Einschluss von 40 Studien, von denen fast alle von niedriger Evidenz (Level 4) sind. Die beste untersuchte operative Methode stellt dabei die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose dar. Perioperative Komplikationen treten in 20-30% der Fälle auf mit 5% Anastomoseninsuffizienzen. Aufgrund der schwerwiegenden postoperativen Komplikationen und Langzeitfolgen, ist die Indikation zurückhaltend zu stellen. In 5-15% kommt es zu einem postoperativen Ileus, der in einem Drittel der Fälle revisionsbedürftig ist und 10-20% leiden auch im Langzeitverlauf an rezidivierenden Ileuszuständen. Persistierende Beschwerden sind häufig (abdominelle Schmerzen 30-50%, Obstipation 10-30%, Blähungen 10-40%). Eine U.S. weite Studie mit mehr als 2.000 Patienten konnte zeigen, dass die Kolektomie nicht zu einer Reduktion ambulanter Besuche oder Hospitalisierungen im Vergleich zu präoperativ führte, auch wenn die ersten 30 Tage postoperativ ausgeschlossen wurden⁴⁴⁷.

Selektionskriterien

Empfehlung 13-4a

Präoperativ sollte der Nachweis einer pathologischen Transitzeit inkl. Stuhlprotokoll vorliegen.

[Empfehlung, Konsens] (2021)

Empfehlung 13-4b

Präoperativ sollten eine generalisierte Dysmotilität des Gastrointestinaltrakts und eine obstruktive Defäkation (OD) ausgeschlossen werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Empfehlung 13-4c

Präoperativ sollte eine psychosomatische Evaluation angestrebt werden.

[Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Der Nachweis einer verzögerten Transitzeit scheint zu besseren Ergebnissen nach Kolektomie zu führen⁴⁴⁶. Aufgrund der Schwere des Eingriffs sollte bei zusätzlichem Nachweis einer OD, zunächst die OD behandelt werden⁴⁴⁶. Das Vorliegen einer begleitenden Dysmotilität des oberen Gastrointestinaltrakts scheint zu einem schlechteren postoperativen Ergebnis zu führen^{446, 448, 449}.

Ileostoma

Empfehlung 13-5

Vor Kolektomie mit ileorektaler Anastomose kann ein Ileostoma angelegt werden, um den potenziellen Effekt der Kolektomie im Vorfeld zu überprüfen.

[Empfehlung offen, Konsens] (2021)

Kommentar

Um vor einer ausgedehnten Kolonresektion und insbesondere bei Vorliegen einer begleitenden Neuropathie des Dünndarms den potenziellen Effekt präoperativ zu überprüfen, kann zunächst ein Ileostoma angelegt werden, um die Situation nach Kolonresektion nachzustellen. Hierzu gibt es allerdings keine Studien. Im Einzelfall kann bei eingetretener Besserung auch die Ileostomaanlage ausreichend sein, jedoch muss mit dem Patienten geklärt werden, ob er eine dauerhafte Ileostomaanlage akzeptieren möchte.

Sakralnervenstimulation (SNS)**Empfehlung 13-6**

Die SNS kann bei konservativ therapierefraktären Fällen einer Slow-transit-Obstipation (STC) in spezialisierten Zentren im interdisziplinären Konsens erwogen werden.

[Empfehlung offen, Konsens] (2021)

Kommentar

Es handelt sich hier um individuelle Entscheidungen. Eine allgemeine Empfehlung zum Einsatz der SNS bei STC kann aufgrund der Studienlage nicht gegeben werden. Zwei randomisiert kontrollierte Studien konnten keinen Unterschied zwischen SNS Stimulation und „Sham“ nachweisen. Drei randomisiert kontrollierte Studien konnten zeigen, dass die perkutane Nervenevaluation (PNE) keine Vorhersagekraft für den Erfolg einer SNS Therapie bei chronischer Obstipation bietet. Langzeitdaten zeigen einen deutlich nachlassenden Effekt mit hohen Raten an „Drop out“ und Therapieversagern⁴⁵⁰. Aktuell ist anhand der Studienlage unklar, welche Patienten mit chronischer Obstipation von einer SNS Therapie profitieren könnten. Zu beachten ist, dass dieser Einsatz der SNS außerhalb der Zulassung erfolgt und entsprechend aufgeklärt werden muss.

Evidenztabelle:

Seit 2010 gibt es mehrere Studien (Fallserien, single-center, 2 Meta-Analysen) und drei randomisierte Studie zur SNS bei STC:

Autor	Studienart	Evidenz	Inhalt	Einschränkungen
Kamm MA et al., Gut 2010 ⁴⁵¹	Prospektiv, Multicenter	2c	SNS effektiv bei chron. Obstipation (STC und NTC)	Follow-up 28 Monate
Dinning PG et al., Am J Gastroenterol 2015 ⁴⁵²	RCT	1b	SNS ohne Effekt bei STC (kein Unterschied zu „sham“)	Kurzzeit-Follow-up
Graf W et al., Neurogastroenterol Motil 2015 ⁴⁵³	Single-center	4	SNS nicht effektiv bei STC	STC und ODS mixed
Ratto C et al., Colorectal Dis 2015 ⁴⁵⁴	Single center	4	SNS nicht effektiv bei STC	STC und ODS mixed
Patton V et al., Dis Colon Rectum 2016 ⁴⁵⁵	Single center	4	SNS nicht effektiv bei STC	Nur STC

Thomas GP et al., Br J Surg 2013 ⁴⁵⁶	Review	2a	SNS effektiv bei Obstipation	Geringe Qualität der untersuchten Studien (13)
Thaha MA et al., Cochrane 2015 ⁴⁵⁷	Cochrane Review		SNS nicht effektiv bei STC	
Pilkington SA et al., Colorectal Dis 2017 ⁴⁵⁸	Meta-Analyse	1a	Keine generelle Empfehlung für SNS bei STC	Geringe Studienqualität
Carrington EV et al., Neurogastroenterol Motil 2014 ⁴⁵⁹	Meta-Analyse	1a	SNS wirkt über pelvin- afferente nervale Funktion bzw. zentral	
Zerbib F et al., Br J Surg 2017 ⁴⁶⁰	RCT	1b	SNS ohne Effekt bei STC (kein Unterschied zu "sham")	
Yiannakou Y et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 2019 ⁴⁶¹	RCT	1b	Verlängerter PNE kein Prädiktor für SNS	
Maeda Y et al. Tech Coloproctol 2017 ⁴⁵⁰	Multizenter	2b	Hohe Rate an Therapieversagern	

Empfehlung 13-7

Zu anderen operativen Verfahren als der Kolektomie mit ileorektaler Anastomose zur Therapie der konservativ refraktären STC können keine Empfehlungen abgegeben werden.

[Empfehlung offen, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Zu anderen Verfahren als der Kolektomie mit ileorektaler Anastomose, wie zum Beispiel der subtotalen oder segmentalen Kolonresektion, Variationen der Anastomosenperistaltik, der antegraden Lavage/Irrigation via Appendix-/ Coekostoma (Malone antegrade continence enema = MACE) und der definitiven Stomaanlage liegen unzureichende Daten vor^{444, 462}.

Operative Therapie Obstruktive Defäkation

Selektionskriterien

Empfehlung 13-8

Bei Vorliegen einer OD mit morphologischem Korrelat sollen vor einer operativen Intervention eine Anamnese mit Erhebung der funktionellen Einschränkung anhand von validierten Messinstrumenten, eine klinisch-proktologische Untersuchung und eine Defäkographie zur Darstellung anatomischer Veränderungen des kleinen Beckens erfolgen.

