



Experten-Statement

Diagnose und Therapie des Reizdarmsyndroms (RDS), insbesondere des RDS mit Obstipation (RDS-O): Stellenwert von Linaclotid (Constella®)

VORSITZ:
UNIV.PROF. DR. CLEMENS DEJACO

TEILNEHMER:
UNIV.PROF. DR. JOHANN HAMMER, PRIM. UNIV.PROF. DR. PETER KNOFLACH, PRIM. UNIV.PROF. DR. LUDWIG KRAMER, PRIV.DOZ. DR. WOLFGANG MIEHSLER, UNIV.PROF. DR. GABRIELE MOSER, UNIV. PROF. DR. JOHANN PFEIFER, UNIV.PROF. DR. WOLFGANG PETRITSCH, PRIM. UNIV.PROF. DR. RAINER SCHÖFL, UNIV.PROF. DR. HERBERT TILG, UNIV.PROF. DR. MICHAEL TRAUNER, UNIV.PROF. DIPL.ING. DR. HARALD VOGELSANG, PRIM. DR. PETER WEISS, MAG. ILSE WEISS

EXPERTEN-STATEMENT

Diagnose und Therapie des Reizdarmsyndroms (RDS), insbesondere des RDS mit Obstipation (RDS-O): Stellenwert von Linaclotid (Constella®)

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine durch chronische abdominelle Beschwerden und Stuhlunregelmäßigkeiten ohne nachweisbare Ursache in der Routinediagnostik gekennzeichnete Erkrankung, die für die Patienten eine starke Belastung darstellt und sie in ihrer Lebensqualität erheblich beeinflusst.

Durch neue Erkenntnisse in Hinblick auf die mit dem RDS verbundenen pathophysiologischen Vorgänge konnte mit Linaclotid ein neuartiger therapeutischer Ansatz entwickelt werden, der gemäß der aktuellen Datenlage eine wichtige Erweiterung des Behandlungsspektrums des Reizdarmsyndroms mit Obstipation bedeutet.

Anlässlich der Zulassung von Linaclotid in der Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation fand im Jänner 2013 unter dem Vorsitz von Univ.Prof. Dr. Clemens Dejaco, Wien, ein Meeting mit den österreichischen Experten

Univ.Prof. Dr. Johann Hammer, Wien; Prim. Univ.Prof. Dr. Peter Knoflach, Wels;
Prim. Univ.Prof. Dr. Ludwig Kramer, Wien; Priv.Doz. Dr. Wolfgang Miehsler, Salzburg;
Univ.Prof. Dr. Gabriele Moser, Wien; Univ.Prof. Dr. Johann Pfeifer, Graz;
Univ.Prof. Dr. Wolfgang Petritsch, Graz; Prim. Univ.Prof. Dr. Rainer Schöfl, Linz;
Univ.Prof. Dr. Herbert Tilg, Innsbruck; Univ.Prof. Dr. Michael Trauner, Wien;
Univ.Prof. Dipl.Ing. Dr. Harald Vogelsang, Wien; Prim. Dr. Peter Weiss, Wien;
und Mag. Ilse Weiß, Wien;

statt, im Zuge dessen die deutsche Gastroenterologin Dr. Viola Andresen vom Israelitischen Krankenhaus in Hamburg die Zulassungsstudien zu Linaclotid präsentierte.

Editorial



Im Anschluss daran wurden das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Linaclotid evaluiert und der Stellenwert dieser neuen Behandlungsoption im Zusammenhang mit klinischen Herausforderungen in der Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation diskutiert.

Nr. 25

Die präsentierten Studiendaten und die Diskussion im Rahmen des Meetings wurden anschließend in kurzer, prägnanter Form zusammengefasst und praxisrelevant aufbereitet.

November 2013

im 23. Jahr

Das vorliegende Experten-Statement stellt somit einen übersichtlichen Leitfaden dar, der dem behandelnden Arzt als Richtlinie für die Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms in der täglichen Praxis dienen soll.

In diesem Sinne zeichnet

Univ.Prof. Dr. Clemens Dejaco
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien



IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/5, A-1080 Wien. Autoren dieser Ausgabe und für den Inhalt verantwortlich: Univ.Prof. Dr. Clemens Dejaco, Univ.Prof. Dr. Johann Hammer; Prim. Univ.Prof. Dr. Ludwig Kramer, Prim. Univ.Prof. Dr. Peter Knoflach, Priv.Doz. Dr. Wolfgang Miehsler, Univ.Prof. Dr. Gabriele Moser, Univ.Prof. Dr. Johann Pfeifer, Univ.Prof. Dr. Wolfgang Petritsch, Prim. Univ.Prof. Dr. Rainer Schöfl, Univ.Prof. Dr. Herbert Tilg, Univ.Prof. Dr. Michael Trauner, Univ.Prof. Dipl.Ing. Dr. Harald Vogelsang, Prim. Peter Weiss, Mag. Ilse Weiß. Auflage: 4.000 Stück. Titelbild: Copyright Fotolia.com. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2013 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier. Die vorliegende Publikation wurde mit freundlicher Unterstützung von Almirall erstellt.

EINLEITUNG

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine häufige und oftmals für Betroffene stark belastende Erkrankung. Das RDS hat einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (*Lacy et al., 2012*), wobei diese zumindest ebenso stark eingeschränkt ist wie im Rahmen entzündlicher Darmerkrankungen (*Blagden et al., 2012*). Darüber hinaus stellt die Erkrankung durch erhebliche direkte und indirekte Kosten für Diagnose und Therapie bzw. Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität eine signifikante ökonomische Belastung des Gesundheitssystems dar (*Häuser et al., 2012*).

Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz des RDS sind variabel, definitionsabhängig und werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst. In Europa sind 10–15% der Bevölkerung von einem RDS betroffen, allerdings variieren die Prävalenzraten in Abhängigkeit der verwendeten Klassifikation und dem betreffenden Land teils erheblich. RDS tritt 1,5–3-mal häufiger bei Frauen auf (*Quigley et al., 2006*).

Als Subgruppen des RDS werden ein obstipationsdominanter Typ (RDS-O), ein diarrhoedominanter Typ (RDS-D) und ein Mischtyp (RDS-M) unterschieden, bei ähnlich häufigem Auftreten (*Layer et al., 2011*).

Das Beschwerdespektrum reicht von wenig bis zu massiv beeinträchtigten Patienten, wobei sich die empfundene Schwere nach den Limitationen im täglichen Leben richtet. Trotz seiner hohen Prävalenz konsultieren nur ein bis zwei Drittel der Betroffenen in Abhängigkeit der Symptomausprägung einen Arzt (*Müller-Lissner et al., 2001; Badia et al., 2002*).

Zur Behandlung des RDS stehen verschreibungspflichtige und rezeptfreie Medikamente sowie nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Diät, Bewegung und alternative Therapien zur Verfügung. Da die Patienten einen sehr heterogenen Symptomenkomplex aufweisen können, der möglicherweise eine Vielzahl unterschiedlicher pathophysiologischer Ereignisse repräsentiert, konnte die Symptomatik bislang nicht von einer Substanz alleine gelindert werden (*Lacy et al., 2012*). Dringend benötigt werden daher wirksame und gut verträgliche Behandlungsoptionen, die nicht nur auf Einzelsymptome abzielen.

Mit der Entwicklung von Linaclotid, einem Guanylatcyclase-C (GC-C)-Rezeptor-Agonisten, ist in Österreich seit Februar 2013 eine neuartige, vielversprechende Substanz zur Therapie des RDS mit Obstipation verfügbar, deren Wirksamkeit sich gemäß den bislang vorliegenden Daten über sämtliche RDS-O-assoziierte Beschwerden wie abdominelle Schmerzen, Blähungen, Obstipation, Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz und Anstrengung beim Stuhlgang erstreckt. In der vorliegenden Publikation werden die wichtigsten Studienergebnisse zu Linaclotid präsentiert und von führenden österreichischen Gastroenterologen evaluiert.

DEFINITION DES REIZDARMSYNDROMS (RDS)

Das Reizdarmsyndrom (RDS) zählt zu den funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen und ist durch charakteristische Symptome in Abwesenheit fassbarer, bekannter struktureller Störungen definiert (ÖGGH-Leitlinien). Charakteristische Leitsymptome des

RDS sind abdominelle Schmerzen/Unwohlsein verbunden mit veränderten Stuhlgewohnheiten sowie Fehlstruktureller bzw. biochemischer Abnormalitäten.

Gemäß den Rom-III-Klassifikationskriterien (*Longstreth et al., 2006; ACG IBS, 2009*) müssen für das Vorhandensein eines Reizdarmsyndroms folgende Kriterien erfüllt sein:

- abdominelle Schmerzen oder Unwohlsein an zumindest drei Tagen pro Monat während der vorangegangenen drei Monate
- Beginn vor mindestens sechs Monaten mit zumindest zwei der folgenden Zeichen:
 - Besserung der abdominellen Beschwerden durch Defäkation
 - Beginn der abdominellen Beschwerden mit Änderung der Stuhlfrequenz
 - Beginn der abdominellen Beschwerden mit Änderung von Stuhlkonsistenz und -aussehen

Fakultative Begleitsymptome, welche die Diagnose eines RDS stützen, sind

1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag)
2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart, breiig, wässrig)
3. abnorme Stuhlpassage (mühsam, gesteigerter Stuhldrang, Gefühl der inkompletten Entleerung)
4. perianaler Schleimabgang
5. Blähungen oder Gefühl der abdominellen Distension

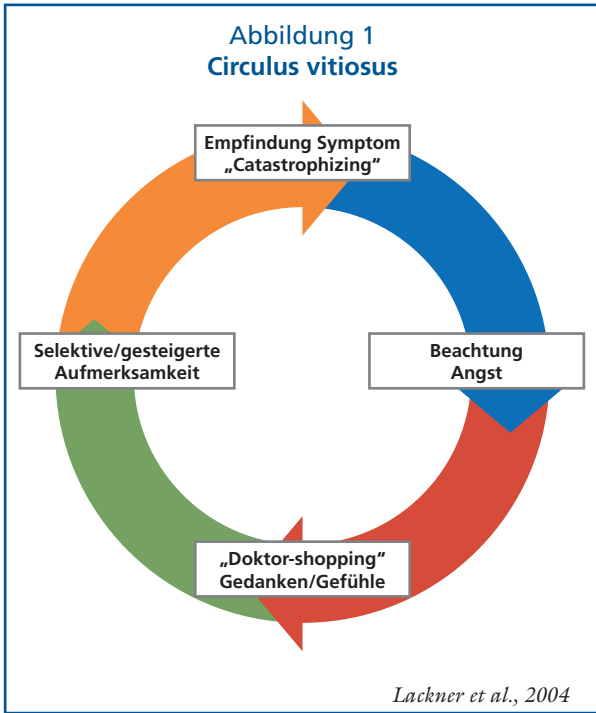
Gemäß der deutschen S3-Leitlinie liegt ein Reizdarmsyndrom vor, wenn folgende Punkte erfüllt sind (*Layer et al., 2011*):

- chronische, d. h. länger als 3 Monate anhaltende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen
- der Patient sucht Hilfe und/oder sorgt sich aufgrund der Beschwerden, die zu einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität führen
- Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, die wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

Darüber hinaus geht das RDS in bis zu 60% der Fälle auch mit somatoformen und psychischen Störungen wie Depression, Angststörungen (Karzinophobie) oder posttraumatischen Belastungsstörungen einher (*Drossman et al., 1995*). Stress führt zu einer erheblichen Beeinflussung gastrointestinaler Funktionen und kann den Verlauf des RDS modulieren.

