



# Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

2. AUFLAGE 2010

**FUNKTIONELLE**

**DYSPEPSIE**

**und**

**REIZDARM-  
SYNDROM**



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

## Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, das heißt eine ausreichende „Evidenz“, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Mortalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von Blutdruck, HbA<sub>1c</sub> oder LDL-Cholesterin. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein. Die Indikationsstellung zur Therapie muss ebenso unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie erwünschte Zusatzwirkungen berücksichtigen, für die allerdings oft eine vergleichbare Evidenz nicht vorliegt.

Die Therapieempfehlungen versuchen, insbesondere mit den „**Kategorien zur Evidenz**“ transparent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, da eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss und Unterschiede zwischen Studien- und Versorgungsrealität die Regel sind. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen den Patienten auf bestmögliche Weise zu beraten und zu begleiten.

### Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

# Empfehlungen zur Therapie bei Funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom

2. Auflage 2010

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 37  
Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) Juli 2010

<b>VORWORT</b> .....	<b>4</b>
<b>GRUNDLAGEN</b> .....	<b>5</b>
Vorbemerkungen zur Pathophysiologie .....	5
Definition und Klassifikation .....	6
Diagnostik .....	7
Diagnoseplan .....	8
<b>THERAPIE</b> .....	<b>10</b>
Indikationsstellung zur Therapie .....	10
Therapieziel .....	10
Nichtmedikamentöse Therapie .....	10
Pharmakotherapie .....	11
Funktionelle Dyspepsie .....	11
Reizdarmsyndrom .....	15
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>20</b>
<b>LITERATUR</b> .....	<b>21</b>
<b>ANHANG</b> .....	<b>25</b>
Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik .....	25
Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren .....	28

---

Symptome funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen wie der Funktionellen Dyspepsie oder des Reizdarmsyndroms gehören zu den am häufigsten in der ärztlichen Praxis vorgebrachten Beschwerden. Die Bedeutung dieser Erkrankungen liegt jedoch nicht allein in der Prävalenz, die in westlichen Industrieländern jeweils mit etwa 10–20 % angegeben wird.

Die Kenntnis über die Erkrankungsursachen ist bisher unzureichend. Eine Diagnose ist letztlich nur per exclusionem, d. h. durch Ausschluss organischer Erkrankungen, zu stellen. Beides bedingt Unsicherheiten in der Therapie. Hinzu kommt, dass viele Patienten einem über die Beschwerden hinausgehenden Leidensdruck ausgesetzt sind, weil sie befürchten, die Symptome könnten durch eine ernste Erkrankung hervorgerufen werden.

Diese Faktoren machen die Bedeutung der Funktionellen Dyspepsie und des Reizdarmsyndroms aus – nicht zuletzt hinsichtlich der hohen Kosten.

Eine initiale *Therapia ex juvantibus* ist gerechtfertigt, wenn Hinweise auf schwerwiegende organische Erkrankungen fehlen. Die Therapie sollte deshalb stets mit einer eingehenden Beratung des Patienten begonnen werden.

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen geben Orientierung für das diagnostische und therapeutische Vorgehen und verdeutlichen, für welche medikamentösen Maßnahmen eine ausreichende Datengrundlage aus klinischen Studien vorhanden ist.

Die Therapieempfehlungen lagen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) zur Kommentierung vor. Sie repräsentieren den Konsens der an der Erarbeitung beteiligten Mitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## Vorbemerkungen zur Pathophysiologie

Funktionelle Magen-Darm-Beschwerden sind bei Einsatz von üblicherweise in der Praxis oder Klinik verfügbaren Untersuchungsmethoden gekennzeichnet durch das Fehlen von strukturellen und biochemischen Abnormalitäten, die die Symptome hinreichend erklären. Rationale Behandlung und Führung von Patienten mit funktionellen Magen-Darm-Beschwerden werden durch einen Mangel an objektiven Diagnosekriterien erschwert, aber auch an gesicherten Kenntnissen der pathogenetischen Vorgänge und demzufolge pathophysiologisch begründeter Therapiemaßnahmen. Funktionelle Magen-Darm-Beschwerden können anhand der sogenannten Rom-III-Kriterien in Beschwerden des oberen Gastrointestinaltraktes (Funktionelle Dyspepsie; FD) und solche des unteren Gastrointestinaltraktes (Reizdarmsyndrom; RDS)<sup>1</sup> unterteilt werden (1). Epidemiologische und klinische Studien zeigen, dass die Mehrzahl der betroffenen Patienten gleichzeitig Symptome angibt, die sich auf Ober- und Unterbauch beziehen.

### Funktionelle Dyspepsie (FD)

(Tabelle 1)

Auch wenn oft **Motilitäts-** (Dysmotilität) oder **Perzeptionsstörungen** (zentrale Verarbeitungsstörung nervaler afferenter Signale = viszerale Hyperalgesie) als relevante Pathomechanismen angesehen werden, ist dies keineswegs unumstritten. Bei den Sensorikstörungen wird angenommen, dass Dehnungsreize und andere Signale aus der Magenwand oder dem Dünndarm über die afferenten vegetativen Nerven sowohl im Hirnstamm als auch in den subkortikalen, vegetativen Zentren fehlverarbeitet und als Beschwerden in den kortikalen Zentren bewusst gemacht werden. Ferner ist es wahrscheinlich, dass dyspeptische Beschwerden durch eine erhöhte peri-

phäre Nozizeption über Neurotransmitterstörungen ausgelöst bzw. verstärkt werden. Eine Assoziation mit **genetischen Faktoren** (Zwillingsstudien, Serotonin-Polymorphismus, G-Protein C825T Polymorphismus) wurde beschrieben. Neuen Erkenntnissen zufolge spielt zumindest bei einem Teil der Patienten ein **gestörtes Immunsystem** eine Rolle. So konnte bereits eine postinfektiöse Assoziation, eine Mastzellendysfunktion sowie eine Veränderung auf Zytokinebene gezeigt werden.

Die **Säuresekretion** des Magens ist zumindest ein pathogenetischer Faktor für die Funktionelle Dyspepsie, da ein kleinerer Teil der Patienten (vor allem Patienten mit Schmerz als Leitsymptom) auf säurereduzierende Medikamente wie H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker oder Protonenpumpeninhibitoren (PPI) anspricht, obwohl die absolute Säuresekretionskapazität des Magens keine nachweisbare Rolle spielt.

Noch unklar im pathogenetischen Konzept der Funktionellen Dyspepsie ist die Rolle von **Helicobacter pylori** (H. p.). Auch wenn H. p. eine chronisch aktive Typ-B-Gastritis auslöst, die bei

40–50 % aller Patienten mit Funktioneller Dyspepsie nachgewiesen wird, ist in epidemiologischen Studien kein Zusammenhang zwischen H. p. und der Funktionellen Dyspepsie nachweisbar. Zudem konnte bislang für die H.p.-Gastritis kein einheitliches Beschwerdeprofil beschrieben werden. Bisherige Studien erbrachten somit keinen zweifelsfreien Nachweis eines Zusammenhanges zwischen der Funktionellen Dyspepsie und Helicobacter pylori.

### Reizdarmsyndrom (RDS)

Ähnlich wie bei der Funktionellen Dyspepsie liegen auch beim Reizdarmsyndrom keine gesicherten Kenntnisse über einheitliche pathogenetische Störungen und Störmuster für die Beschwerdeauslösung vor. Offenbar ist eine im Vergleich zum Gesunden erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der Dehnung der Darmwand mitverantwortlich. In den letzten Jahren wird eine Störung der „Gehirn-Darm-Achse“ als wichtiger Faktor in der Pathogenese des RDS diskutiert. So führen vermehrte emotionale Belastungen zu Störungen der Dün- und Dickdarm-

**Tabelle 1: Mögliche pathogenetische Mechanismen funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen**

#### Funktionelle Dyspepsie (FD)

- *Motilitätsstörungen* (z. B. Hypomotilität mit Magenstase, selten Hypermotilität)
- *Perzeptionsstörungen* (z. B. Wahrnehmungsschwelle gegenüber mechanischen oder chemischen Stimuli)
- *säureinduzierte Störungen*
- *Helicobacter pylori (H.p.)-positive chronische B-Gastritis (Datenlage kontrovers)\**
- *genetische Faktoren (G-Protein C825T Polymorphismus, SERT Polymorphismus, Zwillingsstudien)*
- *Immunologie (post-infektiös, Mastzellendysfunktion, Zytokine)*
- *psychosomatische Störungen (Angst/Panik, Depression, Somatisierung)*

#### Reizdarmsyndrom (RDS)

- *viszerale Hyperalgesie* (erhöhte Empfindlichkeit als zentrale Perzeptions- und Verarbeitungsstörung)
- *Motilitätsstörungen* (Obstipation, Diarrhoe)
- *Störungen des enterischen, autonomen und/oder zentralen Nervensystems*
- *Immunologie (post-infektiös, Mastzellendysfunktion, Zytokine)*
- *psychosomatische Störungen (Angst/Panik, Depression, Somatisierung)*

\* Nach bisheriger internationaler Übereinkunft wird die Helicobacter-pylori-positive Dyspepsie in den Formenkreis der Funktionellen Dyspepsie eingeschlossen.

<sup>1</sup> Der Begriff Colon irritabile wurde verlassen, da die Beschwerden nach heutiger Kenntnis nicht nur im Dickdarm, sondern auch im Dünndarm ausgelöst werden.

motilität, häufig begleitet von Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes, der Gallenwege, der Harnblase und sogar der Lungenfunktion. Das RDS tritt am häufigsten im Alter von 20–30 Jahren auf und betrifft Frauen doppelt so häufig wie Männer (2).

Es wird heute eine erhöhte Empfindlichkeit im Sinne einer zentralen Perzeptions- und Verarbeitungsstörung (viszerale Hyperalgesie, abnorme viszerale Nozizeption) als wesentlicher Auslösefaktor abdominaler Symptome beim RDS angenommen. Eine früher durchgemachte Darminfektion (postinfektiöses RDS) ist bei einer Teilpopulation als Auslöser des RDS wahrscheinlich (3). Ernährungsfaktoren (Nahrungsmittel, Ernährungsweise und Essverhalten) können Symptome des RDS eher beeinflussen als verursachen. Darüber hinaus gilt als akzeptiert, dass bei einem Teil der Patienten mit RDS nachweisbare psychische und psychosomatische Störungen nicht Ursache, sondern Folge der Beschwerden sind bzw. diese in ihrer Wahrnehmung und Intensität modulieren und verstärken können. Körperlicher, sexueller Missbrauch in der Kindheit und Jugend werden bei Patientinnen mit RDS ebenso überzufällig häufig beobachtet wie depressive Syndrome und Angststörungen (4).

**Die Zusammensetzung der in Stuhlproben messbaren bakteriellen Darmflora (sogenannte Darm-Ökogramme) wie auch das zufällige Antreffen von Sprosspilzen, vorzugsweise von *Candida albicans*, in Stuhlproben spielt für die Pathogenese des RDS keine Rolle!**

## Definition und Klassifikation

Funktionelle Magen-Darm-Beschwerden sind auch anhand der Rom-III-Kriterien (1) definiert als das gehäufte und verstärkte Auftreten von Beschwerden, die im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt ausgelöst werden, **mehr als zwölf Wochen in den letzten sechs Monaten anhalten oder sich wiederholen, ohne dass hierfür eine organische Erkrankung**

der Speiseröhre, des Magens oder des Duodenums, Dünn- und Dickdarms oder der benachbarten Organe Leber, Galle, Bauchspeicheldrüse oder des Urogenitaltraktes in der Routinediagnostik gefunden wird.

Aus diagnostischen und therapeutisch-praktischen Gründen ist es empfehlenswert, bei funktionellen Magen-Darm-Beschwerden je nach Symptomen, Ausprägung und Charakteristik in eine **Funktionelle Dyspepsie** und ein **Reizdarmsyndrom** zu unterscheiden.

Je nach Leitsymptomen der **Funktionellen Dyspepsie** werden verschiedene Subtypen angenommen, eine scharfe Trennung dieser Subtypen ist jedoch nicht möglich (5). Vielmehr ergeben sich häufig Überschneidungen der einzelnen Störungen. Die Einteilung umfasst folgende Subtypen:

- **Postprandialer Typ:** Beschwerden sind essensabhängig. Mögliche Symptome: vorzeitige Sättigung, postprandiales Völlegefühl.
- **Epigastraler Schmerztyp:** Beschwerden sind essensunabhängig. Mögliche Symptome: Oberbauchschmerzen, Oberbauchbrennen.