[Starke Empfehlung, Starker Konsens] (2021)

Kommentar

Nur Patienten mit morphologischen Veränderungen profitieren von einer operativen Korrektur, aufgrund dessen sollte präoperativ eine Defäkographie vorliegen, welche morphologische Veränderungen wie eine Intussuszeption oder Rektozele als Ansatzpunkte einer chirurgischen Korrektur darzustellen vermag^{84, 444}. Der Vorteil der Defäkographie besteht auch in der Darstellung weiterer anatomischer Veränderungen, die in der operativen Planung von Relevanz sein können wie zum Beispiel das Vorhandensein einer Enterozele. Da jedoch keine Korrelation zwischen anatomischen Veränderungen und Funktionsstörung besteht, sollte eine Evaluation der funktionellen Entleerungsstörung mit validierten Fragebögen wie dem ODS Score nach Altomare⁴⁶³ erfolgen^{170, 441, 443}. So liegen eine Rektozele in 48-93% und eine Intussuszeption in 20-50% gesunder Probanden vor ohne jegliche funktionelle Einschränkung^{83, 84, 464}. Auch korreliert das Ausmaß der morphologischen Veränderungen nicht mit dem Grad der funktionellen Einschränkung^{83, 465}. Während pathologisch-anatomische Veränderungen im Sinne einer morphologischen OD (z. B. Rektozele, Intussuszeption) chirurgisch korrigiert werden können, soll eine Operation bei alleiniger funktioneller OD ohne Nachweis einer pathologisch-anatomischen Veränderung (z. B. Beckenbodendyssynergie, Anismus etc.) nicht durchgeführt werden. Weitere diagnostische Methoden wie die High-Resolution Manometrie, der Ballon Expulsionstest und die rektale Barostat-Untersuchung können weitere wichtige Aufschlüsse geben beispielsweise für das Vorliegen einer analen oder rektalen Hypo- oder Hypersensitivität, einer Dyssynergie oder eines Megarektums⁷⁶.

Rektale Resektion

Empfehlung 13-9

Transanale rektale Resektionen können bei morphologischer OD angeboten werden.

[Empfehlung offen, Konsens] (2021)

Kommentar

Transanale Resektionen sind in einer aktuellen Meta-Analyse mit mehr als 8.300 Patienten die Verfahren mit der besten Evidenz zur Therapie der chronischen Obstipation mit insgesamt 5

randomisiert kontrollierten Studien, wobei in fast allen Studien eine Klammernahtanastomose zur Anwendung kam (PPH-01, PPH-03, Contour Transtar). Die Erfolgsrate liegt bei 73-80% und die perioperativen Komplikationen bei 13-22%. Schwerwiegende Komplikationen wie Blutung, Anastomoseninsuffizienz oder Sepsis sind selten (2%) beschrieben⁴⁶⁶. Langzeitdaten zeigen einen nachlassenden funktionellen Effekt im Verlauf^{467, 468}. Eine Urge-Inkontinenz wird in 5% der Fälle postoperativ berichtet⁴⁶⁶.

Abdominelle Rektopexie

Empfehlung 13-10

Abdominell pexierende Verfahren können bei morphologischer OD angeboten werden.

[Empfehlung offen, Konsens] (2021)

Kommentar

Gemäß einem systematischen Review mit unterschiedlichen, transabdominell pexierenden Verfahren (laparoskopische) Rektopexie mit oder ohne Sigmaresektion ist 1 Jahr postoperativ mit einer Beschwerdebesserung bei 73-91% der Patienten zu rechnen. Von diesen transabdominell pexierenden Verfahren ist die ventrale Netzrektopexie die am häufigsten untersuchte⁴⁶⁹. Perioperative Komplikationen treten in 5-15% der Patienten auf und schwerwiegende, insbesondere Netz-assoziierte Komplikationen in 0-4%^{469, 470}.

Literatur

1. Layer P, Andresen V. 5.2. Reizdarmsyndrom und chronische Obstipation - Medizinische Übersicht in Weissbuch 2020/21. Berlin: Frank Lammert

Petra Lynen Jansen

Markus Lerch, 2019.

2. Lynen Jansen P, Siegmund B, Nothacker M, et al. Das Leitlinienprogramm der DGVS 2017. Z Gastroenterol 2017;55:39-49.
3. Andresen V, Enck P, Frieling T, et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Z Gastroenterol 2013;51:651-672.
4. Probert CS, Emmett PM, Cripps HA, et al. Evidence for the ambiguity of the term constipation: the role of irritable bowel syndrome. Gut 1994;35:1455-8.
5. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, et al. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. BMC Gastroenterol 2008;8:5.
6. Russo M, Martinelli M, Sciorio E, et al. Stool consistency, but not frequency, correlates with total gastrointestinal transit time in children. J Pediatr 2013;162:1188-92.
7. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016.
8. Werth BL, Williams KA, Fisher MJ, et al. Defining constipation to estimate its prevalence in the community: results from a national survey. BMC Gastroenterology 2019;19:75.
9. Russo M, Strisciuglio C, Scarpato E, et al. Functional Chronic Constipation: Rome III Criteria Versus Rome IV Criteria. J Neurogastroenterol Motil 2019;25:123-128.
10. Palsos OS, Whitehead W, Törnblom H, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. Gastroenterology 2020;158:1262-1273.e3.
11. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:3-18.
12. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:1582-91; quiz 1581, 1592.
13. Moezi P, Salehi A, Molavi H, et al. Prevalence of Chronic Constipation and Its Associated Factors in Pars Cohort Study: A Study of 9000 Adults in Southern Iran. Middle East J Dig Dis 2018;10:75-83.
14. Ghoshal UC. Chronic constipation in Rome IV era: The Indian perspective. Indian J Gastroenterol 2017;36:163-173.
15. Huang L, Jiang H, Zhu M, et al. Prevalence and Risk Factors of Chronic Constipation Among Women Aged 50 Years and Older in Shanghai, China. Med Sci Monit 2017;23:2660-2667.
16. Udoh EE, Rajindrajith S, Devanarayana NM, et al. Prevalence and risk factors for functional constipation in adolescent Nigerians. Arch Dis Child 2017;102:841-844.
17. Tamura A, Tomita T, Oshima T, et al. Prevalence and Self-recognition of Chronic Constipation: Results of an Internet Survey. Journal of neurogastroenterology and motility 2016;22:677-685.
18. Zhang M, Yang X-J, Zhu H-M, et al. Epidemiological study of elderly constipation in Beijing. World journal of gastroenterology 2015;21:13368-13373.
19. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:917-30.
20. Enck P, Leinert J, Smid M, et al. Prevalence of constipation in the German population – a representative survey (GECCO). United European Gastroenterology Journal 2015;4:429-437.
21. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. Am J Gastroenterol 2004;99:750-9.
22. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. Am J Gastroenterol 2001;96:3130-7.
23. Galvez C, Garrigues V, Ortiz V, et al. Healthcare seeking for constipation: a population-based survey in the Mediterranean area of Spain. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:421-8.
24. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Constipation and diarrhoea - common adverse drug reactions? A cross sectional study in the general population. BMC Clin Pharmacol 2011;11:2.
25. Campbell AJ, Busby WJ, Horwath CC. Factors associated with constipation in a community based sample of people aged 70 years and over. J Epidemiol Community Health 1993;47:23-6.
26. Bytzer P, Howell S, Leemon M, et al. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults. Gut 2001;49:66-72.

27. Sandler RS, Jordan MC, Shelton BJ. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health* 1990;80:185-9.
28. Enck P, Leinert J, Smid M, et al. Functional Constipation and Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome in the General Population: Data from the GECCO Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:3186016.
29. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:227-236.
30. Belsey J, Greenfield S, Candy D, et al. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:938-49.
31. Wald A, Sigurdsson L. Quality of life in children and adults with constipation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011;25:19-27.
32. Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:540-551.
33. Tack J, Camilleri M, Dubois D, et al. Association between health-related quality of life and symptoms in patients with chronic constipation: an integrated analysis of three phase 3 trials of prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:397-405.
34. Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, et al. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci* 2011;56:2688-2695.
35. Dik VK, Siersema PD, Joseph A, et al. Constipation-related direct medical costs in 16 887 patients newly diagnosed with chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1260-1266.
36. Neri L, Basilisco G, Corazziari E, et al. Constipation severity is associated with productivity losses and healthcare utilization in patients with chronic constipation. *United European Gastroenterol J* 2014;2:138-147.
37. Tack J, Stanghellini V, Mearin F, et al. Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries. *BMC Gastroenterol* 2019;19:69.
38. Keller J, Wedel T, Seidl H, et al. Update S3-Leitlinie Intestinale Motilitätsstörungen: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol* 2022;60:192-218.
39. Layer P, Andresen V, Allescher H, et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) – Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016. *Z Gastroenterol* 2021;59:1323-1415.
40. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-42.
41. Leung FW. Etiologic factors of chronic constipation: review of the scientific evidence. *Dig Dis Sci* 2007;52:313-6.
42. Lindeman RD, Romero LJ, Liang HC, et al. Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M361-5.
43. Meshkinpour H, Selod S, Movahedi H, et al. Effects of regular exercise in management of chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1998;43:2379-83.
44. Robson KM, Kiely DK, Lembo T. Development of constipation in nursing home residents. *Dis Colon Rectum* 2000;43:940-3.
45. Towers AL, Burgio KL, Locher JL, et al. Constipation in the elderly: influence of dietary, psychological, and physiological factors. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:701-6.
46. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1790-6.
47. Andromanakos N, Skandalakis P, Troupis T, et al. Constipation of anorectal outlet obstruction: pathophysiology, evaluation and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:638-46.
48. Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:483-7.
49. Deen KI, Seneviratne SL, de Silva HJ. Anorectal physiology and transit in patients with disorders of thyroid metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:384-7.
50. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Acta Neuropathol* 2009;118:271-301.