Affektive Störungen wie Angst und Depression - die Ursache oder Folge der Erkrankung sein können - beeinflussen die viszerale Schmerzwahrnehmung (z. B. Dehnungsreize im Dickdarm) (*Elsenbruch et al., 2010*).





Bedingt durch seine vorliegende Schmerzsymptomatik entwickelt der Patient erhebliche Angstgefühle („Catastrophizing“), auf die er in zunehmendem Ausmaß achtet. Die verstärkten Gedanken und Gefühle in Hinblick auf die Symptome führen in weiterer Folge zu einer selektiven und gesteigerten krankheitsbezogenen Aufmerksamkeit, die sich in einer Verstärkung der Symptomatik und häufigen Arztkonsultationen („Doctor-shopping“) manifestiert (Abbildung 1).

Patienten mit einem Reizdarmsyndrom erfahren zudem eine deutlichere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation bzw. zu anderen chronischen Erkrankungen. Dies zeigen direkte Vergleichsstudien mit anderen Krankheitsentitäten wie Asthma oder Migräne, die für Patienten mit RDS eine stärkere Beeinträchtigung zahlreicher Lebensqualitätsparameter nachweisen konnten (Frank et al., 2002; Abbildung 2).

Das Reizdarmsyndrom ist charakterisiert durch chronische Darmbeschwerden wie Bauchschmerzen und Blähungen, die in der Regel mit Veränderungen des Stuhlgangs einhergehen und die Lebensqualität relevant beeinträchtigen. RDS kann sowohl spontan remittieren als auch chronisch verlaufen und zeigt eine hohe Co-Prävalenz mit somatoformen und psychischen Störungen. Die Lebensqualität von RDS-Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. zu anderen chronischen Erkrankungen stärker beeinträchtigt.

PATHOGENESE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES RDS

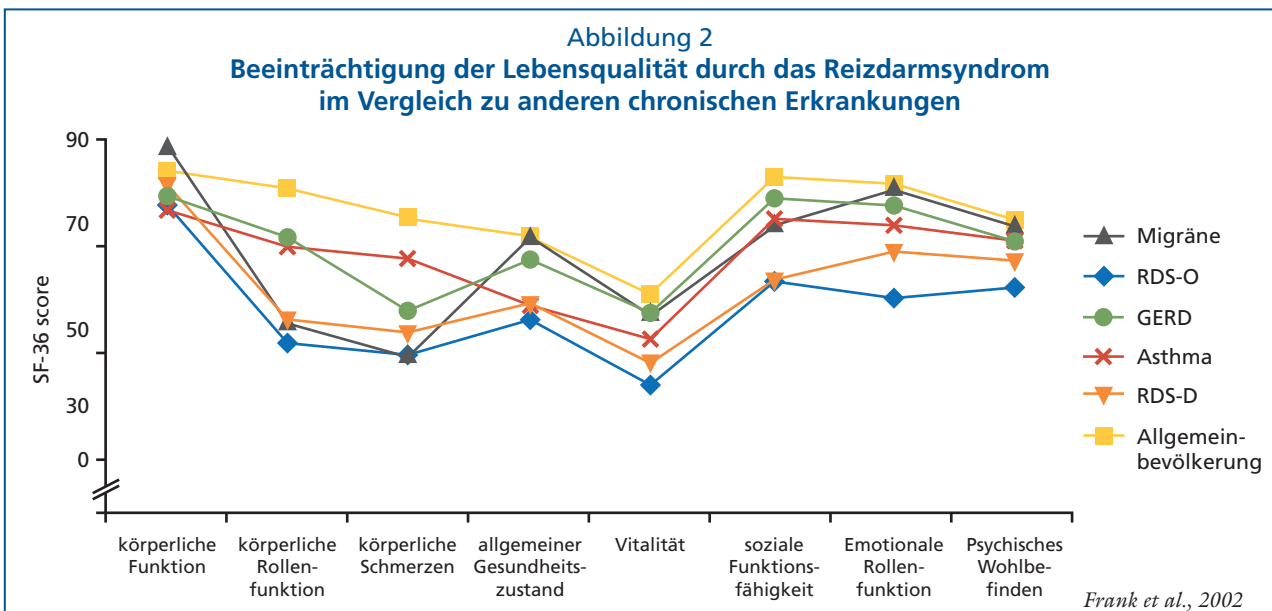
Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom sind die intestinale Barrierefunktion, die Motilität, die Sekretion und/oder die viszerale Sensibilität und Motorik gestört (Drossman et al., 2002). 70–80% der Patienten mit RDS weisen eine erniedrigte viszerale Schmerzschwelle auf (Mertz et al., 1995), die zum einen durch Hypothesen einer spinalen Übererregbarkeit (Naliboff et al., 1997), zum anderen durch eine allgemeine systemische Störung im Rahmen der zentralen Reizverarbeitung erklärt wird (Kellow et al., 1991).

Darüber hinaus zeichnen unterschiedliche molekulare und zelluläre Mechanismen, einzeln und in Kombination, für die Pathophysiologie des RDS verantwortlich, wobei deren Häufigkeiten und Spezifität z. T. noch nicht geklärt sind.

Des Weiteren zeigt sich im Rahmen eines RDS eine „Imbalance“ des enteralen Immungleichgewichts, wobei mikroinflammatorische bzw. neuroimmunologische Prozesse in der Darmmukosa mit einer lokalen Zunahme von Immunzellen (Mastzellen, T-Lymphozyten) und/oder EC-Zellen assoziiert sind (Layer et al., 2011).

Neben einer genetischen Prädisposition kann auch ein enteraler Infekt Auslöser für die oftmals über Wochen, Monate und Jahre persistierende RDS-Symptomatik sein (Layer et al., 2011).

Im Rahmen des Reizdarmsyndroms zeigen sich ferner eine veränderte Darmflora sowie eine erhöhte Innervation der Schleimhaut; das veränderte Schleimhaut-Mediatorprofil führt zur Aktivierung des enterischen



Nervensystems und der primär afferenten (nozizeptiven) Nerven. Auch eine Veränderung der Sympathikus-Parasympathikus-Aktivierung ist bei RDS zu beobachten.

Das RDS ist mit Störungen der intestinalen Motilität, Sekretion und/oder der viszeralen Sensibilität des Gastrointestinaltraktes assoziiert.

DIAGNOSTIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSEN DES REIZDARMSYNDROMS

Die Diagnose des RDS basiert zum einen auf der Erfassung des Symptommusters der Rom-Kriterien, zum anderen auch auf dem gezielten Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen bzw. der Beachtung von Alarmsymptomen.

Die deutsche S3-Leitlinie (*Layer et al., 2011*) empfiehlt zur Diagnosestellung des Reizdarmsyndroms sämtliche auf den Darm bezogene Beschwerden einzubeziehen und dabei auf eine obligate Symptomkombination zu verzichten. Ferner wird eine relevante Beeinträchtigung durch die Beschwerden gefordert. Andere Erkrankungen, die sich mit einem ähnlichen Beschwerdebild manifestieren, sollten verlässlich ausgeschlossen werden.

Demgegenüber ist die Diagnose RDS nur bei Befundauffälligkeiten zu verlassen, sofern diese offensichtlich Ausdruck einer anderen definierten Erkrankung sind.

Im Rahmen der Basisdiagnostik (Tabelle 1) stehen die Symptomevaluation sowie die gezielte Anamnese in Hinblick auf psychosoziale Faktoren (Stressbelastungen, depressive oder Angststörung, Traumata) sowie die körperliche Begutachtung des Patienten im Vordergrund (Tabelle 1). Wenngleich eine psychosomatische Anamnese für die Diagnose eines RDS nicht erforderlich ist, ist für die weitere Behandlung die Erhebung und Berücksichtigung psychosozialer Faktoren sinnvoll.

Darüber hinaus sollten insbesondere sekundäre Obstipationsformen (Medikamentennebenwirkungen, Grundkrankheiten) sowie anorektale Funktionsstörungen (Stuhlentleerungsstörungen) als Obstipationsursache bedacht werden.

Zur Sicherung der Diagnose sollten bei jedem RDS-Patienten eine Basisdiagnostik inklusive sorgfältiger Anamneserhebung und körperlicher/rektaler Untersuchung sowie die möglichst exakte Quantifizierung der Beschwerden (z. B. mittels Symptomtagebüchern), bei Frauen auch eine gynäkologische Untersuchung, durchgeführt werden.

Schweregrade des RDS

Der Schweregrad des RDS in Hinblick auf Beschwerdeintensität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankheitstage und Arztbesuche wird neben der vorherrschenden Symptomatik auch durch psychosoziale Faktoren (belastende Lebensereignisse wie sexueller/körperlicher Missbrauch, maladaptives Krankheitsverhalten und psychischer Distress) determiniert.

Derzeit existieren drei unterschiedliche validierte Skalen zur Beurteilung des Schweregrads, wobei in Studien am häufigsten das IBS-severity scoring system (IBS-SSS) angewendet wird. Da diese Skalen überwiegend auf die subjektive Einschätzung des Arztes abzielen, die vonseiten der Patienten empfundene Schwere der Erkrankung jedoch häufig mit anderen Parametern zusammenhängt, besteht bislang kein Konsensus zum RDS-Schweregrad.

Für die klinische Praxis wird daher die Verwendung der visuellen Analogskala (VAS), einem validierten Symptom-Schweregrad-Fragebogen empfohlen, um die subjektive Einschätzung der Patienten zu Schwere und Auswirkungen ihrer Symptomatik auf das tägliche Leben evaluieren zu können (*Layer et al., 2011*): Der Patient beurteilt den Schweregrad seiner Erkrankung auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (schwerstmögliche Symptomatik). Dadurch können die Erfahrung des Patienten bzw. für den Patienten bedeutsame Veränderungen erfasst werden.

Aus klinischer Sicht bieten derartige numerische Bewertungsskalen eine sehr gute Verlässlichkeit, Sensitivität und Validität sowie eine einfache Handhabung. Die Evaluierung des subjektiven Schweregrades der Symptomatik durch die VAS sollte idealerweise immer vor und nach der Intervention (Lebensstilmodifikation, Medikament oder Psychotherapie) durchgeführt werden.

Tabelle 1
Basisdiagnostik und (erweiterte) Labordiagnostik bei Verdacht auf RDS

- Ausführliche Anamnese (exakte Quantifizierung der Beschwerdeangaben z. B. durch Symptomtagebücher)
- Klinische Untersuchung (einschließlich rektale Untersuchung)
- Basislabor: Generell empfohlen werden Blutbild, BSG/CRP und Urinstatus
- Ultraschall des Abdomens (symptomabhängig)
- Gynäkologische Untersuchung bei Frauen (symptomabhängig)

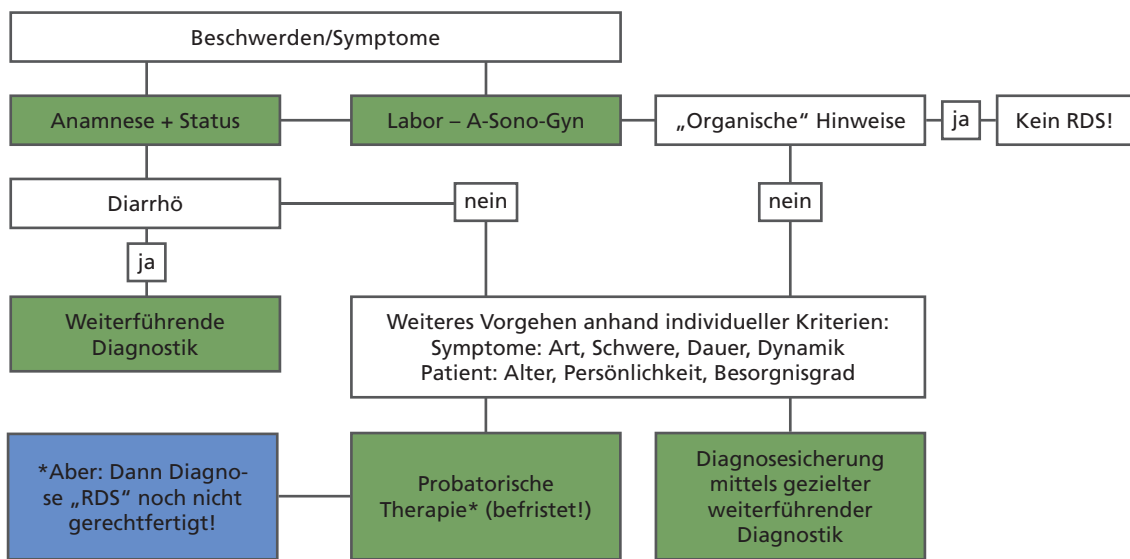
Die weitere Ausschlussdiagnostik wird durch die Hauptsymptome determiniert. Eine (Ileo)Koloskopie mit Segmentbiopsien ist bei Alarmsymptomen, Verdacht auf chronisch entzündliche Darmerkrankung und Alter > 50 Jahren erforderlich.