Verschiedene internationale Arbeitsgruppen haben versucht, sich auf Definition und Kriterien des **RDS** zu verständigen. Früher wurden die sogenannten Manning-Kriterien für die Diagnosestellung des RDS herangezogen. Diese wurden vor allem erarbeitet, um die *a-priori*-Wahrscheinlichkeit einer organischen Ursache von Symptomen abzuschätzen um damit eine diagnostische Abklärung gezielt nur bei Patienten durchzuführen, bei denen ein organisches Leiden wahrscheinlich ist. Während die später entwickelten Rom-II-Kriterien (6) jedoch aufgrund ihres rigiden und komplizierten Scoresystems für die praktische Anwendung wenig geeignet waren, sind die heute favorisierten modifizierten Rom-III-Kriterien (1) demgegenüber eher zu wenig stringent und bislang nicht ausreichend erprobt.

Die verschiedenen bisherigen Kriterien des RDS werden vor allem für die Planung von klinischen Studien her-

angezogen und sind für die Diagnosestellung im klinischen Alltag eher schlecht geeignet. Allen bisherigen Diagnosekriterien des RDS sind folgende Schwächen gemeinsam: Die Erkrankung wird nur über die Dauer der Beschwerden definiert, nicht jedoch über die Intensität und die individuelle Beeinträchtigung der Patienten durch die Symptome. Darüber hinaus wird eine obligate Kopplung der Bauchschmerzen mit den Stuhlgangsveränderungen gefordert, welche bei vielen Patienten so gar nicht vorliegt, während die häufig führenden Beschwerden der abdominalen Blähungen und Distension nicht ausreichend berücksichtigt sind. Die neue „S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom“, welche unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) entwickelt wurde, versucht, diesen Aspekten in einer neuen Definition Rechnung zu tragen (Layer, P. et al., in Vorbereitung, Publikation für 2010 geplant):

**Die Krankheit des Reizdarmsyndroms (RDS; Irritable Bowel Syndrome/IBS) liegt vor, wenn alle drei Punkte erfüllt sind:**

1. Es bestehen chronische, d. h. länger als drei Monate anhaltende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
2. Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
3. Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

Bei den funktionellen Magen-Darm-Beschwerden handelt es sich nicht um eine vage Beschreibung von wechselnd zufälligen Beschwerden im Abdomen im Sinne einer Befindlichkeitsstörung, sondern um eigenständige Krank-



**Tabelle 2: Unterschiedliche anamnestische Merkmale bei funktioneller Magen-Darm-Erkrankung gegenüber organischen Abdominalerkrankungen**

Anamnesemerkmale	organische Erkrankung	funktionelle Magen-Darm-Erkrankung
Anamnese	kurz	lang (Neigung zur Chronifizierung)
Qualität der Beschwerden	„monoton“	„variabel“ (Symptomflut, Symptomwandel)
Schmerzlokalisierung	umschrieben	diffus, wechselnd
Gewichtsverlust	++	(+) (diätetisch)
Stressabhängigkeit der Beschwerden	+	+++
zeitlicher Zusammenhang mit Life Events, Konflikten	+	+++
Nahrungsabhängigkeit (Qualität, zeitlich)	++	(+)
Nachtruhe gestört	++	(+) (außer bei primären Schlafstörungen)
funktionelle vegetative Begleitsymptome		
abdominal	+	+++
extraabdominal	(+)	+++

heitsentitäten. Sie können isoliert als Funktionelle Dyspepsie oder Reizdarmsyndrom, oft (ca. 30 %) aber auch gemeinsam als funktionelles Magen-Darm-Syndrom, dann häufig mit unterschiedlicher Gewichtung der verschiedenen BeschwerDECLUSTER, auftreten. Gelegentliche Magen-Darm-Beschwerden, die situativ unter besonderer, z. B. stress- oder ernährungsbedingter Belastung auftreten, schnell wieder verschwinden, gut auf das Vermeiden der auslösenden Faktoren ansprechen und die Lebensqualität auf Dauer nicht nachhaltig beeinträchtigen, sind Befindlichkeitsstörungen und sollten von der Funktionellen Dyspepsie oder dem Reizdarmsyndrom abgegrenzt werden.

Das **Reizdarmsyndrom** kann – je nach Beschwerdeaussprägung und Stuhlabnormalität – in vier verschiedene Typen unterteilt werden:

- Typ I = Diarrhoe dominant (ICD-10: K 58.0),
- Typ II = Obstipation dominant,
- Typ III = Diarrhoe und Obstipation im Wechsel,
- Typ IV = Meteorismus/Schmerz dominant (ICD-10: K 58.9 = RDS ohne Diarrhoe).

## Diagnostik

Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen sind die sorgfältige Anamneseerhebung (einschließlich Fragen

nach der Sozial- und Partnerschaftsanamnese, Medikamentenanamnese sowie nach Alkoholabusus und Rauchen) sowie die klinische Untersuchung.

### Typisch für die FD sind:

- Oberbauchschmerzen,
- frühes Sättigungsgefühl,
- Druck- und Völlegefühl,
- nicht-saures Aufstoßen,
- Übelkeit, Erbrechen,
- Sodbrennen<sup>2</sup>, saures Aufstoßen (als Begleitsymptom).

Als Hinweis auf mögliche organische Erkrankungen sind besonders zu beachten: neu aufgetretene dyspeptische Beschwerden bei Menschen über 50–55 Jahre, Blutung, Anämie, ungewollter Gewichtsverlust > 10 %, Dysphagie, Odynophagie, Malignome in der Familienanamnese. Diese Symptome stellen Alarmsymptome dar und erfordern unbedingt eine weiterführende Diagnostik.

### Typisch für das RDS sind:

- Leitsymptom: abdominale Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation mit Erleichterung nach dem Stuhlgang,
- Stuhlunregelmäßigkeiten oder Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung,
- Meteorismus/Blähungen,
- Flatulenz.

Vom RDS abzugrenzen ist die habituelle **chronische funktionelle Obstipation**, die zu Beginn ausschließlich durch eine Obstipation (Darmträgheit) ohne entsprechende Schmerzaussprägung und Beschwerdesymptomatik charakterisiert ist. In der Folge können sich, möglicherweise durch chronischen Laxantienabusus verursacht, zusätzliche Symptome eines RDS unter anderem mit Blähungen und ziehenden Leibscherzen einstellen, sodass Überschneidungen mit dem obstipationsdominanten Typ II des RDS möglich sind.

Beschwerden, wie sie für funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen typisch sind, kommen auch bei einer Vielzahl von organischen Erkrankungen des gesamten Bauchraumes als Leit- oder Begleitsymptome vor und erfordern bereits in der Anamneseerhebung differentialdiagnostische Berücksichtigung (Tabelle 2).

Zahlreiche somatische Erkrankungen müssen berücksichtigt und zur Sicherung der Verdachtsdiagnose einer funktionellen Magen-Darm-Erkrankung

<sup>2</sup> Es besteht die Übereinkunft, dass das alleinige Symptom „Sodbrennen“ nicht auf eine FD, sondern auf eine Refluxkrankheit der Speiseröhre hinweist, auch wenn keine Läsionen im unteren Speiseröhrenbereich nachweisbar sind. In diesem Fall dürfte ein chronisch gesteigerter Säurereflux bei guter Schutzfunktion der Ösophagusschleimhaut (hypersensitiver Ösophagus) vorliegen.

ausgeschlossen werden. In Tabelle 3 sind die wichtigsten organischen Differentialdiagnosen sowie die entsprechenden Diagnoseverfahren zu deren Sicherung wiedergegeben. Da zahlreiche Arzneimittel, wie z. B. Nichtsteroidale Antirheumatika inklusive Acetylsalicylsäure oder Bisphosphonate, gastrointestinale Symptome hervorrufen können, ist stets auch eine Medikamentenanamnese zu erheben.

Neben einigen orientierenden Laboruntersuchungen und der bei chronischen abdominellen Beschwerden üblicherweise indizierten Ultraschalluntersuchung des Abdomens liefern die endoskopischen Untersuchungen des oberen Magen-Darm-Traktes sowie des Dickdarms mit der Ileo-Koloskopie den wichtigsten Beitrag in der Diagnosesicherung. Der Einsatz sollte in-

dividuell abgewogen werden, ist aber insbesondere bei Alarmzeichen obligat. Weitere spezielle und invasive diagnostische Maßnahmen, wie z. B. Computertomographie, MRT-Darstellung des Dünndarms oder endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), sind für die Diagnosesicherung in der Regel nicht erforderlich.

Die Bedeutung einer exakten Diagnostik unterstreichen auch Untersuchungen mit großen Patientenkollektiven, die, bedingt durch inkonsequente Diagnosesicherung, zeigen, dass Patienten mit funktionellen Magen-Darm-Beschwerden viel häufiger abdominalen Operationen unterzogen werden als eine vergleichende Population ohne funktionelle Störungen (7).

## Diagnoseplan

Die Diagnose der funktionellen Magen-Darm-Erkrankung stützt sich auf

1. das typische Beschwerdebild und die anamnestischen Charakteristiken und Merkmale,
2. Normalbefunde bei den morphologischen Untersuchungen des Magen-Darm-Traktes und der Umgebungsorgane,
3. Normalwerte für die orientierenden Laboruntersuchungen<sup>3</sup> (Abbildung 1).

### 1. Stufe:

#### **Therapia ex juvantibus ohne weiterführende Diagnostik**

Bei vielen Patienten mit nur flüchtigen, wenig belastenden Beschwerden und kurzer Anamnesedauer und insbesondere bei Fehlen pathologischer klinischer Befunde und anamnestischer Hinweise auf organische Magen-Darm-Erkrankungen (Tabelle 4) ist eine empirische medikamentöse Therapie ohne vorherige Untersuchung gerechtfertigt. Anorexie und Kräfteverfall sowie andere Alarmsymptome (siehe oben und Tabelle 4) müssen unverzüglich zu einer organbezogenen differenzierten Diagnostik führen.

Kontrollierte Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass eine solche Diagnosestellung mittels Scores oder eine *ex-juvantibus*-Therapie nicht zu Einsparungen von spezifischen diagnostischen Methoden führt, denn die Mehrzahl der Patienten wird früher oder später einer weitergehenden Diagnostik zugeführt werden (8).

### 2. Stufe:

#### **Basisdiagnostik**

Bei **über vier Wochen** anhaltenden Beschwerden sind je nach vorherrschender Symptomatik sowohl eine **Abdomensonographie als auch eine endoskopische Untersuchung** des oberen Gastrointestinaltraktes (inklusive Test auf *Helicobacter pylori*) sowie des

<sup>3</sup> Der Test auf okkultes Blut im Stuhl alleine gibt beim symptomatischen Patienten für die diagnostische Abklärung wegen der relativ hohen Rate an falsch negativen Befunden keine ausreichende Sicherheit.

