

S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)¹ – AWMF-Registriernummer: 021/019

Autoren

V. Andresen, P. Enck, T. Frieling, A. Herold, P. Ilgenstein, N. Jesse, M. Karaus, M. Kasperek, J. Keller, R. Kuhlbusch-Zicklam, H. Krammer, M. Kreis, P. Layer, A. Madisch, H. Matthes, H. Mönnikes, S. Müller-Lissner, J. Preiss, M. Sailer, M. Schemann, J. Schwille-Kiuntke, W. Voderholzer, I. van der Voort, T. Wedel, C. Pehl

Institut

Für die Konsensusgruppe „Chronische Obstipation“; Konsensuskonferenz 14. + 17.9.2011

Inhaltsverzeichnis	
Einleitung und Methodik	651
E-1 Hintergrund	651
E-2 Ziele der Leitlinie	652
M-1 Versorgungsbereich und Zielgruppen	652
M-2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen	652
M-3 Beteiligte Gruppierungen und Fachgesellschaften	653
M-4 Durchführung	653
a) Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	653
b) Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	653
Kapitel 1: Definition und Epidemiologie (AG 1)	654
Kapitel 2: Ätiologie und Pathophysiologie (AG 2)	655
Kapitel 3: Diagnostik (AG 3)	657
Kapitel 4: Therapie A: Allgemeine Empfehlungen zum Therapie-Management (AG 4)	658
Kapitel 5: Therapie B: Konventionelle medikamentöse Therapie (konventionelle „Laxanzien“) (AG 5)	660
Kapitel 6: Therapie C: Neue medikamentöse Therapieansätze (AG 6)	662
Kapitel 7: Therapie D: Chirurgische Therapie (AG 7)	663
Kapitel 8: Therapie E: Biofeedback (AG 8)	665
Kapitel 9: Therapie F: Probiotika (AG 9)	666
Kapitel 10: Therapie G: Komplementäre und alternativmedizinische Methoden (CAM) (AG 9)	666
Literatur	667

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335808>
 Z Gastroenterol 2013; 51: 651–672 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Dr. Viola Andresen
 Israelitisches Krankenhaus
 Orchideenstieg 14
 22297 Hamburg
 Tel.: ++ 49/40/51 12 50
 Fax: ++ 49/40/5 11 25 50 45
 v.andresen@ik-h.de

Einleitung und Methodik

▼ E-1 Hintergrund

Chronische Obstipationsbeschwerden zählen mit einer Prävalenz von 5–15% zu den häufigen Gesundheitsstörungen in Deutschland, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunimmt und Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer [1, 2]. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind komplex, uneinheitlich und nur z. T. aufgeklärt. Die verfügbare Evidenz hat aber die traditionelle Auffassung widerlegt, dass es sich lediglich um

eine banale Befindlichkeitsstörung ohne Krankheitswert handele, welche überdies durch falsche Lebensgewohnheiten selbst verschuldet und daher auch leicht zu korrigieren sei. So wurde überzeugend belegt, dass die Betroffenen dabei unter einer Vielzahl von belästigenden Symptomen leiden und sie dadurch in ihrer Lebensqualität – z. T. deutlich – beeinträchtigt sind [3, 4].

Dessen ungeachtet wird die chronische Obstipation nur unzureichend als ein für die Patienten oft relevantes Gesundheitsproblem akzeptiert. Dies wird auch dadurch deutlich, dass etablierte und effektive medikamentöse Therapieansätze, deren regelmäßige Einnahme für schwerer Betroffene meist unverzichtbar ist, lediglich unter der undefinierten Etikettierung „Laxans“ in die Sparte der nicht verschreibungsfähigen Selbstmedikation verbannt und quasi allein in die Hände der Apotheker übergeben worden sind. Selbst neueren, innovativen und daher noch verschreibungspflichtigen Medikamenten wird allein aufgrund der Indikation „Obstipation“ ihre allgemeine Erstattungsfähigkeit genommen.

Tatsächlich mag diese Auffassung für milde, meist transiente Obstipationsbeschwerden, wie sie auch viele Gesunde im Rahmen von Änderungen ihrer Lebensumstände (z. B. Reisen, fremdländische Kost o. Ä.) erleben, angemessen sein. Demgegenüber untermauern sowohl wissenschaftliche Evidenz wie auch medizinische Realität, dass es sich bei der chronischen Obstipation in der Mehrzahl der Fälle um eine persistierende, nicht selten mit hohem Leidensdruck einhergehende Erkrankung handelt. Dabei kann der Symptomkomplex der Obstipation ganz unterschiedli-

¹ In Zusammenarbeit mit Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie (CACP) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Coloproktologie (DGK), Deutsche Reizdarmselbsthilfe e. V. (Patientenorganisation)

che Ursachen haben, welche von unerwünschten Arzneimittelwirkungen über Stoffwechselstörungen im Sinne von sekundären Obstipationsformen bis hin zu Erkrankungen des enterischen Nerven- und Muskelsystems (im Sinne primärer Obstipationsformen) reichen können.

E-2 Ziele der Leitlinie

Ziel der vorliegenden interdisziplinären S2k-Leitlinie war es, den aktuellen Kenntnisstand zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der chronischen Obstipation bei Erwachsenen auf Basis der wissenschaftlichen Evidenz zusammenzufassen, im Experten-Konsens zu bewerten und daraus praxisrelevante Empfehlungen abzuleiten.

Hierzu seien einige erläuternde Vorbemerkungen vorausgeschickt:

1. Diese Leitlinie soll auch der allgemeinen Aufklärung darüber dienen, dass die chronische Obstipation eine Erkrankung ist, die grundsätzlich ein gewisses Maß an diagnostischer Abklärung sowie in der Mehrzahl der Fälle einer dauerhaften medikamentösen Therapie zugeführt werden muss. Ganz bewusst setzen die Leitlinienautoren sich daher auch dafür ein, den undefinierten und oft als negativ empfundenen Begriff des „Laxans“ zu verlassen. Vielmehr sollte der einer Erkrankung angemessene Begriff der medikamentösen Therapie bevorzugt werden. Die bisher als „Laxanzien“ bekannten Behandlungsformen werden in dieser Leitlinie daher als konventionelle medikamentöse Therapieansätze bezeichnet in historischer, aber bewusst nicht in formaler Abgrenzung zu den modernen Arzneimittel-Entwicklungen zur Obstipationsbehandlung.
2. Die erläuterten Therapiekonzepte beschränken sich dabei im Wesentlichen auf die primären Formen der chronischen Obstipation, da für die sekundären Obstipationsformen eine umfassende Darlegung der therapeutischen Optionen aller möglichen Grundkrankheiten/-störungen den Rahmen einer evidenzbasierten Leitlinie übersteigen würde.
3. Innerhalb der primären Obstipationsformen stellt das obstipationsprädominante Reizdarmsyndrom einen Sonderfall und dabei eine der wichtigsten Untergruppen dar. Die vorliegenden Empfehlungen richten sich jedoch primär auf die Behandlung der Obstipationssymptome und haben in diesem Rahmen in aller Regel auch für die Obstipation beim Reizdarmsyndrom Gültigkeit. Für umfassendere Informationen und Therapieempfehlungen zum polysymptomatischen Reizdarmsyndrom wird jedoch an dieser Stelle auf die kürzlich publizierte umfassende S3-Leitlinie zum Reizdarmsyndrom [5] verwiesen.

Methodik

Hinweis: Eine ausführliche Beschreibung der Methodik sowie die detaillierten Angaben zu potenziellen Interessenkonflikten der Leitlinienautoren sind dem separat veröffentlichten Methodik-Report der Leitlinie zu entnehmen (Preiss und Andresen, AWMF).

M-1 Versorgungsbereich und Zielgruppen

Die Empfehlungen gelten insbesondere für die ambulante medizinische Versorgung und richten sich an das gesamte Spektrum der an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen, Proktologen, Chirurgen, Psychologen, Psychosomatiker) ebenso wie an Betroffene.

M-2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen

Die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) beauftragten Viola Andresen und Christian Pehl mit der Koordination der Leitlinie. Diese legten die Eckpunkte des Konsentierungsverfahrens fest, luden andere Fachgesellschaften ein und wählten die Mitglieder der Arbeitsgruppen aus (► Tab. M-1). Die Auswahl der AG-Mitglieder erfolgte dabei primär nach fachlicher Expertise. Es wurde Wert darauf gelegt, aus jeder Berufsgruppe, für die die Leitlinie gelten soll, mindestens einen Vertreter miteinzubeziehen. Alle beteiligten Fachgesellschaften hatten dabei die Möglichkeit, mindestens ein AG-Mitglied zu benennen. Auch eine Patientenvertreterin war beteiligt.

Tab. M-1 Mitarbeiter der Leitlinie.

AG 1	Definition und Epidemiologie	Prof. Dr. P. Enck, Tübingen (DGNM) J. Schwille-Kiuntke, Tübingen
AG 2	Ätiologie und Pathophysiologie	M. Schemann, München T. Wedel, Kiel
AG 3	Diagnostik	T. Frieling, Krefeld J. Keller, Hamburg (DGVS) R. Kuhlbusch-Zicklam, Krefeld
AG 4	Therapie A: Allgemeine Empfehlungen zum Therapie-Management	C. Pehl, Vilsbiburg (DGNM, DGVS) M. Karaus, Göttingen
AG 5	Therapie B: Konventionelle medikamentöse Therapie (konventionelle „Laxanzien“)	A. Madisch, Hannover S. Müller-Lissner, Berlin W. Voderholzer, Berlin
AG 6	Therapie C: Neue medikamentöse Therapieansätze	V. Andresen, Hamburg (DGNM, DGVS, DGIM) N. Jesse, Hamburg (Allgemeinmedizin) P. Layer, Hamburg (DGVS, DGIM)
AG 7	Therapie D: Chirurgische Therapie	M. Kasperek, München M. E. Kreis, Berlin (DGAV, DGK)
AG 8	Therapie E: Biofeedback	H. Mönnikes, Berlin I. van der Voort, Berlin
AG 9	Therapie F: Probiotika Therapie G: Komplementäre und alternative medizinische Methoden (CAM) ¹	H. Krammer, Mannheim (DGK) H. Matthes, Berlin
Patientenvertreter		P. Ilgenstein, Burgdorf (Deutsche Reizdarmselbsthilfe e. V.)
methodische Beratung		J. C. Preiß, Berlin
inhaltliche Beratung		A. Herold, Mannheim (CACP-DGAV) M. Sailer (CACP-DGAV)
Koordination		V. Andresen, Hamburg (DGNM, DGVS, DGIM) C. Pehl, Vilsbiburg (DGNM, DGVS)
redaktionelle Unterstützung		D. Menge, Hamburg

¹ Beratung: J. Langhorst, Essen.

M-3 Beteiligte Gruppierungen und Fachgesellschaften

Federführung und Koordination

- ▶ Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Mitarbeit

- ▶ Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- ▶ Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie (CACP) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
- ▶ Deutsche Reizdarmselfhilfe e. V. (Patientenorganisation)

M-4 Durchführung

a) Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Die DGNM hat 2011 gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom herausgegeben [5]. Die im Rahmen der dort durchgeführten systematischen Literatursuche diente als Basis für diese Leitlinie. Die Literatur zur Obstipation sollte weitgehend durch die verwendete Suchstrategie abgedeckt sein. Die im Kapitel obstipationsbetontes Reizdarmsyndrom ausgewählte Literatur wurde ergänzt durch weitere und neuere Arbeiten, die den Arbeitsgruppenmitgliedern bekannt waren oder individuell neu recherchiert wurden. Eine erneute systematische Literatursuche erfolgte jedoch nicht.

b) Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Die Konsentierung der Empfehlungen erfolgte in 3 Phasen (Tab. M-2). Über eine von den Arbeitsgruppen erstellte erste Version wurde von der gesamten Konsensgruppe per E-Mail abgestimmt. Die Ergebnisse der Abstimmung und obligatorische Kommentare wurden an die Arbeitsgruppen zurückgespiegelt. Eine zweite Version wurde im Rahmen einer 2-tägigen Konsensuskonferenz diskutiert und bearbeitet. Einige Statements und Empfehlungen, für die kein ausreichender Konsens in der Plenarsitzung erreicht werden konnte, wurden erneut überarbeitet. In

dieser Phase wurde erneut von der Konsensusgruppe per E-Mail abgestimmt. Persistierender Dissens oder Minderheitenmeinungen sind in den Kommentaren diskutiert. Die Konsensstärken sind in Tab. M-3 dargestellt.