Erweiterte Labordiagnostik:

- Serumelektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber-, Pankreasenzyme, TSH basal, Blutzucker/HbA_{1c}
- Stuhl-Mikrobiologie (v. a. bei Diarrhoe)
- Zöliakie-Antikörper (Transglutaminase-AK, Gesamt-IgA)
- Calprotectin A/Lactoferrin im Stuhl

mod. nach Häuser et al., 2012; Layer et al., 2011

Abbildung 3
Schema zum diagnostischen Vorgehen beim Verdacht auf ein RDS



Layer et al., 2011

Differentialdiagnosen

Als wichtige Differentialdiagnose bei Vorliegen von Obstipation oder Diarrhoe sollten stets chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), Kolonkarzinom (Garcia Rodriguez et al., 2000), Zöliakie/Nahrungsmittelunverträglichkeit, Infektionen, Malabsorption bzw. Diätfehler/hastiges Essen und Stenosen inkl. Pseudoobstruktion in Betracht gezogen werden. Daneben stellt die bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (SIBO), die mit ähnlichen Symptomen einhergeht (Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Blähungen, Flatulenz) eine weitere wichtige Differentialdiagnose des RDS dar. Weitere Differentialdiagnosen sind das Vorliegen einer Divertikulose, chologene Diarrhoe, eine exokrine Pankreasinsuffizienz, eine Angina abdominalis, Allergien, Medikamentennebenwirkungen oder eine Nahrungsmittelallergie.

Alarmsymptome („red flags“)

- Blut im Stuhl
- Fieber
- Gewichtsverlust
- Nächtliche Schmerzen/Koliken
- familiäre Dickdarmkrebsbelastung
- Anämie
- Entzündungszeichen
- Erstmanifestation nach dem 50. Lebensjahr, kurze Anamnese
- Sofern der Schmerz mit Bewegung, Harnlassen oder Menstruation einhergeht, ist das Vorliegen eines RDS unwahrscheinlich.

Eine über die Dauer von über 2–3 Wochen, allerdings unter 3 Monaten bestehende Symptomatik erlaubt nicht die Diagnose eines Reizdarmsyndroms (Talley, 1999). Dennoch gelten die Empfehlungen zum Management (Diagnostik, Therapie) des RDS auch für diese Patienten.

THERAPIE DES REIZDARMSYNDROMS MIT OBSTIPATION (RDS-O)

Die therapeutischen Ziele in der Behandlung des RDS liegen zunächst in der Besserung der Symptomatik bzw. der Lebensqualität sowie dem Erreichen bestmöglicher Schmerzreduktion.

Das Management des RDS-O beruht auf drei Säulen:

1. Allgemeinmaßnahmen,
2. medikamentöse Therapie und
3. begleitende psychotherapeutische Maßnahmen

Allgemeinmaßnahmen zur Behandlung des RDS/RDS-O

Zu den therapeutischen Allgemeinmaßnahmen zählen die ausführliche Information des Patienten, die positive Diagnosestellung sowie das Ernstnehmen seiner Beschwerden. Darüber hinaus sollten dem Patienten ein verständliches pathophysiologisches Krankheitsmodell, ein klares Behandlungskonzept sowie der Zusammenhang zwischen Stress bzw. Emotionen und somatischer Symptomatik vermittelt werden. Voraussetzungen für den Therapieerfolg sind neben der Formulierung realistischer Therapieziele eine vertrauensvolle Arzt-Patient-Beziehung und der Ausschluss möglicher bedrohlicher Differentialdiagnosen (Owens et al., 1995).

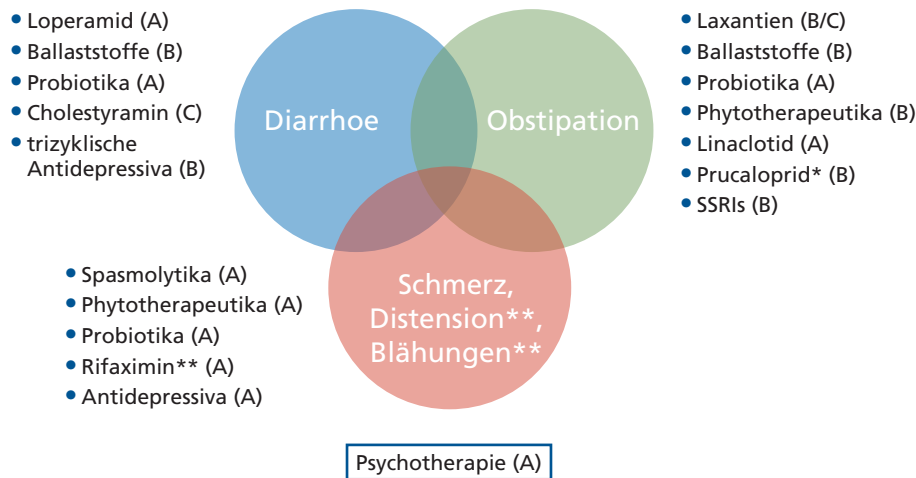
Als weitere basistherapeutische Maßnahmen anzuraten sind maßvolle körperliche Aktivität, Lebensstiländerungen (Diätbesprechung, Ernährungsberatung, usw.) sowie die Stärkung von Ressourcen (Hobbies, soziale Kontakte).

Medikamentöse Behandlung des RDS-O

Die pharmakologische Therapie des Reizdarmsyndroms orientiert sich im Wesentlichen an den Symptomkomplexen Diarrhoe, Obstipation sowie Schmerz-Dis-tension-Blähungen (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4
Medikamentöse Therapie des RDS (Evidenzgrad)

Allgemeinmaßnahmen, Aufklärung, Beruhigung, etc.



*Prucaloprid ist bei RDS-O nicht zugelassen; **derzeit keine Zulassung in dieser Indikation

Zur Behandlung des RDS-O stand bislang eine Reihe monosymptomatischer Therapieoptionen zur Verfügung.

Zur Anwendung kamen bisher *isoosmotische Laxanzien vom Makrogoltyp* bzw. *stimulierende Laxanzien* (Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Anthranoide), *wasserlösliche Ballaststoffe* (CAVE: Verstärkung von abdominalen Schmerzen und/oder Blähungen möglich) sowie der 5-HT₄-Rezeptor-Agonist *Prucaloprid* (zugelassen zur Behandlung der chronischen Obstipation) bei Auftreten von Nebenwirkungen oder Beschwerdezunahme (Quigley & Craig, 2012; Camilleri et al., 2008; Vogelsang et al., 2011).

Weitere Behandlungsansätze beinhalten *Probiotika* wie Bifidobakterien, Laktobazillen, Streptococcus salivarius (O'Mahony et al., 2005; Kim et al., 2003), Escherichia coli (Enck et al., 2009) oder Saccharomyces boulardii (Moayyedi et al., 2010).

Auch *Phytotherapeutika* (Pflanzenmischung STW-5, Madisch et al., 2004; Pfefferminz-/Kümmelöl, Liu et al., 2006) oder *Spasmolytika* (NNT=5) mit anticholinerg (Quartero et al., 2005; Ford et al., 2008) oder muskelrelaxierender Wirkung (Evans et al., 1996; Gilbody et al., 2000) sowie Serotonin-Wiederaufnahmehem-

mer (SSRIs; Gershon et al., 1999), insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität können eingesetzt werden; trizyklische Antidepressiva sind bei Obstipation zu vermeiden.

Als Alternative könnte zukünftig auch der Chloridkanal-Aktivator Lubiproston (Drossman et al., 2009; Johanson & Ueno, 2007) zur Anwendung kommen, wengleich aktuell in der EU nicht zugelassen.

Vor Beginn einer Therapie sollten dem Patienten ein verständliches Krankheitsmodell, realistische Behandlungsziele und ein kongruentes therapeutisches Konzept vermittelt werden. Die pharmakologische Behandlung erfolgt symptomorientiert, wobei sich deren Erfolg an der Verbesserung der Symptomatik sowie der Verträglichkeit misst.

Lebensstil-Empfehlungen und diätetische Maßnahmen

Wengleich für Patienten mit RDS-O keine allgemeingültigen und einheitlichen Ernährungs- und Lebensstil-Empfehlungen existieren, sind Ernährungs- und Verhaltensvorgaben für den Patienten empfehlenswert. Diese sollten sich individuell nach Identifikation individueller Trigger der Symptomatik (z. B. Stress, bestimmte Nahrungsmittel, Bewegungs- oder Schlafmangel etc.) oder bestehenden Komorbiditäten (z. B. Depression) richten. (Layer et al., 2011)

Psychotherapeutische Verfahren

Psychoedukative Maßnahmen im Sinne von Information über die Physiologie des Verdauungstraktes, therapeutische Optionen und psychophysiologische Zusammenhänge führen nachweislich zu einer symptomatischen Verbesserung und einer besseren Lebensqualität (Saito et al. 2004).

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten des Reizdarmsyndroms mit Obstipation

- Osmotische Laxanzien vom Macrogoltyp/stimulierende Laxanzien
- ggf. Ballaststoffe/Faserstoffe (CAVE: Verstärkung von abdominalen Schmerzen und/oder Blähungen möglich)
- Probiotika
- Linaclotid
- SSRIs
- Prucaloprid in therapierefraktären Fällen (off label use bei Reizdarmsyndrom)

Gegebenenfalls können weitere psychotherapeutische Verfahren Anwendung finden:

- Hypnose (Suggestion zur Reduktion von abdominellen Empfindungen)
- Entspannungsverfahren (autogenes Training in professioneller Anleitung)
- Interpersonelle/psychodynamische Therapie
- Kognitive Verhaltenstherapie, Stressmanagement

Ziele einer psychotherapeutischen Behandlung sind die Veränderung des Krankheitsverhaltens und psychischer Störungen („doctorshopping“ und „catastrophizing“; symptombezogene Angst, Scham und Schuldgefühle; Vermeidungsverhalten und „Sicherheitsstreben“) sowie eine Verbesserung hinsichtlich Überreaktion auf Stress (Reaktionen auf allgemeinen Stress, Reaktionen auf gastrointestinale Symptome).