**Tabelle 3: Wichtige Differentialdiagnosen zu funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen und entsprechende diagnostische Nachweisverfahren**

Differentialdiagnose	Diagnoseverfahren
<b>Oberer Gastrointestinaltrakt</b>	
Refluxösophagitis	Ösophagogastroduodenoskopie
Ulcus ventriculi	"
Ulcus duodeni	"
Magenkarzinom/-lymphom	"
<b>Dickdarm/Dünndarm</b>	
chronisch-entzündliche Darmerkrankung	Prokto-Ileo-Koloskopie
kolorektales Karzinom	Prokto-Ileo-Koloskopie
chronische Divertikulitiden	Prokto-Koloskopie, eventuell Abdomen-CT mit KM
Zöliakie	IgA+Antikörper gegen Gewebs-transglutaminase oder Endomysium
Lactose-Unverträglichkeit	H <sub>2</sub> -Atemtest, Gentest
<b>Endokrine Ursachen</b>	
Hyper-/Hypothyreose	Schilddrüsenhormone, Ultraschall, Szintigraphie
Hyperparathyreoidismus	Kalzium, Phosphat
Diabetes mellitus	Blutzucker, HbA <sub>1c</sub>
<b>Leber</b>	
akute Hepatitis	Leberwerte, serologische Marker
chronische Hepatitis	Leberwerte, Ultraschall, serologische Marker
<b>Gallenwege/Pankreas</b>	
Cholezystolithiasis	Ultraschall
Choledocholithiasis	Ultraschall, (Labor), MRCP
chronische Pankreatitis	Ultraschall inkl. Endosonographie, (Labor), CT, MRCP



**Tabelle 4: Alarmsymptome, die zu weiterführender Diagnostik veranlassen sollten (nach (11;23;85))**

- Alter > 50–55 Jahre und neu aufgetretene Beschwerden
- Magen-Darm-Erkrankungen in der Vergangenheit
- familiäre Belastung mit gastro-intestinalen Malignomen
- Hämatemesis, Melaena
- Anämie
- Gewichtsabnahme, ungewollt (> 10 % des Körpergewichts)
- Dysphagie, Odynophagie
- persistierendes Erbrechen
- Lymphknotenvergrößerung
- pathologischer abdomineller Tastbefund

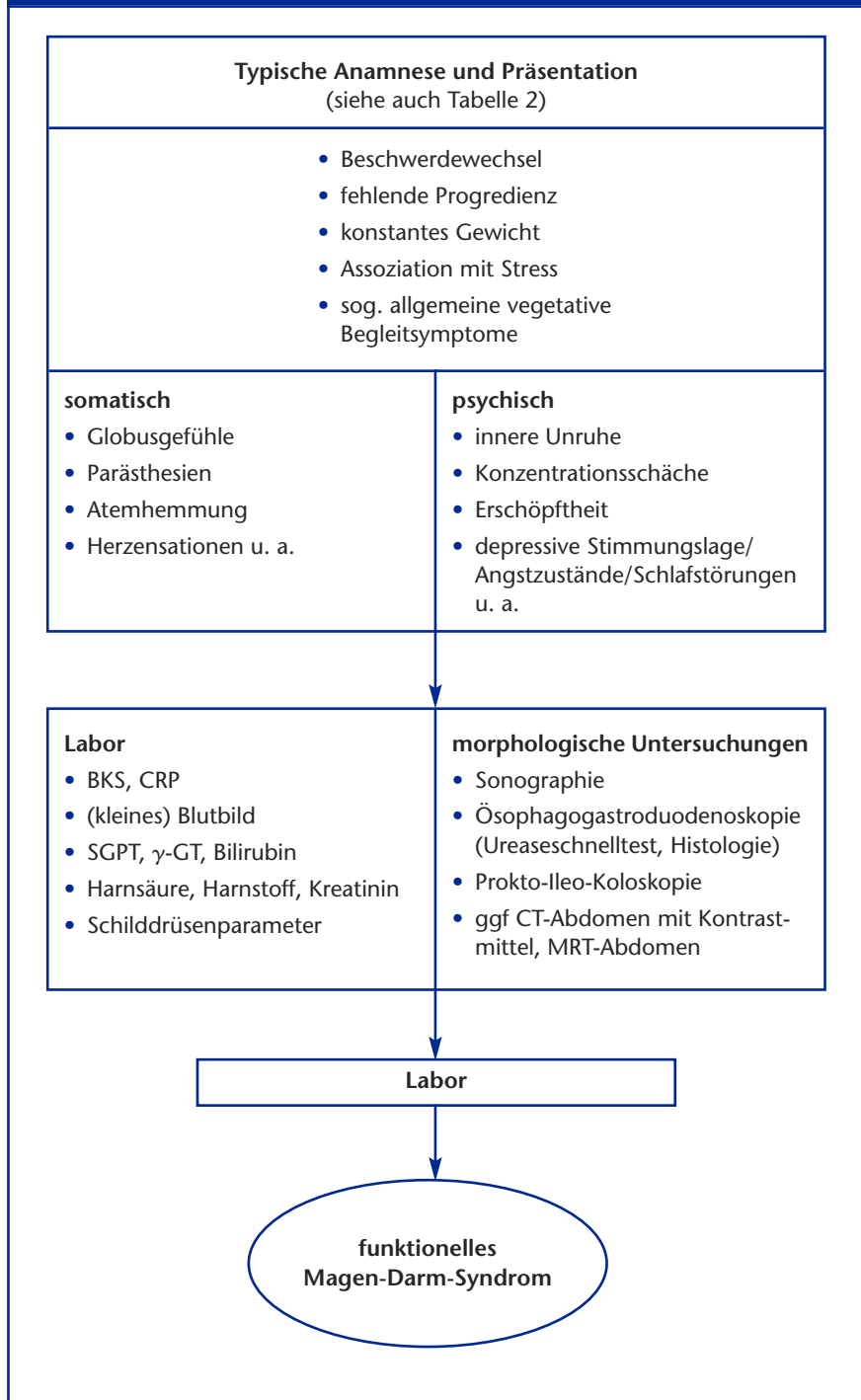
Dickdarms zu erwägen. Darüber hinaus sollte eine orientierende Labor- diagnostik erfolgen.

Auch bei Nachweis von Gallenblasensteinen muss anhand einer eingehenden anamnestischen Befragung an die Möglichkeit gedacht werden, dass die vorliegenden Beschwerden nicht durch die Cholezystolithiasis, die asymptomatisch sein kann, sondern durch ein vom Magen-Darm-Trakt ausgehendes funktionelles Syndrom verursacht sein können.

Soweit möglich, sollte die Diagnose einer Funktionellen Dyspepsie oder eines Reizdarmsyndromes frühzeitig erfolgen und dem Patienten/der Patientin positiv vermittelt werden. Ist die Diagnose gestellt, sollten Wiederholungsuntersuchungen vermieden werden.

**Abbildung 1: Basisdiagnostik des funktionellen Magen-Darm-Syndroms**

Bei isolierten Magenbeschwerden werden nur Ösophagogastroduodenoskopie, bei isolierten Dickdarmsbeschwerden nur Koloskopie oder Sigmoidoskopie und bei sich überlappenden Beschwerden beide Untersuchungsverfahren angewendet.



## Indikationsstellung zur Therapie

Angesichts des Leidensdrucks werden therapeutische Schritte schon bei der ersten Vorstellung des Patienten eingeleitet, oft in Form einer *Therapia ex juvantibus* (siehe oben). Diese richtet sich nach der Art und Schwere der vorherrschenden Beschwerden und basiert in hohem Maße auf der Beachtung von Allgemeinmaßnahmen. Eine Behandlungsdauer mit Medikamenten von mehr als acht Wochen ist nur in seltenen Fällen sinnvoll.

## Therapieziel

Ziele der Behandlung und Führung von Patienten mit *Funktioneller Dyspepsie* und *Reizdarmsyndrom* sind die möglichst langfristige Verminderung bis Beseitigung der subjektiv oft sehr starken und als quälend empfundenen Beschwerden und die damit verbundene Verbesserung bis Normalisierung der Lebensqualität. Objektive Kriterien für den Behandlungserfolg gibt es hierbei nicht. Die medikamentöse Therapie des RDS zielt auf Stuhlregulierung, Entblähung und Verminderung der abdominalen Schmerzen.

## Nichtmedikamentöse Therapie

### Allgemeinmaßnahmen

Nach Sicherung der Diagnose einer funktionellen Magen-Darm-Erkrankung ist die wichtigste Maßnahme, dem Patienten mit einfachen Worten das Wesen und die Ursachen der Beschwerden zu erklären und die Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Für dieses erste Therapiegespräch sollte genügend Zeit zur Verfügung stehen, und es sollte von dem behandelnden Arzt durchgeführt und nicht an einen Psychotherapeuten oder Psychiater weitergegeben werden. Eine Überweisung an einen Facharzt für psychotherapeutische Medizin ist nur in seltenen Fällen erforderlich.

Wichtiger Bestandteil dieses Gespräches ist es, die zahlreichen differentialdiagnostisch zunächst in Frage kommenden und durch den voraus-

**Tabelle 5: Allgemeinmaßnahmen, Strategien und Elemente bei der Führung von Patienten mit funktioneller Magen-Darm-Erkrankung**

### Therapiegespräch (Ziele)

#### Aufklärung über Wesen und Ursachen der Beschwerden

- klare Diagnosevermittlung, Erläuterung ausgeschlossener Diagnosen,
- Schaffung eines stabilen Vertrauensverhältnisses,
- Entwicklung von einfach verständlichen Krankheitsmodellen,
- Konfliktklärung im psychosozialen Bereich,
- Förderung der Eigenverantwortung,
- Aufzeigen von unterstützenden medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten,
- therapeutisches Bündnis für die Langzeitbetreuung.

**Ernährungsberatung.** Eine spezifische Reizdarmdiät existiert nicht!

### körperliche Bewegung

### Stressabbau

### Entspannungsübungen (autogenes Training u. a.)

### Vermeiden wiederholter Diagnostik

gegangenen diagnostischen Prozess ausgeschlossenen organischen Erkrankungen in einer neutralen Weise anzusprechen, um den Patienten somit zur Mitarbeit bei der Bewältigung der Beschwerden zu motivieren ohne hierbei weitere Ängste zu induzieren. **Die Ausschlussdiagnostik und die Erläuterungen zu den Ergebnissen sind somit ein wichtiger Bestandteil der Therapie.** Die Beschwerden sollten in diesem Gespräch nicht nur vom Arzt ernst genommen und nicht bagatellisiert werden. Es sollte auch in wiederholten Gesprächen dem Patienten ein Krankheitsmodell an die Hand gegeben werden einschließlich der Suche nach auslösenden oder verstärkenden Stressfaktoren im privaten bzw. beruflichen Leben und einer Ernährungsberatung mit dem Ziel einer gut verträglichen Kost (Beachte: Alkohol-, Tabak-, Kaffeeconsum). Außerdem werden allgemeine roborierende Maßnahmen mit körperlicher Bewegung, Stressabbau, Entspannungsübungen wie unter anderem autogenes Training empfohlen. Hierdurch muss ein Vertrauensverhältnis und eine erhöhte Bereitschaft des Patienten geschaffen werden, die es ihm ermöglichen, die Abdominalbeschwerden als Funktionsstörungen zu begreifen und zu akzeptieren und ein Gefühl der Mitverantwortlichkeit zu etablieren (Tabelle 5).

Es ist wichtig, dass dieses Therapiegespräch bei der Führung von Patienten mit funktioneller Magen-Darm-Erkrankung in regelmäßigen Abständen wiederholt wird, je nach Beschwerdelauf und Intensität. Somit sollen bereits in den ersten Therapiegesprächen psychosomatische Aspekte berücksichtigt werden, einschließlich der Präsentation der Ausschlussdiagnostik und der Möglichkeit zu einer kathartischen Abreaktion. Eine moderate Evidenz spricht für die Wirkung psychotherapeutischer Verfahren beim RDS, wobei weitere Belege aus qualitativ hochwertigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit einer ausreichenden Fallzahl und möglichst unter Praxisbedingungen hierzu bislang fehlen (9–11). Bei Patienten mit auf die Pharmakotherapie refraktären Beschwerden, sollte nach sechs bis zwölf Monaten die Anwendung psychotherapeutischer Verfahren erwogen werden (12). Für psychotherapeutische Verfahren bei Funktioneller Dyspepsie finden sich positive Hinweise insbesondere bei therapierefraktären Verläufen, wobei eine umfassende Sicherung der Wirksamkeit auch durch kontrollierte Untersuchungen in der Praxis allerdings ebenfalls noch aussteht (13;14).

## Pharmakotherapie

Die zielgerichtete Behandlung einer Erkrankung, die sich überwiegend *per exclusionem* definiert und durch das Fehlen objektiver Diagnosekriterien sowie gesicherter pathogenetischer Kenntnisse charakterisiert ist, stellt den behandelnden Arzt vor erhebliche, zum Teil unüberwindbare Probleme. Diese Unsicherheit wird durch die wenig zufrieden stellende Datenlage anhand klinischer Studien zur Behandlung der Funktionellen Dyspepsie und des Reizdarmsyndroms verstärkt. Dazu tragen neben den Unschärfen des Krankheitsbildes oft schwer vergleichbare Studienansätze, heterogene, oft kleine Patientengruppen und der hohe Prozentsatz (bis zu 70 %) von Placeborespondern bei (15–17).