Da die Obstipation zwar mit einer deutlichen Lebensqualitätseinbuße verbunden sein kann, jedoch üblicherweise keine erhöhte

Tab. M-2 Zeitplan der Leitlinie.

bis Ende Mai 2011	Zusammenstellung der Gruppen: Auswahl, Anfragen Zu-/Absagen (Gruppen und Teilnehmer siehe Punkt 3)+ Anfrage bei den anderen unterstützenden Fachgesellschaften (siehe Punkt 2)
Juni und Juli 2011	Entwurf der Statements UND von begleitenden Kommentaren
bis Ende August 2011	Sichtung und Kommentierung der Entwürfe durch alle per E-Mail (Delphi)
bis Mitte September 2011	Überarbeitung der Statements
14. und 17. September 2011	2-tägige Konsensuskonferenz in Leipzig
Oktober bis Dezember 2011	erneute Überarbeitung und E-Mail-Abstimmung einiger nach der KK noch offenen Statements; außerdem Fertigstellung aller Kommentare
bis März 2012	Ergänzung von 3 CAM-Statements und Fertigstellung der übrigen Leitlinie
bis Juni 2012	Abstimmung der CAM-Statements und finale Freigabe der Leitlinie
bis November 2012	Fertigstellung des Manuskripts durch Einarbeitung der Literatur und Ergänzung des Methodikteils + separaten Methodik-Reports
bis Februar 2013	Begutachtung durch die beteiligten Fachgesellschaften

Tab. M-3 Konsensusstärken.

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50 % der Teilnehmer

Tab. M-4 Empfehlungsstärken.

Empfehlungsstärke	Formulierung	Bedeutung für Ärzte	Bedeutung für Patienten	Symbol
stark positiv	„soll“	die meisten Patienten sollten die empfohlene Intervention erhalten. „Definitely Do it“	nahezu alle Patienten würden sich für die empfohlene Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht	↑↑
abgeschwächt positiv	„sollte“ oder „kann“	unterschiedliche Entscheidungen sind bei verschiedenen Patienten angemessen, die von der Situation des Patienten abhängen, aber auch von persönlichen Vorstellungen und Präferenzen. „Probably Do it“	eine Mehrzahl der Patienten (> 50 %) würde sich für die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht	↑
abgeschwächt negativ	„sollte eher nicht“	„probably don't do it“	eine Mehrzahl der Patienten (> 50 %) würde sich gegen die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht	↓
stark negativ	„soll nicht“	„definitely don't do it“	nahezu alle Patienten würden sich gegen die Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht	↓↓
unklar	„keine Empfehlung“ sollte eine begründete Ausnahme bleiben. In der klinischen Praxis muss oft trotz fehlender Daten dennoch eine Entscheidung getroffen werden			↔

Mortalität hat, sind Nutzen und Risiken besonders vorsichtig abzuwägen. In den Kapiteln zur medikamentösen Therapie sind potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen jeweils gemeinsam mit der erwarteten Wirkung diskutiert. Bei allen Statements, die eine Handlungs-Empfehlung darstellen, ist die Stärke der Empfehlung anhand der Formulierung sowie anhand der Kennzeichnung durch ein Pfeilsymbol ersichtlich. Die Formulierungen und Bedeutung der Empfehlungsstärken sind in **Tab. M-4** dargelegt. In allen Kommentaren wurden die Empfehlungen mit der jeweils zugrunde liegenden Literatur verknüpft. Evidenz- oder Empfehlungsgrade wurden in dieser S2k-Leitlinie nicht vergeben.

Die Leitlinie wurde unmittelbar von der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität finanziert. Eine inhaltliche Beeinflussung erfolgte dabei nicht. Alle Mitglieder der Konsensusgruppe mussten potenzielle Interessenkonflikte entsprechend der AWMF-Vorgaben offenlegen. Die jeweiligen Ausführungen der einzelnen Leitlinienmitglieder sind in einer Übersichtstabelle unter Punkt 9 des Methodikreports zusammengefasst. Nach Einschätzung der Koordinatoren ergab sich dabei kein Interessenkonflikt, der die Empfehlungen der Leitlinie hätte relevant verzerren können.

Kapitel 1: Definition und Epidemiologie (AG 1)

Statement 1 – 1: Definition

Eine chronische Obstipation liegt vor, wenn unbefriedigende Stuhlentleerungen berichtet werden, die seit mindestens 3 Monaten bestehen und mindestens 2 der folgenden Leitsymptome aufweisen:

- ▶ starkes Pressen,
- ▶ klumpiger oder harter Stuhl,
- ▶ subjektiv unvollständige Entleerung,
- ▶ subjektive Obstruktion oder
- ▶ manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation, jeweils bei $\geq 25\%$ der Stuhlentleerungen, oder
- ▶ < 3 Stühle pro Woche.

[Starker Konsens]

Kommentar

Probert et al. [6] 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 Prävalenz [7].

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 korrelieren [8]. 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 in-

ternationale Standard stellt in dem Zusammenhang die Rom-III-Klassifikation [9] 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]

Kommentar

Für die Obstipation wird eine Prävalenz von 0,7 bis zu 81% berichtet [7, 10]. Dabei beträgt die mittlere Prävalenz für Europa ca. 15% [1, 2, 7]. Dieser Variabilität liegen vermutlich auch kulturelle Unterschiede zugrunde.

Im bislang einzigen deutschen Kollektiv (n=2000) wurde eine Prävalenz von 5% gefunden [2].

Obstipation ist bei Frauen häufiger als bei Männern [7]: 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 [1, 2]. 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 [11, 12].

Obstipation kann in allen Altersklassen vorkommen, tritt aber mit zunehmendem Alter häufiger auf, vor allem bei Personen ab dem 65. Lebensjahr [1]. Erklärung dafür kann unter anderem die häufigere Einnahme von Medikamenten wie Diuretika und Schmerzmittel sein [13, 14], 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 [10, 15–17]. 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]

Kommentar

Patienten mit chronischer Obstipation haben bezüglich physischer und psychischer Aspekte eine schlechtere Lebensqualität als Kontrollpersonen ohne Obstipation [3, 18]. Dabei korreliert die Anzahl der Symptome mit einem schlechteren Ergebnis im SF-36 [18].

Bei chronisch obstipierten Menschen ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität mit der bei anderen chronischen Erkrankungen zu vergleichen [4], z. B. mit Refluxkrankheit, arterieller Hypertension, Diabetes und Depression [19].

Obstipationsspezifische Messungen der Lebensqualität (z. B. PAC-QOL) erlauben die Messung der Veränderung der individuellen Lebensqualität, z. B. im Rahmen einer medikamentösen Therapie [20], 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]

Kommentar

Menschen mit chronischer Obstipation berichten nicht nur von einer signifikant verminderten Arbeitsproduktivität, sondern auch von einer häufigeren Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen [3, 21]. Vor allem das weibliche Geschlecht [12] und die Chronizität der Beschwerden spielen dabei eine Rolle [22]. Der gesamte finanzielle Aufwand für Patienten mit Obstipation ist höher als der für Patienten mit Migräne. Daten aus Deutschland liegen dazu nicht vor.

Kapitel 2: Ätiologie und Pathophysiologie (AG 2)**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 Megakolon, Morbus Hirschsprung oder das Reizdarmsyndrom. Hierzu wurden bereits zwei aktuelle S3-Leitlinien erstellt:

- ▶ S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen [23].
- ▶ S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) [5].

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, verringertes Flüssigkeitsaufnahme, mangelnder Bewegung und Unterdrückung des Defäkationsreizes sowie abrupter Änderung der Lebensumstände wurden in der Literatur beschrieben. Ein direkter kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht belegt.

[Starker Konsens]

Kommentar

Die aufgeführten Faktoren werden häufig als tradierte Ursachen einer Obstipation angesehen, lassen sich durch evidenzbasierte Daten jedoch nicht bestätigen [18, 24]. So haben Vergleiche zwischen Obstipierten und Gesunden gezeigt, dass keiner der Fakto-

ren zwangsläufig zur Obstipation bzw. zur deutlichen Besserung der Beschwerden nach deren Behebung führt [18, 24–29]. 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 Ballaststoffgehalts der Nahrung gefunden [29]. 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 [25, 28]. In keiner Studie ließ sich mangelnde körperliche Bewegung als eindeutiger kausaler Faktor für eine Obstipation belegen [26, 28, 29].

Statement 2 – 2

Strukturelle intestinale Passagestörungen können zu einer Obstipation führen.

[Starker Konsens]

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 von extra-luminalen 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 Intussuszeption. Auch eine verstärkte 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 Schließmuskels oder ein fehlender intrarektaler Druckaufbau bei der Defäkation. Diese anorektalen Fehlfunktionen können aber ebenfalls eine Behinderung der Entleerungspassage verursachen.

Statement 2 – 3

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

[Starker Konsens]

Kommentar

Die intestinale Passage kann durch Medikamente bzw. deren Nebenwirkungen sowie im Gefolge von neurologischen, endokrinen und systemischen Erkrankungen beeinträchtigt werden.

In **Tab. 1** sind Ursachen für diese sekundären Formen einer Obstipation ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt. 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 Sensitivität [31]. 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 wird von etwa der Hälfte prämenopausaler Frauen berichtet, sind jedoch hinsichtlich der daraus resultierenden, objektiven Verlängerung der intestinalen Passagezeit als minimal einzustufen.

Tab. 1 Medikamente sowie neurologische, endokrine, und systemische Erkrankungen als mögliche Ursache der Obstipation.

Medikamente (Nebenwirkungen)	
Opiate	
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 Guillan-Barré
traumatische Läsionen	Rückenmarksquerschnitt Läsion vegetativer Nervengeflechte (Beckenoperationen)
endokrine Erkrankungen bzw. Ursachen	
endokrine Erkrankung	Hypothyreose Hyperparathyreoidismus (Hyperkalzämie)
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]

Kommentar

Eine intakte sensomotorische Funktion des Darmes 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 aktuellen „London Klassifikation“ als sog. gastrointestinale neuromuskuläre Pathologien (GINMP) bezeichnet und in folgende Formen unterteilt: (1) enterische Neuropathien, (2) enterische Myopathien, (3) Veränderungen der ICC [34–36]. 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. 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 [32, 33]. Die technischen Anforderungen zur Gewinnung, Aufarbeitung und histologischen Beurteilung von Darmbiopsaten bzw. -exzidaten sind der S3-Leitlinie zur Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen sowie der Leitlinie der internationalen Consensus-Gruppe für die histologische Beurteilung von GINMP zu entnehmen [23, 34–36]. Aufgrund des hohen logistischen Aufwands und fehlender allgemein gültiger Normwerte stellt die Diagnostik von GINMP zurzeit 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 [35, 37]. Größte Übereinstimmung laut Studienlage stellt die Hypoganglionose des Plexus myentericus bei Slow-Transit-Obstipation dar [35, 37]. 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 [35, 37]. Allerdings bleibt unklar, ob der Verlust von ICC ursächlich zur Entwicklung einer chronischen Obstipation beiträgt oder lediglich Folge der verlangsamtten Darmpassage ist.

Kapitel 3: Diagnostik (AG 3)



Statement 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 Sphinktertonus, des Kneifdrucks und des Defäkationsversuchs beinhalten.

[↑↑, *Starker Konsens*]

Statement 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.

[↑, *Starker Konsens*]

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 [23, 38 – 46]. 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 z. B. eine kurzfristige (12 Wochen) Änderung des Stuhlverhaltens oder Alarmsymptome vorliegen [47, 48].

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) bestimmt [49]. 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 eindeutig [50]. Systematische Studien über die Wertigkeit einer frühen apparativen Differenzierung zwischen Transitstörung- und Stuhlentleerungsstörung liegen wiederum nicht vor.

Begleitende abdominale Schmerzen/Beschwerden können auf ein Reizdarmsyndrom deuten [5].

Statement 3 – 2

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

[↑↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Bei Patienten, die aufgrund abdomineller Schmerzen/Beschwerden in Kombination mit einer chronischen Obstipation unter die Definition eines Reizdarmsyndroms fallen können, sind generell die Vorgaben der Leitlinien RDS zu beachten, die u. a. eine ausführlichere Basisdiagnostik einschließlich Blutuntersuchungen und Abdomensonografie vorsehen. Bei betroffenen Frauen ist zusätzlich eine gynäkologische Untersuchung erforderlich [5].

Statement 3 – 3

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

[↑, *Starker Konsens*]

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 Diarrhöen, Alter > 50 Jahre, progredienter Verlauf und kurze Anamnese mit starken Beschwerden. Der Erfolg der probatorischen Therapie sollte nach ca. 4 Wochen überprüft werden [5, 23, 42, 46, 48, 51].

Statement 3 – 4

Bei starken Beschwerden bzw. hohem Leidensdruck oder Warnsymptomen unmittelbar (= ohne vorherige probatorische Therapie), sonst bei mangelndem Ansprechen der Beschwerden auf die probatorische Therapie sollen weitergehende Untersuchungen erfolgen.

[↑↑, *Konsens*]

Kommentar

Die weiterführende Diagnostik dient im ersten Schritt dem Ausschluss einer organischen Ursache (a) und im zweiten der Klärung der Pathomechanismen mittels Funktionsuntersuchungen (b).