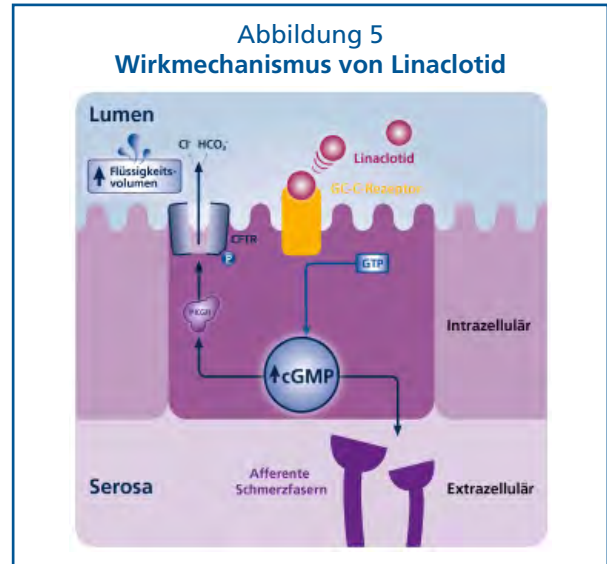
Psychotherapeutische Verfahren als Behandlung des RDS sind nachweislich wirksam und sollten in das therapeutische Konzept integriert werden. Bei Hinweisen auf psychosoziale Belastungen/psychische Komorbiditäten sollten eine psychologische Diagnostik und gegebenenfalls eine Psychotherapie veranlasst werden (Layr et al., 2011).

STELLENWERT VON LINAECLOTID IN DER BEHANDLUNG DES RDS-O

Linaeclotid ist seit November 2012 in der EU zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts zugelassen. In Österreich ist Linaeclotid seit Februar 2013 unter dem Handelsnamen Constella® auf dem Markt. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften führt der Einsatz von Linaeclotid zu einer Linderung der Leitsymptome des Reizdarmsyndroms mit Obstipation wie abdominelle Schmerzen/Beschwerden, Blähungen und Obstipation.

Pharmakologie von Linaeclotid

Linaeclotid, ein synthetisches 14-Aminosäuren-Peptid, ist ein Guanylatcyclase-C (GC-C)-Rezeptor-Agonist mit viszeralem, analgetischen und sekretorischen



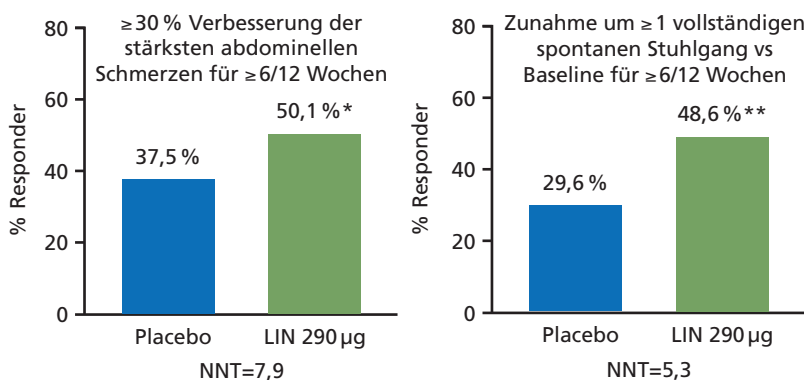
Wirkungen (Busby et al., 2010). Der GC-C-Rezeptor ist an der luminalen Oberfläche der intestinalen Epithelzellen lokalisiert und ein Hauptregulator der intestinalen Funktion. Die Stimulation des GC-C-Rezeptors durch Linaeclotid und seinen aktiven Metaboliten führt in der Darmschleimhaut zu einer Anhebung der intra- und extrazellulären Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), einer Aktivierung des CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) und in der Folge zu einer Zunahme der Sekretion von Chlorid- und Bikarbonationen in das intestinale Lumen. Diese Wirkungen erhöhen zum einen die intestinale Flüssigkeitssekretion und beschleunigen den gastrointestinalen Transit (Busby et al., 2010) – die Stuhlkonsistenz wird verbessert, die Stuhlfrequenz erhöht. Zum anderen wurden in Tiermodellen aufgrund der Aktivierung des GC-C-Rezeptors durch Linaeclotid antinozizeptive Effekte mit einer Reduktion der viszeralem Hypersensitivität durch Verringerung der Schmerzfaseraktivität nachgewiesen (Eutamene et al., 2010; Castro et al., 2013).

Klinische Wirksamkeit von Linaeclotid

Das Phase-III-Studienprogramm umfasste zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studien über eine 12 (+4)- sowie eine 26-wöchige Behandlungsphase unter Einschluss von Patienten mit RDS-O basierend auf den Rom-II-Kriterien (Rao et al., 2012; Chey et al., 2012).

In der 12-wöchigen Studie von Rao et al. erhielten die Patienten randomisiert (1:1) entweder Placebo (n=395) oder Linaeclotid 290 µg (n=405) über 12 Wochen. Jene Patienten, welche die randomisierte 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten, traten in eine 4-wöchige Ausstiegsphase ein: Patienten, die initial zu Linaeclotid randomisiert waren, erhielten entweder weiter Linaeclotid oder Placebo; Patienten, die initial zu Placebo randomisiert waren, wurde Linaeclotid verabreicht.

Abbildung 6 Anteil der Patienten mit therapeutischem Ansprechen unter Linaeclotid vs Placebo (≥6/12 Wochen):



*p < 0,001; **p < 0,0001

Rao et al., 2012

Tabelle 2
Studienergebnisse für Linaclotid vs Placebo über 12 Wochen Behandlungsdauer (Rao et al., 2012)

Wirksamkeitsparameter	Linaclotid 290 µg (n = 405)	Placebo (n = 395)	p-Wert
Anteil der Responder mit $\geq 30\%$ iger Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen vs Baseline + Steigerung ≥ 1 CSBM vs Baseline für mindestens 6/12 Wochen (jede Woche; FDA-Endpunkt)	33,6%	21,0%	p < 0,0001
Anteil der Patienten mit kombiniertem Response (jede Woche $\geq 30\%$ ige Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen + ≥ 3 CSBM + Steigerung um ≥ 1 CSBM vs Baseline für mind. 9/12 Wochen)	12,1%	5,1%	p = 0,0004
Reduktion abdomineller Schmerzen gemäß 11-Punkte-NRS:			
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ iger Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen für mindestens 6/12 Wochen	50,1%	37,5%	p = 0,0003
Reduktion der stärksten abdominellen Schmerzen vs Baseline (Woche 12; Durchschnittswert)	-2,4%	-1,5%	p < 0,0001
Zunahme vollständiger spontaner Stuhlgänge (CSBM):			
Anteil der Patienten mit Zunahme der wöchentlichen CSBM-Frequenz (≥ 1) für mindestens 6/12 Wochen	48,6%	29,6%	p < 0,0001
Zunahme der wöchentlichen CSBM-Frequenz vs Baseline (Durchschnittswert)	+2,4%	+0,9%	p < 0,0001
Patientenzufriedenheit:			
sehr hohe bis ziemlich hohe Behandlungszufriedenheit	52%	23%	p < 0,0001

Abkürzungen: NRS = Numerische Rating-Skala; CSBM = vollständiger spontaner Stuhlgang (Complete Spontaneous Bowel Movement)



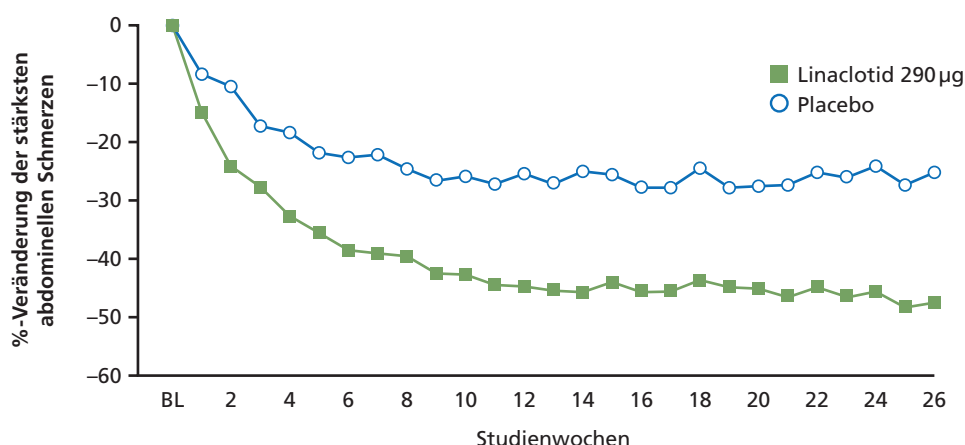
In der zweiten placebokontrollierten Parallelgruppenstudie erhielten insgesamt 804 Patienten mit RDS-O randomisiert Placebo (n = 403) oder Linaclotid 290 µg (n = 401) über den Zeitraum von 26 Wochen, wobei die Wirksamkeitsparameter über 12 und 26 Behandlungswochen evaluiert wurden (Chey et al., 2012).

Sowohl nach 12- als auch 26-wöchiger Behandlungsdauer zeigte sich unter Linaclotid eine gegenüber Placebo konsistente und signifikante Verbesserung *abdomineller Schmerzen* (-47% vs -25%) und eine

signifikante Zunahme der *vollständigen spontanen Stuhlgänge* (Tabelle 2 und Abbildung 6). Die Wirkung von Linaclotid auf die Schmerzreduktion trat bereits in der ersten Behandlungswoche ein und hielt über die gesamte Studiendauer von 26 Wochen an (Tabelle 3 & Abbildung 7; Chey et al., 2012). Die positive Wirkung auf die Darmfunktion zeigte sich auch in einer signifikanten Verbesserung der Stuhlkonsistenz und in weniger schmerzhaften Stuhlgängen.

Darüber hinaus war die Behandlung mit Linaclotid

Abbildung 7a
Verbesserung abdomineller Schmerzen im zeitlichen Verlauf über 26 Wochen unter Linaclotid vs Placebo

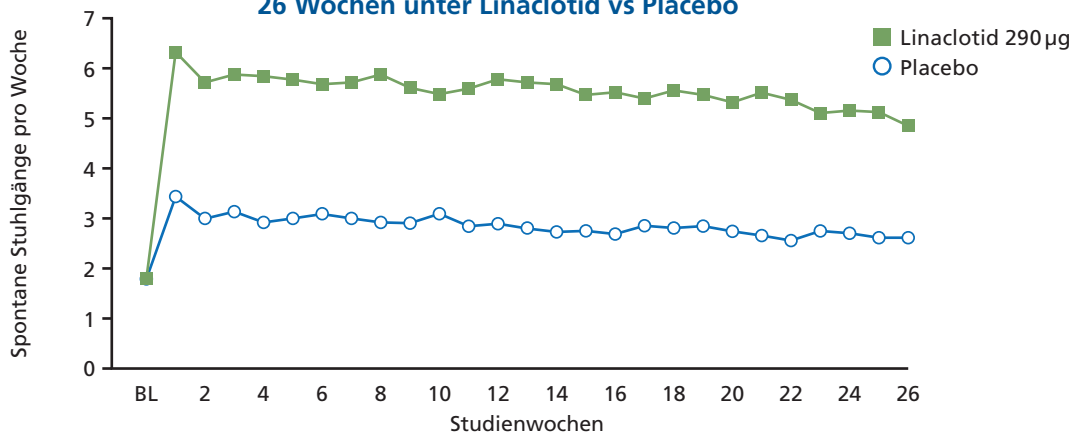


LSM (least-squares mean)-Veränderung der stärksten abdominellen Schmerzen (%) \pm Standardabweichung
 p < 0,001 für jede der 26 Wochen (ANCOVA-basiert)