**Medikamente werden daher in erster Linie als flankierende Maßnahmen empfohlen.** Ihre Wirkungsweise wird mit dem Patienten erörtert. Hierbei sollte die Erwartungshaltung möglichst abgeschwächt werden mit dem Hinweis, dass die Medikamente die Beschwerde auslösende Störung nicht grundsätzlich beseitigen, sondern lediglich symptomatisch die aktuellen Beschwerden abmildern bzw. vorübergehend beseitigen können. **Eine medikamentöse Dauertherapie ist weder für die Funktionelle Dyspepsie noch für das Reizdarmsyndrom anzustreben! Dennoch muss im Mittelpunkt der Bemühungen das langfristige Patientenmanagement stehen.** Kriterien für die Auswahl der Medikamente bei funktioneller Magen-Darm-Erkrankung sind:

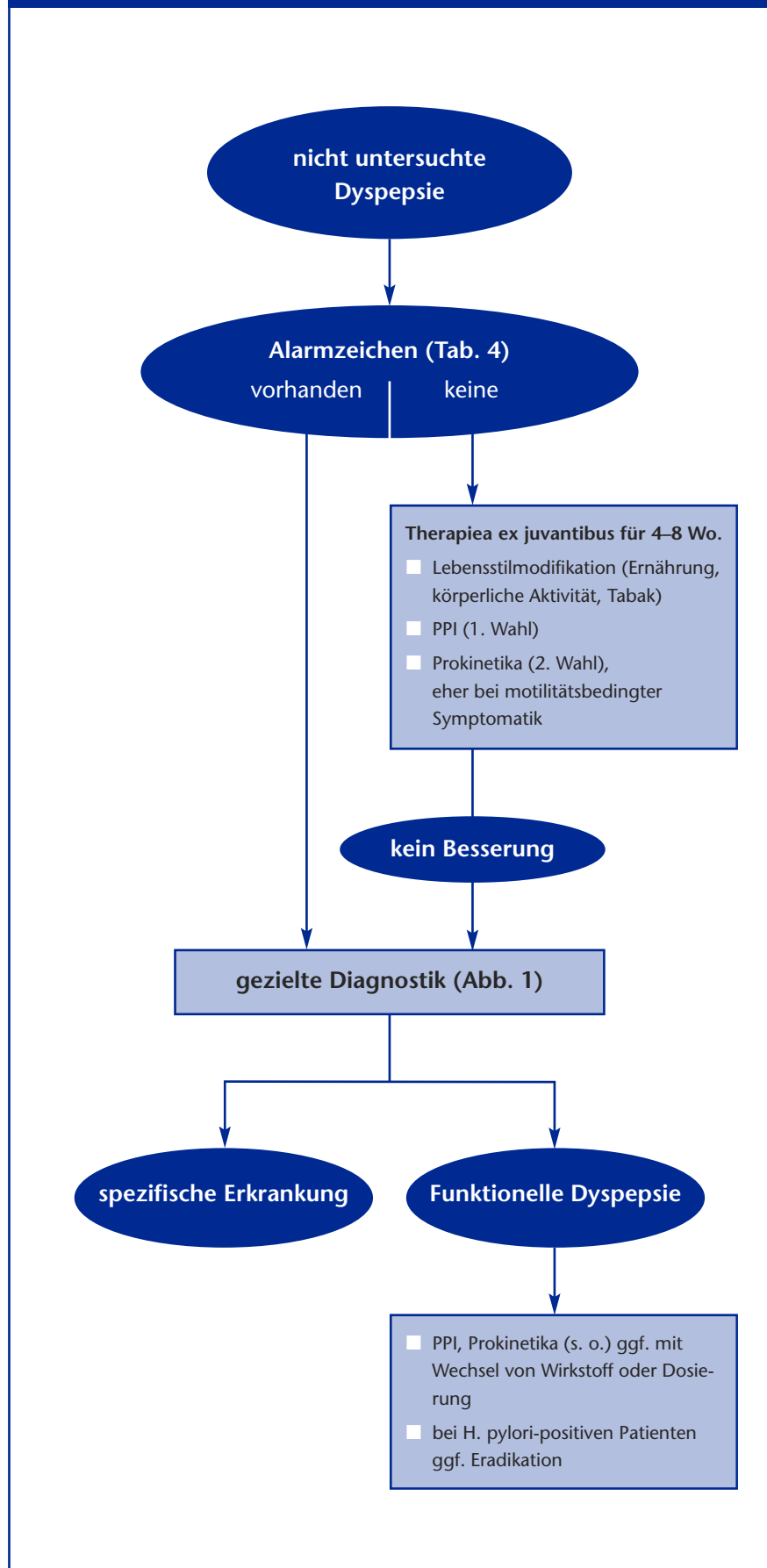
- Intensität und Typ der Beschwerden,
- möglichst (!) wissenschaftlich nachgewiesene Wirksamkeit,
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit (Nebenwirkungen siehe Tabelle 6),
- Erfahrungen von Arzt und Patient.

### I. Funktionelle Dyspepsie (FD)

#### Säurehemmende Pharmaka

Die wichtigsten Wirkstoffgruppen, die zur Behandlung der Funktionellen Dyspepsie eingesetzt werden, sind säurehemmende Pharmaka (H<sub>2</sub>-Antagoni-

Abbildung 2: Vorschlag zum praktischen Vorgehen bei Funktioneller Dyspepsie



sten, Protonenpumpeninhibitoren) und Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon).

**↑↑** Für die Gesamtheit der **H<sub>2</sub>-Antagonisten**<sup>4</sup> in der Behandlung der Funktionellen Dyspepsie konstatiert ein Review der Cochrane Collaboration (18) eine signifikante Verbesserung der dyspeptischen Beschwerden gegenüber Placebo (RRR 23 %, NNT 7). Einschränkend ist festzustellen, dass dieses Ergebnis wesentlich durch positive Befunde aus kleineren Studien beeinflusst wird, während alle größeren Studien von einem geringen oder fehlenden Effekt berichten (19). Darüber hinaus sind die Kollektive durch einen überproportional hohen Anteil an Patienten vornehmlich mit Refluxbeschwerden gekennzeichnet.

**↑↑** **Protonenpumpeninhibitoren (PPI)**<sup>4</sup> zeigen sich in systematischen Reviews bzw. Metaanalysen bei funktioneller Dyspepsie signifikant wirksamer als Placebo (RRR: 13 %, NNT: 10) (18;20). Eine 50-prozentige Reduktion der Standard-PPI-Dosis war nicht signifikant schlechter. Von einer PPI-Gabe profitieren möglicherweise insbesondere Patienten mit ulkusähnlichen Schmerzen und begleitenden Refluxsymptomen (18;20;21). In Vergleichsstudien waren PPI signifikant wirksamer als Antazida (RRR 0,28; CI 0,20–0,36) und H<sub>2</sub>-Antagonisten (RRR 0,37; CI 0,15–0,53). Allerdings bestand erhebliche Heterogenität zwischen den Studienpopulationen und eine mögliche Einbeziehung von Refluxpatienten (22).

**↔** Obwohl **Antazida** in der Therapie der Funktionellen Dyspepsie häufig eingesetzt werden, haben sie allenfalls einen kurz anhaltenden Effekt auf die Symptome. Eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo ist bisher nicht nachgewiesen (18;23–25).

Hinsichtlich **unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)** finden sich bei Gabe von H<sub>2</sub>-Antagonisten oder PPI überwiegend unspezifische gastrointestinale (Diarrhoe, Verstopfung, Übel-

keit) oder zentralnervöse (Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit) Symptome. Nachteilige Folgen der bei Langzeitbehandlung unter PPI auftretenden Hypergastrinämie konnten bislang klinisch nicht beobachtet werden. Ergebnisse, vorwiegend aus epidemiologischen Studien, hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Frakturen sowie für gastrointestinale und respiratorische Infektionen bei Langzeittherapie (> 12 Jahre) mit diesen Arzneimitteln, unterstreichen die Notwendigkeit einer begründeten und kritischen Indikationsstellung für diese sehr häufig verordneten Arzneimittel. Dies betrifft auch diejenigen PPI vom Omeprazol-Typ, die über CYP2C19 metabolisiert werden und für die kürzlich eine Verminderung der Wirkung der Aggregationshemmer vom Clopidogrel-Typ beschrieben wurde (26–40) (weitere UAW siehe Tabelle 6).

#### **Prokinetika**

Bereits eine ältere Metaanalyse fand eine signifikante Wirksamkeit von Prokinetika im Vergleich zu Placebo (41) mit einer Tendenz zur Überlegenheit gegenüber Antazida und H<sub>2</sub>-Antagonisten. Im Cochrane Review von Moayyedi (18) zeigten sich Prokinetika bei der Behandlung der Funktionellen Dyspepsie wirksam, wobei jedoch gleichzeitig auf Mängel der zugrunde liegenden Studien hingewiesen wird. Die Untersuchungen zur Wirksamkeit von Prokinetika bei funktioneller Dyspepsie wurden zudem überwiegend mit Cisaprid durchgeführt (18;42;43). Cisaprid kann aber zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen. Daher wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Ruhen der Zulassung angeordnet. Der kürzlich neu zugelassene 5-HT<sub>4</sub>-Agonist Prucaloprid ist derzeit nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen Obstipation bei Frauen zugelassen, wenn Laxantien nicht ausreichend wirksam sind.

Aus der Gruppe der Prokinetika stehen derzeit nur Metoclopramid und Domperidon zur Verfügung, die im Vergleich zu Cisaprid weniger untersucht und vermutlich auch geringer wirksam sind (18). **Metoclopramid** zeigte in

kleineren Studien eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, war jedoch im Vergleich zu Cisaprid weniger effektiv (18;44–46). Sehr selten kann es zu Hyperprolaktinämie und zum Auftreten von extrapyramidalen Störungen kommen. Die Food and Drug Administration (FDA) warnt vor zum Teil irreversiblen Spätdyskinesien, die bei Metoclopramidgabe in Abhängigkeit von Einnahmedauer und kumulativer Dosis auftretenden können und empfiehlt die Einnahme auf ≤ 12 Wochen zu begrenzen (47) (weitere UAW siehe Tabelle 6).

Zu **Domperidon** zeigten placebokontrollierte, wenngleich ältere Studien mit kleinen Patientenzahlen bei Funktioneller Dyspepsie eine signifikante Wirksamkeit sowohl für die globale Bewertung als auch für zahlreiche Einzelsymptome, z. B. epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen (42;48–52), obgleich der Behandlungserfolg von Cisaprid nicht erreicht wurde (18;46). Obwohl Domperidon die Blut-Hirn-Schranke nur geringgradig passiert, können dennoch sehr selten extrapyramidale Störungen auftreten (53). Neben sehr selten auftretenden Symptomen einer Hyperprolaktinämie steht Domperidon als QT-Zeit verlängernde Substanz zudem im Verdacht, insbesondere auch im Rahmen von Interaktionen mit Azol-Antimykotika oder Makroliden, zu einem erhöhten Risiko von unter Umständen lebensbedrohlichen Arrhythmien (Torsade de Pointes) zu führen (54–57) (weitere UAW siehe Tabelle 6).

**Erythromycin** hat als Motilin-Rezeptor-Agonist eine prokinetische Wirkung, ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen. Zudem zeigten klinische Studien keine Überlegenheit gegenüber Placebo, vielmehr fand sich eine signifikante Verschlechterung der epigastrischen Beschwerden (58).