51. Knowles CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:43-57.
52. Knowles CH, Veress B, Kapur RP, et al. Quantitation of cellular components of the enteric nervous system in the normal human gastrointestinal tract--report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:115-24.
53. Malagelada C, Karunaratne TB, Accarino A, et al. Comparison between small bowel manometric patterns and full-thickness biopsy histopathology in severe intestinal dysmotility. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30.
54. Dinning PG, Benninga MA, Southwell BR, et al. Paediatric and adult colonic manometry: a tool to help unravel the pathophysiology of constipation. *World journal of gastroenterology* 2010;16:5162-5172.
55. Dinning PG, Di Lorenzo C. Colonic dysmotility in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:89-101.
56. Keller J, Wedel T, Seidl H, et al. [S3 guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM) to the definition, pathophysiology, diagnosis and treatment of intestinal motility]. *Z Gastroenterol* 2011;49:374-90.
57. Wedel T, Spiegler J, Soellner S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002;123:1459-67.
58. Galligan JJ, Sternini C. Insights into the Role of Opioid Receptors in the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol* 2017;239:363-378.
59. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1042-50.
60. Rao SS. Dyssynergic defecation. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:97-114.
61. Bharucha AE, Wald AM. Anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2010;105:786-94.
62. Muller-Lissner S. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of constipation. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:424-31; quiz 431-2.
63. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:697-710.
64. Qureshi W, Adler DG, Davila RE, et al. ASGE guideline: guideline on the use of endoscopy in the management of constipation. *Gastrointest Endosc* 2005;62:199-201.
65. Wald A. Diagnosis of constipation in primary and secondary care. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4 Suppl 2:S28-33.
66. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-8.
67. Locke GR, 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology* 2000;119:1761-6.
68. Locke GR, 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2000;119:1766-78.
69. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100 Suppl 1:S5-S21.
70. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
71. Mertz H, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and physiology in severe chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999;94:131-8.
72. Caetano AC, Santa-Cruz A, Rolanda C. Digital Rectal Examination and Balloon Expulsion Test in the Study of Defecatory Disorders: Are They Suitable as Screening or Excluding Tests? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:8654314.
73. Soh JS, Lee HJ, Jung KW, et al. The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1197-204.
74. Videlock EJ, Lembo A, Cremonini F. Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:509-20.
75. Shah ED, Farida JD, Menees S, et al. Examining Balloon Expulsion Testing as an Office-Based, Screening Test for Dyssynergic Defecation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1613-1620.
76. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2020;32:e13679.

77. Layer P, Andresen V, Pehl C, et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011;49:237-93.
78. Siah KT, Wong RK, Whitehead WE. Chronic Constipation and Constipation-Predominant IBS: Separate and Distinct Disorders or a Spectrum of Disease? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016;12:171-8.
79. Bouchoucha M, Devroede G, Bon C, et al. Is-it possible to distinguish irritable bowel syndrome with constipation from functional constipation? *Tech Coloproctol* 2017;21:125-132.
80. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol* 2010;48:65-136.
81. Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1605-15.
82. Staller K, Barshop K, Ananthakrishnan AN, et al. Rectosigmoid Localization of Radiopaque Markers Does Not Correlate with Prolonged Balloon Expulsion in Chronic Constipation: Results from a Multicenter Cohort. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1049-55.
83. Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, et al. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut* 1989;30:1737-49.
84. Grossi U, Di Tanna GL, Heinrich H, et al. Systematic review with meta-analysis: defecography should be a first-line diagnostic modality in patients with refractory constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1186-1201.
85. Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C, et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1269-82.
86. Keller J, Bassotti G, Clarke J, et al. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:291-308.
87. Pehl C, Enck P, Franke A, et al. [Anorectal manometry]. *Z Gastroenterol* 2007;45:397-417.
88. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, et al. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:309-323.
89. Grossi U, Carrington EV, Bharucha AE, et al. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut* 2016;65:447-55.
90. Coenen C, Wegener M, Wedmann B, et al. Does physical exercise influence bowel transit time in healthy young men? *Am J Gastroenterol* 1992;87:292-5.
91. Belkind-Gerson J, Goldstein AM, Kuo B. Balloon expulsion test as a screen for outlet obstruction in children with chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:23-6.
92. Belkind-Gerson J, Surjanhata B, Kuo B, et al. Bear-down maneuver is a useful adjunct in the evaluation of children with chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:775-9.
93. Chiarioni G, Kim SM, Vantini I, et al. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2049-54.
94. Dinning PG, Wiklendt L, Gibbins I, et al. Low-resolution colonic manometry leads to a gross misinterpretation of the frequency and polarity of propagating sequences: Initial results from fiber-optic high-resolution manometry studies. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e640-9.
95. Li Y, Cong J, Fei F, et al. Use of high-resolution colonic manometry to establish etiology and direct treatment in patients with constipation: Case series with correlation to histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1864-1872.
96. Giorgio V, Borrelli O, Smith VV, et al. High-resolution colonic manometry accurately predicts colonic neuromuscular pathological phenotype in pediatric slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:70-8.e8-9.
97. Furnari M, Savarino E, Bruzzone L, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:157-63.
98. Klauser AG, Beck A, Schindlbeck NE, et al. Low fluid intake lowers stool output in healthy male volunteers. *Z Gastroenterol* 1990;28:606-9.
99. Chien LY, Liou YM, Chang P. Low defaecation frequency in Taiwanese adolescents: association with dietary intake, physical activity and sedentary behaviour. *J Paediatr Child Health* 2011;47:381-6.
100. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998;45:727-32.
101. Arnaud MJ. Mild dehydration: a risk factor of constipation? *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 2:S88-95.

102. Bae SH, Son JS, Lee R. Effect of fluid intake on the outcome of constipation in children: PEG 4000 versus lactulose. *Pediatr Int* 2010;52:594-7.
103. Chung BD, Parekh U, Sellin JH. Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:29-32.
104. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, et al. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005;100:124-9.
105. Brown WJ, Mishra G, Lee C, et al. Leisure time physical activity in Australian women: relationship with well being and symptoms. *Res Q Exerc Sport* 2000;71:206-16.
106. Liu F, Kondo T, Toda Y. Brief physical inactivity prolongs colonic transit time in elderly active men. *Int J Sports Med* 1993;14:465-7.
107. Donald IP, Smith RG, Cruikshank JG, et al. A study of constipation in the elderly living at home. *Gerontology* 1985;31:112-8.
108. Driessen LM, Kieft-de Jong JC, Wijtzes A, et al. Preschool physical activity and functional constipation: the Generation R study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:768-74.
109. Frazzitta G, Ferrazzoli D, Folini A, et al. Severe Constipation in Parkinson's Disease and in Parkinsonisms: Prevalence and Affecting Factors. *Frontiers in Neurology* 2019;10.
110. Bingham SA, Cummings JH. Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function. *Gastroenterology* 1989;97:1389-99.
111. Robertson G, Meshkinpour H, Vandenberg K, et al. Effects of exercise on total and segmental colon transit. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:300-3.
112. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:422-9.
113. Daley AJ, Grimmett C, Roberts L, et al. The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Sports Med* 2008;29:778-82.
114. Gao R, Tao Y, Zhou C, et al. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:169-177.
115. Tantawy SA, Kamel DM, Abdelbasset WK, et al. Effects of a proposed physical activity and diet control to manage constipation in middle-aged obese women. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2017;10:513-519.
116. Klauser AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, et al. Behavioral modification of colonic function. Can constipation be learned? *Dig Dis Sci* 1990;35:1271-5.
117. Choung RS, Locke GR, 3rd, Schleck CD, et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1521-8.
118. Chu H, Zhong L, Li H, et al. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in china. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:532734.
119. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR, 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
120. Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Constipation: assessment and management in an institutionalized elderly population. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:947-52.
121. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, et al. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012;107:18-25; quiz 26.
122. Gau JT, Acharya UH, Khan MS, et al. Risk factors associated with lower defecation frequency in hospitalized older adults: a case control study. *BMC Geriatr* 2015;15:44.
123. Yang RM. Constipation and behavior in the elderly. *Geriatr Health Care* 2003;9:53-54.
124. Kouw IWK, Groen BBL, Smeets JSJ, et al. One Week of Hospitalization Following Elective Hip Surgery Induces Substantial Muscle Atrophy in Older Patients. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:35-42.
125. Tanner RE, Bruncker LB, Agergaard J, et al. Age-related differences in lean mass, protein synthesis and skeletal muscle markers of proteolysis after bed rest and exercise rehabilitation. *J Physiol* 2015;593:4259-73.
126. Schuster BG, Kosar L, Kamrul R. Constipation in older adults: stepwise approach to keep things moving. *Can Fam Physician* 2015;61:152-8.
127. Marteau P, Jacobs H, Cazaubiel M, et al. Effects of chicory inulin in constipated elderly people: a double-blind controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2011;62:164-70.
128. Taniguchi K, Komae K, Takahashi A, et al. Effect of waxy barley, Kirarimochi, consumption on bowel movements of late-stage elderly residents at Roken nursing home. *J Physiol Anthropol* 2017;36:17.
129. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38:10-47.