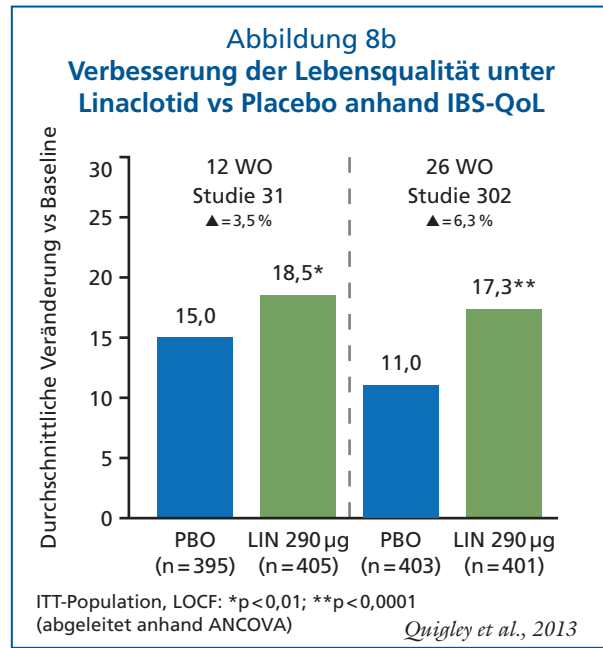
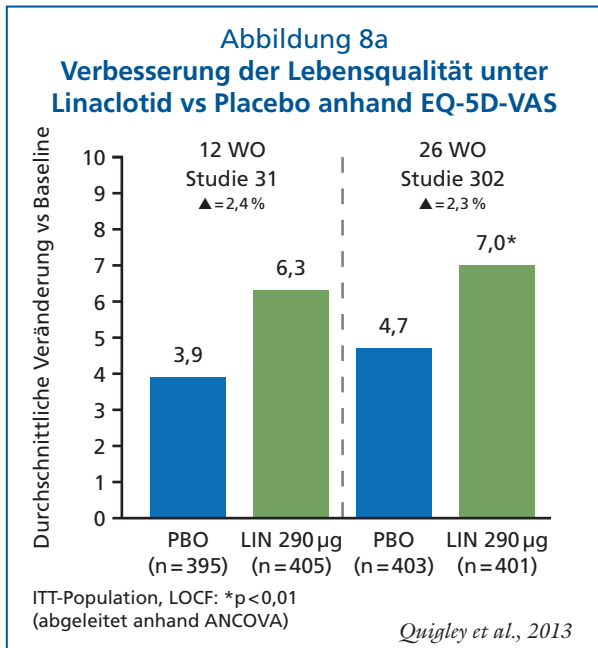
Tabelle 3
Studienergebnisse für Linaclotid vs Placebo über 12 bzw. 26 Behandlungswochen (Chey et al., 2012)

Wirksamkeitsparameter	Linaclotid 290 µg (n = 401)	Placebo (n = 403)	jeweiliger p-Wert
Anteil der Responder mit ≥30%iger Reduktion der täglich stärksten abdominellen Schmerzen vs Baseline (Durchschnitt) sowie einer Zunahme um ≥1 CSBM vs Baseline für mindestens 6/12 bzw. 13/26 Wochen (FDA-Endpunkt)	33,7% bzw. 32,4%	13,9% bzw. 13,2%	p < 0,0001
Reduktion abdomineller Schmerzen gemäß 11-Punkte-NRS:			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Durchschnitt)	-1,9 bzw. -2,1	-1,1 bzw. -1,2	p = 0,0003
Anteil der Patienten mit ≥30%iger Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen für mindestens 6/12 bzw. 13/26 Wochen	48,9% bzw. 49,1%	34,5% bzw. 31,3%	p < 0,0001
Reduktion abdomineller Blähungen gemäß 11-Punkte-NRS:			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Durchschnitt)	-1,9 bzw. -2,2	-1,0 bzw. -1,2	p < 0,0001
Anteil der Patienten mit ≥30%iger Verbesserung abdomineller Blähungen für mindestens 6/12 bzw. 13/26 Wochen	42,9% bzw. 42,4%	33,7% bzw. 32,4%	p < 0,0001
Reduktion des abdominellen Völlegefühl gemäß 11-Punkte-NRS:			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Durchschnitt)	-1,8 bzw. -2,0	-1,1 bzw. -1,2	p < 0,0001
Anteil der Patienten mit ≥30%iger Verbesserung des abdominellen Völlegefühl für mindestens 6/12 bzw. 13/26 Wochen	42,9% bzw. 45,1%	23,3% bzw. 24,8%	p < 0,0001
Reduktion abdomineller Krämpfe gemäß 11-Punkte-NRS:			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Durchschnitt)	-1,8 bzw. -2,0	-1,1 bzw. -1,2	p < 0,0001
Anteil der Patienten mit ≥30%iger Verbesserung abdomineller Krämpfe für mindestens 6/12 bzw. 13/26 Wochen	49,4% bzw. 48,4%	34,7% bzw. 33,3%	p < 0,0001
Zunahme vollständiger spontaner Stuhlgänge (CSBM):			
Anteil der Patienten mit Zunahme der CSBM-Frequenz ≥1/Woche vs Baseline für mindestens 6/12 bzw. 13/26 Wochen	47,6% bzw. 43,6%	22,6% bzw. 18,6%	p < 0,0001
Patientenzufriedenheit:			
sehr hohe bis ziemlich hohe Behandlungszufriedenheit	45%	20%	p < 0,0001
Abkürzungen: NRS = Numerische Rating-Skala; CSBM = vollständiger spontaner Stuhlgang (Complete Spontaneous Bowel Movement)			

Abbildung 7b
Verbesserung der Stuhlfrequenz im zeitlichen Verlauf über 26 Wochen unter Linaclotid vs Placebo



durchschnittliche Anzahl spontaner Stuhlgänge pro Woche ± Standardabweichung
 p < 0,0001 für jede der 26 Wochen (ANCOVA-basiert)

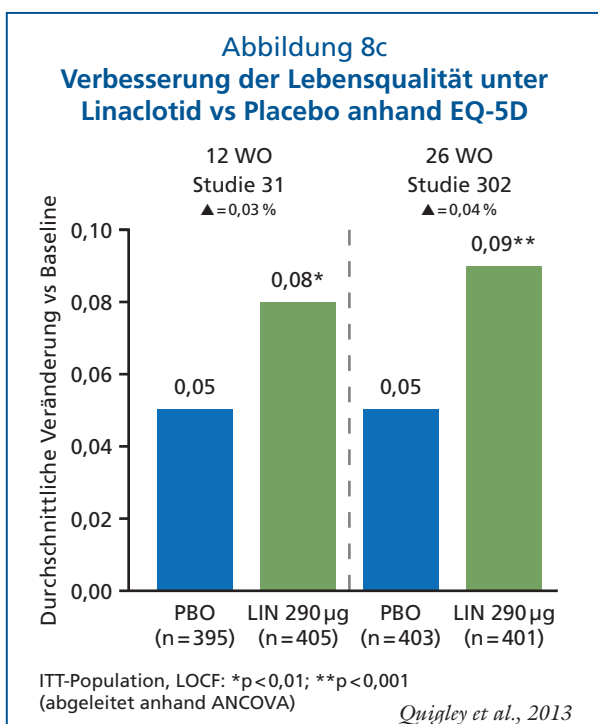


im Vergleich zu Placebo über den Behandlungszeitraum von 12 und 26 Wochen mit einer signifikanten Reduktion und Verbesserung von Blähungen assoziiert (-40% vs -20%; detaillierte Ergebnisse siehe auch Addendum).

Insgesamt führte die Behandlung mit Linaclotid 290 µg bei Patienten mit RDS-O in zwei klinischen Phase-III-Studien zu signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen aller primären und sekundären Parameter für abdominelle Schmerzen und Darmsymptome. Darüber hinaus zeigte sich unter Linaclotid eine signifikant höhere Patientenzufriedenheit mit der Behandlung als unter Placebo.

Einfluss von Linaclotid auf die Lebensqualität

Eine separate Analyse der beiden placebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien von *Quigley et al. (2013)* evaluierte die Auswirkungen des RDS-O auf die Lebensqualität, wobei die Patienten-Selbstbe-



wertungen anhand des IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life)-Gesamt-Scores (*Patrick et al., 1998*) und des EQ-5D (EuroQoL-5 Dimensions)-utility index (*EuroQoL, 1990*) erfolgten. Der IBS-QoL umfasst u. a. Faktoren wie Dysphorie, Aktivitätsbeeinflussung bzw. Sorge um die Gesundheit; EQ-5D bewertet Mobilität, Selbstversorgung, Aktivität, Schmerzen/Beschwerden sowie Angst/Depression.

Mittels einer zweiten EQ-5D-Komponente wurde der Gesundheitszustand von den Patienten selbst auch anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von „0“ (am schlechtesten) bis „100“ (am besten) eingeschätzt.

Der Einsatz von Linaclotid bei RDS-O-Patienten zeigte im Vergleich zu den Placebo-Gruppen anhand aller Messinstrumente gegenüber den Ausgangswerten deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (Abbildung 8a+b+c).

Sicherheit und Verträglichkeit von Linaclotid

Aufgrund seiner minimalen Bioverfügbarkeit (<0,2%) weist Linaclotid ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf und evozierte in den klinischen Studien keine systemischen Nebenwirkungen und Interaktionen. Mit Ausnahme von leichter oder moderater Diarrhoe (vermutlich bedingt durch vermehrte Flüssigkeitssekretion und beschleunigten Colons transit durch Linaclotid), welche die häufigste mit der Aktivsubstanz assoziierte Nebenwirkung ist und von knapp 20% der Patienten berichtet wurde (Placebo: 2,5–3,5%), waren in den Studien keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Linaclotid und Placebo zu verzeichnen. Behandlungsabbrüche aufgrund der Diarrhoe waren bei 4,5–5,7% unter Linaclotid bzw. 0,2–0,3% unter Placebo zu verzeichnen (*Quigley et al., 2013*).

Die Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation mit Linaclotid 290 µg über einen Zeitraum von 26 Wochen führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der abdominalen und Darmsymptome, die über 26 Wochen aufrecht erhalten wurden. Darüber hinaus zeigten sich gegenüber Placebo deutlich mehr Patienten unter Linaclotid mit ihrer Behandlung zufrieden.

FACT BOX ZU LINACLOTID

- Linaclotid (Constella®) ist eine neue Behandlungsoption für weibliche und männliche Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O)
- Wirkmechanismus:
 - Stimulation des Guanylatcyclase-C-Rezeptors
 - Erhöhung der intra- und extrazellulären Konzentrationen von cGMP an der Darmmukosa
 - Verminderung abdomineller Schmerzen und Blähungen
 - Erhöhung der intestinalen Flüssigkeitssekretion und Beschleunigung des gastrointestinalen Transits: Zunahme der Stuhlgänge, Verbesserung der Stuhlkonsistenz, weniger Anstrengung beim Stuhlgang
- Gutes Verträglichkeitsprofil:
 - minimale Resorption, dadurch geringe Wahrscheinlichkeit für systemische Nebenwirkungen oder Arzneimittelinteraktionen zu erwarten
 - bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich
- Orale Einnahme 30 Minuten vor einer Mahlzeit
- Empfohlene Dosis: 1 Kapsel Linaclotid 290 µg einmal täglich
- Beurteilung des Behandlungserfolges nach 4–6 Wochen



Gekürzte Fachinformation Constella®

Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

Zusammensetzung; Wirkstoff: Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid. **Sonst. Bestandt.:** Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Calciumchlorid-Dihydrat, Leucin. Kapselhülle: Titandioxid (E171), Gelatine, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Kapseltinte: Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Wirkstoffgruppe:** Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen. **Anwendungsgebiete:** Constella wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand der Information: November 2012

Almirall, S. A., Spanien;