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 A/Lactoferrin im Stuhl), eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens und endoskopische/radiologische Untersuchungen (v. a. Ileokoloskopie) anzustreben. Eine Wiederholungsdiagnostik sollte abgesehen von normalen Vorsorgeintervallen 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 (ggf. bei Verfügbarkeit ein Ballonexpulsionstest), eine (MRT-)Defäkografie und Kolontransitstudien empfohlen. Hierdurch kann die Differenzierung zwischen Kolontransitstörung (STC) bzw. Stuhlentleerungsstörung/Beckenbodendyssynergie und Obstipation bei normalem Kolontransit („normal transit constipation“, NTC) erfolgen [52] und somit eine Charakterisierung von therapeutischen Targets erreicht werden. Die sinnvollen funktionsdiagnostischen Verfahren zur Abklärung von Patienten mit schwerer Obstipation sind in **Tab. 3-1** weiter erläutert [23].

Tab. 3-1 Diagnostische Verfahren bei schwerer, therapierefraktärer Obstipation (nach [23]).

Kolontransitstudien: In der Regel mithilfe röntgendichter Marker (modifizierter Hinton-Test), ermöglicht objektive Messung der Kolontransitzeit (normal < 68 – 72 h) und bildet Grundlage für Diagnose einer STC (sofern szintigrafische Messung nicht verfügbar); allerdings sekundäre Störung des Kolontransits bei bis zu 2/3 der Patienten mit Stuhlentleerungsstörung/Beckenbodendyssynergie, deshalb immer auch 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.

Anorektale Manometrie: Erlaubt den Ausschluss eines Morbus Hirschsprung (s. o.) und erfasst eine Beckenbodendyssynergie als Ursache einer schweren Obstipation (= mangelnde Koordination zwischen rektalem Druckanstieg und Sphinkterrelaxation beim Pressen), findet sich bei 20 – 75 % der untersuchten Patienten, allerdings teils eingeschränkte Kooperation und kein ausreichendes Pressen der Patienten unter Laborbedingungen, deshalb Bestätigung durch 2. Verfahren erforderlich.

Defäkografie: Konventionelle oder MRT-Defäkografie liefern auffällige Befunde in bis zu ¾ der Patienten mit Obstipation, erfassen sowohl morphologische/anatomische Abnormitäten (z. B. Reктоzele, mukosale Intussuszeption) als auch funktionelle Beeinträchtigung, deshalb auch geeignet als bestätigendes Verfahren bei v. a. Beckenbodendyssynergie.

Ballonexpulsionstest: Das ist ein einfacher (allerdings kaum etablierter) Screeningtest, der ausgeprägtere Stuhlentleerungsstörungen erfassen kann. Er untersucht die Fähigkeit des Patienten, einen in das Rektum eingeführten wassergefüllten Ballon (meist 50 ml, teils zusätzlich Gewichte) zu evakuieren. Wie bei allen Stuhlentleerungstests sind falsch positive Befunde möglich aufgrund der Testsituation.

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 meist kombiniert die phasische (Wasserperfusionsmanometrie) und tonische (Barostat-)Kolonmotilität erfassen.

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

Histologische bzw. immunhistochemische Untersuchungen an Ganzwandpräparaten: Bei schwersten Formen der Obstipation, kann Ansatzpunkt für gezielte Therapie liefern (z. B. bei autoimmun-entzündlichen Veränderungen neuromuskulärer Strukturen).

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

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. Außerdem liefern z. B. konventionelle oder MRT-Defäkografie auffällige Befunde in bis zu drei Vierteln der Patienten mit Obstipation, die jedoch nicht zwingend ursächlich sind und auch bei Personen ohne Stuhlentleerungsstörung gefunden werden [52].

Kolonmanometrie und Barostatmessungen werden von der amerikanischen Fachgesellschaft bei schwerster therapierefraktärer Obstipation empfohlen [53]. Es ist aber zu berücksichtigen, dass diese Untersuchungsverfahren in Deutschland nur sehr eingeschränkt verfügbar sind.

Statement 3 – 5

Die Stuhlanalyse auf Bakterienkulturen bzw. Pilze liefert keine relevanten Ergebnisse und sollte nicht durchgeführt werden. [↓, *Starker Konsens*]

Kommentar

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

Kapitel 4: Therapie A: Allgemeine Empfehlungen zum Therapie-Management (AG 4)



Kommentare

Statement 4 – 1

Ballaststoffe („natürliche“ und spaltbare lösliche) können Obstipationssymptome bessern und sollten versucht werden. (↑, *Starker Konsens*)

- ▶ Der Wirksamkeitsnachweis für die löslichen Ballaststoffe durch placebokontrollierte Studien ist stärker als für natürliche Ballaststoffe [54].
- ▶ Weizenkleie führt bei Nicht-Obstipierten und Obstipierten zu einer Verkürzung der Transitzeit und zu einer Zunahme des Stuhlgewichts. Bei Obstipierten war die Wirkung jedoch geringer [55]. Patienten mit Slow-Transit-Obstipation oder Defäkationsstörung sprechen auf Ballaststoffe schlechter an als solche ohne nachweisbare Störung.
- ▶ Mehrere Studien legen einen positiven Effekt natürlicher Ballaststoffe nahe [56 – 58]. Die allgemein empfohlene Ballaststoffzufuhr von ≥ 30 g/d wird aber zumeist nicht erreicht.
- ▶ Obstipierte nehmen nicht weniger Ballaststoffe zu sich als Nicht-Obstipierte [28], aber in einer Kohortenstudie bei 62 036 Frauen trat die Obstipation häufiger bei sehr niedriger Ballaststoffzufuhr auf [29].
- ▶ Eine Erhöhung der Ballaststoffzufuhr kann den Bedarf an Laxanzien reduzieren [59].

Statement 4 – 2

Bei fehlender Wirksamkeit und/oder Auftreten von unangenehmen Begleitsymptomen sollten die Zufuhr von Ballaststoffen reduziert und andere Maßnahmen zur Obstipationstherapie bevorzugt werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentare

- ▶ Ballaststoffe haben oft unangenehme Begleitsymptome wie z. B. Blähungen und abdominelle Krämpfe.
- ▶ Nebenwirkungen treten sowohl bei natürlichen (Kleie etc.) wie auch den löslichen Ballaststoffen (Flohsamenschalen etc.) auf [60, 61].
- ▶ Nur für Reizdarmpatienten wurde nachgewiesen, dass die löslichen Ballaststoffe besser verträglich sind als die natürlichen. Für die Obstipations-Patienten fehlt ein solcher Nachweis [62, 63].

Statement 4 – 3a

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

[↑, *Starker Konsens*]

Statement 4 – 3b

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

[↓, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt für Erwachsene in Abhängigkeit vom Alter eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von 2,25–2,7l, wovon mindestens 1,3–1,5l über Getränke zugeführt werden sollten. Komorbiditäten 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 Kolontransits [64]. Entsprechend konnte bei Jugendlichen eine Assoziation zwischen einer niedrigen Trinkmenge und einer niedrigen Stuhlfrequenz gefunden werden [65]. Allerdings ist in den meisten Untersuchungen die Trinkmenge bei Obstipierten und Kontrollen identisch [28]. 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 kann [66–68]. Kein Effekt auf die Obstipation ist dagegen bei einer Steigerung der Trinkmenge über die empfohlene Menge hinaus zu erwarten [69].

Statement 4 – 4a

Körperliche Inaktivität sollte vermieden werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Statement 4 – 4b

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

[↓, *Starker Konsens*]

Kommentar

Tuteja et al. [70] führten bez. des Zusammenhangs von Aktivität und Obstipation eine Befragung bei 1069 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 [29, 71]. Unterstützt wird dies durch Daten, dass bei gesunden Probanden eine 2-wöchige Inaktivität zu einer Verlängerung des Kolontransits führt [72]. Insbesondere eine Obstipation im Alter scheint mit Bewegungsmangel assoziiert zu sein [73].

Trotz des epidemiologischen Zusammenhangs zwischen körperlicher Inaktivität und Obstipation gibt es keine hinreichenden Studienbelege für einen therapeutischen Effekt einer gesteigerten körperlichen Aktivität. So veränderte ein ein- oder mehrwöchiges Joggingprogramm nicht konstant die Kolonfunktion bei Gesunden [74–76]. Die Arbeit von DeSchryver et al. [77] 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. [26] 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.

Statement 4 – 5

Eine regelmäßige Unterdrückung des Stuhldrangs sollte vermieden werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Eine willkürliche 2-wöchige Unterdrückung des Stuhldrangs führt bei Gesunden zu einer Verlängerung des Kolontransits [78]. Es ist allerdings unklar, ob eine regelmäßige willkürliche Unterdrückung des Stuhldrangs die Entwicklung einer chronischen Obstipation fördert.

Statement 4 – 6

Die Therapie der chronischen Obstipation sollte gemäß einem Stufenschema erfolgen (► **Abb. 4-1**).

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Das Stufenschema zur Therapie der Obstipation wurde als Expertenempfehlung im Rahmen des Leitlinienprozesses entwickelt und soll Hilfestellung in der Behandlung von obstipierten Patienten in der Allgemein- und Spezialpraxis geben.

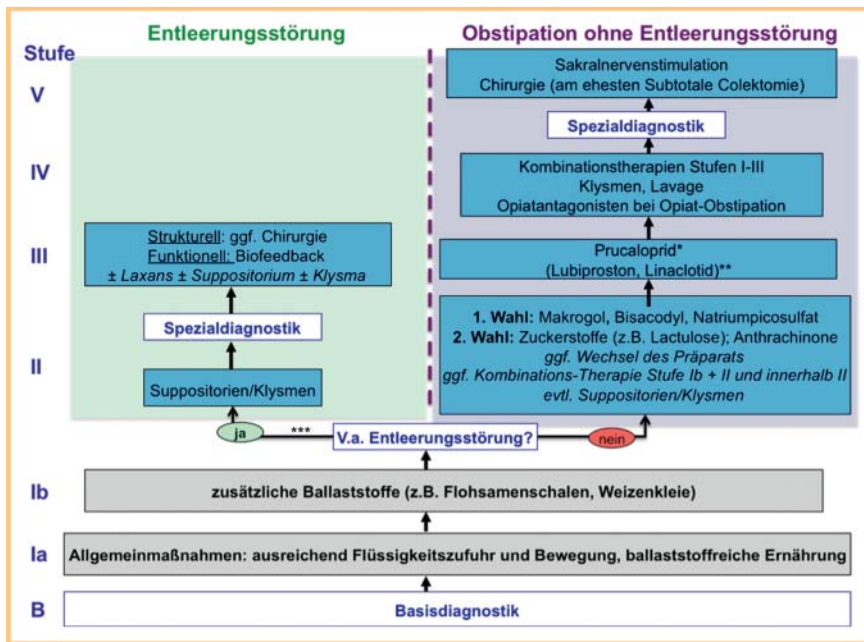


Abb. 4-1 Stufentherapie der chronischen Obstipation. Es wird empfohlen, bei der Therapie der Obstipation einem Stufenschema zu folgen (siehe Statement 4–6): Dabei sollte nach der Basisdiagnostik (B) mit den Stufen Ia und Ib begonnen werden. Bei unzureichender Wirksamkeit oder deutlicher Unverträglichkeit der Therapieformen einer Stufe sollten dann die Therapieoptionen der jeweils nächst höheren Stufen versucht werden (also insgesamt der Stufen II bis maximal V). B = Basis
*Das Prokinetikum Prucaloprid ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der chronischen Obstipation bei Frauen bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit der konventionellen Laxanzien.
**Wasser- und Chlorid-Sekretions-Stimulatoren: Lubiproston ist in Deutschland nicht zugelassen, Linaclotid ist zugelassen zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation (Stand Januar 2013).
***z. B. auffällige rektale Untersuchung oder spezielle anamnestische Hinweise wie manuelle Entleerungshilfen oder schwere Entleerung auch bei weichem Stuhl.

Kapitel 5: Therapie B: Konventionelle medikamentöse Therapie (konventionelle „Laxanzien“) (AG 5)

Statement 5 – 1

Macrogole, Natriumpicosulfat und Bisacodyl sollten als Arzneimittel der ersten Wahl angewendet werden. Eine Begrenzung des Einnahmezeitraums ist unbegründet. Sie können auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

[↑, Starker Konsens]

Kommentar

Macrogol, 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 werden. Eine Metaanalyse [79] kommt zu dem Schluss, dass PEG in Stuhlfrequenz, Stuhlform, Erleichterung von abdominalen Schmerzen und der Notwendigkeit der Einnahme von Laxanzien der Lactulose überlegen ist (bessere Wirksamkeit bei weniger Nebenwirkungen). In einer Vergleichsstudie war Macrogol effektiver als der partielle 5-HT₄-Agonist Tegaserod [80]. Obwohl in den kontrollierten Studien Schwangere ausgeschlossen waren, gibt es keine Bedenken gegen die Anwendung in der Schwangerschaft [81]. PEG wird nämlich nur minimal resorbiert und unverändert im Urin ausgeschieden [82]. 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 schmecken weniger schlecht [83].