130. Kostka J, Kostka T, Borowiak E. Physical Activity in Older Adults in Relation to Place of Residence and Coexistent Chronic Diseases. *J Phys Act Health* 2017;14:20-28.
131. Chin APMJ, van Poppel MN, van Mechelen W. Effects of resistance and functional-skills training on habitual activity and constipation among older adults living in long-term care facilities: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2006;6:9.
132. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, et al. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging* 2017;21:429-439.
133. Kurniawan I, Simadibrata M. Management of chronic constipation in the elderly. *Acta Med Indones* 2011;43:195-205.
134. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577-83.
135. Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:549-57.
136. Muller-Lissner SA. Adverse effects of laxatives: fact and fiction. *Pharmacology* 1993;47 Suppl 1:138-45.
137. Passmore AP, Davies KW, Flanagan PG, et al. A comparison of Agiolax and lactulose in elderly patients with chronic constipation. *Pharmacology* 1993;47 Suppl 1:249-52.
138. Izzy M, Malieckal A, Little E, et al. Review of efficacy and safety of laxatives use in geriatrics. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:334-42.
139. Kang SJ, Cho YS, Lee TH, et al. Medical Management of Constipation in Elderly Patients: Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:495-512.
140. MacLennan WJ, Pooler A. A comparison of sodium picosulphate ("Laxoberal") with standardised senna ("Senokot") in geriatric patients. *Curr Med Res Opin* 1974;2:641-7.
141. Muller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:991-8, e255.
142. Camilleri M, Piessevaux H, Yiannakou Y, et al. Efficacy and Safety of Prucalopride in Chronic Constipation: An Integrated Analysis of Six Randomized, Controlled Clinical Trials. *Dig Dis Sci* 2016;61:2357-2372.
143. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1256-e117.
144. Marshall K, Thompson KA, Walsh DM, et al. Incidence of urinary incontinence and constipation during pregnancy and postpartum: survey of current findings at the Rotunda Lying-In Hospital. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1998;105:400-402.
145. Derbyshire E, Davies J, Dettmar P. Changes in Bowel Function: Pregnancy and the Puerperium. *Digestive diseases and sciences* 2007;52:324-8.
146. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, et al. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol* 2007;110:1351-7.
147. Ferdinande K, Dorreman Y, Roelens K, et al. Anorectal symptoms during pregnancy and postpartum: a prospective cohort study. *Colorectal Dis* 2018;20:1109-1116.
148. Zahoor S, Babar ME, Javed MM, et al. Constipation in pregnancy: causes and remedies. *Progress in Nutrition* 2018;20:305-311.
149. Oh JE, Kim YW, Park SY, et al. Estrogen rather than progesterone cause constipation in both female and male mice. *Korean J Physiol Pharmacol* 2013;17:423-6.
150. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarn US, et al. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
151. Vazquez JC. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2008;2008.
152. Li H, Zhang P, Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med* 2020;9:3785-3792.
153. Neri I, Blasi I, Castro P, et al. Polyethylene glycol electrolyte solution (Isocolan) for constipation during pregnancy: an observational open-label study. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:355-8.
154. Meng S, Pan Y, Deng Q, et al. [Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015;95:2288-90.
155. Huang P, Gou WL, Wang XT, et al. Lactulose oral solution for the treatment of postpartum constipation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30:523-8.
156. Trottier M, Erebara A, Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can Fam Physician* 2012;58:836-8.
157. Greenhalf JO, Leonard HS. Laxatives in the treatment of constipation in pregnant and breast-feeding mothers. *Practitioner* 1973;210:259-63.

158. Farghali M, Abdelazim I, Awadalla A, et al. Effect of Progesterone Therapy versus Diet Modification on Constipation during Pregnancy. *Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences* 2016;5.
159. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897-903.
160. Ali H, Pamarthy R, Sarfraz S. Role of Prucalopride in Treating Functional Constipation and Gastroparesis: A Systemic Review. *Cureus* 2021;13:e14306.
161. Fukudo S, Miwa H, Nakajima A, et al. High-dose linaclotide is effective and safe in patients with chronic constipation: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study with a long-term open-label extension study in Japan. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13487.
162. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:718-27.
163. DGE. Kohlenhydrate, Ballaststoffe.
164. MRI. Nationale Verzehrsstudie II, 2008.
165. Bae SH. Diets for constipation. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition* 2014;17:203-208.
166. Mueller-Lissner S, Wald A. Constipation in adults. *Am Fam Physician* 2011;83:904-5.
167. Christodoulides S, Dimidi E, Fragkos KC, et al. Systematic review with meta-analysis: effect of fibre supplementation on chronic idiopathic constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:103-16.
168. Yang J, Wang HP, Zhou L, et al. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:7378-83.
169. Soares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:895-901.
170. Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol* 2012;18:4994-5013.
171. Mueller-Lissner SA, Wald A. Constipation in adults. *BMJ Clin Evid* 2010;2010.
172. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. The efficacy of glucomannan supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Nutr* 2014;33:70-8.
173. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to hydroxyanthracene derivatives and improvement of bowel function pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2013;11:3412.
174. Müller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:615-7.
175. Xu L, Yu W, Jiang J, et al. [Clinical benefits after soluble dietary fiber supplementation: a randomized clinical trial in adults with slow-transit constipation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94:3813-6.
176. Klauser AG, Müller-Lissner SA. How effective is nonlaxative treatment of constipation? *Pharmacology* 1993;47 Suppl 1:256-60.
177. Ashraf W, Park F, Lof J, et al. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:639-47.
178. Hongisto SM, Paaanen L, Saxelin M, et al. A combination of fibre-rich rye bread and yoghurt containing *Lactobacillus GG* improves bowel function in women with self-reported constipation. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:319-24.
179. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994;344:39-40.
180. Parisi GC, Zilli M, Miani MP, et al. High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). *Dig Dis Sci* 2002;47:1697-704.
181. Hauner H, Hauner H, Bechthold A, et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Carbohydrate Intake and Prevention of Nutrition-Related Diseases. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2012;60(suppl 1):1-58.
182. Shin JE, Jung HK, Lee TH, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:383-411.
183. Venancio VP, Kim H, Sirven MA, et al. Polyphenol-rich Mango (*Mangifera indica L.*) Ameliorate Functional Constipation Symptoms in Humans beyond Equivalent Amount of Fiber. *Mol Nutr Food Res* 2018;62:e1701034.
184. Lever E, Cole J, Scott SM, et al. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:750-8.

185. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, et al. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:822-8.
186. Rush EC, Patel M, Plank LD, et al. Kiwifruit promotes laxation in the elderly. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11:164-8.
187. Chan AO, Leung G, Tong T, et al. Increasing dietary fiber intake in terms of kiwifruit improves constipation in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:4771-5.
188. Kelsay JL, Behall KM, Prather ES. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects I. Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen, and fat. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1149-53.
189. Zhu L, Liu W, Alkhoury R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014;46:679-86.
190. Barcelo A, Claustre J, Moro F, et al. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut* 2000;46:218-24.
191. Binder HJ, Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology* 1989;96:989-96.
192. Squires PE, Rumsey RD, Edwards CA, et al. Effect of short-chain fatty acids on contractile activity and fluid flow in rat colon in vitro. *Am J Physiol* 1992;262:G813-7.
193. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1075-84.
194. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61; quiz 1546, 1562.
195. Möllenbrink M, Bruckschen E. [Treatment of chronic constipation with physiologic *Escherichia coli* bacteria. Results of a clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the *E. coli* Nissle 1917 strain (Mutaflor)]. *Med Klin (Munich)* 1994;89:587-93.
196. Yoon JY, Cha JM, Oh JK, et al. Probiotics Ameliorate Stool Consistency in Patients with Chronic Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Dig Dis Sci* 2018;63:2754-2764.
197. Moreira TR, Leonhardt D, Conde SR. INFLUENCE OF DRINKING A PROBIOTIC FERMENTED MILK BEVERAGE CONTAINING *BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS* ON THE SYMPTOMS OF CONSTIPATION. *Arq Gastroenterol* 2017;54:206-210.
198. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, et al. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes* 2018;9:236-251.
199. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1057-64.
200. Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium lactis* NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:251-264.
201. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:387-91.
202. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010;157:598-602.
203. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, et al. Randomised double blind placebo controlled trial on *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: improvement in symptoms and bowel habit in functional constipation. *Benef Microbes* 2018;9:51-60.
204. Kim SE, Choi SC, Park KS, et al. Change of Fecal Flora and Effectiveness of the Short-term VSL#3 Probiotic Treatment in Patients With Functional Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:111-20.
205. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, et al. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003;17:655-9.
206. Mazlyn MM, Nagarajah LH, Fatimah A, et al. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1141-7.

207. Madempudi RS, Neelamraju J, Ahire JJ, et al. Bacillus coagulans Unique IS2 in Constipation: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019.
208. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18:4012-8.
209. Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Lactobacillus, Bifidobacterium, and Saccharomyces spp. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:542-552.
210. Yu T, Zheng YP, Tan JC, et al. Effects of Prebiotics and Synbiotics on Functional Constipation. *Am J Med Sci* 2017;353:282-292.
211. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Short-chain fructooligosaccharides from sucrose and maintenance of normal defecation: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2016;14:4366.
212. Lim YJ, Jamaluddin R, Hazizi AS, et al. Effects of Synbiotics among Constipated Adults in Serdang, Selangor, Malaysia-A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2018;10.
213. Cudmore S, Doolan A, Lacey S, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study: the effects of a synbiotic, Lepicol, in adults with chronic, functional constipation. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68:366-377.
214. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007570.
215. Cinca R, Chera D, Gruss HJ, et al. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation -- a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:876-86.
216. DiPiro JT, Michael KA, Clark BA, et al. Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEG-electrolyte lavage solution. *Clin Pharm* 1986;5:153-5.
217. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, et al. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2016;16:42.
218. Szojda MM, Mulder CJ, Felt-Bersma RJ. Differences in taste between two polyethylene glycol preparations. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:379-81.
219. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin* 2007;23:691-9.
220. Hardcastle JD, Mann CV. Study of large bowel peristalsis. *Gut* 1968;9:512-20.
221. Ewe K. Effect of bisacodyl on intestinal electrolyte and water net transport and transit. *Perfusion studies in men. Digestion* 1987;37:247-53.
222. Wulkow R, Vix JM, Schuijt C, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of the acute use of sodium picosulphate in patients with chronic constipation. *Int J Clin Pract* 2007;61:944-50.
223. Chan AO. A pilot study on the efficacy of Picolax given as a four-week course for the treatment of refractory constipation. *Hong Kong Med J* 2012;18:388-94.
224. Ryan F, Anobile T, Scutt D, et al. Effects of oral sodium picosulphate Picolax on urea and electrolytes. *Nurs Stand* 2005;19:41-5.
225. Ruidisch MH. Long-term care with the laxative bisacodyl: efficacy and tolerability in patients with spinal cord injuries. *Ärztliche Forschung* 1994;41:3-8.
226. Flig E, Hermann TW, Zabel M. Is bisacodyl absorbed at all from suppositories in man? *Int J Pharm* 2000;196:11-20.
227. Friedrich C, Richter E, Trommeshauser D, et al. Absence of excretion of the active moiety of bisacodyl and sodium picosulfate into human breast milk: an open-label, parallel-group, multiple-dose study in healthy lactating women. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26:458-64.
228. Bengtsson M, Ohlsson B. Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulfate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:433-4.
229. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:831-844.
230. Hardcastle JD, Wilkins JL. The action of sennosides and related compounds on human colon and rectum. *Gut* 1970;11:1038-42.
231. Leng-Peschlow E. Sennoside-induced secretion and its relevance for the laxative effect. *Pharmacology* 1993;47 Suppl 1:14-21.
232. Frexinos J, Staumont G, Fioramonti J, et al. Effects of sennosides on colonic myoelectrical activity in man. *Dig Dis Sci* 1989;34:214-9.

233. Agra Y, Sacristan A, Gonzalez M, et al. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:1-7.
234. Kinnunen O, Winblad I, Koistinen P, et al. Safety and efficacy of a bulk laxative containing senna versus lactulose in the treatment of chronic constipation in geriatric patients. *Pharmacology* 1993;47 Suppl 1:253-5.
235. Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. *Ann Clin Res* 1987;19:321-3.
236. Fintelmann V, Haase W. Chronisch-habituelle Obstipation. Doppelblindprüfung eines Laxans mit bekannter Wirksamkeit. *Ärztl Praxis* 1977;29.
237. Cheng CW, Bian ZX, Zhu LX, et al. Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:120-9.
238. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, et al. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993;307:769-71.
239. Rosprich G. Dauerbehandlung mit Laxantien. *Therapiewoche* 1980;30:5836-7.
240. Heiny BM. Langzeitbehandlung mit einem pflanzlichen Laxativum. Serumelektrolyte und Säurenbasenhaushalt. *Ärztliche Praxis* 1976;28:563-4.
241. Fioramonti J, Bueno L. Toxicity of laxatives: how to discriminate between myth and fact? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:5-7.
242. Cameron BD, Phillips MW, Fenerty CA. Milk transfer of rhein in the rhesus monkey. *Pharmacology* 1988;36 Suppl 1:221-5.
243. Weist FR, Birkner H. Zur Pharmakokinetik von Bisacodyl nach oraler und rektaler Applikation. *Therapiewoche* 1974;20:2282-4.
244. Faber P, Strenge-Hesse A. [Senna-containing laxatives: excretion in the breast milk?]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989;49:958-62.
245. Odenthal KP, Ziegler D. In vitro effects of anthraquinones on rat intestine and uterus. *Pharmacology* 1988;36 Suppl 1:57-65.
246. Garcia-Villar R. Evaluation of the effects of sennosides on uterine motility in the pregnant ewe. *Pharmacology* 1988;36 Suppl 1:203-11.
247. Speare GS. Melanosis coli; experimental observations on its production and elimination in twenty-three cases. *Am J Surg* 1951;82:631-7.
248. Miller LE, Tennilä J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:241-8.
249. Petticrew M, Watt I, Sheldon T. Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol Assess* 1997;1:i-iv, 1-52.
250. Wesseliuss-De Casparis A, Braadbaart S, Bergh-Bohlken GE, et al. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut* 1968;9:84-6.
251. Kasugai K, Iwai H, Kuboyama N, et al. Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J Gastroenterol* 2019;54:530-540.
252. Ustundag G, Kuloglu Z, Kirbas N, et al. Can partially hydrolyzed guar gum be an alternative to lactulose in treatment of childhood constipation? *Turk J Gastroenterol* 2010;21:360-4.
253. Kokke FT, Scholtens PA, Alles MS, et al. A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:592-7.
254. Quah HM, Ooi BS, Seow-Choen F, et al. Prospective randomized crossover trial comparing fibre with lactulose in the treatment of idiopathic chronic constipation. *Tech Coloproctol* 2006;10:111-4.
255. Dettmar PW, Sykes J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation. *Curr Med Res Opin* 1998;14:227-33.
256. Rouse M, Chapman N, Mahapatra M, et al. An open, randomised, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults. *Br J Clin Pract* 1991;45:28-30.
257. Banaszkiwicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of Lactobacillus GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Pediatr* 2005;146:364-9.
258. Perkin JM. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin* 1977;4:540-3.
259. Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, et al. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990;89:597-601.