Örtlicher Vertreter: Almirall GmbH, 1120 Wien

www.almirall.com

Rationale zum Einsatz von Linaclotid bei RDS-O

- *Das Reizdarmsyndrom ist eine sehr häufige und oft mit hohem Leidensdruck assoziierte multifaktorielle Erkrankung.*
- *Je nach Symptomatik können der Obstipations-dominante (RDS-O), der Diarrhoe-dominante (RDS-D) und der gemischte bzw. alternierende Subtyp (RDS-M) unterschieden werden, die jeweils zu einem Drittel der Fälle auftreten.*
- *Die Basis jedweder therapeutischer Maßnahmen bei Vorliegen eines RDS stellt neben der Vermeidung redundanter Diagnostik die Aufklärung über Wesen und Ursache der Beschwerden, das Erstellen eines individuellen Behandlungsplans mit Formulierung realistischer Ziele (Symptomverminderung) sowie insgesamt die Förderung einer stabilen Arzt-Patienten-Beziehung dar.*
- *Linaclotid wirkt agonistisch am Guanylatcyclase-C-Rezeptor und induziert die Sekretion von intrazellulärem cGMP mit nachfolgender Stimulation der intestinalen Flüssigkeitssekretion, Beschleunigung des gastrointestinalen Transits und einer wahrscheinlichen Reduktion der viszeralen Hypersensitivität.*
- *Gemäß Datenlage führt Linaclotid geschlechtsunabhängig zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen abdomineller Symptome (Bauchschmerzen und Beschwerden, Blähungen/abdominelle Distension) sowie der Darmsymptome (Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz, Anstrengung beim Stuhlgang).*
- *Die Verbesserung der RDS-O-spezifischen Symptomatik durch Linaclotid wurde in Phase-III-Studien über 12 bzw. 26 Wochen bestätigt: Gegenüber Placebo war ein signifikant größerer Anteil der Linaclotid-Gruppe anhaltende Responder in Hinblick auf die Verbesserung abdomineller Schmerzen sowie die Steigerung der Frequenz vollständiger spontaner Stuhlgänge.*
- *Die Behandlung mit Linaclotid resultiert in einer klinisch relevanten Verbesserung einer Vielzahl von Lebensqualitätsparametern.*
- *Linaclotid besitzt eine minimale Bioverfügbarkeit und evoziert daher keine systemischen Nebenwirkungen und Interaktionen.*
- *Die optimale Dosis von Linaclotid im Rahmen der Behandlung des RDS-O liegt bei 290µg einmal täglich; die Kapsel sollte etwa 30 Minuten vor der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.*
- *Linaclotid sollte nach Versagen von zumindest zwei Therapiealternativen aus dem grünen Bereich zum Einsatz kommen. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf. Nach 4–6 Wochen sollte das Ansprechen auf die Therapie mit Linaclotid evaluiert werden.*
- *Linaclotid verfügt aufgrund seiner lokalen Wirkung über ein günstiges Sicherheitsprofil.*

Aufgrund der umfangreichen Anzahl erhobener Studienendpunkte werden diese im Sinne einer besseren Lesbarkeit nicht im Hauptteil dieses Experten-Statements, sondern im nachfolgenden Addendum detailliert beschrieben.

**Studienergebnisse über 12 Wochen
Behandlungsdauer (Rao et al., 2012)**

Im Patientenkollektiv waren 90% oder mehr der Studienteilnehmer weiblich, das Durchschnittsalter lag bei etwa 43,5 Jahren. Vor Behandlungsbeginn litten 88% der Patienten unter täglichen abdominellen Schmerzen.

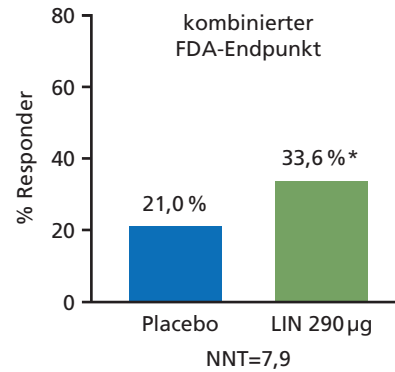
• Verbesserung abdomineller Schmerzen und Zunahme vollständiger spontaner Stuhlgänge (CSBMs)

Im Vergleich zum Placebo-Arm zeigten signifikant mehr Patienten unter Linaclotid für zumindest 6 der 12 Behandlungswochen eine $\geq 30\%$ ige Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen gemäß Numerischer Rating-Skala (NRS) (50,1% vs 37,5%, $p=0,0003$) sowie eine signifikante Zunahme der wöchentlichen vollständigen spontanen Stuhlgänge (CSBM ≥ 1 : 48,6 vs 29,6%, $p<0,0001$).

Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Linaclotid- als Placebo-behandelte Patienten den kombinierten primären FDA-Endpunkt, definiert durch eine Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen um $\geq 30\%$ sowie eine Zunahme vollständiger spontaner Stuhlgänge (CSBM ≥ 1) gegenüber dem Ausgangswert für zumindest 6 von 12 Wochen ($p<0,0001$; Abbildung 9).

Ein signifikant größerer Anteil der mit Linaclotid behandelten Patienten erreichte zudem ein kombiniertes Ansprechen mit wöchentlicher Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen um $\geq 30\%$ in Kombination mit ≥ 3 vollständigen spontanen Stuhlgängen (CSBM) sowie einer Zunahme um

**Abbildung 9
Patienten mit Verbesserung der stärksten abdominellen Schmerzen und Zunahmen der Stuhlfrequenz unter Linaclotid vs Placebo**



* $p<0,0001$

CSBM: vollständiger spontaner Stuhlgang (Complete Spontaneous Bowel Movement)

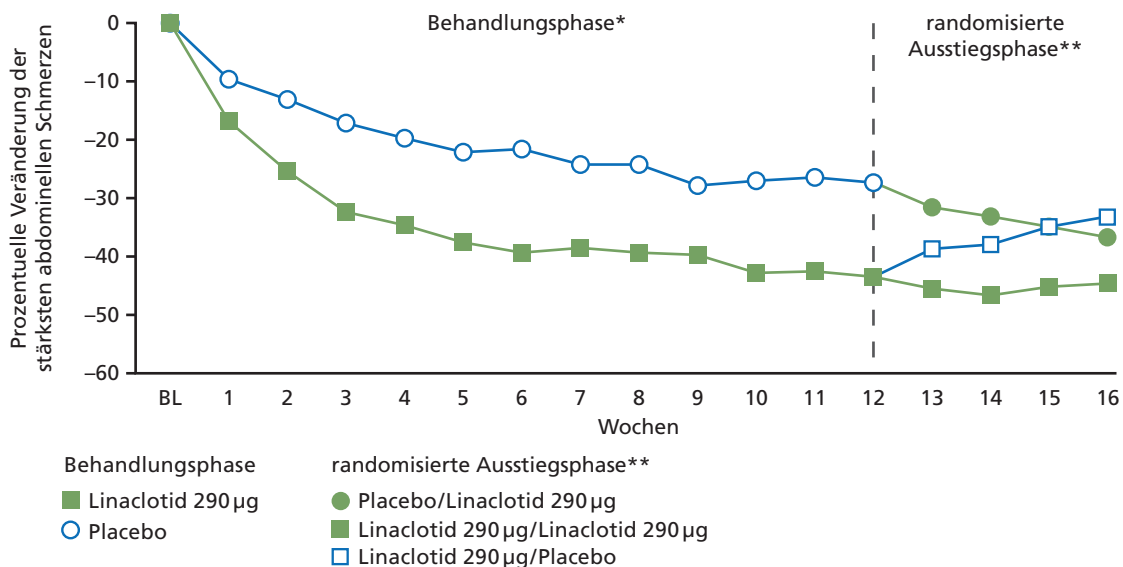
Rao et al., 2012

≥ 1 CSBM vs Baseline für zumindest 9 der 12 Behandlungswochen. Diese signifikanten Verbesserungen wurden von den Patienten unter Linaclotid vs Placebo bereits in der ersten und jeder nachfolgenden Woche berichtet ($p<0,001$).

In der 12. Behandlungswoche war die durchschnittliche Reduktion der stärksten abdominellen Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert unter Linaclotid signifikant stärker ausgeprägt als unter Placebo ($-2,4\%$ vs $-1,5\%$; $p<0,0001$). Auch die Steigerung der wöchentlichen Frequenz vollständiger spontaner Stuhlgänge vs Baseline fiel mit $+2,4$ für Linaclotid signifikant höher aus als für Placebo ($+0,9$; $p<0,0001$) (Abbildung 10a+b).



**Abbildung 10a
Prozentuelle Reduktion der abdominellen Schmerzen im zeitlichen Verlauf unter Linaclotid vs Placebo**



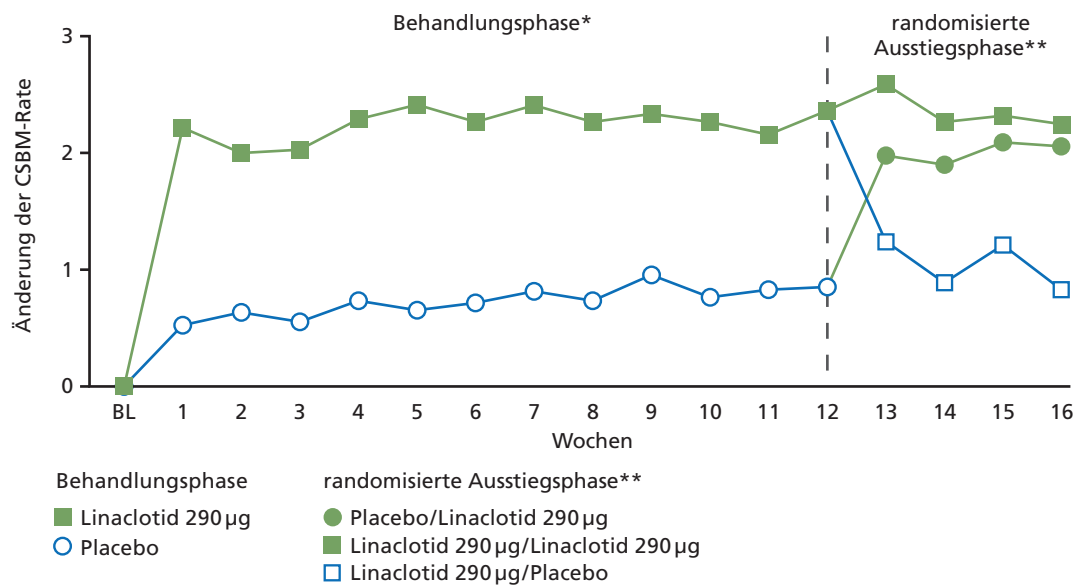
Least-squares mean-Veränderung der stärksten abdominellen Schmerzen (%) \pm Standardabweichung

* $p<0,001$ für Linaclotid-Patienten vs Placebo-Patienten für jede der 12 Behandlungswochen (ANCOVA)

** $p<0,05$ für Linaclotid-Linaclotid-Patienten vs Linaclotid-Placebo-Patienten für die randomisierte Ausstiegsphase Woche 14 (ANCOVA)

Rao et al., 2012

Abbildung 10b
Frequenz der vollständigen spontanen Stuhlgänge (CSBMs) im zeitlichen Verlauf unter Linaclotid vs Placebo



Least-squares mean-Veränderung der stärksten abdominalen Schmerzen (%) ± Standard error
 *p<0,0001 für Linaclotid-Patienten vs Placebo-Patienten für jede der 12 Behandlungswochen (ANCOVA)
 **p<0,001 für Linaclotid-Linaclotid-Patienten vs Linaclotid-Placebo-Patienten für die randomisierte Ausstiegsphase Woche 14 (ANCOVA)

Rao et al., 2012

Im Laufe der 4-wöchigen randomisierten Ausstiegsphase zeigte sich bei Patienten, die statt Linaclotid Placebo erhalten hatten, eine Verstärkung der abdominalen Schmerzen bzw. verringerte CSBM-Frequenz und ähnlich niedrige Werte wie die Placebogruppe in der Behandlungsphase. Bei jenen Patienten hingegen, die weiterhin Linaclotid erhielten, konnten die Verbesserungen abdominaler Schmerzen und der CSBM-Frequenz aus der Behandlungsperiode aufrecht erhalten werden. Im Vergleich mit den auf Placebo re-randomisierten Patienten waren die Verbesserungen unter Linaclotid sowohl hinsichtlich CSBM-Frequenz (Wochen 13–16; p<0,001) als auch stärkster abdominaler Schmerzen (Wochen 14–16; p<0,05) signifikant. Demgegenüber war das Ausmaß der Verbesserungen bei den Patienten, die von Placebo auf Linaclotid gewechselt waren, mit jenem während der Behandlungsperiode unter Linaclotid vergleichbar.