Natriumpicosulfat ist ein wirkungsgleiches Derivat des Bisacodyls [84]. Die beiden Substanzen haben eine duale Wirkungsweise: Sie stimulieren die propulsive Motilität des Kolons [85] und hemmen die Wasserresorption bzw. stimulieren die Sekretion [86]. Ihre Wirksamkeit bei kurzfristiger und mehrwöchiger Gabe wurde in kontrollierten Studien nachgewiesen [84, 87–89]. Elektrolytverschiebungen im Serum wurden bei bis zu jahrzehntelanger Einnahme nicht beobachtet [84, 90, 91]. 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 ausgeschieden [92], ein Übertritt in die Muttermilch erfolgt jedoch nicht [93]. Die oft behauptete Gewöhnung an diese Abführmittel ist tatsächlich sehr selten, selbst bei jahrzehntelangem Gebrauch [18, 91, 94].

Bislang gibt es keine Studie, die PEG und Bisacodyl/Natriumpicosulfat direkt vergleicht.

Statement 5 – 2

Anthrachinone können bei chronischer Obstipation angewendet werden.

[↑, Starker Konsens]

Kommentar

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

Auch die Anthrachinone haben eine duale Wirkungsweise (prokinetisch und sekretagog) [95–97]. Ihre Wirksamkeit bei kurzfristiger und mehrwöchiger Gabe sowie ihre Überlegenheit gegenüber Lactulose wurden in kontrollierten Studien nachgewiesen [98–104]. Elektrolytverschiebungen im Serum wurden dabei nicht beobachtet [105, 106]. Krampfartige Bauchschmer-

zen können als Ausdruck der motorischen Wirkung auftreten. Ansonsten scheinen die Substanzen sicher zu sein, wobei langfristige systematische Beobachtungen fehlen [18, 107]. Der Übertritt von Sennosiden in die Muttermilch ist minimal, die kindlichen Stühle werden nicht weicher [108 – 110]. Aborte werden nicht begünstigt [111, 112]. Die oft behauptete Gewöhnung an Sennoside scheint sehr selten zu sein, systematische Untersuchungen hierzu fehlen jedoch. Die (Pseudo-)Melanosis des Kolons ist eine funktionell unbedeutende reversible Folge bei längerer Einnahme von Anthrachinonen [113].

Statement 5 – 3

Die Zucker und Zuckeralkohole (Lactulose, Lactitol, Sorbit und Lactose bei Überschreiten der Digestionskapazität) können zur Behandlung der chronischen Obstipation eingesetzt werden. Sie können auch sicher in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die Zucker und Zuckeralkohole sind osmotisch wirksam. Im Kolon werden sie aber durch die Flora in kurzkettige Karbonsäuren und Gas metabolisiert. Je länger der Kolontransit dauert, desto mehr verlieren sie daher ihre Wirksamkeit. Lactulose und Lactitol sind bei der Therapie der Obstipation wirksamer als Placebo [114, 115].

Ihr Nachteil ist die bei vielen Patienten störende Gasbildung. 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 Laxanzien unterlegen [79]. Lactulose und Ballaststoffe (Guar, Ispaghula) zeigen eine ähnliche Wirksamkeit [116 – 120]. Die Beifügung von Lactobacillus GG zu Lactulose ergab keinen Vorteil [121]. Paraffinöl war in einer Studie wirksamer als Lactulose [122]. Im Vergleich mit Senna-Präparaten (Senna allein oder in Kombination mit Plantago) zeigte sich Lactulose als unterlegen [99, 103, 104, 123]. Sorbit erwies sich in der einzigen kontrollierten Studie als gleich wirksam wie Lactulose [124]. Es reduziert die Kosten für Einläufe bei gleicher Wirksamkeit [125 – 127]. 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 [128] als gleich wirksam und sicher.

Statement 5 – 4

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

[↓, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die schlecht intestinal resorbierbaren und deshalb im Kolon osmotisch wirkenden Salze Glaubersalz (Na_2SO_4 , Karlsbadersalz), Bittersalz ($MgSO_4$) und Magnesiumhydroxid ($Mg [OH]_2$, milk of magnesia) gehören zu den ältesten Laxanzien und sind deshalb schlecht untersucht. Nur zu Magnesiumhydroxid existieren kontrollierte Studien zur Behandlung der chronischen Obstipation

[99, 100]. Kinder mit intakter Nierenfunktion weisen unter Dauerbehandlung höhere Serum-Magnesium-Spiegel auf als unbehandelte Kinder [129]. Bei Überdosierung droht eine Intoxikation bis zum paralytischen Ileus oder Nierenversagen [130 – 132]. Die anderen Salze können ebenfalls teilweise resorbiert werden und sind daher bei Herz- und Niereninsuffizienz potenziell problematisch. Wegen ihres Geschmacks sind sie für die Langzeitgabe ohnehin wenig geeignet.

Statement 5 – 5

Paraffinöl soll nicht zur Behandlung der chronischen Obstipation eingesetzt werden.

[↓↓↓, *Starker Konsens*]

Kommentar

Paraffinöl war in einer Studie wirksamer als Lactulose [122]. Wegen der Gefahr der Lipidpneumonie durch Mikroaspiration und der Störung der Resorption fettlöslicher Vitamine wird seine Verwendung aber nicht empfohlen.

Statement 5 – 6a

Als rektale Entleerungshilfen sollten bevorzugt Bisacodyl-Zäpfchen oder CO_2 -freisetzende Zäpfchen appliziert werden. Gegen die Anwendung dieser Substanzen in der Schwangerschaft bestehen keine Bedenken.

[↑, *Starker Konsens*]

Statement 5 – 6b

Klysmen sollen nicht dauerhaft angewendet werden.

[↓↓↓, *Starker Konsens*]

Kommentar

Phosphathaltige Klysmen sind zwar effektiv, bei Daueranwendung wurden jedoch mehrfach Elektrolytstörungen beschrieben [133]. Die einzige kontrollierte Studie mit Bisacodyl-Zäpfchen vergleicht 2 Trägersubstanzen bei Patienten mit Querschnittslähmung [134]. An der Wirksamkeit kann kein Zweifel sein, wie unkontrollierte Beobachtungen [91] und die Verwendung als Rescue-Medikation in den meisten kontrollierten Studien mit den neueren Laxanzien zeigen. CO_2 -freisetzende Zäpfchen zeigten in einer randomisierten kontrollierten Studie einen Vorteil gegenüber Placebo [135]. Zur Wirksamkeit von Glycerinzäpfchen ließen sich keinerlei Daten finden. Nach Dauergebrauch von Glycerinzäpfchen wurde ein Fall einer anorektalen Stenose beschrieben [136], wobei die Kausalität fraglich ist.

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 Laxanzien.

Statement 5 – 7

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

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die Patienten sprechen sehr verschieden auf die unterschiedlichen medikamentösen Therapien vom Typ der sog. „konventionellen Laxanzien“ an. Umfragen zeigen, dass die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie ausprobiert hat [137]. Unbefriedigender Erfolg mehrerer medikamentöser Therapien vom Typ der sogenannten „konventionellen Laxanzien“ ist die Voraussetzung zur Verordnung von Prucaloprid.

Statement 5 – 8

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

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

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

Kapitel 6: Therapie C: Neue medikamentöse Therapieansätze (AG 6)

**Wichtige Anmerkung**

Die folgenden Empfehlungen sollen Einsatzmöglichkeiten und Stellenwert der verfügbaren (bzw. absehbar verfügbaren) neuen pharmakologischen Behandlungsansätze innerhalb des gesamten therapeutischen Spektrums bestimmen. Dabei basieren diese Einschätzungen überwiegend auf der wissenschaftlichen Studienlage. Für manche Substanzen wie Lubiproston oder Alvimopan (nur außerhalb Deutschlands zugelassen) oder Linaclotid (ganz aktuell in Europa zugelassen, aber zum Zeitpunkt dieses Schriftsatzes noch nicht in Deutschland verfügbar) besteht in Deutschland derzeit quasi keine eigene Erfahrung in der praktischen Anwendung. Außerdem liegen für keine dieser Substanzen direkte Vergleichsstudien mit anderen medikamentösen Therapien vor.

Statement 6 – 1

Prucaloprid soll gegeben werden bei Patienten, bei denen die bisherige konventionelle Therapie (Lebensstil, Ballaststoffe, konventionelle medikamentöse Therapien [konventionelle „Laxanzien“]; vergleiche Stufenschema AG 4) nicht ausreichend effektiv oder schlecht verträglich war.

[↑↑, *Starker Konsens*]

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 [138 – 145]. 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. Prucaloprid ist nach jetzigem Kenntnisstand auch bei Männern effektiv; die EMA hat aber aufgrund der insgesamt geringen

Zahl von untersuchten Männern die Zulassung zunächst nur für Frauen ausgesprochen. Eine aktuelle Männerstudie soll die Datenlage ausreichend verstärken.

Aufgrund des Wirkmechanismus sind Effekte vor allem auf transitabhängige Obstipationsformen zu erwarten. Ob auch Patienten mit primärer Stuhleerungsstörung profitieren, ist unklar. Sie waren allerdings nicht in allen Studien explizit ausgeschlossen, sodass sie entweder auch ansprechen können oder aber einen Teil der Non-Responder-Gruppe bilden.

Auch gibt es bereits Hinweise, dass sekundäre Obstipationsformen (z. B. opioidinduzierte Obstipation [146] oder Obstipation infolge einer Querschnittslähmung [147]) von einer Prucaloprid-Therapie profitieren können.

Statement 6 – 2

Lubiproston kann in therapierefraktären Fällen versucht werden, die weder auf konventionelle Therapie (Lebensstil, Ballaststoffe, konventionelle medikamentöse Therapien [konventionelle „Laxanzien“]; vergleiche Stufenschema AG 4) noch auf Prucaloprid ansprechen bzw. diese Therapien nicht vertragen.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Lubiproston ist ein Chlorid-Kanal-Aktivator und induziert die Wasser- und Chloridsekretion in das intestinale Lumen mit konsekutiver Volumen-Erhöhung und Aufweichung des Stuhls. Hierdurch können Obstipations Symptome bei Patienten mit chronischer Obstipation und bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und Obstipation verbessert werden, wie in einer Reihe von randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde [148 – 151].

Die Substanz ist aus mehreren Gründen nur als Reserve-Medikament bei schweren, refraktären Fällen zu sehen: Lubiproston ist nicht in Deutschland (nur in den USA und in der Schweiz) zugelassen und dementsprechend bei Import aus dem Ausland auch teuer, es verursacht bei einem Drittel der Patienten Übelkeit und steht zumindest im Tiermodell im Verdacht, aufgrund der Prostaglandin-Verwandtschaft zu einer erhöhten Fehlgeburtsrate führen zu können.

Statement 6 – 3

Periphere Opiatantagonisten können bei opiatinduzierter Obstipation eingesetzt werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Periphere Opiatantagonisten (Methylnaltrexon, Alvimopan, Naloxon in oraler Applikation) können die periphere Opiatwirkung am Darm blockieren, ohne die zentral schmerzlindernden Effekte zu vermindern [152 – 160]. Auf diese Weise können die Substanzen eine opiatbedingte Obstipation (z. B. im Rahmen einer dauerhaften Schmerztherapie mit Opiaten oder beim postoperativen Ileus) lindern [152 – 160]. In Deutschland ist Methylnaltrexon als Subkutaninjektion erhältlich und zugelassen zur Therapie der schweren opiatinduzierten Obstipation in der Palliativsituation. Die Wirkung der Substanz tritt dabei innerhalb weniger Stunden ein. Insbesondere im Zusammenhang mit einer begleitenden Chemotherapie sind seltene Fälle von Darmperforationen

berichtet worden, sodass in dieser Situation sowie bei bekannten strukturellen Störungen des Gastrointestinaltrakts besondere Vorsicht geboten scheint. Naloxon ist oral derzeit lediglich im Rahmen von Kombinationspräparaten verfügbar: In der Kombination mit Oxycodon ist Naloxon dabei in retardierter Weise gezielt zur Verringerung der Opiateffekte am Darm zugesetzt. In der Kombination mit Tilidin liegt Naloxon unretardiert vor und hat hauptsächlich die Verringerung des Suchtpotenzials zum Ziel und nur geringere Effekte auf die Obstipation. In diesen oral zugeführten Präparaten ist die Opiatblockade des Naloxons auf den Darm beschränkt, weil die Substanz durch den First-Pass-Effekt in der Leber abgebaut wird. Bei schweren Leberfunktionsstörungen kann daher eine verminderte Abbau des Naloxons in der Leber auch zu einer zentralen Opiatblockade führen. Alvimopan ist derzeit nicht in Deutschland verfügbar. Weitere Opiatantagonisten sind in der Entwicklung.