**Eine sich an den vordergründigen Beschwerden orientierende Behandlung**, das heißt, bei Beschwerden mit Schmerzen und sekundärem Sodbrennen eher säurehemmende Phar-

<sup>4</sup> Zur Behandlung der FD nicht zugelassen

**Tabelle 6: Arzneimittel zur Behandlung der Funktionellen Dyspepsie sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA), pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA**

Wirkstoff/-Gruppen Dosierung	Wichtige UAW/IA
<b>Säurehemmende Pharmaka</b>	
<b>H<sub>2</sub>-Antagonisten*</b>	
Ranitidin 1–2 x 150 mg/Tag	UAW: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Cholestase, Transaminasenanstieg, Pankreatitis, Kreatininanstieg, Gelenk- und Muskelschmerzen, Gynäkomastie, Potenzstörungen, interstitielle Nephritis, Unruhe, Halluzinationen, Depressionen, Polyneuropathien, Myoklonien, Doppelbilder, allergische Reaktionen; Ranitidin: Leukopenie oder Thrombopenie, Herzrhythmusstörungen. IA: Die Aufnahme von Arzneimitteln, deren Resorption pH-abhängig ist, kann durch H <sub>2</sub> -Antagonisten verändert werden (z. B. <i>Ketoconazol</i> , <i>Itraconazol</i> ) (pk); Ranitidin erhöht möglicherweise die Plasmakonzentrationen von <i>Theophyllin</i> und <i>Glipizid</i> (pk); <i>Probenecid</i> verzögert die Ausscheidung von Famotidin (pk).
Famotidin 1–2 x 20 mg/Tag	
<b>Protonenpumpeninhibitoren*</b>	
Omeprazol 1 x 10–20 mg /Tag	UAW: Durchfall, Meteorismus, Bauchschmerzen, Blutbildveränderungen, allergische Reaktionen, Muskel- und Gelenkbeschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Unruhe, Leberfunktionsstörungen, periphere Ödeme, Depressionen; bei Langzeitbehandlung evt. Erhöhung der Frakturrate, Überwucherung mit <i>C. difficile</i> , interstitielle Nephritis. IA: Omeprazol: Wirkungsverstärkung von: <i>Diazepam</i> , <i>Warfarin</i> , <i>Phenytoin</i> ; <i>Makrolidantibiotika</i> : Wirkungsverstärkung beider Substanzen (pk); <i>Ketoconazol</i> , <i>Itraconazol</i> : verminderte Resorption aufgrund pH-Änderung durch Protonenpumpenhemmung (pk); Lansoprazol: Wirkungsverstärkung von <i>Theophyllin</i> (pk), verstärkte Blutzuckersenkung von <i>Tolbutamid</i> (pk), <i>Sucralfat</i> : verminderte Resorption von Lansoprazol (pd), <i>Amoxicillin</i> : verlangsamte Resorption; Pantoprazol, Rabeprazol: <i>Ketoconazol</i> (pd), <i>Itraconazol</i> siehe oben; PPI beeinträchtigen möglicherweise die Wirksamkeit von <i>Clopidogrel</i> nach akuten Koronarsyndromen; weitere Interaktionen können nicht ausgeschlossen werden.
Pantoprazol 1 x 20–40 mg /Tag	
Lansoprazol 1 x 15–30 mg /Tag	
Rabeprazol 1 x 10–20 mg/Tag	
Esomeprazol 1 x 20 mg/Tag	
<b>Prokinetika</b>	
Metoclopramid (MCP) 3 x 5–10 mg/Tag	UAW: Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Depressionen, Dyskinesien, Hyperprolaktinämie, Blutdruckveränderungen, allergische Reaktionen, Herzrhythmusstörungen. IA: <i>Anticholinergika</i> schwächen die Wirkung ab (pd), Wirkung von <i>Digoxin</i> wird vermindert (pk), MCP reduziert Bioverfügbarkeit von <i>Atovaquon</i> und erhöht die Resorption von <i>Tetracyclin</i> , <i>Pivampicillin</i> , <i>Lithium</i> und <i>Alkohol</i> (pk); <i>Neuroleptika</i> , <i>Antidepressiva</i> , <i>Anxiolytika</i> : Wirkungsverstärkung und Häufung extrapyramidaler UAW (pd).
Domperidon 3 x 5–10 mg/Tag	UAW: Hyperprolaktinämie, allergische Reaktionen, QT-Verlängerung. IA: <i>Anticholinergika</i> : Wirkungsabschwächung (pd); Gefahr weiterer QT-Verlängerung bei Komedikation mit <i>Azol-Antimykotika</i> , <i>Makroliden</i> u. a. über CYP3A4-metabolisierten Substanzen (pk).
* Zur Behandlung der FD nicht zugelassen.	

maka, bei Beschwerden mit vorwiegendem nicht-sauren Aufstoßen, Völle- und Druckgefühl sowie frühem Sättigungsgefühl primär Prokinetika einzusetzen, **erscheint plausibel**, obwohl ein Erfolg dieses Vorgehens in mehreren Studien nicht hinreichend gesichert werden konnte. Untersuchungen zur Behandlung eines unselektierten Patientenkollektivs mit Funk-

tioneller Dyspepsie, wie es in der allgemeinmedizinischen Praxis vorkommt, haben gezeigt, dass sich nicht vorhersagen lässt, welche Patienten auf säurereduzierende Pharmaka oder auf Prokinetika ansprechen (59–61).

Wenn auch nicht regelhaft vorausgesagt werden kann, welche Patienten von welchem therapeutischen Prinzip profitieren, erscheint dennoch in Ab-

hängigkeit von Art und Schwere der Symptomatik ein medikamentöser Behandlungsversuch gerechtfertigt. Die Medikamente sollten nur befristet über zunächst **vier bis maximal acht Wochen** während der beschwerdereichen Phase unterstützend eingesetzt werden, da eine erfolgreiche Dauerbehandlung und eine medikamentöse



Rezidivprophylaxe bisher nicht dokumentiert sind.

Bei Versagen der zunächst eingeschlagenen, probatorisch durchgeführten Therapie ist ein Wechsel auf das jeweilige andere Therapieprinzip zu empfehlen, das heißt statt vorheriger Gabe eines Säurehemmers wird jetzt ein Prokinetikum verabreicht und umgekehrt (Abbildung 2).

Zur Behandlung der Funktionellen Dyspepsie stehen die in Tabelle 6 aufgelisteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zur Verfügung.

### Eradikation von *Helicobacter pylori*

Die bislang vorliegenden klinischen Studien, die als Beleg der Wirksamkeit einer Eradikationstherapie bei Funktioneller Dyspepsie dienen könnten, erbrachten inkonsistente Ergebnisse (15;17;62–75). In der Gesamtsicht systematischer Reviews bzw. Metaanalysen zeigte sich dennoch eine zwar geringe, jedoch statistisch signifikante Reduktion der Symptome im Vergleich zu Placebo (22;74;76).

Die positiven Ergebnisse werden durch die Tatsache relativiert, dass sich in vielen Kollektiven von Patienten mit Funktioneller Dyspepsie auch solche finden, die an einer chronischen Ulkuserkrankung leiden, ohne dass bei den endoskopischen Kontrollen ein Ulkusschub nachgewiesen werden konnte (77). So wurde in Follow-up-Studien gezeigt, dass 3–5 % der Patienten mit Funktioneller Dyspepsie in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren einen Ulkusschub entwickeln. Es wäre somit denkbar, dass besonders diese Patienten auf eine *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie ansprechen. Dies könnte auch die unterschiedlichen Ansprechraten in den verschiedenen internationalen Studien wie auch die in systematischen Übersichten erkennbar werdenden positiven Effekte erklären. In mehreren Untersuchungen fand sich zudem keine Korrelation der *Helicobacter-pylori*-Infektion bzw. -Eradikation mit der Symptomatik der Funktionellen Dyspepsie (17;21;61;64;66).

In kontrollierten klinischen Studien bei jüngeren Patienten ohne Warn-

hinweise für organische Magen-Darm-Erkrankungen (Tabelle 4), die überwiegend in der hausärztlichen Praxis ohne vorangehende weiterführende diagnostische Maßnahmen bei positivem Ausfall eines nichtinvasiven *Helicobacter-pylori*-Tests eradiziert wurden, zeigte diese Strategie („test and treat“) keine besseren Ergebnisse in der Symptomreduktion als bei alleiniger Gabe von PPI (22;78–82).

Obwohl in einigen, insbesondere angelsächsischen Leitlinien die „test and treat“-Strategie prioritär empfohlen wird, sprechen die nicht nachgewiesene Überlegenheit gegenüber PPI, das Risiko zusätzlicher UAW und Resistenzentwicklungen durch Antibiotikagabe, eine abnehmende *Helicobacter-pylori*-Prävalenz in Deutschland sowie die alleinige Verfügbarkeit serologischer Tests zur Primärdiagnostik mit der Gefahr falsch positiver Ergebnisse gegen eine Anwendung als Strategie bzw. Therapie der ersten Wahl (83;84).

**Eine Eradikationstherapie ohne weiterführende Diagnostik außer *Helicobacter-pylori*-Testung ist abzulehnen (83).** Daher sollte nur im Einzelfall bei hartnäckigem rezidivierendem Verlauf und positivem *Helicobacter-pylori*-Test eine *Helicobacter-pylori*-Eradikation erwogen werden. Hierbei ist das Ansprechen auf diese Therapie oft erst mehrere Wochen oder Monate nach erfolgreicher Eradikationstherapie zu erwarten.

### Antidepressiva

Eine auf soliden Daten begründete Aussage zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei der Funktionellen Dyspepsie ist nicht möglich, doch kann wie bei allen funktionellen organischen Erkrankungen eine solche Therapie nützlich sein, wenn gleichzeitig Anzeichen für ein depressives Syndrom vorliegen (23;24;85). Antidepressiva sind daher und aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen (siehe auch Tabelle 8) keine Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der Funktionellen Dyspepsie.

### Weitere Wirkstoffe/Präparate

Zu **Phytotherapeutika** wurden einige Studien vorgelegt, in denen über positive Effekte auf Oberbauchbe-

schwerden und dyspeptische Symptome bei der Funktionellen Dyspepsie im Vergleich zu Placebo berichtet wurde (86;87). Häufig kommen Kombinationspräparate in der Behandlung zum Einsatz. Es sind dies meist Mixturen aus Bauernsenf (*Iberis amara*), Wermut, Enzian und Angelikawurzel, meistens in Kombination mit spasmolytisch und sedativ wirkenden Extrakten wie Kamille, Pfefferminze (nicht bei Sodbrennen), Kümmel, Melisse und anderen. Phytotherapeutika wirken spasmolytisch tonisierend und/oder sedierend und können auf diese Weise beschwerdelindernd bei Funktioneller Dyspepsie wirken. Für das entblähende Präparat Dimethicon wurde eine ähnliche Wirksamkeit wie für Cisaprid gefunden (88).

### Zusammenfassende

#### Empfehlung zur Pharmakotherapie

- Medikamentöse Maßnahmen stellen nur einen Teilaspekt im therapeutischen Gesamtkonzept dar, wobei **Allgemeinmaßnahmen** (Modifikation des Lebensstils), **Patientenaufklärung** und -führung, gegebenenfalls unter Einschluss **psychotherapeutischer** Interventionen auch vorrangig oder begleitend notwendig sein können. **Nicht immer ist eine medikamentöse Therapie erforderlich!**
- Bei Notwendigkeit einer Pharmakotherapie werden als Mittel der ersten Wahl **Protonenpumpeninhibitoren (PPI)** (z. B. Omeprazol 10–20 mg/Tag), nachrangig auch H<sub>2</sub>-Antagonisten für etwa vier Wochen empfohlen. Ein Behandlungsversuch mit der halben therapeutischen Dosis (z. B. Omeprazol 10 mg/Tag) ist sinnvoll.
- **Prokinetika** (Metoclopramid, Domperidon) werden aufgrund der unsicheren Datenlage und unerwünschter Wirkungen (siehe oben) als Mittel der weiteren Wahl angesehen. Ihr Einsatz kann erwogen werden, wenn ein hinreichender Therapieerfolg unter den voranstehenden Maßnahmen ausbleibt, insbesondere auch dann, wenn motilitätsbedingte Beschwerden wie Druck- und Völlegefühl, Übelkeit



und nicht-saures Aufstoßen überwiegen.

- Als weitere Therapieoption, insbesondere bei unzureichendem Ansprechen einer säurehemmenden Therapie und einem hartnäckigen, rezidivierendem Verlauf, kann bei positivem *Helicobacter-pylori*-Befund eine **Eradikation** erwogen werden.
- Bei jüngeren Patienten ohne Alarmsymptome (Tabelle 4) kann eine *Therapia ex juvantibus*, d. h. ohne vorangehende diagnostische Maßnahmen, sinnvoll sein. Hierzu werden PPI als Therapeutika der ersten Wahl für vier bis acht Wochen empfohlen.
- **Antidepressiva** sind keine Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit Funktioneller Dyspepsie. Sie können bei einer begleitenden depressiven Erkrankung erwogen werden, sollten jedoch sonst therapierefraktären Patienten vorbehalten bleiben.

## II. Reizdarmsyndrom (RDS)

Der Mangel sowohl an gesichertem Wissen zur Pathogenese als auch an umfassenden Daten aus klinischen Prüfungen bedingt eine überwiegend empirisch begründete und symptomatische Therapie und erfordert zudem eine besonders kritische Indikationsstellung. Die Mehrzahl der vorhandenen klinischen Prüfungen zum RDS sind mit methodischen Mängeln behaftet (16;89–92).