260. Volicer L, Lane P, Panke J, et al. Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. *J Am Med Dir Assoc* 2005;6:S32-4.
261. Volicer L, Lane P, Panke J, et al. Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:239-41.
262. Lederle FA. Epidemiology of constipation in elderly patients. Drug utilisation and cost-containment strategies. *Drugs Aging* 1995;6:465-9.
263. Kinnunen O, Salokannel J. Comparison of the effects of magnesium hydroxide and a bulk laxative on lipids, carbohydrates, vitamins A and E, and minerals in geriatric hospital patients in the treatment of constipation. *J Int Med Res* 1989;17:442-54.
264. Tatsuki M, Miyazawa R, Tomomasa T, et al. Serum magnesium concentration in children with functional constipation treated with magnesium oxide. *World J Gastroenterol* 2011;17:779-83.
265. Ashton MR, Sutton D, Nielsen M. Severe magnesium toxicity after magnesium sulphate enema in a chronically constipated child. *BMJ* 1990;300:541.
266. Golzarian J, Scott HW, Jr., Richards WO. Hypermagnesemia-induced paralytic ileus. *Dig Dis Sci* 1994;39:1138-42.
267. Kutsal E, Aydemir C, Eldes N, et al. Severe hypermagnesemia as a result of excessive cathartic ingestion in a child without renal failure. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:570-2.
268. Urganci N, Akyildiz B, Polat TB. A comparative study: the efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation. *Pediatr Int* 2005;47:15-9.
269. Mendoza J, Legido J, Rubio S, et al. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:9-20.
270. Gosselink MJ, Hop WC, Schouten WR. Rectal tone in response to bisacodyl in women with obstructed defecation. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:297-302.
271. Lazzaroni M, Casini V, Bianchi Porro G. Role of carbon dioxide-releasing suppositories in the treatment of chronic functional constipation: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig* 2005;25:499-505.
272. Hochain P, Simon J, Chambre JF, et al. [Anorectal stenosis after prolonged use of glycerin suppositories]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:903.
273. Christensen P, Krogh K. Transanal irrigation for disordered defecation: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:517-27.
274. Emmett CD, Close HJ, Yiannakou Y, et al. Trans-anal irrigation therapy to treat adult chronic functional constipation: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:139.
275. Jorge JM, Yang YK, Wexner SD. Incidence and clinical significance of sigmoidoceles as determined by a new classification system. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1112-7.
276. Murad-Regadas SM, Regadas FSP, Rodrigues LV, et al. Management of patients with rectocele, multiple pelvic floor dysfunctions and obstructed defecation syndrome. *Arquivos de Gastroenterologia* 2012;49:135-142.
277. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006;130:657-64.
278. Muller-Lissner S, Pehl C. [Laxative use and satisfaction of chronically constipated women - a survey of female patients and gastroenterologists in Germany]. *Z Gastroenterol* 2012;50:573-7.
279. Malagelada C, Nieto A, Mendez S, et al. Effect of prucalopride on intestinal gas tolerance in patients with functional bowel disorders and constipation. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1457-1462.
280. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:145.
281. Miner PB, Jr., Camilleri M, Burton D, et al. Prucalopride induces high-amplitude propagating contractions in the colon of patients with chronic constipation: a randomized study. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1341-8.
282. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Prucalopride in Men With Chronic Constipation. *The American journal of gastroenterology* 2015;110.
283. Piessevaux H, Corazziari E, Rey E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:805-15.
284. Liu B, Wang Y, Wu J, et al. Effect of electroacupuncture versus prucalopride for severe chronic constipation: protocol of a multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*. Volume 14, 2014:260.

285. Emmanuel A, Cools M, Vandeplassche L, et al. Prucalopride improves bowel function and colonic transit time in patients with chronic constipation: an integrated analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:887-94.
286. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, et al. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:21-7.
287. Van de Velde V, Vandeplassche L, Hoppenbrouwers M, et al. Effect of prucalopride on the pharmacokinetics of oral contraceptives in healthy women. *Drugs R D* 2013;13:43-51.
288. Osipenko MF, Bikbulatova EA, Skalinskaia MA, et al. [Evaluation of the efficacy of prucalopride (resolor) in the treatment of patients with chronic constipation]. *Ter Arkh* 2013;85:60-4.
289. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:999-e541.
290. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1113-23.
291. Dubois D, Gilet H, Viala-Danten M, et al. Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:e54-63.
292. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-28.
293. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-65.
294. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-54.
295. Sloots CE, Poen AC, Kerstens R, et al. Effects of prucalopride on colonic transit, anorectal function and bowel habits in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:759-67.
296. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001;120:354-60.
297. Poen AC, Felt-Bersma RJ, Van Dongen PA, et al. Effect of prucalopride, a new enterokinetic agent, on gastrointestinal transit and anorectal function in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1493-7.
298. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT4 agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* 1999;44:682-6.
299. Jadav AM, McMullin CM, Smith J, et al. The association between prucalopride efficacy and constipation type. *Tech Coloproctol* 2013;17:555-9.
300. Sloots CE, Rykx A, Cools M, et al. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:2912-21.
301. Krogh K, Jensen MB, Gandrup P, et al. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:431-6.
302. Goldberg M, Li YP, Johanson JF, et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1102-12.
303. Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, et al. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:42-9, e7-8.
304. Li Y-y, Nie Y-q, Xie J, et al. [Serotonin transporter gene polymorphisms in irritable bowel syndrome and their impact on tegaserod treatment]. *Zhonghua nei ke za zhi* 2006;45:552-555.
305. Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D, et al. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:30-8.
306. Bharucha AE, Camilleri M, Haydock S, et al. Effects of a serotonin 5-HT(4) receptor antagonist SB-207266 on gastrointestinal motor and sensory function in humans. *Gut* 2000;47:667-74.
307. Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, et al. Effect of 5-HT4 receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:754-e332.
308. Lembo AJ, Cremonini F, Meyers N, et al. Clinical trial: renzapride treatment of women with irritable bowel syndrome and constipation - a double-blind, randomized, placebo-controlled, study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:979-90.

309. George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:830-7.
310. Chey WD, Paré P, Viegas A, et al. Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1217-25.
311. Fock KM, Wagner A. Safety, tolerability and satisfaction with tegaserod therapy in Asia-Pacific patients with irritable bowel syndrome with constipation. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1190-8.
312. Fried M, Johanson JF, Gwee KA, et al. Efficacy of tegaserod in chronic constipation in men. *Am J Gastroenterol* 2007;102:362-70.
313. Degen L, Petrig C, Studer D, et al. Effect of tegaserod on gut transit in male and female subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:821-6.
314. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT(4) receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-66.
315. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:463-8.
316. Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci* 2010;86:760-5.
317. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol* 2010;649:328-35.
318. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:312-e84.
319. Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:125-32.
320. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010;139:1877-1886.e2.
321. Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010;138:886-95.e1.
322. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527-36.
323. Nee JW, Johnston JM, Shea EP, et al. Safety and tolerability of linaclotide for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation: pooled Phase 3 analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:397-406.
324. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in Chronic Idiopathic Constipation Patients with Moderate to Severe Abdominal Bloating: A Randomized, Controlled Trial. *PLoS One* 2015;10:e0134349.
325. Chang L, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. The impact of abdominal pain on global measures in patients with chronic idiopathic constipation, before and after treatment with linaclotide: a pooled analysis of two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1302-12.
326. Schoenfeld P, Lacy BE, Chey WD, et al. Low-Dose Linaclotide (72 µg) for Chronic Idiopathic Constipation: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2018;113:105-114.
327. Boulete IM, Thadi A, Beaufrand C, et al. Oral treatment with plecanatide or dolcanatide attenuates visceral hypersensitivity via activation of guanylate cyclase-C in rat models. *World J Gastroenterol* 2018;24:1888-1900.
328. Kamuda JA, Mazzola N. Plecanatide (Trulance) for Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *P t* 2018;43:207-232.
329. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:329-338.
330. Miner PB, Jr., Koltun WD, Wiener GJ, et al. A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroganylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 2017;112:613-621.
331. DeMicco M, Barrow L, Hickey B, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of plecanatide in the treatment of chronic idiopathic constipation. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:837-851.
332. Barish CF, Griffin P. Safety and tolerability of plecanatide in patients with chronic idiopathic constipation: long-term evidence from an open-label study. *Curr Med Res Opin* 2018;34:751-755.

333. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-7.
334. Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1351-61.
335. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-7.
336. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:294-301.e5.
337. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:544-e205.
338. Camilleri M, Bharucha AE. Behavioural and new pharmacological treatments for constipation: getting the balance right. *Gut* 2010;59:1288-96.
339. Enck P, Van der Voort IR, Klosterhalfen S. Biofeedback therapy in fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1133-41.
340. Shim LS, Jones M, Prott GM, et al. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1245-51.
341. Nehra V, Bruce BK, Rath-Harvey DM, et al. Psychological disorders in patients with evacuation disorders and constipation in a tertiary practice. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1755-8.
342. Koh CE, Young CJ, Young JM, et al. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *Br J Surg* 2008;95:1079-87.
343. Patcharatrakul T, Valestin J, Schmeltz A, et al. Factors Associated With Response to Biofeedback Therapy for Dyssynergic Defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:715-721.
344. Rao SS, Valestin J, Brown CK, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:890-6.
345. Farid M, El Monem HA, Omar W, et al. Comparative study between biofeedback retraining and botulinum neurotoxin in the treatment of anismus patients. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:115-20.
346. Koutsomanis D, Lennard-Jones JE, Roy AJ, et al. Prospective study of biofeedback treatment for patients with slow and normal transit constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:131-7.
347. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ, et al. Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut* 1998;42:517-21.
348. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005;129:86-97.
349. Pare P, Bridges R, Champion MC, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can J Gastroenterol* 2007;21 Suppl B:3B-22B.
350. Rao SS, Welcher KD, Pelsang RE. Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation. *Dig Dis Sci* 1997;42:2197-205.
351. Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:331-8.
352. Pourmomeny AA, Emami MH, Amooshahi M, et al. Comparing the efficacy of biofeedback and balloon-assisted training in the treatment of dyssynergic defecation. *Can J Gastroenterol* 2011;25:89-92.
353. Liu Z, Yan S, Wu J, et al. Acupuncture for Chronic Severe Functional Constipation: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:761-769.
354. Yang X, Liu Y, Liu B, et al. Factors related to acupuncture response in patients with chronic severe functional constipation: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One* 2017;12:e0187723.
355. Zhou J, Liu Y, Zhou K, et al. Electroacupuncture for Women with Chronic Severe Functional Constipation: Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Biomed Res Int* 2019;2019:7491281.
356. Wu X, Zheng C, Xu X, et al. Electroacupuncture for Functional Constipation: A Multicenter, Randomized, Control Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017:1428943.
357. Zheng H, Liu ZS, Zhang W, et al. Acupuncture for patients with chronic functional constipation: A randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13307.
358. Wu J, Liu B, Li N, et al. Effect and safety of deep needling and shallow needling for functional constipation: a multicenter, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e284.

359. Zhang T, Chon TY, Liu B, et al. Efficacy of acupuncture for chronic constipation: a systematic review. *Am J Chin Med* 2013;41:717-42.
360. Bai T, Song C, Zheng C, et al. Acupuncture for the treatment of functional constipation. *J Tradit Chin Med* 2016;36:578-87.
361. Abbott R, Ayres I, Hui E, et al. Effect of perineal self-acupressure on constipation: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 2015;30:434-9.
362. Yang LH, Duan PB, Du SZ, et al. Efficacy of auriculotherapy for constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med* 2014;20:590-605.
363. Li MK, Lee TF, Suen KP. Complementary effects of auricular acupressure in relieving constipation symptoms and promoting disease-specific health-related quality of life: A randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Med* 2014;22:266-77.
364. Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:271-9.
365. Coban Ş, Akbal E, Köklü S, et al. Clinical trial: transcutaneous interferential electrical stimulation in individuals with irritable bowel syndrome - a prospective double-blind randomized study. *Digestion* 2012;86:86-93.
366. Iqbal F, Collins B, Thomas GP, et al. Bilateral transcutaneous tibial nerve stimulation for chronic constipation. *Colorectal Disease* 2016;18:173-178.
367. Madbouly KM, Abbas KS, Emanuel E. Bilateral Posterior Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Rectal Evacuation Disorder: A Preliminary Report. *Dis Colon Rectum* 2017;60:311-317.
368. Yang Y, Yim J, Choi W, et al. Improving slow-transit constipation with transcutaneous electrical stimulation in women: A randomized, comparative study. *Women Health* 2017;57:494-507.
369. Sawazaki K, Hoshikawa H. Effects of Noninvasive Skin Stimulation with Microcones on Constipation: A Double-Blinded Controlled Study. *Med Acupunct* 2018;30:25-32.
370. Gong H, Qin F, He H. Herbal Formula Modified Buzhong-Yiqi-Tang for Functional Constipation in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;2018:9602525.
371. Li D-y, Dai Y-k, Zhang Y-z, et al. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *PLOS ONE* 2017;12:e0189491.
372. Zhong LLD, Zheng G, Da Ge L, et al. Chinese herbal medicine for constipation: zheng-based associations among herbs, formulae, proprietary medicines, and herb-drug interactions. *Chin Med* 2016;11:28.
373. Li Q, Liu F, Hou Z, et al. Treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome by focusing on the liver in terms of Traditional Chinese Medicine: a meta-analysis. *J Tradit Chin Med* 2013;33:562-71.
374. Zhong LLD, Cheng CW, Kun W, et al. Efficacy of MaZiRenWan, a Chinese Herbal Medicine, in Patients With Functional Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1303-1310.e18.
375. Bensoussan A, Kellow JE, Bouchier SJ, et al. Efficacy of a Chinese Herbal Medicine in Providing Adequate Relief of Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1946-54.e1.
376. Huang CH, Lin JS, Li TC, et al. Comparison of a Chinese Herbal Medicine (CCH1) and Lactulose as First-Line Treatment of Constipation in Long-Term Care: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, and Placebo-Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:923190.
377. Huang CH, Su YC, Li TC, et al. Treatment of constipation in long-term care with Chinese herbal formula: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2011;17:639-46.
378. Bian ZX, Cheng CW, Zhu LZ. Chinese herbal medicine for functional constipation: a randomised controlled trial. *Hong Kong Med J* 2013;19 Suppl 9:44-6.
379. Hirose T, Shinoda Y, Kuroda A, et al. Efficacy and Safety of Daikenchuto for Constipation and Dose-Dependent Differences in Clinical Effects. *International Journal of Chronic Diseases* 2018;2018:1296717.
380. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, et al. Efficacy and safety of daikenchuto (TJ-100) in pregnant women with constipation. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55:26-9.
381. Yuki M, Komazawa Y, Kobayashi Y, et al. Effects of Daikenchuto on Abdominal Bloating Accompanied by Chronic Constipation: A Prospective, Single-Center Randomized Open Trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015;77:58-62.
382. Iturrino J, Camilleri M, Wong BS, et al. Randomised clinical trial: the effects of daikenchuto, TU-100, on gastrointestinal and colonic transit, anorectal and bowel function in female patients with functional constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:776-85.

383. !!! INVALID CITATION !!! 376, 377.
384. !!! INVALID CITATION !!! 378.
385. !!! INVALID CITATION !!! 379-385.
386. !!! INVALID CITATION !!! 383, 384.
387. !!! INVALID CITATION !!! 386.
388. Ingber DE. The architecture of life. *Sci Am* 1998;278:48-57.
389. Myers TW. The anatomy trains: Myofascial meridians for manual and movement therapies. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier 2001. Edinburgh: Churchill Livingstone: Elsevier, 2001.
390. Myers TW. Anatomy trains: Myofascial meridians for manual and movement therapists. . Edinburgh: Churchill Livingstone, : Elsevier, 2009.
391. !!! INVALID CITATION !!! 390.
392. Lämås K, Graneheim UH, Jacobsson C. Experiences of abdominal massage for constipation. *J Clin Nurs* 2012;21:757-65.
393. !!! INVALID CITATION !!! 392, 393.
394. Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, et al. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:269-81.
395. Ducrotte P, Caussé C. The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin* 2012;28:457-66.
396. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:737-43.
397. Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8:206-20.
398. Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag* 2009;5:137-44.
399. Wirz S, Nadstawek J, Elsen C, et al. Laxative management in ambulatory cancer patients on opioid therapy: a prospective, open-label investigation of polyethylene glycol, sodium picosulphate and lactulose. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012;21:131-40.
400. Häuser W., Ziegler D., A. V, et al. S3-Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS)", 2020.
401. Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option? *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22:375-81.
402. Brennan MJ, Stanos SP. Strategies for Combating Opioid-Induced Constipation: Targeted Mechanisms to Maintain Pain Control Without Compromise. *Pm r* 2017;9:325.
403. Chen NY, Nguyen E, Schragger SM, et al. Factors Associated With the Prophylactic Prescription of a Bowel Regimen to Prevent Opioid-Induced Constipation. *Hosp Pediatr* 2016;6:677-683.
404. Hunold KM, Smith SA, Platts-Mills TF. Constipation Prophylaxis Is Rare for Adults Prescribed Outpatient Opioid Therapy From U.S. Emergency Departments. *Acad Emerg Med* 2015;22:1118-21.
405. Coyne KS, Margolis MK, Yeomans K, et al. Opioid-Induced Constipation Among Patients with Chronic Noncancer Pain in the United States, Canada, Germany, and the United Kingdom: Laxative Use, Response, and Symptom Burden Over Time. *Pain Med* 2015;16:1551-65.
406. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1569-1584.e2.
407. Epstein RS, Cimen A, Benenson H, et al. Patient preferences for change in symptoms associated with opioid-induced constipation. *Adv Ther* 2014;31:1263-71.
408. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:458-68.
409. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009;7:39-46.
410. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
411. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, et al. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med* 2015;18:593-600.

412. Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:401-12.
413. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews*. Volume 6, 2018:CD006332.
414. Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, et al. Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019;34:818-829.
415. Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2019;28:41-46.
416. Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:555-564.
417. Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:771-9.
418. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014;370:2387-96.
419. Tack J, Lappalainen J, Diva U, et al. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United European Gastroenterol J* 2015;3:471-80.
420. Huang L, Zhou JG, Zhang Y, et al. Opioid-Induced Constipation Relief From Fixed-Ratio Combination Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Compared With Oxycodone and Morphine for Chronic Nonmalignant Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:737-748.e3.
421. McNicol E, Boyce DB, Schumann R, et al. Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2008;9:634-59.
422. Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Vellucci R, et al. Oral Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone for Managing Pain and Opioid-Induced Constipation: A Review of the Evidence. *Pain Pract* 2018;18:647-665.
423. Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J* 2019;7:7-20.
424. Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:547-65.
425. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012;26:50-60.
426. Schutter U, Grunert S, Meyer C, et al. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1377-87.
427. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996;10:135-44.
428. Flöter T, Brunnmüller U. [Tilidine/naloxon retard in long-term administration in chronic pain and multimorbidity. Multicenter study of long-term tolerance and effectiveness in 2 years observation]. *Fortschr Med Orig* 2002;120:29-35.
429. Freye E, Latasch L. Effects of tramadol and tilidine/naloxone on oral-caecal transit and pupillary light reflex. *Arzneimittelforschung* 2000;50:24-30.
430. Freye E, Rosenkranz B, Neruda B. [Constipation after tilidine/naloxone and tramadol in comparison to codeine. A dose response study in human volunteers]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 1996;10:254-60.
431. Hawkes ND, Richardson C, Evans BK, et al. Effect of an enteric-release formulation of naloxone on intestinal transit in volunteers taking codeine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:625-30.
432. Netzer P, Sendensky A, Wissmeyer MP, et al. The effect of naloxone-3-glucuronide on colonic transit time in healthy men after acute morphine administration: a placebo-controlled double-blinded crossover preclinical volunteer study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1334-41.
433. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:48-53.
434. Robinson BA, Johansson L, Shaw J. Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991;338:581-2.

435. Bader S, Weber M, Becker G. [Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based? : a systematic literature review]. *Schmerz* 2012;26:568-86.
436. Hawkes ND, Rhodes J, Evans BK, et al. Naloxone treatment for irritable bowel syndrome--a randomized controlled trial with an oral formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1649-54.
437. Kreek MJ, Schaefer RA, Hahn EF, et al. Naloxone, a specific opioid antagonist, reverses chronic idiopathic constipation. *Lancet* 1983;1:261-2.
438. Schang JC, Devroede G. Beneficial effects of naloxone in a patient with intestinal pseudoobstruction. *Am J Gastroenterol* 1985;80:407-11.
439. Narducci F, Bassotti G, Granata MT, et al. Functional dyspepsia and chronic idiopathic gastric stasis. Role of endogenous opiates. *Arch Intern Med* 1986;146:716-20.
440. Vitton V, Damon H, Benezech A, et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:357-363.
441. Schwandner O, Stuto A, Jayne D, et al. Decision-making algorithm for the STARR procedure in obstructed defecation syndrome: position statement of the group of STARR Pioneers. *Surg Innov* 2008;15:105-9.
442. Ribaric G, D'Hoore A, Schifffhorst G, et al. STARR with CONTOUR® TRANSTAR™ device for obstructed defecation syndrome: one-year real-world outcomes of the European TRANSTAR registry. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:611-22.
443. Mercer-Jones MA, D'Hoore A, Dixon AR, et al. Consensus on ventral rectopexy: report of a panel of experts. *Colorectal Dis* 2014;16:82-8.
444. Knowles CH, Grossi U, Horrocks EJ, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Graded practice and future research recommendations. *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:101-113.
445. Paquette IM, Varma M, Ternent C, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Constipation. *Dis Colon Rectum* 2016;59:479-92.
446. Knowles CH, Grossi U, Chapman M, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results I: Colonic resection. *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:17-36.
447. Dudekula A, Huftless S, Bielefeldt K. Colectomy for constipation: time trends and impact based on the US Nationwide Inpatient Sample, 1998-2011. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1281-93.
448. Redmond JM, Smith GW, Barofsky I, et al. Physiological tests to predict long-term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation. *Am J Gastroenterol* 1995;90:748-53.
449. Ghosh S, Papachrysostomou M, Batool M, et al. Long-term results of subtotal colectomy and evidence of noncolonic involvement in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1083-91.
450. Maeda Y, Kamm MA, Vaizey CJ, et al. Long-term outcome of sacral neuromodulation for chronic refractory constipation. *Tech Coloproctol* 2017;21:277-286.
451. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut* 2010;59:333-40.
452. Dinning PG, Hunt L, Patton V, et al. Treatment efficacy of sacral nerve stimulation in slow transit constipation: a two-phase, double-blind randomized controlled crossover study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:733-40.
453. Graf W, Sonesson AC, Lindberg B, et al. Results after sacral nerve stimulation for chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:734-9.
454. Ratto C, Ganio E, Naldini G. Long-term results following sacral nerve stimulation for chronic constipation. *Colorectal Dis* 2015;17:320-8.
455. Patton V, Stewart P, Lubowski DZ, et al. Sacral Nerve Stimulation Fails to Offer Long-term Benefit in Patients With Slow-Transit Constipation. *Dis Colon Rectum* 2016;59:878-85.
456. Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, et al. Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg* 2013;100:174-81.
457. Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd004464.
458. Pilkington SA, Emmett C, Knowles CH, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results V: Sacral Nerve Stimulation. *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:92-100.
459. Carrington EV, Evers J, Grossi U, et al. A systematic review of sacral nerve stimulation mechanisms in the treatment of fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1222-37.
460. Zerbib F, Siproudhis L, Lehur PA, et al. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg* 2017;104:205-213.

461. Yiannakou Y, Etherson K, Close H, et al. A randomized double-blinded sham-controlled cross-over trial of tined-lead sacral nerve stimulation testing for chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:653-660.
462. Knowles CH, Grossi U, Horrocks EJ, et al. Surgery for constipation: systematic review and clinical guidance: Paper 1: Introduction & Methods. *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:5-16.
463. Altomare DF, Spazzafumo L, Rinaldi M, et al. Set-up and statistical validation of a new scoring system for obstructed defaecation syndrome. *Colorectal Dis* 2008;10:84-8.
464. Palit S, Bhan C, Lunniss PJ, et al. Evacuation proctography: a reappraisal of normal variability. *Colorectal Dis* 2014;16:538-46.
465. Hawkins AT, Olariu AG, Savitt LR, et al. Impact of Rising Grades of Internal Rectal Intussusception on Fecal Continence and Symptoms of Constipation. *Dis Colon Rectum* 2016;59:54-61.
466. Mercer-Jones M, Grossi U, Pares D, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results III: Rectal wall excisional procedures (Rectal Excision). *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:49-72.
467. Köhler K, Stelzner S, Hellmich G, et al. Results in the long-term course after stapled transanal rectal resection (STARR). *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:771-8.
468. Mari FS, Pezzatini M, Gasparrini M, et al. STARR with Contour Transtar for Obstructed Defecation Syndrome: Long-Term Results. *World J Surg* 2017;41:2906-2911.
469. Grossi U, Knowles CH, Mason J, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results II: Hitching procedures for the rectum (rectal suspension). *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:37-48.
470. Evans C, Stevenson AR, Sileri P, et al. A Multicenter Collaboration to Assess the Safety of Laparoscopic Ventral Rectopexy. *Dis Colon Rectum* 2015;58:799-807.