Statement 6 – 4

Linaclotid kann bei Verfügbarkeit gegeben werden bei Patienten, bei denen die bisherige konventionelle Therapie (Lebensstil, Ballaststoffe, konventionelle medikamentöse Therapien [konventionelle „Laxanzien“]; vergleiche Stufenschema AG 4) nicht ausreichend effektiv oder schlecht verträglich war.
[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Linaclotid ist ein Guanlytazyklase-C-Agonist und induziert die Wasser- und Chloridsekretion in das intestinale Lumen mit konsekutiver Volumenerhöhung und Aufweichung des Stuhls. Zudem lindert es viszerale Schmerzen. Hierdurch können Obstipationssymptome bei Patienten mit chronischer Obstipation und Obstipationssymptome und Schmerzen bei Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom verbessert werden, wie in einer Reihe von randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde [161 – 170]. Linaclotid wird nahezu gar nicht resorbiert und hat daher ein sehr günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Als einzigen Unterschied zu Placebo zeigte sich in den Studien eine erhöhte Rate von Durchfall bei ca. 20 % der Behandelten; dabei war der Durchfall in den meisten Fällen mild bis moderat. Linaclotid ist in Europa seit Ende 2012 in einer Dosis von 290 µg zur Behandlung des obstipationsprädominanten Reizdarmsyndroms zugelassen. In den USA ist Linaclotid zusätzlich in einer Dosis von 145 µg zur Behandlung der chronischen Obstipation zugelassen.

Statement 6 – 5

Kombinationen von neuen medikamentösen Therapien mit konventionellen Mitteln (Lebensstil, Ballaststoffe, konventionelle medikamentöse Therapien [konventionelle „Laxanzien“]; vergleiche Stufenschema **Abb. 4-1**) können in Abhängigkeit von Effektivität und Nebenwirkungen versucht werden.
[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Zu diesem Vorgehen fehlt zwar bisher die wissenschaftliche Evidenz, aber ein Versuch ergibt sich zum Teil auch aus der logischen Kombination verschiedener Wirkprinzipien und bewährt sich im klinischen Alltag bei anderweitig therapieresistenten Fällen.

Kapitel 7: Therapie D: Chirurgische Therapie (AG 7)



Statement 7 – 1

Die chirurgischen Therapien sollen zurückhaltend und nur nach differenzierter Diagnostik und Ausschöpfung konservativer Therapiemaßnahmen in Erwägung gezogen werden.
[↑↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die Durchsicht der Literatur unterstützt diese Auffassung und spiegelt die hierbei besonders bedeutsame Nutzen-Risiko-Abwägung wider [171 – 178].

Statement 7 – 2

Die Indikation zur Kolonresektion soll beschränkt werden auf schwere, therapierefraktäre Slow-Transit-Obstipation und/oder auf idiopathisches Megakolon.
[↑↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die Kolonresektion führt zu einer Verbesserung der Symptomatik in 80 – 90 % der anderweitig therapierefraktären Patienten [179, 180]. Verfahren der Wahl ist die subtotale Kolektomie [178 – 184]. Andere chirurgische Verfahren, wie die antiperistaltische Zökorektostomie [185 – 187] und selektive Kolonresektionen [188] sind vermutlich in den meisten Fällen weniger effektiv und ohne nachhaltigen Effekt. Die Indikation zur Kolonresektion ist aufgrund sehr variabler Ergebnisse und der Belastung durch die Operation äußerst zurückhaltend zu stellen. Vgl. auch DGVS – S3-Leitlinie „Intestinale Motilitätsstörungen“. Insbesondere bei Vorliegen einer panenterischen Neuropathie mit Mitbeteiligung des Dünndarms besteht ein erhöhtes Risiko für postoperativ persistierende Beschwerden [189]. Weiterhin wird der OP-Erfolg auch negativ beeinflusst durch koexistente Psychopathologie sowie durch eine Anamnese für sexuellen Missbrauch [189, 190].

Kommentar

Statement 7 – 3

Vor einer subtotalen Kolektomie kann ein Ileostoma angelegt werden, um ihren potenziellen Effekt zu überprüfen.
[↑, *Starker Konsens*]

Um vor einer ausgedehnten Kolonresektion und insbesondere bei Vorliegen einer begleitenden Neuropathie des Dünndarms (siehe Statement 7 – 2) den potenziellen Effekt präoperativ zu überprüfen, kann evtl. vorab laparoskopisch ein Ileostoma angelegt werden, um die Situation nach Kolonresektion nachzustellen. Hierzu gibt es allerdings keine Studien.

Statement 7 – 4

In Einzelfällen kann die antegrade Lavage/Irrigation via Appendix-/Zökostoma (Malone antegrade continence enema [= MACE]) eine Therapieoption der chronischen Obstipation sein.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die Evidenz ist nicht ausreichend für eine stärkere Empfehlung, da größere Studien fehlen. Die Methode wird häufig bei Kindern eingesetzt [191 – 193].

Statement 7 – 5

Eine schwere chronische therapierefraktäre Slow-Transit-Obstipation und/oder ein idiopathisches Megakolon können durch eine definitive Ileostomie behandelt werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Eine schwere Slow-Transit-Obstipation kann alternativ auch durch eine definitive Ileostomie behandelt werden [194, 195]. Wird diese durchgeführt, sollte ein doppelläufiges Ileostoma ohne zusätzliche Laparotomie durchgeführt werden. V. a. bei älteren, multimorbiden Patienten stellt diese relativ kleine Operation eine gute Alternative zum großen Eingriff einer Kolektomie dar, die gerade bei älteren Patienten auch zu Kontinenzproblemen führen kann.

In einer Fallserie von 13 Patienten aus England persistierte die Obstipation nach Ileostomie bei nur einem Patienten [195]. Patienten mit doppelläufigem Ileostoma ohne zusätzliche Laparotomie hatten die niedrigsten Komplikationsraten.

Statement 7 – 6

Die Sakralnervenstimulation kann für die Behandlung der schweren, therapierefraktären Slow-Transit-Obstipation versucht werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Die Sakralnervenstimulation kann für die Behandlung der schweren, eindeutig therapierefraktären chronischen Obstipation versucht werden, insbesondere dann, wenn ansonsten als „ultima ratio“ ein resezierender Eingriff erwogen wird. Ist die Teststimulation nicht erfolgreich, sollte keine Implantation des Schrittmachers erfolgen.

Es existieren mehrere Fallserien, die belegen, dass die Sakralnervenstimulation bei chronischer Obstipation wirksam ist [196 – 198]. Allerdings ist der Mechanismus ungeklärt. Etwa bei der Hälfte der so behandelten Patienten mit Slow-Transit-Obstipation wurde eine Normalisierung des Kolontransits gezeigt, es profitierten aber auch Patienten mit NTC [199]. Ein reiner Placeboeffekt erscheint auch unwahrscheinlich, weil in einer Studie mit allerdings nur 2 Patienten in einem Cross-over-Design Phasen der Stimulation und Phasen ohne Stimulation verglichen wurden und ein Effekt der Stimulation messbar war [197]. Auch

eine neue Literaturzusammenschau deutet an, dass die Therapie wirksam sein kann, wenngleich die Datenlage immer noch zu klein ist, hauptsächlich aus Fallserien stammt und die Effekte etwas weniger eindrücklich erscheinen [200]. Insgesamt muss der Wert dieses Verfahrens noch in vergleichenden prospektiven Studien weiter evaluiert werden.

Statement 7 – 7

Ist eine strukturelle anorektale Entleerungsstörung Ursache für eine chronische Obstipation, sollen konservative Therapiemaßnahmen (z. B. Stuhlregulierung durch Ballaststoffe, medikamentöse Therapien, regelmäßige Klysmen, Biofeedback etc.) ausgeschöpft sein, bevor eine operative Therapie in Erwägung gezogen wird.

[↑↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Es besteht eine variable Verbindung zwischen anatomischen Veränderungen und Entleerungsstörung. Somit besteht nicht nur das OP-Risiko, sondern auch das Risiko, dass die Operation dem Patienten keine Verbesserung der Symptomatik bringt, sodass immer erst die konservative Therapie ausgeschöpft werden sollte. Während pathologisch-anatomische Veränderungen (z. B. Rektozele, Intussuszeption, Rektumprolaps, Enterozele) chirurgisch angegangen werden können, soll eine Operation bei alleiniger funktioneller Entleerungsstörung ohne Nachweis einer pathologisch-anatomischen Veränderung (z. B. Beckenbodendyssynergie, Anismus etc.) nicht durchgeführt werden.

Erläuterungen zu den verschiedenen Operationsverfahren

Die Rektozele kann mit verschiedenen Operationsverfahren, z. B. transvaginal oder transanal, korrigiert werden. Es fehlen allerdings große randomisierte Studien, die valide Aussagen zur Wertigkeit der einzelnen Verfahren erlauben.

Die Korrektur einer Intussuszeption bzw. eines Rektumprolapses kann transanal oder transabdominell erfolgen. Eine transanale Resektion kann mit einem Klammernahtgerät erfolgen (z. B. STARR- oder Trans-STARR-Operation). Abdominell kann als chirurgische Therapie der Intussuszeption bzw. des Rektumprolapses eine (laparoskopische) Rektopexie mit oder ohne Sigmaresektion erfolgen.

In einer großen (379 Patienten), deutschen Multicenterstudie [201] von Patienten mit Intussuszeption und Rektozele und STARR-Operation konnte eine signifikante, langfristige Verbesserung von Beschwerden und Lebensqualität gezeigt werden. Auch die laparoskopische Rektopexie wird erfolgreich bei Intussuszeption und Rektumprolaps eingesetzt. Nachdem es bei der posterioren Rektopexie anfänglich häufig zum Auftreten oder zur Verschlimmerung einer Obstipation kam, wurde dieses Verfahren mit einer Sigmaresektion kombiniert, wodurch dieses Problem vermindert werden konnte. In neueren Arbeiten wird darüber berichtet, dass eine ventrale Rektopexie auch ohne Sigmaresektion nicht zu einer Verschlimmerung einer Obstipation oder zum Auftreten einer De-novo-Obstipation führt [202 – 204]. Möglicherweise erklärt sich dies durch eine bessere Schonung der autonomen Nerven bei der ventralen Rektopexie, da hierbei keine dorsale Mobilisation des Rektums wie bei der posterioren Rektopexie notwendig ist. Randomisierte Untersuchungen fehlen allerdings bisher.

Statement 7 – 8

Eine anatomische Korrektur der strukturellen anorektalen Entleerungsstörung geht mitunter nicht oder nur begrenzt mit einer Verbesserung einher und kann in anderen funktionellen Beschwerden resultieren.

[Konsens]

Kommentar

Das postoperative Ergebnis kann nicht präzise vorhergesagt werden (vgl. Erläuterung zu 7 – 7). Folglich müssen Patienten darüber aufgeklärt werden, dass Restbeschwerden bestehen bleiben oder neue Beschwerden (z. B. Kontinenzprobleme, Schmerzen, Tenesmen) entstehen können.

Kapitel 8: Therapie E: Biofeedback (AG 8)**Statement 8 – 1**

Patienten mit Obstipation verursacht durch eine Beckenbodendyssynergie sollten Biofeedbacktraining erhalten.

[↑, Starker Konsens]

Kommentar

Erläuterung zum Biofeedback: Ein Hauptproblem bei der funktionellen Stuhlentleerungsstörung (= Beckenbodendyssynergie) stellt ja eine funktionelle Blockade des Analbereichs durch fehlerhaftes Anspannen des Sphinkterapparats während des Defäkationsvorgangs dar (siehe auch Statement 2 – 2).

Beim Biofeedbacktraining verwendet der Patient eine spezielle anale Sonde, die dem Patienten an einem angeschlossenen Messgerät den Anspannungszustand des Schließmuskelapparats z. B. über Leuchtdioden (z. B. rot = Anspannung, grün = Entspannung, o. Ä.) anzeigt. Über diese visuelle Rückkoppelung kann der Patient die Koordination der Schließmuskelfunktion während des Defäkationsvorgangs trainieren, sodass 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 insgesamt 4 kontrollierte Studien bei Kindern und 10 kontrollierte Studien bei Erwachsenen [205] und eine Metaanalyse von 8 Studien [206] gestützt. Vier Studien vergleichen EMG-Biofeedback mit anderen Therapieformen (Laxanzien, 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, Laxanzien, Muskelrelaxanzien oder Sham-Biofeedbacktraining (OR 3.66, 95% CI 2.13 – 6.29) hinsichtlich der Verbesserung von Symptomen und der Anorektalfunktion. Enck et al. [206] 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 Biofeedbacktraining miteinander vergleichen, sind notwendig.

Verschiedene Studien haben die Langzeiteffektivität von Biofeedbacktraining nachgewiesen [207, 208].

Die Evidenz bei Kindern und älteren Menschen ist geringer als bei Erwachsenen [205].

Statement 8 – 2a

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

[↓, Starker Konsens]

Statement 8 – 2b

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

[↑, Starker Konsens]

Kommentar

Im Gegensatz zu älteren Studien von Koutsomanis und Kollegen aus dem St. Mark Hospital, die zeigten, dass Biofeedbacktherapie sowohl „Normal-Transit“-Obstipation als auch „Slow-Transit“-Obstipation verbessert [209, 210], konnte eine neuere kontrollierte Studie aber berichten, dass Biofeedbacktraining nicht hilfreich war bei Patienten mit STC, die keine Anzeichen einer Beckenbodendyssynergie zeigten [211].