Die medikamentöse Behandlung des RDS orientiert sich daher an den **vorrangigen Beschwerden, wie sie auch der Einteilung des RDS in Typ I–IV zugrunde liegen**. Wenn allgemeine Hinweise, wie z. B. die Empfehlung bei Obstipationsneigung nicht zu häufig zur Toilette zu gehen oder bei imperativer Diarrhoe regelmäßig die Toilettenbesuche vorzunehmen (beispielsweise vor Verlassen des Hauses) und nichtmedikamentöse Maßnahmen (siehe oben) nicht ausreichen, können zusätzlich stuhlregulierende, entblähende, spasmolytische oder motilitätsregulierende Arzneimittel erforderlich sein. (15–17).

### Stuhlregulierung

Im Gegensatz zur zeitlich begrenzten Pharmakotherapie von Schmerzen, Blähungen und Meteorismus werden stuhlregulierende Substanzen beim RDS längerfristig in bedarfsadaptierter Dosierung verordnet. Beim **obstipationsdominanten Typ II** des RDS werden Laxanzien eingesetzt, wenn Ballast-/Quellstoffe zur Stuhlregulierung nicht mehr ausreichen (90). Dabei sind drastisch wirkende Laxanzien wie Anthrachinone oder Bisacodyl zu vermeiden und osmotisch wirkende Abführmittel zu bevorzugen (93) (Tabelle 6). Lactulose verursacht bei vielen Patienten intolerable Blähungen. Polyäthylenglycol (PEG) geht nicht mit Blähungen einher und wird deshalb meist besser vertragen (93).

← Allerdings liegen nur begrenzte Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Laxanzien beim RDS vor (12;90;94–96).

**Ballaststoffe** sind in ihrer Akzeptanz auch bei guter Wirkung oft dadurch eingeschränkt, dass sie in Abhängigkeit von der Dosis, besonders aber bei Dosen über 30 Gramm pro Tag häufig Blähungen verursachen und gleichzeitig den Gastransport verlangsamen. Insbesondere gilt dies für schwer verdauliche Getreideprodukte. Während sich die Einnahme von Weizenkleie und Leinsamen somit wegen verstärkter Blähungen als problematisch erweist, werden **trinkbare Quellmittel** meist mit guter Akzeptanz eingesetzt. Untersuchungen zu Flohsamenpräparaten (*Plantago afra* und *ovata*) ergaben Hinweise, dass die regelmäßige Einnahme nicht nur die Stuhlkonsistenz und Stuhlfrequenz verbessert, sondern auch begleitende Schmerzen und Blähungen lindert (94). Beim Vergleich von löslichen Ballaststoffen wie Flohsamen mit Weizenkleie oder Leinsamen finden sich Hinweise für eine Überlegenheit der löslichen gegenüber unlöslichen Ballaststoffe (12;97). Bei Kindern sollen Ballaststoffe in der Behandlung von Reizdarmsyndrom, rekurrierenden abdominalen Schmer-

zen und chronischer Obstipation nicht eingesetzt werden.

↔ Die Daten aus klinischen Studien und systematischen Reviews sind widersprüchlich und reichen insgesamt nicht aus, um eine Wirksamkeit von Ballaststoffen/Quellmitteln auf Schmerzen oder Stuhlverhalten beim RDS nach wissenschaftlichen Kriterien nachzuweisen (90;92; 98–102).

Dennoch haben sich Ballaststoffe in der klinischen Praxis bewährt und werden daher aus empirischen Gründen in Übersichtsarbeiten empfohlen. Sie können bei Versagen therapeutischer Alternativen verordnet werden (101). Allerdings ist es bisher nicht gelungen, spezielle Untergruppen zu identifizieren, bei denen Quellmittel wirksam sind (100).

Bei verminderter Rektumsensibilität stehen zusätzlich zu den Quellmitteln **rektale Entleerungshilfen** (Suppositorien, Klistiere) zur Verfügung.

Auch beim **diarrhoedominanten Typ I des RDS** können Quellmittel wie z. B. Flohsamenpräparate hilfreich sein. Eine gute Wirksamkeit zeigen aber nur Antidiarrhoika vom Opioid-Typ wie **Loperamid**. Loperamid passiert im Gegensatz zu anderen Opioiden nicht die Blut-Hirn-Schranke und ist deshalb für diese Indikation besser geeignet. Für andere Antidiarrhoika wie z. B. Diphenoxylat liegen keine Untersuchungen zum RDS vor (16).

↑ Zu Loperamid finden sich einige kleinere Studien älteren Datums, die eine symptomatische Wirksamkeit hinsichtlich verbesserter Stuhlkonsistenz und Senkung der Stuhlfrequenz beim RDS zeigten (89;103–106). Weniger gesichert ist die Wirkung von Loperamid auf die abdominalen Schmerzen, was sich in den Ergebnissen einer Metaanalyse entsprechend abbildet (107).

Loperamid wird von NICE als Antidiarrhoikum der ersten Wahl empfohlen (12).

Aufgrund fehlender Evidenz und Zulassung für dieses Anwendungsge-

biet kann **Racecadotril** zur Behandlung der Diarrhoe bei Reizdarmpatienten derzeit nicht empfohlen werden.


### Entblähende Maßnahmen

Trotz insgesamt unzureichender Datenlage können phytotherapeutische Karminativa (z. B. Pfefferminzöl, Kümmelöl, *Iberis amara*-haltige Präparate) oder entblähende Mittel wie Dimeticon (Dimethylpolysiloxan) probatorisch versucht werden (108;109).

### Spasmolyse und Motilitätsregulation

Spasmolytisch wirkende **Anticholinergika** spielen eine untergeordnete Rolle und sollten nur beim schmerzbetonten **Reizdarmsyndrom Typ III** eingesetzt werden. **Mebeverin** soll über eine ähnliche lokale spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur besonders des Dickdarms verfügen wie Papaverin. Sowohl für Mebeverin (110;111) als auch für quarternäre Anticholinergika (91) wird bei oraler Gabe eine ausreichende Resorption in Frage gestellt. Bei **Butylscopolamin** spricht die klinische Erfahrung für einen

bevorzugten Einsatz als Suppositorium (93). Der wesentliche Effekt der Spasmolytika ist eine Reduktion der Darmwandspannung aufgrund einer gesteigerten postprandialen Kolonmotilität, die sich als krampfartige abdominelle Schmerzen und Diarrhoe manifestieren können (93).

 **Die Bewertung der Wirksamkeit von anticholinergen und direkten Spasmolytika wird durch die oft mangelhafte methodische Qualität und Heterogenität der vorhandenen Studien sowie durch hohe Plazeboraten erschwert. Metaanalysen und systematische Reviews zeigen dennoch unter anderem für das in Deutschland handelsübliche Mebeverin Verbesserungen für die Parameter abdominelle Schmerzen und „globale Einschätzung“. Die Auswertung zu den Parametern Obstipation und Meteorismus erbrachte jedoch keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu Plazebo (100;107;112;113). Die NICE-Leitlinie empfiehlt Anticholinergika trotz methodischer Einschränkungen der**

**Studien als Therapie der ersten Wahl beim RDS in Kombination mit diätetischen Empfehlungen und RDS zum Lebensstil (12).**

Auch nach klinischer Erfahrung scheint daher bei krampfartigen abdominellen Schmerzen ein Versuch der medikamentösen Behandlung mit Spasmolytika gerechtfertigt. Für das zuweilen beim RDS vom Obstipationstyp eingesetzte Cisaprid wurde das Ruhen der Zulassung angeordnet (siehe auch Abschnitt „Funktionelle Dyspepsie“).

### Antidepressiva

Zur Wirkung von Antidepressiva auf das RDS treffen möglicherweise zwei Effekte zusammen: Einfluss auf das Befinden des Patienten und Einfluss auf den gastrointestinalen Transit der Nahrung. Während dabei die nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)<sup>6</sup> den orozökalen Transit eher verlängern, wird dieser durch die selektiven SSRI eher verkürzt, weshalb die Wirkstoffe aus beiden Gruppen eine unterschiedliche Rolle beim RDS

**Tabelle 7: Arzneimittel beim Reizdarmsyndrom sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA)**

Wirkstoff/-gruppen	Dosierung	Wichtige UAW/IA
<b>Laxanzien</b>		
Quellmittel z. B. Flohsamenpräparate	1–2 x 5 g/Tag	UAW: Krampfartige Magen-Darm-Beschwerden, Elektrolytverluste, Albuminurie, Hämaturie, Pseudomelanosis coli, Überempfindlichkeitsreaktionen. IA: Keine bekannt.
osmotische Laxantien z. B. Lactulose z. B. Macrogol	1–2 x 5–10 g/Tag 1–2 x 10 g/Tag	UAW: Abdominelle Schmerzen, Flatulenz, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. IA: <i>Diuretika, Glukokortikosteroide, Amphotericin B</i> : Verminderung der Serumkaliumkonzentration; <i>Herzglykoside</i> : verstärkte Glykosidwirkung durch Kaliummangel.
Rektumentleerungshilfen (Lubrikantien) z. B. Glycerin	1–4 x 1–2 g/Tag	UAW: Reizungen der Enddarmschleimhaut.
<b>Antidiarrhoika</b>		
Loperamid	2–6 x 2 mg/Tag	UAW: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, Schwindel, Benommenheit, Mundtrockenheit, Ileus. IA: Keine bekannt. <i>P-Glycoprotein-Inhibitoren</i> wie <i>Chinidin</i> oder <i>Ritonavir</i> erhöhen die Loperamid-Plasmakonzentration.
<b>Spasmolytika</b>		
Mebeverin	3 x 135 mg/Tag	UAW: Hautreaktionen, Schwindel, Müdigkeit. IA: Verminderung der Mebeverin-Wirkung durch <i>Antazida</i> .

<sup>6</sup> Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI auch als „Trizyklika“ bezeichnet.

**Tabelle 8: Weitere Arzneimittel zur Behandlung funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen (Beispiele). Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA), pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA, ausführlichere Darstellung und Kontraindikationen s. Fachinformationen.**

Wirkstoff/-Gruppen	Dosierung	Wichtige UAW/IA
<b>Antidepressiva</b> <i>NSMRI</i> <sup>7</sup> , Beispiel: Amitriptylin	5–10 (max. 30) mg/Tag	<p><b>UAW</b> Anticholinerge Effekte: Mundtrockenheit, Miktions- und Akkommodationsstörungen, Obstipation, Hypohidrose, Ileus, Glaukomanfall; Gewichtszunahme; Sedierung; Orthostase-Reaktionen: Blutdruckabfall, Tachykardie, Schwindel; kardiale Erregungsleitungsstörungen, Ödeme, Blutbildungsstörungen, Libidoverlust bzw. Impotenz, Leberwerterhöhung; Hyponatriämie; QT-Verlängerung (sehr selten Torsades de Pointes)</p> <p><b>IA</b> Verstärkung der anticholinergen und/oder sedierenden Effekte bei Kombination mit anderen Anticholinergika oder zentraldämpfenden Stoffen: <i>Antihistaminika, Parkinsonmittel, Hypnotika/Sedativa/Tranquillizer, Neuroleptika, Anästhetika, Alkohol</i> (pd); Verminderte antihypertensive Wirkung von <i>Methyldopa</i> oder <i>Clonidin</i> (pd); Wirkungsverstärkung von <i>Sympathomimetika</i> (z. B. Blutdruckkrisen oder Arrhythmien bei sympathomimetikahaltigen Lokalanästhetika) (pd); Kombination mit nichtselektiven MAO-Hemmern (<i>Tranylcypromin</i>) vermeiden (hypertone Krisen, Hyperpyrexie, Krampfanfälle) (pd), Wirkungsverstärkung von <i>oralen Antikoagulantien</i> (pk); Wirkungsverstärkung durch die SSRI <i>Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin</i> einige <i>Neuroleptika</i> (<i>Levomepromazin, Melperon, Thioridazin, Cimetidin</i>) (pk); Wirkungsabschwächung (Enzyminduktion) durch <i>Antiepileptika</i> (<i>Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Rifampicin, Johanniskraut</i>) (pk), orale Kontrazeptiva bzw. Zigarettenrauchen möglich. Andere Mittel, die ebenfalls ein Potenzial für QT-Verlängerung aufweisen (z. B. manche Antiarrhythmika, Antipsychotika wie <i>Haloperidol</i> oder <i>Thioridazin</i>, manche Antinfektiva wie <i>Erythromycin</i> oder <i>Pentamidin</i>, manche Antimalariamittel wie <i>Halofantrin</i> oder <i>Chloroquin</i>, siehe <a href="http://www.qtdrugs.org">www.qtdrugs.org</a>): Verstärkung des Risikos von Torsades-de-pointes-Arrhythmien möglich (pd).</p>
<b>Antidepressiva</b> <i>SSRI</i> , Beispiel: Citalopram	20–40 mg/Tag	<p><b>UAW</b> Häufig gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen) sowie zentralnervöse (Unruhe und Schlafstörungen) UAW; Kopfschmerzen. Häufig Störungen der Sexualfunktion, insbesondere verzögerte Ejakulation sowie Orgasmusstörungen bei beiden Geschlechtern. Blutungsneigung kann erhöht sein. Gelegentlich Hautausschläge (Absetzen, wenn Fieber und immunallergische Symptome hinzutreten!). Hyponatriämie, SIADH. Selten extrapyramidal-motorische Störungen. Gelegentlich Sinusbradykardie. Im Vergleich zu NSMRI sehr viel geringere anticholinerge, adrenolytische, antihistaminerge und kardiotope UAW. Kumulationsgefahr bei alten Patienten und Leberinsuffizienz. Symptome bei abruptem Absetzen; bei Leberinsuffizienz Dosisreduktion.</p> <p><b>IA</b> Bei gleichzeitiger Verordnung von SSRI und anderen Medikamenten ist vorherige genaue Information über potentiell gefährliche IA notwendig (Fachinformation)! Die CYP-inhibierende Wirkung von Citalopram ist deutlich schwächer als die von Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin. Kombination mit <i>MAO-Hemmern</i> ist kontraindiziert: serotonerges Syndrom (Bauchkrämpfe, Kleinhirnzeichen, Myoklonus, Verwirrtheit, Schwitzen, Tachykardie, Hypertonie), auch Serotonin-Präkursoren (<i>Tryptophan, Oxitriptan</i>) oder <i>Carbamazepin</i> meiden (pd). Nebenwirkungsverstärkung auch bei Kombination mit <i>Johanniskraut, Lithium</i>: Verstärkung serotonerger Wirkungen möglich (pd). Verstärkung der Blutungsneigung durch <i>Acetylsalicylsäure, NSAR</i> und <i>orale Antikoagulantien</i> (Gerinnungsparameter) (pk). Enzyminduktoren (<i>Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital</i>) können den Abbau von SSRI beschleunigen (pk).</p>
<b>Phytopharmaka</b> Beispiel: Iberogast® (STW 5)	3 x 20 Tropfen/Tag	<p><b>UAW:</b> Cave: enthält Alkohol, der Bestandteil Schöllkraut (<i>Chelidonium herba</i>) wird mit Leberversagen bis zu tox. Hepatitiden in Zusammenhang gebracht, gastrointestinale Symptome, Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Exanthem, Pruritus, Dyspnoe.</p> <p><b>IA:</b> Keine gesicherten Daten.</p>