• Patientenzufriedenheit

Am Ende der Behandlungsphase berichteten signifikant mehr Patienten unter Linaclotid (52%) über eine sehr hohe bis ziemlich hohe Behandlungszufriedenheit als Placebo-Patienten (23%; p<0,0001).

Studienergebnisse über 26 Wochen Behandlungsdauer (Chey et al., 2012)

In der zweiten placebokontrollierten Parallelgruppenstudie erhielten insgesamt 804 Patienten mit RDS-O randomisiert Placebo (n=403) oder Linaclotid 290 µg (n=401) über den Zeitraum von 26 Wochen (Chey et al., 2012).

In den ersten 12 Behandlungswochen erreichten signifikant mehr Patienten unter Linaclotid 290 µg vs Placebo den kombinierten primären Endpunkt (≥30% Reduktion des Abdominalschmerzes und Steigerung um ≥1 vollständige spontane Stuhlentleerung vs Baseline in derselben Woche ≥6/12 Wochen) (13,9% vs 33,7%; p<0,0001).

Zudem zeigten im Linaclotid-Kollektiv signifikant mehr Patienten eine ≥30%-ige Verbesserung abdominaler Schmer-

zen als unter Placebo (p<0,0001). Auch die Steigerung der Frequenz der vollständigen spontanen Stuhlgänge lag bei den Patienten unter Linaclotid signifikant höher als unter Placebo (p<0,0001) (Abbildung 11).

Analog dazu zeigten mit 49,1% (abdominale Schmerzen) und 43,6% (CSBM-Frequenz) signifikant mehr Patienten in der Linaclotid-Gruppe Verbesserungen gegenüber Placebo für zumindest 13 der insgesamt 26 Behandlungswochen (Placebo: 31,3 bzw. 18,6%; p<0,0001).

Sowohl nach 12 als auch nach 26 Wochen waren auch Verbesserungen hinsichtlich abdominaler Schmerzen, Blähungen, Völlegefühl und abdominaler Krämpfe unter Linaclotid vs Placebo zu verzeichnen.

Linaclotid 290 µg war in Bezug auf die prozentuelle Verbesserung des stärksten abdominalen Schmerzes (p<0,001) sowie die wöchentliche Frequenz spontaner Stuhlgänge (SBMs) (p<0,0001) zu jedem Zeitpunkt signifikant stärker wirksam als Placebo.

In der 26. Behandlungswoche wiesen Linaclotid-Patienten (47%) häufiger eine Verringerung der stärksten abdominalen Schmerzen auf (vs Placebo: 25%); zusätzlich hatten sie mit durchschnittlich 4,8 SBMs/Woche häufiger spontane Stuhlgänge als Patienten unter Placebo (2,5).

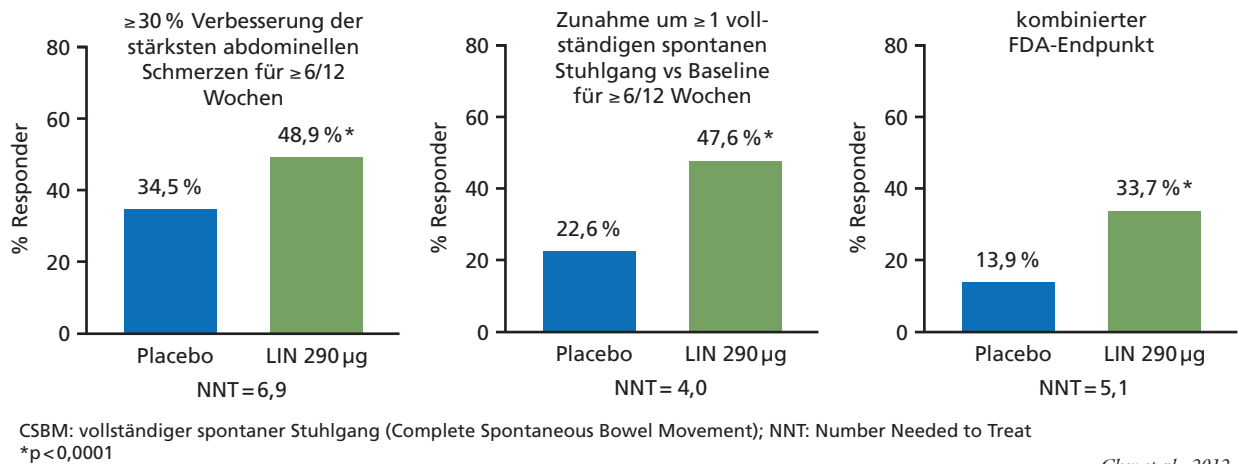
Über die ersten 12 Behandlungswochen zeigten deutlich mehr Patienten unter Linaclotid im Vergleich zu Placebo ein therapeutisches Ansprechen hinsichtlich jedweder prozentuellen Verbesserung der stärksten abdominalen Schmerzen (Abbildung 12d) sowie der wöchentlichen spontanen Stuhlgänge (Abbildung 12c).

Ebenso erreichten signifikant mehr Linaclotid-Patienten eine Verbesserung ihres stärksten abdominalen Schmerzes: Eine minimale (d. h. zumindest 10%ige) Verbesserung erzielten 75% vs 61% unter Placebo (p<0,0001); über die Hälfte (Linaclotid 55% vs Placebo 36%; p<0,0001) erzielten eine Verbesserung um ≥30%, über ein Drittel (Linaclotid 34% vs Placebo 14%; p<0,0001) eine Verbesserung um ≥50%.

Mit 88% (vs 69% unter Placebo) erfuhren signifikant mehr



Abbildung 11
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ -iger Reduktion des abdominalen Schmerzes und Zunahme der Stuhlfrequenz (≥ 1 CSBM) vs Baseline in derselben Woche für $\geq 6/12$ Wochen (FDA-Endpunkt)



Chey et al., 2012

Patienten unter Linaclotid eine Steigerung der wöchentlichen Frequenz der spontanen Stuhlgänge ($p < 0,0001$); bei 76% der Patienten war auch signifikant häufiger eine Steigerung der SBM-Frequenz um ≥ 1 SBM/Woche zu verzeichnen (vs Placebo: 46%; $p < 0,0001$). Zudem wurde unter Linaclotid vs Placebo signifikant häufiger eine Steigerung um ≥ 3 spontane Stuhlgänge pro Woche beobachtet (54% vs 15%; $p < 0,0001$).

„ziemlich“ zufrieden (45% vs Placebo 20%; $p < 0,0001$).

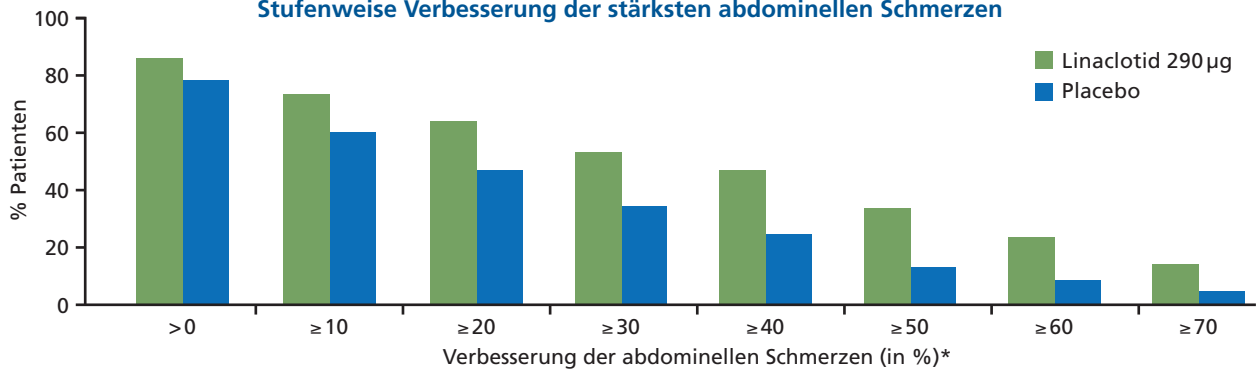
Zusätzlich berichteten signifikant mehr Linaclotid-Patienten (56%) über eine ausreichende Symptomlinderung verglichen mit 33% unter Placebo ($p < 0,0001$). In Hinblick auf das Ausmaß der Linderung der RDS-spezifischen Symptomatik berichteten signifikant mehr Linaclotid-Patienten (72%) über „einigermaßen“, „bedeutende“ oder „vollständige“ Symptombefreiung (vs Placebo: 45%; $p < 0,0001$).

Patientenzufriedenheit und Symptomlinderung

Zu Studienende war ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Linaclotid mit der Behandlung „sehr“ oder

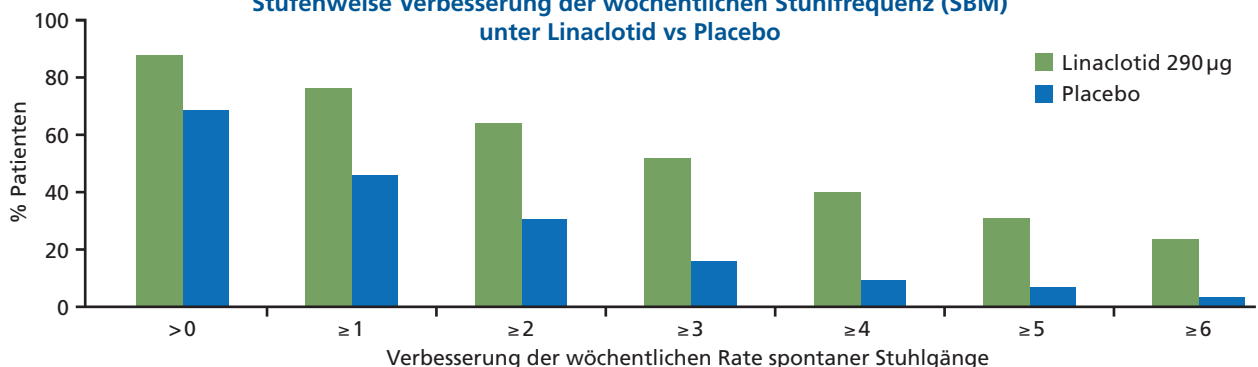


Abbildung 12d+e
Stufenweise Verbesserung der stärksten abdominalen Schmerzen



*über die initiale, 12-wöchige Behandlungsphase; $p < 0,0001$ für alle Linaclotid-Messungen vs Placebo mit Ausnahme der Verbesserung von $> 0\%$ ($p = 0,0221$); p-Werte wurden berechnet anhand von CMH-Tests

Stufenweise Verbesserung der wöchentlichen Stuhlfrequenz (SBM) unter Linaclotid vs Placebo



*über die initiale 12-wöchige Behandlungsphase; $p < 0,0001$ für alle Linaclotid-Messungen vs Placebo; p-Werte wurden berechnet anhand von CMH-Tests