Ungefähr 50% der Patienten mit einer Defäkationsstörung haben auch einen verzögerten Kolontransit. 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 Laxanzien, solange die Beckenbodendyssynergie erfolgreich behandelt ist [173, 205].

Statement 8 – 3

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

[↑, Starker Konsens]

Kommentar

Erläuterung zum Stuhltraining: Beim Stuhltraining soll der Patient mithilfe von artifiziellem Stuhl die Stuhlentleerung üben. Dieses passiert mithilfe 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 [212, 213].

Eine randomisierte Studie, die bei Patienten mit Beckenbodendyssynergie Biofeedbacktraining vergleicht mit Stuhltraining, konnte zeigen, dass die Patientenzufriedenheit beim Biofeedbacktraining signifikant höher war (Biofeedbacktraining 79 vs. 52% beim Stuhltraining). Zudem waren in der Stuhltrainingsgruppe die Notwendigkeit einer digitalen Ausräumung und das Gefühl von inkompletter Entleerung unverändert gegenüber vor der Behandlung [214].

Kapitel 9: Therapie F: Probiotika (AG 9)



Statement 9 – 1

Probiotika können bei funktioneller chronischer Obstipation versucht werden. Sie können auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

[↑, *Starker Konsens*]

Kommentar

Patienten mit chronischer Obstipation sollen über das Krankheitsbild aufgeklärt werden, eine ballaststoffreiche Ernährung erhalten (sofern verträglich) und bei Bedarf medikamentös therapiert werden [173, 215–218]. RCTs mit *E. coli* Nissle 1917 [219] und *Lactobacillus Casei* Shirota [220, 221] bei chronischer Obstipation erbrachten einen moderaten Effekt auf Stuhlfrequenz und -konsistenz. RCTs mit *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 [222, 223] und *Lactobacillus Casei* Shirota [221] zeigten einen Effekt auf die Kolontransitzeit.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei Slow-Transit-Obstipation mit deutlicher Transitzeitverlängerung das Stufenschema der Therapieeskalation anzuwenden ist und die Probiotika nur eine geringe zusätzliche Wirksamkeit entfalten.

Schwangerschaft: Bei auftretender Obstipation in der Schwangerschaft konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Probiotika eine Wirksamkeit aufweisen (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*). In einer Metaanalyse bestätigte sich der Wirknachweis, und die Arzneimittelsicherheit sowie gute Verträglichkeit sprechen für den Einsatz von Probiotika in der Schwangerschaft [224].

Anorektale Entleerungsstörungen, Morbus Hirschsprung, akute kolonische Pseudoobstruktion (Ogilvie-Syndrom), chronisch intestinale Pseudoobstruktion (CIPO): Bei fehlenden Studien einer Probiotikatherapie bei anorektalen Entleerungsstörungen (Outlet-Syndrom) können diese derzeit nicht empfohlen werden. Gleiches gilt für die Anwendung bei Morbus Hirschsprung, akuter kolonischer Pseudoobstruktion (Ogilvie-Syndrom) wie auch chronisch intestinaler Pseudoobstruktion (CIPO). Ob die bei funktioneller chronischer Obstipation und auch beim RDS-O nachgewiesenen Effekte einer Reduktion des Meteorismus und abdominalen Distension und damit Reduktion abdominalen Schmerzens von Probiotika bei o. g. Krankheitsbildern symptomatisch relevante Effekte aufweisen, bedarf zukünftiger Untersuchungen.

Obstipationsprädominantes Reizdarmsyndrom

Probiotika können beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp eingesetzt werden [5].

Zusammenfassende Beurteilung einer Probiotikatherapie bei Obstipation

Der Einsatz von Probiotika – z. B. *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota und *Escherichia coli*-Stamm Nissle 1917 – bei funktioneller chronischer Obstipation ist durch Studien (RCTs) belegt und wirksam. Bei Slow-Transit-Obstipation (STO) weisen Studien nur einen geringen Effekt für Probiotika nach, sodass in der klinischen Praxis der Einsatz eine untergeordnete Rolle spielt.

Durch die gute Verträglichkeit und Sicherheit kommt den Probiotika bei funktioneller chronischer Obstipation auch eine Bedeutung bei Kindern und der Schwangerschaftsobstipation zu.

Kapitel 10: Therapie G: Komplementäre und alternativmedizinische Methoden (CAM) (AG 9)



Unter Beratung durch J. Langhorst

Einleitung

Gemäß der Definition der WHO stellen integrative Medizinkonzepte die „best practice“ von konventioneller und komplementärer Medizin dar und sollen bei Patientenpräferenz (der dritten Säule der Evidenzbasierten Medizin n. David Sackett [225–227]) berücksichtigt werden. Integrative und komplementäre Konzepte bei chronischer Obstipation sind zwar wenig evaluiert, aber aufgrund der Chronizität der Obstipation und des Leidendrucks steigt der Wunsch der Patienten nach komplementären Therapieansätzen [228]. Häufig wird deren Anwendung durch die Betroffenen verschwiegen, da Angst vor abwertenden/entwertenden Beurteilungen durch den konventionell behandelnden Arzt besteht. Es sollte daher aktiv nach diesen Therapieformen gefragt werden, da der Gebrauch häufig Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie reflektiert und eine Form der Auseinandersetzung des Betroffenen mit seiner Erkrankung darstellt. Ein Nichtbeachten führt den Patienten zu Suchbewegungen in paramedizinische Behandlungsangebote (Heilpraktiker) und führt häufig zu parallelen Behandlungsstrategien, ohne Interaktionen zu erfassen oder gar zum alternativen Gebrauch (alternativ = anstatt der konventionellen EbM-abgesicherten Therapie) [229–232].

Komplementäre und damit häufig die biopsychosoziale Ebene berücksichtigende und die (subjektive) Lebensqualität verbessernde Maßnahmen sollten in einem individualisierten Gesamtkonzept [233] ihren Einsatz und Stellenwert erhalten [234]. Dazu ist erforderlich, dass der behandelnde konventionelle Arzt genügend Kenntnisse über komplementäre Therapiemethoden aufweist [230, 231].

Folgende Methoden finden eine häufige Anwendung und werden daher hier gezielt angesprochen:

Statement 10 – 1

Abdominalmassage kann bei chronischer Obstipation unterstützend eingesetzt werden.

[↑, *Konsens*]

Kommentar

Metaanalysen zur Bauchdecken-/Kolonmassage bei Obstipation konstatieren Effektivität [235, 236]. 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 werden [237]. Die Kolonmassage kann auch bei sekundärer/neurogen bedingter chronischer Obstipation wie Multipler Sklerose, Querschnitt und Guillain Barré versucht werden [238–241]. Daten aus den randomisiert kontrollierten Studien legen dabei nahe, dass die Kolonmassage mehr die subjektive Beschwerdesymptomatik als den messbaren Kolontransit oder den Laxanzienbedarf verbessert [242, 243].

Statement 10 – 2

Der Einsatz von Akupunktur-Verfahren (Akupunktur und Moxibustion) sollte bei chronischer Obstipation nicht empfohlen werden.

[↓, Konsens]

Kommentar

Bezüglich der therapeutischen Wirkung von Akupunktur werden bei Kindern sowie aus China auch bei Erwachsenen positive Effekte berichtet [244–246]. Die Effektivität der Akupunktur ist bei Slow-Transit-Obstipation gering(er) und bei der Beckenbodendyssynergie signifikant seltener als bei anderen Obstipationsformen vorhanden [246, 247]. Allerdings zeigte die einzige randomisiert kontrollierte Studie aus Europa keinen Effekt auf Obstipation und Kolontransitzeit [247].

Wiederum aus China wird eine stärkere Beeinflussung der Obstipation durch die Kombination von Akupunktur mit Moxibustion (Erwärmung von speziellen Punkten des Körpers) berichtet [248]. Eine Metaanalyse nach Cochrane-Kriterien von 3 RCTs mit positiven Ergebnissen zu Moxibustion kommt aufgrund der schlechten methodischen Qualität zu dem Ergebnis, dass derzeit die Datenlage unzureichend ist, um eine Effektivität zu belegen [249].

Vergleichbar ist die Datenlage zur Auriculotherapie, einer von der Ohrakupunktur abgeleiteten Ohrtherapie. Ein systematischer Review von 29 Studien zeigt zwar positive Effekte dieser Therapie auf die Obstipation auf. Allerdings ist die Aussagekraft durch methodische Schwächen, insbesondere die akkurate Identifikation der Akupunkturpunkte sowie die unterschiedlichen Interventionsprotokolle und Outcome-Kriterien, eingeschränkt [250].

Statement 10 – 3

Traditionelle Asiatische Medizin (TCM, Kampo Medizin): Arzneimittel aus der traditionell asiatischen Medizin können zur Behandlung der chronischen Obstipation versucht werden.

[↑, Starker Konsens]

Kommentar

Arzneimittel (chinesische Kräutertherapie/Chinese Herbal Medicine) aus der TCM sind in verschiedenen Studien bei Obstipation untersucht. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie aus Hongkong zeigt einen positiven Effekt auf die funktionelle Obstipation von sog. Hemp Seed Pills (Cannabis; Tetrahydrocannabinol [THC]) [102].

In 2 weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studien führt CCH1 (Ginseng, Ingwer, chin. Süßholz, Speichelkraut, Herbsteisenhut, Rharbarber) bei Pflegeheimpatienten zu einer signifikanten Besserung der Obstipation im Vergleich zu Placebo [251] oder Lactulose [252].

Ein systematisches Review von 137 Studien mit chinesischer Kräutertherapie oder TCM-Methoden bei chronischer Obstipation weist 15 Studien von hoher Qualität auf, zeigt aber auch eine große diagnostische Heterogenität und große Anzahl an eingesetzten chinesischen Kräutern sowie anderen Therapiemaßnahmen (Akupunktur, Shiatsu etc.), sodass einzelne chinesische Kräuter derzeit als nicht ausreichend belegt gelten [253]. Eine weitere Metaanalyse [254] begutachtet 35 randomisierte Studien zur TCM-Therapie der chronischen Obstipation. TCM allein oder als Add-on zur Vergleichstherapie ist signifikant wirk-

samer als Prokinetika (z. B. Cisparid, Mosaprid) oder Laxanzien (z. B. Makrogol). Allerdings geben die Autoren zu bedenken, dass die begutachteten Studien von niedriger methodologischer Qualität (u. a. fehlende Verblindung) seien.

Aus der traditionell japanischen Medizin (Kampo Medizin) wird in unkontrollierten Studien eine Verbesserung der Obstipation bei Kindern durch Dai-Kenchu-To (TJ-100; u. a. Ingwer und Gingseng) berichtet [255]. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden führte die Substanz jedoch zu einer überwiegend nicht signifikanten Zunahme des Kolontransits und zu keiner Zunahme der Stuhlfrequenz [256].

Literatur

- 1 *Suares 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 (9): 1582–1591
- 2 *Wald A et al.* A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (7): 917–930
- 3 *Wald A et al.* The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (2): 227–236
- 4 *Sun SX 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 (9): 2688–2695
- 5 *Layer P et al.* Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Z Gastroenterol* 2011; 49 (2): 237–293
- 6 *Probert CS et al.* Evidence for the ambiguity of the term constipation: the role of irritable bowel syndrome. *Gut* 1994; 35 (10): 1455–1458
- 7 *Peppas G et al.* Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 5
- 8 *Russo M et al.* Stool Consistency, but Not Frequency, Correlates with Total Gastrointestinal Transit Time in Children. *J Pediatr* 2013; 162: 1188–1182
- 9 *Longstreth GF et al.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480–1491
- 10 *Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C.* Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25 (1): 3–18
- 11 *Higgins PD, Johanson JF.* Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (4): 750–759
- 12 *Pare P et al.* An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (11): 3130–3137
- 13 *Galvez C et al.* Healthcare seeking for constipation: a population-based survey in the Mediterranean area of Spain. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (2): 421–428
- 14 *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
- 15 *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 (1): 23–26
- 16 *Bytzer P 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 (1): 66–72
- 17 *Sandler RS, Jordan MC, Shelton BJ.* Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health* 1990; 80 (2): 185–189
- 18 *Muller-Lissner SA et al.* Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (1): 232–242
- 19 *Wald A, Sigurdsson L.* Quality of life in children and adults with constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25 (1): 19–27
- 20 *Choung RS et al.* Direct medical costs of constipation from childhood to early adulthood: a population-based birth cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52 (1): 47–54
- 21 *Mohaghegh Shalmani H et al.* Direct and indirect medical costs of functional constipation: a population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26 (4): 515–522