<sup>7</sup> Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI auch als „Trizyklika“ bezeichnet.

spielen könnten, die in entsprechenden klinischen Studien zu bestätigen wäre (114–116).

Zur Prüfung von Antidepressiva beim RDS liegen mehrere Studien vor, die jedoch aufgrund vieler methodischer Mängel, z. B. bei Randomisierung, Allokation, Verblindung, Compliance-Prüfung, Fallzahl und Studiendauer, Erfassung von Nebenwirkungen und Begleitmedikation, nicht als Beleg der Wirksamkeit dienen können (117–125). Auch eine metaanalytische Auswertung kann die mangelnde Qualität der zugrunde liegenden Studien nicht kompensieren (9;12). Einzelne positive Befunde derartiger Metaanalysen stellen daher keinen sicheren Wirksamkeitsnachweis dar und machen die Notwendigkeit qualitativ hochwertiger kontrollierter Studien insbesondere mit ausreichender Fallzahl und Dauer deutlich.

Die Empfehlungen zur Therapie des RDS beruhen daher im Wesentlichen auf noch nicht hinreichend gesicherten Hinweisen aus klinischen Studien und klinischen Erfahrungen aus dem Umgang mit Antidepressiva bei diesem Krankheitsbild: NSMRI können in Einzelfällen empfohlen werden zur Behandlung des RDS mit Tendenz zur Diarrhoe (Typ I), **wenn die bisherige Therapie ohne Erfolg war (12). Die empfohlenen Dosen von z. B. Amitriptylin liegen im niedrigen Bereich von 5–10 mg zur Nacht, maximal 30 mg (siehe auch Tabelle 8). SSRI können als Therapie 2. Wahl zur Behandlung des RDS mit Tendenz zur Obstipation (Typ II) eingesetzt werden.** Sie sind möglicherweise eher geeignet bei Patienten mit abdominalen Schmerzen und bei Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten (126;127). Dennoch scheint die Wirkung auch unabhängig zu sein vom Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung (128). Für beide Therapieformen empfiehlt sich die Verwendung von Dosen aus dem unteren empfohlenen Bereich. Die unerwünschten Wirkungen der Antidepressiva sind beim Patienten zu kontrollieren (12). Bisher fehlen prospektive, kontrollierte Langzeitstudien, weshalb Antidepressiva weiterhin kri-

tisch eingesetzt und therapierefraktäre Patienten vorbehalten bleiben sollten.

Die obstipierende Wirkung von **Antidepressiva** stellt allein keine Indikation zur Gabe beim RDS dar. Bei manifester Depression sowie bei Angst- und Zwangszuständen sind Psychopharmaka dann gerechtfertigt, wenn eine Zusammenarbeit mit einem psychotherapeutisch oder psychiatrisch geschulten Arzt gewährleistet ist (siehe auch Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Depression und zu Angst- und Zwangsstörungen) (129;130).

**Serotoninagonisten und -antagonisten** Angesichts der zentralen Rolle des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gastrointestinaltrakt (131;132) wird mit diesen Substanzen versucht, die sekretorische und motorische Wirkung einer Aktivierung der 5-HT-Rezeptoren zu nutzen zur Therapie der obstipationsdominanten Form des RDS (Typ II) und eine Blockierung der 5-HT-Rezeptoren zu nutzen zur Therapie der diarrhoe-dominanten Form des RDS (Typ I).

Der selektive, partielle 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoragonist **Tegaserod** hat prokinetische Effekte auf den gesamten Magendarmtrakt und stimuliert die intestinale Flüssigkeitssekretion. In mehreren kontrollierten Studien wurden positive Effekte auf Symptome (Obstipation, abdominelle Schmerzen, Blähungen) und eine globale Effizienz bei obstipierten Frauen gefunden. Tegaserod ist in Deutschland nicht zugelassen. Aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos wurde im März 2007 von der FDA die US-amerikanische Zulassung für den Wirkstoff zurückgezogen (133).

Aufgrund ihrer Wirkungen, die intestinale Wasserabsorption zu steigern und die intestinale Transitzeit zu verlängern, wurden **5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten** hinsichtlich Ihrer Eignung zur Behandlung des diarrhoe-dominanten RDS geprüft. Beispielhaft sei hier das Alosetron genannt, für das die meisten Studien vorliegen, die eine Verringerung abdominaler

Schmerzen und weiterer Symptome des RDS zeigen (11;134–136). Als häufigste Nebenwirkung trat bei 25–30 % der Patienten eine Obstipation auf, die bei 10 % zum Abbruch der Behandlung führte (135;136). Diese Nebenwirkung und das Auftreten einer ischämischen Kolitis bei 0,1–1 % der Patienten führten dazu, dass Alosetron nur in den USA zugelassen ist zur Verordnung durch speziell lizenzierte Ärzte (93). Trotz der positiven Effekte kann Alosetron aufgrund der seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, ist aber auch im europäischen Raum nicht zugelassen.

Der selektive und prokinetisch wirkende 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoragonist **Pruca-loprid** ist von der europäischen Zulassungsbehörde EMA nur zur Behandlung der chronischen Obstipation bei Frauen zugelassen, wenn Laxativa nicht ausreichend wirksam sind. Belege zur Wirksamkeit bei RDS liegen bislang nicht vor. Obwohl in den dem EPAR zugrunde liegenden Studien keine sicheren kardiovaskulären UAW auftraten, wird eine Überwachung des 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoragonisten hinsichtlich potentieller Risiken, wie z. B. kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse oder einer QT-Verlängerung und damit verbundener Arrhythmien, für erforderlich gehalten (137).

**Lubiproston** ist seit 2006 in den USA zur Behandlung des RDS mit Obstipation bei Frauen im Alter von über 18 Jahren zugelassen. Häufigste Nebenwirkungen des Prostaglandinderivates sind Übelkeit, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen.

#### **Probiotika**

Eine Reihe von Bakterienpräparaten wird zur Behandlung des Reizdarmsyndroms angeboten. Sie bestehen in unterschiedlicher Zusammensetzung und Konzentration überwiegend aus *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *E. coli* Nissle. *Lactobacillus acidophilus* zeigte in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie positive Wirkungen hinsichtlich Schmerzen, Blähungen, Stuhlfrequenz, -konsistenz sowie Allgemeinbefinden (138). Solche Studien mit po-

sitiver Tendenz gibt es mit Kombinationen aus verschiedenen Probiotika (139–142). Systematische Übersichten und Metaanalysen kommen zu der Schlussfolgerung, dass trotz zahlreicher Mängel im Studiendesign genügend Hinweise für die Wirksamkeit dieser Therapieform vorhanden sind, um weitere Untersuchungen, insbesondere mit einer für die chronische Erkrankung ausreichenden Untersuchungsdauer, zu rechtfertigen (143; 144). Für **Homöopathika** (*Asa foetida*, *Nux vomica*) finden sich keine hinreichenden Belege zur Wirksamkeit (12;145;146).

#### *Zusammenfassende Empfehlung zur Pharmakotherapie*

- Auch beim RDS stellen medikamentöse Maßnahmen nur einen Teilaspekt im therapeutischen Gesamtkonzept dar, wobei **Allgemeinmaßnahmen** (Modifikation des Lebensstils, insbesondere hinsichtlich Ernährung und körperlicher Aktivität), **Patientenaufklärung** und -führung, gegebenenfalls unter Einschluss psychotherapeutischer Interventionen auch vorrangig oder begleitend notwendig sein können. **Nicht immer ist eine medikamentöse Therapie erforderlich!**
- Beim diarrhoedominanten Reizdarmsyndrom Typ I können Quellmittel wie Flohsamen empfohlen werden. Eine verlässliche Wirksamkeit haben aber Antidiarrhoika vom Opioid-Typ wie Loperamid.
- Beim obstipationsdominanten Typ II helfen Ballaststoffe, wobei die wasserlöslichen Gelbildner den nicht-löslichen Präparaten vorzuziehen sind. In höheren Dosierungen verursachen sie allerdings häufig Blähungen.
- Bei krampfartigen Schmerzen im Rahmen eines RDS (Typ III) können anticholinerge Spasmolytika zur Anwendung kommen.

Der Einsatz von Antidepressiva sollte erst erwogen werden, wenn die voranstehenden Maßnahmen keinen ausreichenden Erfolg zeigen.