Chey et al., 2012

- [ACG IBS, 2009] American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 (Suppl 1):S1-S5
- Badia X, Mearin F, Balboa A, et al. Burden of illness in irritable bowel syndrome comparing Rome I and Rome II criteria. *Pharmacoeconomics* 2002;20:749-58
- Blagden S, Kingstone T, Singh S, et al. A comparative study of quality of life in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Annual Primary Care Conference 2012*. 3-6 October 2012. SECC, Glasgow. Poster 346
- Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, Mahajan-Miklos S, Pierce CM, Solinga RM, Sun LJ, Tobin JV, Kurtz CB, Currie MG. 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(1-3):328-35
- Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358:2344-54
- Castro J, Harrington AM, Hughes PA, et al. Linaclotide Inhibits Colonic Nociceptors and Relieves Abdominal Pain via Guanylate Cyclase-C and Extracellular Cyclic Guanosine 3',5'-Monophosphate. *Gastroenterology*. 2013 Aug 16. doi:pii: S0016-5085(13)01190-6. 10.1053/j.gastro.2013.08.017. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23958540
- Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, 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):1702-12
- Drossman DA, Li Z, Toner BB, et al. Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index. *Dig Dis Sci* 1995;40:986-995
- Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131
- Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, 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):329-41
- [EuroQol, 1990] The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208
- Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P, et al. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut*. 2010;59(4):489-95
- Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E.-coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol*. 2009;47(2):209-14
- Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, Fioramonti J, Cohen M, Bryant AP, Kurtz C, Currie MG, Mayer EA, Bueno L. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Mar;22(3):312-e84
- Evans PR, Bak YT, Kellow JE. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):787-93
- Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;13:337:a2313
- Frank L, Kleinman L, Rentz A, et al. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther*. 2002;24(4):675-89
- Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Wallander MA, et al. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:306-11
- Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 2:15-30
- Gilbody JS, Fletcher CP, Hughes IW, Kidman SP. Comparison of two different formulations of mebeverine hydrochloride in irritable bowel syndrome. *Int J Clin Pract*. 2000;54(7):461-4
- Häuser W, Leyer P, Henningsen P, Kruis W. Functional bowel disorders in adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(5):83-94
- 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):1351-61
- Kellow JE, Eckersley GM, Jones MP. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:1621-1627
- Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(7):895-904
- Lackner JM, Quigley BM, Blanchard EB. Depression and abdominal pain in IBS patients: the mediating role of catastrophizing. *Psychosom Med*. 2004;66(3):435-41
- Lacy BE, Levenick JM, Crowell MD. Linaclotide in the management of gastrointestinal tract disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48(3):197-206
- Layer P, Andresen V, Pebl C, et al. 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). [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol*. 2011;49(2):237-93
- Liu JP, Yang M, Liu YX, Wei M, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004116
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91
- Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(3):271-9
- Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:4-52
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59(3):325-32
- Müller-Lissner SA, Bollani S, Brummer RJ, et al. Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Europe and North America. *Digestion* 2001;64:200-4
- Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S, et al. Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* 1997;41:505-512
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541-51
- Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* 1995;122:107-12
- Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998;43:400-11
- Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD003460
- Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis*. 2006;38(10):717-23
- Quigley EM, Craig OF. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(4):313-22
- Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, Shiff SJ, Currie MG, Johnston JM. 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
- Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, 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):1714-24
- Saito YA, Prather CM, Van Dyke CT, Fett S, Zinsmeister AR, Locke GR 3rd. Effects of multidisciplinary education on outcomes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):576-84
- Talley NJ. Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999;13(3):371-84
- Vogelsang H, Pfeiffer J, Moser G. Recommendations on therapy for chronic constipation--working group for functional diagnosis and psychosomatics of the austrian society of gastroenterology and hepatology. *Z Gastroenterol*. 2011;49(2):294-303

Experten-Meinungen



Univ. Prof. Dr.
Clemens DEJACO

Univ. Prof. Dr. Clemens Dejaco, Wien

Linaclotid schließt ein therapeutisches Vakuum für Patienten mit RDS-O, nachdem motilitätssteigernde Medikamente wie Cisaprid und Tegaserod aufgrund kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden. In Studien bewirkte Linaclotid eine signifikante Steigerung der Stuhlfrequenz und einen Rückgang der Schmerzsymptomatik, resultierend in einer deutlich gesteigerten Lebensqualität der Patienten. Die lokal ansetzende Wirkung im Darm bei minimaler Resorbierbarkeit verweist auf ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

Univ. Prof. Dr. Johann Hammer, Wien

Patienten mit Reizdarmsyndrom leiden an einer Vielfalt an gastroenterologischen Beschwerden. Linaclotid kann diese unterschiedlichen Beschwerdebilder nachweisbar verbessern und vielleicht auch helfen, dieses gastroenterologische Krankheitsbild aus dem ‚psychischen Eck‘ herauszuführen. Eine baldige breite Verfügbarkeit des Medikaments ist daher wünschenswert.



Univ. Prof. Dr.
Johann HAMMER



18



Prim. Univ. Prof. Dr.
Peter KNOFLACH

Prim. Univ. Prof. Dr. Peter Knoflach, Wels

Das Reizdarmsyndrom ist bei uns häufig und verursacht hohen Leidensdruck bei den Betroffenen. Nachdem mehrere hoffnungsvolle Präparate vor allem aufgrund von Nebenwirkungen bei uns nicht in den Handel gekommen sind, steht nun mit Linaclotid ein völlig neues Wirkprinzip zur Behandlung von Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp zur Verfügung. Linaclotid erscheint mir von der Pharmakologie her interessant, da es sowohl viszeral-analgetische als auch sekretorische Wirkungen aufweist und gezeigt hat, dass es auch wirklich die wesentlichen klinischen Symptome dieser Erkrankung – Schmerz und Obstipation – signifikant verbessert.

Prim. Univ. Prof. Dr. Ludwig Kramer, Wien

Die Sichtweise des Reizdarmsyndroms wurde in den letzten Jahren den neuen pathophysiologischen Erkenntnisse angepasst. So gehen Ernährungsfaktoren (fermentierbare Kohlenhydrate, Polyole) wie auch ein verändertes Profil intestinaler Mikrobiota und organischer Säuren (Acetat, Propionat) mit abdominalen Symptomen sowie reduzierter Lebensqualität bei RDS einher. Für die Therapie der gestörten Motilität beim obstipations-dominanten Reizdarmsyndrom steht mit Linaclotid eine wirkliche Innovation zur Verfügung, die unterschiedliche Ansatzpunkte wie Flüssigkeitsekretion und Schmerzwahrnehmung therapeutisch beeinflusst und für bisher schlecht behandelbare PatientInnen neue Therapiemöglichkeiten eröffnet.



Prim. Univ. Prof. Dr.
Ludwig KRAMER



Priv. Doz. Dr.
Wolfgang MIEHSLER

Priv. Doz. Dr. Wolfgang Miehsler, Salzburg

Linaclotid beschreitet durch seinen Wirkungsmechanismus einen neuen Weg in der Behandlung des RDS-O. Die Wirksamkeit in Hinblick auf die Steigerung der Stuhlfrequenz ist in den randomisierten, kontrollierten Studien klar belegt. Die zusätzliche Wirkung auf die viszerale Hypersensitivität ist ein relevanter Effekt dieser Substanz.

Experten-Meinungen



Univ. Prof. Dr.
Gabriele MOSER

Univ. Prof. Dr. Gabriele Moser, Wien

PatientInnen mit schwerem (therapieresistenten) Reizdarmsyndrom und Obstipation leiden meist unter einer sehr eingeschränkten Lebensqualität, häufig auch unter starken Blähungen. Für diese Betroffenen stellt Linaclotid eine neue Therapieoption dar, da in Studien nicht nur Bauchschmerzen und Obstipation, sondern auch Blähungen vermindert und die Lebensqualität verbessert werden konnten. Langzeitstudien zur Dauer der Einnahme werden vermutlich noch erforderlich sein.

Univ. Prof. Dr. Johann Pfeifer, Graz

Ein neuer Wirkmechanismus und erste Daten von groß angelegten Studien klingen vielversprechend. Meine Hoffnung ist, dass Constella® der ganz große Wurf in der Behandlung des Obstipations-dominierten Reizdarmsyndroms (RDS-O) wird.



Univ. Prof. Dr.
Johann PFEIFER



Univ. Prof. Dr.
Wolfgang PETRITSCH

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Petritsch, Graz

Patienten mit einem Obstipations-betonten Reizdarmsyndrom haben auf Grund ihrer Beschwerden eine deutlich verminderte Lebensqualität. Die Therapieoptionen waren bis jetzt eingeschränkt und nur mäßig wirksam. Mit Linaclotid steht erstmals eine völlig neue Substanzklasse zur Verfügung, die sowohl die Obstipation als auch die assoziierten Beschwerden verbessern kann. Linaclotid wirkt praktisch nur lokal, was die gute Verträglichkeit unterstreicht. Gerade bei funktionellen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom ist eine exzellente Verträglichkeit besonders wichtig.

Prim. Univ. Prof. Dr. Rainer Schöfl, Linz

Viele Patienten mit Obstipation und Schmerzen kommen mit den gängigen Abführmitteln schlecht zurecht. Da ist ein Mittel, das gleichzeitig Verstopfung und Schmerzen bekämpft, sehr willkommen. Die Tatsache, dass es lokal wirkt und nicht resorbiert wird, vermittelt Sicherheit, vor allem wenn es um eine langfristige Anwendung geht.



Prim. Univ. Prof. Dr.
Rainer SCHÖFL



Univ. Prof. Dr.
Herbert TILG

Univ. Prof. Dr. Herbert Tilg, Innsbruck

Die medikamentöse Therapie der Obstipation kommt „langsam“ auf Schiene.

Experten-Meinungen

Univ.Prof. Dr. Michael Trauner, Wien

Mit Linaclotid steht eine vielversprechende neue pharmakologische Option in der Therapie von PatientInnen mit Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp (RDS-O) zur Verfügung. Der viszeral-analgetische als auch sekretorische Wirkmechanismus vor Ort stellen ein wichtiges pharmakologisches Wirkprinzip als mechanistische Basis für die therapeutischen Effekte auf Schmerz und Obstipation als Leitsymptome des RDS-O dar. Angesichts der Nebenwirkungen von anderen Substanzklassen, ist das sehr gute Sicherheitsprofil von Linaclotid von grosser Bedeutung.



Univ. Prof. Dr.
Michael TRAUNER



Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. Harald Vogelsang, Wien

Wir mussten sehr lange warten, bis endlich wieder ein neues Medikament eine Zulassung für Reizdarmsyndrom und Obstipation erlangte. Hier besteht höchster Bedarf für neue wirksame Therapien, weshalb auch im Sinne der Patienten eine baldige Verrechenbarkeit von Linaclotid mit den Krankenkassen zu wünschen ist.

Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr.
Harald VOGELSANG



Prim. Peter Weiss, Wien

Erste Erfahrungen bestätigen nicht nur die erwartete gute Wirksamkeit in Bezug auf die Besserung der Stuhlfrequenz, sondern vor allem auch auf die abdominalen Beschwerden wie Blöating, Völlegefühl und Schmerzen.



Prim. Dr. Peter WEISS



Mag. Ilse Weiss, Wien

Beim obstipationsdominanten Reizdarmsyndrom kann trotz ernährungstherapeutischer Interventionen und anderer Maßnahmen weiterer Handlungsbedarf bestehen. Gerade hier stellt Linaclotid aufgrund der Verminderung der viszeralen Hypersensitivität sowie des geringen Nebenwirkungsprofils einen vielversprechenden Therapieansatz dar. Dieser gibt zudem Anlass zur Hoffnung, dass es hierdurch auch zur Verbesserung der Lebensqualität von Betroffenen kommt.

Mag. Ilse WEISS