- 22 *Mitra D, Davis KL, Baran RW.* All-cause health care charges among managed care patients with constipation and comorbid irritable bowel syndrome. *Postgrad Med* 2011; 123 (3): 122–132
- 23 *Keller J 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 (3): 374–390
- 24 *Leung FW.* Etiologic factors of chronic constipation: review of the scientific evidence. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (2): 313–316
- 25 *Lindeman RD et al.* Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55 (7): M361–M365
- 26 *Meshkinpour H et al.* Effects of regular exercise in management of chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (11): 2379–2383
- 27 *Robson KM, Kieley DK, Lembo T.* Development of constipation in nursing home residents. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (7): 940–943
- 28 *Towers AL et al.* Constipation in the elderly: influence of dietary, psychological, and physiological factors. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42 (7): 701–706
- 29 *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 (8): 1790–1796
- 30 *Lindberg G et al.* World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation – a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (6): 483–487
- 31 *Deen KI, Seneviratne SL, de Silva HJ.* Anorectal physiology and transit in patients with disorders of thyroid metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14 (4): 384–387
- 32 *Dinning PG et al.* Paediatric and adult colonic manometry: a tool to help unravel the pathophysiology of constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (41): 5162–5172
- 33 *Dinning PG, Di Lorenzo C.* Colonic dysmotility in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25 (1): 89–101
- 34 *Knowles CH et al.* Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Acta Neuropathol* 2009; 118 (2): 271–301
- 35 *Knowles CH, Farrugia G.* Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25 (1): 43–57
- 36 *Knowles CH 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 (2): 115–124
- 37 *Wedel T et al.* Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123 (5): 1459–1467
- 38 *Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS.* Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (7): 1042–1050
- 39 *Rao SS.* Dyssynergic defecation. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30 (1): 97–114
- 40 *Bharucha AE, Wald AM.* Anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (4): 786–794
- 41 *Muller-Lissner S.* The pathophysiology, diagnosis, and treatment of constipation. quiz 431–432. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (25): 424–431
- 42 *Tack J et al.* Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23 (8): 697–710
- 43 *Qureshi W et al.* ASGE guideline: guideline on the use of endoscopy in the management of constipation. *Gastrointest Endosc* 2005; 62 (2): 199–201
- 44 *Wald A.* Diagnosis of constipation in primary and secondary care. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 (Suppl 2): S28–S33
- 45 *Lembo A, Camilleri M.* Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003; 349 (14): 1360–1368
- 46 *Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology* 2000; 119 (6): 1761–1766
- 47 *Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF.* AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2000; 119 (6): 1766–1778
- 48 *Brandt LJ et al.* Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (Suppl 1): S5–S21
- 49 *Johanson JF, Kralstein J.* Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (5): 599–608
- 50 *Mertz H, Naliboff B, Mayer EA.* Symptoms and physiology in severe chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (1): 131–138
- 51 *Schmiegel W 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 (1): 65–136
- 52 *Rao SS, Ozturk R, Laine L.* Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (7): 1605–1615
- 53 *Camilleri M et al.* American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (12): 1269–1282
- 54 *Suares NC, Ford AC.* Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (8): 895–901
- 55 *Muller-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 (6622): 615–617
- 56 *Anderson AS, Whichelow MJ.* Constipation during pregnancy: dietary fibre intake and the effect of fibre supplementation. *Hum Nutr Appl Nutr* 1985; 39 (3): 202–207
- 57 *Badiali D et al.* Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1995; 40 (2): 349–356
- 58 *Graham DY, Moser SE, Estes MK.* The effect of bran on bowel function in constipation. *Am J Gastroenterol* 1982; 77 (9): 599–603
- 59 *Müller-Lissner SA, Wald A.* Constipation in adults. *Clin Evid; Handbook American Family Physician* (online), April 15, 2011
- 60 *Ashraf W et al.* Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (6): 639–647
- 61 *Hongisto SM 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 (3): 319–324
- 62 *Francis CY, Whorwell PJ.* Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344 (8914): 39–40
- 63 *Parisi GC 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 (8): 1697–1704
- 64 *Klauser AG et al.* Low fluid intake lowers stool output in healthy male volunteers. *Z Gastroenterol* 1990; 28 (11): 606–609
- 65 *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 (6): 381–386
- 66 *Anti M 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 (21): 727–732
- 67 *Arnaud MJ.* Mild dehydration: a risk factor of constipation? *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl 2): S88–S95
- 68 *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 (4): 594–597
- 69 *Chung BD, Parekh U, Sellin JH.* Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28 (1): 29–32
- 70 *Tuteja AK et al.* Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (1): 124–129
- 71 *Brown WJ et al.* Leisure time physical activity in Australian women: relationship with well being and symptoms. *Res Q Exerc Sport* 2000; 71 (3): 206–216
- 72 *Liu F, Kondo T, Toda Y.* Brief physical inactivity prolongs colonic transit time in elderly active men. *Int J Sports Med* 1993; 14 (8): 465–467
- 73 *Donald IP et al.* A study of constipation in the elderly living at home. *Gerontology* 1985; 31 (2): 112–118
- 74 *Bingham SA, Cummings JH.* Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function. *Gastroenterology* 1989; 97 (6): 1389–1399
- 75 *Robertson G et al.* Effects of exercise on total and segmental colon transit. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16 (4): 300–303
- 76 *Coenen C et al.* Does physical exercise influence bowel transit time in healthy young men? *Am J Gastroenterol* 1992; 87 (3): 292–295

- 77 *De Schryver AM et al.* Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40 (4): 422–429
- 78 *Klauser AG et al.* Behavioral modification of colonic function. Can constipation be learned? *Dig Dis Sci* 1990; 35 (10): 1271–1275
- 79 *Lee-Robichaud H et al.* Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD007570
- 80 *Di Palma JA et al.* A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (9): 1964–1971
- 81 *Neri I et al.* Polyethylene glycol electrolyte solution (Isocolan) for constipation during pregnancy: an observational open-label study. *J Midwifery Womens Health* 2004; 49 (4): 355–358
- 82 *DiPiro JT et al.* Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEG-electrolyte lavage solution. *Clin Pharm* 1986; 5 (2): 153–155
- 83 *Szojda MM, Mulder CJ, Felt-Bersma RJ.* Differences in taste between two polyethylene glycol preparations. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16 (4): 379–381
- 84 *Kienzle-Horn S et al.* Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (4): 691–699
- 85 *Hardcastle JD, Mann CV.* Study of large bowel peristalsis. *Gut* 1968; 9 (5): 512–520
- 86 *Ewe K.* Effect of bisacodyl on intestinal electrolyte and water net transport and transit. Perfusion studies in men. *Digestion* 1987; 37 (4): 247–253
- 87 *Wulkow R 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 (6): 944–950
- 88 *Mueller-Lissner S et al.* Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (4): 897–903
- 89 *Kamm MA et al.* Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (7): 577–583
- 90 *Ryan F et al.* Effects of oral sodium picosulphate Picolax on urea and electrolytes. *Nurs Stand* 2005; 19 (45): 41–45
- 91 *Ruidisch MH.* Long-term care with the laxative bisacodyl: efficacy and tolerability in patients with spinal cord injuries. *Ärztliche Forschung* 1994; 41: 3–8
- 92 *Flig E, Hermann TW, Zabel M.* Is bisacodyl absorbed at all from suppositories in man? *Int J Pharm* 2000; 196 (1): 11–20
- 93 *Friedrich C 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 (5): 458–464
- 94 *Bengtsson M, Ohlsson B.* Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulfate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (4): 433–434
- 95 *Hardcastle JD, Wilkins JL.* The action of sennosides and related compounds on human colon and rectum. *Gut* 1970; 11 (12): 1038–1042
- 96 *Leng-Peschlow E.* Sennoside-induced secretion and its relevance for the laxative effect. *Pharmacology* 1993; 47 (Suppl 1): 14–21
- 97 *Frexinos J et al.* Effects of sennosides on colonic myoelectrical activity in man. *Dig Dis Sci* 1989; 34 (2): 214–219
- 98 *Agra Y et al.* Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15 (1): 1–7
- 99 *Kinnunen O 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): 253–255
- 100 *Kinnunen O, Salokannel J.* Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. *Ann Clin Res* 1987; 19 (5): 321–323
- 101 *Fintelmann V, Haase W.* Chronisch-habitueller Obstipation. Doppelblindprüfung eines Laxans mit bekannter Wirksamkeit. *Ärztl Praxis* 1977; 29: 132–136
- 102 *Cheng CW et al.* Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (1): 120–129
- 103 *Passmore AP et al.* Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993; 307 (6907): 769–771
- 104 *Passmore AP et al.* A comparison of Agiolax and lactulose in elderly patients with chronic constipation. *Pharmacology* 1993; 47 (Suppl 1): 249–252
- 105 *Rosprich G.* Dauerbehandlung mit Laxantien. *Therapiewoche* 1980; 30: 5836–5837
- 106 *Heiny BM.* Langzeitbehandlung mit einem pflanzlichen Laxativum. Serumelektrolyte und Säurenbasenhaushalt. *Ärztliche Praxis* 1976; 28: 563–564
- 107 *Fioramonti J, Bueno L.* Toxicity of laxatives: how to discriminate between myth and fact? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 (1): 5–7
- 108 *Cameron BD, Phillips MW, Fenerty CA.* Milk transfer of rhein in the rhesus monkey. *Pharmacology* 1988; 36 (Suppl 1): 221–225
- 109 *Weist FR, Birkner H.* Zur Pharmakokinetik von Bisacodyl nach oraler und rektaler Applikation. *Therapiewoche* 1974; 20: 2282–2284
- 110 *Faber P, Strenge-Hesse A.* Senna-containing laxatives: excretion in the breast milk? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49 (11): 958–962
- 111 *Odenthal KP, Ziegler D.* In vitro effects of anthraquinones on rat intestine and uterus. *Pharmacology* 1988; 36 (Suppl 1): 57–65
- 112 *Garcia-Villar R.* Evaluation of the effects of sennosides on uterine motility in the pregnant ewe. *Pharmacology* 1988; 36 (Suppl 1): 203–211
- 113 *Speare GS.* Melanosis coli; experimental observations on its production and elimination in twenty-three cases. *Am J Surg* 1951; 82 (5): 631–637
- 114 *Petticrew M, Watt I, Sheldon T.* Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol Assess* 1997; 1 (13): i–iv, 1–52
- 115 *Wesseliuss-De Casparis A et al.* Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut* 1968; 9 (1): 84–86
- 116 *Ustundag G et al.* Can partially hydrolyzed guar gum be an alternative to lactulose in treatment of childhood constipation? *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (4): 360–364
- 117 *Kokke FT 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 (5): 592–597
- 118 *Quah HM et al.* Prospective randomized crossover trial comparing fibre with lactulose in the treatment of idiopathic chronic constipation. *Tech Coloproctol* 2006; 10 (2): 111–114
- 119 *Detmar 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 (4): 227–233
- 120 *Rouse 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 (1): 28–30
- 121 *Banaszkiewicz 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 (3): 364–369
- 122 *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 (1): 15–19
- 123 *Perkin JM.* Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin* 1977; 4 (8): 540–543
- 124 *Lederle FA et al.* Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990; 89 (5): 597–601
- 125 *Volicer L et al.* Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6 (Suppl 3): S32–S34
- 126 *Volicer L et al.* Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5 (4): 239–241
- 127 *Lederle FA.* Epidemiology of constipation in elderly patients. Drug utilisation and cost-containment strategies. *Drugs Aging* 1995; 6 (6): 465–469
- 128 *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 (5): 442–454
- 129 *Tatsuki M et al.* Serum magnesium concentration in children with functional constipation treated with magnesium oxide. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (6): 779–783

- 130 Ashton MR, Sutton D, Nielsen M. Severe magnesium toxicity after magnesium sulphate enema in a chronically constipated child. *BMJ* 1990; 300 (6723): 541
- 131 Golzarian J, Scott HW Jr, Richards WO. Hypermagnesemia-induced paralytic ileus. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (5): 1138–1142
- 132 Kutsal E et al. Severe hypermagnesemia as a result of excessive cathartic ingestion in a child without renal failure. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23 (8): 570–572
- 133 Mendoza J et al. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (1): 9–20
- 134 Stiens SA, Luttrell W, Binard JE. Polyethylene glycol versus vegetable oil based bisacodyl suppositories to initiate side-lying bowel care: a clinical trial in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998; 36 (11): 777–781
- 135 Lazzaroni M, Casini V, Bianchi Porro G. Role of carbon dioxide-releasing suppositories in the treatment of chronic functional constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (8): 499–505
- 136 Hochain P et al. Anorectal stenosis after prolonged use of glycerin suppositories. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16 (11): 903
- 137 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 (6): 573–577
- 138 Tack J et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58 (3): 357–365
- 139 Sloots CE et al. Effects of prucalopride on colonic transit, anorectal function and bowel habits in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (4): 759–767
- 140 Quigley EM 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 (3): 315–328
- 141 Muller-Lissner S et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22 (9): 991–998 e255
- 142 Coremans G et al. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestion* 2003; 67 (1): 82–89
- 143 Camilleri M 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 (9): 1113–1123
- 144 Camilleri M et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358 (22): 2344–2354
- 145 Camilleri M et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (12): 1256–e117.
- 146 Sloots CE et al. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (10): 2912–2921
- 147 Krogh K et al. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (4): 431–436
- 148 Drossman DA et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome – results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (3): 329–341
- 149 Johanson JF et al. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (8): 685–696
- 150 Johanson JF 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 (1): 170–177
- 151 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 (11): 1351–1361
- 152 Iyer SS et al. Effect of subcutaneous methylalntrexone on patient-reported constipation symptoms. *Value Health* 2011; 14 (1): 177–183
- 153 Portenoy RK et al. Subcutaneous methylalntrexone 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 (5): 458–468
- 154 Thomas J et al. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358 (22): 2332–2343
- 155 Yu CS et al. Safety and efficacy of methylalntrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. *Dis Colon Rectum* 2011; 54 (5): 570–578
- 156 Delaney CP et al. Postoperative upper and lower gastrointestinal recovery and gastrointestinal morbidity in patients undergoing bowel resection: pooled analysis of placebo data from 3 randomized controlled trials. *Am J Surg* 2006; 191 (3): 315–319
- 157 Gonenne J et al. Effect of alvimopan and codeine on gastrointestinal transit: a randomized controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (8): 784–791
- 158 Paulson DM et al. Alvimopan: an oral, peripherally acting, mu-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction – a 21-day treatment-randomized clinical trial. *J Pain* 2005; 6 (3): 184–192
- 159 Webster L et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008; 137 (2): 428–440
- 160 Smith K et al. Naloxone as part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20 (4): 427–439
- 161 Andresen V et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133 (3): 761–768
- 162 Bryant AP 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 (19): 760–765
- 163 Busby RW 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 (1): 328–335
- 164 Eutamene H et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22 (3): 312–e84.
- 165 Johnston JM et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (1): 125–132
- 166 Johnston JM 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 (6): 1877–1886
- 167 Lembo AJ et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010; 138 (3): 886–895
- 168 Quigley EM et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C – a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37 (1): 49–61
- 169 Rao S et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (11): 1714–1724 quiz 1725
- 170 Chey WD et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (11): 1702–1712
- 171 Chatoor D, Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23 (4): 517–530
- 172 Bharucha AE. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21 (4): 709–731
- 173 Pare P et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 3B–22B
- 174 Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 (1): 4–10
- 175 Hsieh C. Treatment of constipation in older adults. *Am Fam Physician* 2005; 72 (11): 2277–2284
- 176 Douglas J. Constipation overview: evaluation and management. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2 (4): 280–284
- 177 Borum ML. Constipation: evaluation and management. *Prim Care* 2001; 28 (3): 577–590, vi

- 178 *Platell C et al.* A long-term follow-up of patients undergoing colectomy for chronic idiopathic constipation. *Aust N Z J Surg* 1996; 66 (8): 525–529
- 179 *Nyam DC et al.* Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (3): 273–279
- 180 *Pemberton JH, Rath DM, Ilstrup DM.* Evaluation and surgical treatment of severe chronic constipation. *Ann Surg* 1991; 214 (4): 403–411; discussion 411–413
- 181 *Costalat G et al.* Subtotal colectomy with ceco-rectal anastomosis (Deloyers) for severe idiopathic constipation: an alternative to total colectomy reducing risks of digestive sequelae. *Ann Chir* 1997; 51 (3): 248–255
- 182 *Iannelli A et al.* Long-term results of subtotal colectomy with ceco-rectal anastomosis for isolated colonic inertia. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (18): 2590–2595
- 183 *Lubowski DZ et al.* Results of colectomy for severe slow transit constipation. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (1): 23–29
- 184 *Ripetti V et al.* Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation? *Surgery* 2006; 140 (3): 435–440
- 185 *Jiang CQ et al.* Subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for selected patients with slow transit constipation-from Chinese report. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23 (12): 1251–1256
- 186 *Marchesi F et al.* Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis in the treatment of slow-transit constipation: long-term impact on quality of life. *World J Surg* 2007; 31 (8): 1658–1664
- 187 *Sarli L et al.* Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis. *Tech Coloproctol* 2002; 6 (1): 23–26
- 188 *You YT et al.* Segmental colectomy in the management of colonic inertia. *Am Surg* 1998; 64 (8): 775–777
- 189 *Wong SW, Lubowski DZ.* Slow-transit constipation: evaluation and treatment. *ANZ J Surg* 2007; 77 (5): 320–328
- 190 *O'Brien S et al.* Sexual abuse: a strong predictor of outcomes after colectomy for slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2009; 52 (11): 1844–1847
- 191 *Bani-Hani AH et al.* The Malone antegrade continence enema: single institutional review. *J Urol* 2008; 180 (3): 1106–1110
- 192 *Kurzrock EA, Karpman E, Stone AR.* Colonic tubes for the antegrade continence enema: comparison of surgical technique. *J Urol* 2004; 172 (2): 700–702
- 193 *Poirier M, Abcarian H, Nelson R.* Malone antegrade continent enema: an alternative to resection in severe defecation disorders. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 (1): 22–28
- 194 *El-Tawil AM.* Reasons for creation of permanent ileostomy for the management of idiopathic chronic constipation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (8): 844–846
- 195 *Scarpa M, Barollo M, Keighley MR.* Ileostomy for constipation: long-term postoperative outcome. *Colorectal Dis* 2005; 7 (3): 224–227
- 196 *Ganio E et al.* Short-term sacral nerve stimulation for functional anorectal and urinary disturbances: results in 40 patients: evaluation of a new option for anorectal functional disorders. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (9): 1261–1267
- 197 *Kenefick NJ.* Sacral nerve neuromodulation for the treatment of lower bowel motility disorders. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88 (7): 617–623
- 198 *Malouf AJ et al.* Short-term effects of sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation. *World J Surg* 2002; 26 (2): 166–170
- 199 *Kamm MA et al.* Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut* 2010; 59 (3): 333–340
- 200 *Thomas GP et al.* Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg* 2013; 100 (2): 174–181
- 201 *Schwandner O, Furst A.* Assessing the safety, effectiveness, and quality of life after the STARR procedure for obstructed defecation: results of the German STARR registry. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395 (5): 505–513
- 202 *Boons P et al.* Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse improves constipation and avoids de novo constipation. *Colorectal Dis* 2010; 12 (6): 526–532
- 203 *Collinson R et al.* Laparoscopic ventral rectopexy for internal rectal prolapse: short-term functional results. *Colorectal Dis* 2010; 12 (2): 97–104
- 204 *Wijffels N, Cunningham C, Lindsey I.* Laparoscopic ventral rectopexy for obstructed defecation syndrome. *Surg Endosc* 2009; 23 (2): 452; author reply 453
- 205 *Camilleri M, Bharucha AE.* Behavioural and new pharmacological treatments for constipation: getting the balance right. *Gut* 2010; 59 (9): 1288–1296
- 206 *Enck P, Van der Voort IR, Klosterhalfen S.* Biofeedback therapy in fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (11): 1133–1141
- 207 *Rao SS et al.* Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (4): 890–896
- 208 *Farid M et al.* Comparative study between biofeedback retraining and botulinum neurotoxin in the treatment of anismus patients. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24 (1): 115–120
- 209 *Koutsomanis D et al.* Prospective study of biofeedback treatment for patients with slow and normal transit constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 131–137
- 210 *Chiatakakou-Faliakou E et al.* Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut* 1998; 42 (4): 517–521
- 211 *Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE.* Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005; 129 (1): 86–97
- 212 *Rao SS, Welcher KD, Pelsang RE.* Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation. *Dig Dis Sci* 1997; 42 (11): 2197–2205
- 213 *Rao SS et al.* Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (3): 331–338
- 214 *Pourmomeny AA et al.* Comparing the efficacy of biofeedback and balloon-assisted training in the treatment of dyssynergic defecation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (2): 89–92
- 215 *Parkes GC.* An overview of probiotics and prebiotics. *Nurs Stand* 2007; 21 (20): 43–47
- 216 *Oelschlaeger TA.* Mechanisms of probiotic actions – A review. *Int J Med Microbiol* 2010; 300 (1): 57–62
- 217 *Reid G.* The importance of guidelines in the development and application of probiotics. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (1): 11–16
- 218 *Bansal T, Garg S.* Probiotics: from functional foods to pharmaceutical products. *Curr Pharm Biotechnol* 2008; 9 (4): 267–287
- 219 *Mollenbrink 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 (11): 587–593
- 220 *Koebnick C et al.* Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (11): 655–659
- 221 *Krammer HJ et al.* Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. *Coloproctology* 2011; 33: 109–113
- 222 *Marteau P et al.* *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (3): 587–593
- 223 *Meance S et al.* A fermented milk with a probiotic strain DN-173 010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly. *Microbiol Ecology in Health and Diseases* 2003; 13: 217–222
- 224 *Dugoua JJ 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 (6): 542–552
- 225 *Sackett DL et al.* Evidence-based medicine. How to practice & teach EBM. New York, Edinburgh, London, Madrid: Churchill Livingstone; 1997: 1–250
- 226 *Sackett DL et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312 (7023): 71–72
- 227 *Sackett DL.* Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997; 349 (9051): 570–573; author reply 572
- 228 *Ross C et al.* Evaluation of integrative medicine supplements for mitigation of chronic insomnia and constipation in an inpatient eating disorders setting. *Explore (NY)* 2008; 4 (5): 315–320
- 229 *van Tilburg MA et al.* Complementary and alternative medicine use and cost in functional bowel disorders: a six month prospective study in a large HMO. *BMC Complement Altern Med* 2008; 8: 46
- 230 *Matthes H.* Morbus Crohn-Leitlinien der DGVS. Komplementäre Therapien. [Complementary therapies]. *Z Gastroenterol* 2003; 41 (1): 52–53
- 231 *Hoffmann JC et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2008; 46 (9): 1094–1146

- 232 *Kearney DJ, Brown-Chang J.* Complementary and alternative medicine for IBS in adults: mind-body interventions. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5 (11): 624–636
- 233 *Ostaszkiwicz J et al.* The effects of conservative treatment for constipation on symptom severity and quality of life in community-dwelling adults. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2010; 37 (2): 193–198
- 234 *Pescatori M.* Holistic approach to chronic constipation. *Acta Chir Jugosl* 2006; 53 (2): 67–69
- 235 *Ernst E.* Abdominal massage therapy for chronic constipation: A systematic review of controlled clinical trials. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6 (3): 149–151
- 236 *McClurg D, Lowe-Strong A.* Does abdominal massage relieve constipation? *Nurs Times* 2011; 107 (12): 20–22
- 237 *Lai TK et al.* Effectiveness of aroma massage on advanced cancer patients with constipation: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract* 2011; 17 (1): 37–43
- 238 *Albers B et al.* Abdominal massage as intervention for patients with paraplegia caused by spinal cord injury – a pilot study. *Pflege Z* 2006; 59 (3): 2–8
- 239 *McClurg D et al.* Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. *Mult Scler* 2011; 17 (2): 223–233
- 240 *Ayas S et al.* The effect of abdominal massage on bowel function in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85 (12): 951–955
- 241 *Shirreffs CM.* Aromatherapy massage for joint pain and constipation in a patient with Guillain Barre. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2001; 7 (2): 78–83
- 242 *Lamas K et al.* Effects of abdominal massage in management of constipation – a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2009; 46 (6): 759–767
- 243 *Klauser AG et al.* Abdominal wall massage: effect on colonic function in healthy volunteers and in patients with chronic constipation. *Z Gastroenterol* 1992; 30 (4): 247–251
- 244 *Broide E et al.* Effectiveness of acupuncture for treatment of childhood constipation. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (6): 1270–1275
- 245 *Wang CW et al.* Observation on therapeutic effect of electroacupuncture at Tianshu (ST 25) with deep needling technique on functional constipation. *Zhongguo Zhen Jiu* 2010; 30 (9): 705–708
- 246 *Jin X et al.* Clinical study on acupuncture for treatment of chronic functional constipation. *Zhongguo Zhen Jiu* 2010; 30 (2): 97–101
- 247 *Klauser AG et al.* Body acupuncture: effect on colonic function in chronic constipation. *Z Gastroenterol* 1993; 31 (10): 605–608
- 248 *Wang LJ, Wang LL.* Randomized controlled study on chronic functional constipation treated with grain-shaped moxibustion and acupuncture. *Zhongguo Zhen Jiu* 2011; 31 (4): 320–324
- 249 *Lee MS et al.* Effects of moxibustion for constipation treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Chin Med* 2010; 5: 28
- 250 *Li MK, Lee TF, Suen KP.* A review on the complementary effects of auriculotherapy in managing constipation. *J Altern Complement Med* 2010; 16 (4): 435–447
- 251 *Huang CH 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 (7): 639–646
- 252 *Huang CH 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
- 253 *Lin LW et al.* Efficacy of traditional Chinese medicine for the management of constipation: a systematic review. *J Altern Complement Med* 2009; 15 (12): 1335–1346
- 254 *Cheng CW, Bian ZX, Wu TX.* Systematic review of Chinese herbal medicine for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (39): 4886–4895
- 255 *Iwai N et al.* Effects of herbal medicine Dai-Kenchu-to on anorectal function in children with severe constipation. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17 (2): 115–118
- 256 *Manabe N et al.* Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298 (6): G970–G975