## B

BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

## C

CT = Computertomographie  
CYP = Cytochrome P450

## D

DGVS = Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
DGNM = Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität

## E

EMA = European Medicines Agency  
EPAR = European Public Assessment Report  
ERCP = Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

## F

FD = Funktionelle Dyspepsie  
FDA = Food and Drug Administration

## H

HbA<sub>1c</sub> = Glykohämoglobin  
H. p. = Helicobacter pylori

## I

IA = Arzneimittelinteraktionen  
IBS = Irritabel Bowel Syndrome  
ICD-10 = Internationale Klassifikation der Krankheiten  
ITT = Intention-to-treat

## K

KI = Kontraindikationen

## L

LDL = Low Density Lipoprotein

## M

MAO = Monoaminoxidase-Hemmer  
MCP = Metoclopramid  
MRCP = Magnetresonanztomographie  
MRT = Magnetresonanztomographie

## N

NICE = National Institute for Clinical Excellence  
NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika  
NSMRI = Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren  
NNT = Number needed to treat

## P

PPI = Protonenpumpeninhibitoren  
PEG = Polyethylenglycol  
Pd = pharmakodynamisch  
Pk = pharmakokinetisch

## R

RDS = Reizdarmsyndrom  
RRR = relative Risikoreduktion

## S

SERT-Polymorphismus = Serotonin-Transporter-Polymorphismus  
SSRI = Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren

## U

UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkungen



- 1 <http://www.romecriteria.org> Zuletzt geprüft: 06. Mai 2010.
- 2 National Institute for Clinical Excellence: Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Quick reference guide. NICE clinical guideline 61. Developed by the National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. London, February 2008.
- 3 Spiller R, Garsed K: Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988.
- 4 Paras ML, Murad MH, Chen LP et al.: Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302: 550-561.
- 5 Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al.: Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479.
- 6 Drossman DA: The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390.
- 7 Longstreth GF, Yao JF: Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1665-1673.
- 8 Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Mukkadell OB: Empirical H<sub>2</sub>-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994; 343: 811-816.
- 9 Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al.: Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378.
- 10 Hayee B, Forgacs I: Psychological approach to managing irritable bowel syndrome. *BMJ* 2007; 334: 1105-1109.
- 11 Spiller R, Aziz Q, Creed F et al.: Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770-1798.
- 12 National Institute for Clinical Excellence: Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE clinical guideline 61. Developed by the National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. London, February 2008.
- 13 Haag S, Senf W, Tagay S et al.: Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 973-986.
- 14 Soo S, Moayyedi P, Deeks J et al.: Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD002301.
- 15 Talley NJ: A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1174-1183.
- 16 Pace F, Coremans G, Dapigny M et al.: Therapy of irritable bowel syndrome – an overview. *Digestion* 1995; 56: 433-442.
- 17 Schutze K, Hentschel E, Hirschl AM: Clarithromycin or amoxicillin plus high-dose ranitidine in the treatment of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 41-46.
- 18 Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al.: Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 4: CD001960.
- 19 Holtmann G, Kutscher SU, Haag S et al.: Clinical presentation and personality factors are predictors of the response to treatment in patients with functional dyspepsia; a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 672-679.
- 20 Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al.: Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 178-185.
- 21 Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P et al.: Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055-1065.
- 22 Delaney B, Ford AC, Forman D et al.: Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD001961.
- 23 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Dyspepsia – A national clinical guideline. Guideline No. 68. Edinburgh: SIGN, 2003.
- 24 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Dyspepsia – Quick Reference Guide. Guideline No. 68. Edinburgh: SIGN, 2003.
- 25 Liebrechts T, Adam B, Holtmann G: [Functional dyspepsia – diagnosis of desperation?]. *Internist (Berl)* 2006; 47: 568-577.
- 26 Ho PM, Maddox TM, Wang L et al.: Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944.
- 27 Insogna KL: The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S2-S4.
- 28 Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al.: A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-718.
- 29 Mössner J: Magen-Darm-Mittel und Laxantien. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report*. Heidelberg, Kiel: Springer Verlag, 2007; 667-694.
- 30 Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ et al.: Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-1960.
- 31 Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H et al.: Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950-955.
- 32 Sarkar M, Hennessy S, Yang YX: Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-398.
- 33 Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S: Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989-2995.
- 34 O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al.: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989-997.
- 35 Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A: Gastric acid, acid-suppressing drugs, and bacterial gastroenteritis: how much of a risk? *Epidemiology* 1997; 8: 571-574.
- 36 Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF: Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ* 1996; 312: 414-415.
- 37 Dial S, Alrasadi K, Manoukian C et al.: Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171: 33-38.
- 38 Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N: Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003; 54: 243-245.
- 39 Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M: [957] Proton pump inhibitor use and risk of community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Philadelphia, October 29 – November 1, 2009.
- 40 Laine L, Hennekens C: Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 34-41.
- 41 Finney JS, Kinnersley N, Hughes M et al.: Meta-analysis of antisecretory and gastrointestinal compounds in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 312-320.
- 42 Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ: Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 689-696.
- 43 Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K et al.: Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-310.
- 44 Archimandritis A, Tzivras M, Fertakis A et al.: Cisapride, metoclopramide, and ranitidine in the treatment of severe nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 1992; 14: 553-561.
- 45 Fumagalli I, Hammer B: Cisapride versus metoclopramide in the treatment of functional dyspepsia. A double-blind comparative trial. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 33-37.

- 46** Van Outryve M., De Natte N, Van Eeghem P, Gooris JP: Efficacy of cisapride in functional dyspepsia resistant to domperidone or metoclopramide: a double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 195: 47-52.
- 47** Food and Drug Administration: FDA Safety Information for Metoclopramide-Containing Drugs: FDA News 26. Februar 2009: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm106942.htm>. Zuletzt geprüft: 07. Mai 2010.
- 48** Arts E, Anthoni H, de Roy G et al.: Domperidone in the treatment of dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1979; 7: 158-161.
- 49** Bekhti A, Rutgeerts L: Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 1979; 55 Suppl 1: 30-32.
- 50** Davis RH, Clench MH, Mathias JR: Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms: a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1505-1511.
- 51** De Loose F.: [Domperidon in chronic dyspepsia. Results of an open pilot study and a multicentric crossover study with metoclopramide and placebo carried out by general practitioners]. *Fortschr Med* 1980; 98: 831-834.
- 52** Englert W, Schlich D: A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. *Postgrad Med J* 1979; 55 Suppl 1: 28-29.
- 53** Domperidone. In: Aronson JK (Hrsg.): *Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. Fifteenth edition, Oxford: Elsevier, 2006; 1178-1179.
- 54** Claassen S, Zunkler BJ: Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. *Pharmacology* 2005; 74: 31-36.
- 55** Drolet B, Rousseau G, Daleau P et al.: Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000; 102: 1883-1885.
- 56** Domperidone: heart rate and rhythm disorders. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2007; 17 (1): 2.
- 57** Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS et al.: Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2007-2012.
- 58** Kamerling IM, Van Haarst AD, Burggraaf J et al.: Motilin effects on the proximal stomach in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G776-G781.
- 59** Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Mukkadell OB: Placebo-controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 368-374.
- 60** Farup PG, Wetterhus S, Osnes M, Ulshagen K: Ranitidine effectively relieves symptoms in a subset of patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 755-759.
- 61** de Groot GH, de Both PS: Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 193-199.
- 62** Elta GH, Scheiman JM, Barnett JL et al.: Long-term follow-up of Helicobacter pylori treatment in non-ulcer dyspepsia patients. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1089-1093.
- 63** McColl K, Murray L, El-Omar E et al.: Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874.
- 64** Blum AL, Talley NJ, O'Morain C et al.: Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAEY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-1881.
- 65** Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB: Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1106-1111.
- 66** Danesh J, Pounder RE: Eradication of Helicobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000; 355: 766-767.
- 67** Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM, Hunt RH: Helicobacter pylori: new developments and treatments. *CMAJ* 1997; 156: 1565-1574.
- 68** Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V et al.: Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2329-2336.
- 69** Kamada T, Haruma K, Hata J et al.: The long-term effect of Helicobacter pylori eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 245-252.
- 70** Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P: Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2866-2872.
- 71** Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W et al.: Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 615-625.
- 72** McNamara D, Buckley M, Gilvarry J, O'Morain C: Does Helicobacter pylori eradication affect symptoms in nonulcer dyspepsia: a 5-year follow-up study. *Helicobacter* 2002; 7: 317-321.
- 73** Veldhuyzen van Zanten S., Fedorak RN, Lambert J et al.: Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of Helicobacter pylori positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1963-1969.
- 74** Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al.: Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD002096.
- 75** Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA et al.: Clinical outcomes of eradication of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 89-98.
- 76** North of England Dyspepsia Guideline Development Group: *Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care. Clinical practice guideline. Centre for Health and Services Research, Report No. 112*. University of Newcastle upon Tyne, August 2004.
- 77** Moayyedi P, Feltbower R, Brown J et al.: Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. *Leeds HELP Study Group. Lancet* 2000; 355: 1665-1669.
- 78** Chiba N: Managing uninvestigated dyspepsia in primary care. *BMJ* 2008; 336: 623-624.
- 79** Delaney BC, Qume M, Moayyedi P et al.: Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008; 336: 651-654.
- 80** Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE et al.: Meta-analysis: Helicobacter pylori 'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 534-544.
- 81** Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H et al.: Proton pump inhibitor or testing for Helicobacter pylori as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1200-1208.
- 82** Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A: Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003; 326: 1118.
- 83** Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al.: [S3-guideline „Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease“]. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 68-102.
- 84** Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L et al.: AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 1998; 114: 582-595.
- 85** Talley NJ, Vakil N: Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324-2337.
- 86** Melzer J, Rosch W, Reichling J et al.: Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-1287.
- 87** von Arnim U., Peitz U, Vinson B et al.: STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1268-1275.

- 88** Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ: A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1641-1648.
- 89** Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M: Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112: 2120-2137.
- 90** Hotz J, Enck P, Goebell H et al.: [Consensus report: irritable bowel syndrome – definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 685-700.
- 91** Ivey KJ: Are anticholinergics of use in the irritable colon syndrome? *Gastroenterology* 1975; 68: 1300-1307.
- 92** Klein KB: Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology* 1988; 95: 232-241.
- 93** Monnikes H, Schmidtman M, van der Voort JR, I: [Drug therapy for irritable bowel syndrome: What works, what doesn't work and for whom?]. *Internist (Berl)* 2006; 47: 1073-1083.
- 94** Hotz J, Plein K: [Effectiveness of plantago seed husks in comparison with wheat brain on stool frequency and manifestations of irritable colon syndrome with constipation]. *Med Klin (Munich)* 1994; 89: 645-651.
- 95** Schuster MM: Pharmacology and Therapeutics. In: Friedmann G, Jacobson ED, McCallum RW (Hrsg.): *Gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 127-131.
- 96** Sperling RM, McQuai KR: Rational medical therapy of functional GI disorders. In: Olden KW (Hrsg.): *Handbook of functional gastrointestinal disorders*. New York: Marcel Dekkers Inc, 1996; 269-328.
- 97** Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW et al.: Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3154.
- 98** Drossman DA: The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II1-II5.
- 99** 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: 615-617.
- 100** 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; Issue 2: CD003460.
- 101** Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA et al.: Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 245-251.
- 102** Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB et al.: Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S7-S26.
- 103** Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D: Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-247.
- 104** Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH: A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 463-468.
- 105** Hovendak N: Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (Suppl 130): 81-84.
- 106** Lavo B, Stenstam M, Nielsen AL: Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 130: 77-80.
- 107** Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K: Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 136-147.
- 108** Liu JP, Yang M, Liu YX et al.: Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD004116.
- 109** 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: 271-279.
- 110** Sommers DK, Snyman JR, van Wyk M, Eloff JN: Lack of bioavailability of mebeverine even after pretreatment with pyridostigmine. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 247-249.
- 111** Winsemius A, Meuwesen IM, Boon C et al.: A pharmacokinetic comparison of the modified release capsule and a plain tablet formulation of mebeverine. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 659-662.
- 112** Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC: Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 499-510.
- 113** Akehurst R, Kaltenthaler E: Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. *Gut* 2001; 48: 272-282.
- 114** Chial HJ, Camilleri M, Burton D et al.: Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G130-G137.
- 115** Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ: Influence of antidepressants on whole gut and orocaecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 159-166.
- 116** Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH: Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 409-416.
- 117** Heefner JD, Wilder RM, Wilson ID: Irritable colon and depression. *Psychosomatics* 1978; 19: 540-547.
- 118** Myren J, Groth H, Larssen SE, Larsen S: The effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. A double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 871-875.
- 119** Nigam P, Kapoor KK, Rastog CK et al.: Different therapeutic regimens in irritable bowel syndrome. *J Assoc Physicians India* 1984; 32: 1041-1044.
- 120** Boerner D, Eberhardt R, Metz K, Schick E: Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Antidepressivums beim Colon irritable. *Therapiewoche* 1988; 38: 201-208.
- 121** Bergmann M, Heddergott A, Schlosser T: Die Therapie des Colon irritable mit Trimipramin (Herphonal®) – Eine kontrollierte Studie. *Z Klin Med* 1991; 46: 1621-1628.
- 122** Vij JC, Jiloha RC, Kumar N et al.: Effect of antidepressant drug (doxepin) on irritable bowel syndrome patients. *Indian J Psychiatry* 1991; 33: 243-246.
- 123** Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE et al.: Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003; 125: 19-31.
- 124** Talley NJ, Kellow JE, Boyce P et al.: Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 108-115.
- 125** Vahedi H, Merat S, Momtahan S et al.: Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 678-684.
- 126** Crowell MD, Jones MP, Harris LA et al.: Antidepressants in the treatment of irritable bowel syndrome and visceral pain syndromes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 736-742.
- 127** Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G et al.: Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108: 65-72.
- 128** Creed F: How do SSRIs help patients with irritable bowel syndrome? *Gut* 2006; 55: 1065-1067.
- 129** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen. 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Oktober 2003; Band 30, Sonderheft 4.
- 130** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Juli 2006; Band 33, Sonderheft 1.
- 131** Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ et al.: Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34-43.
- 132** Gershon MD, Tack J: The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414.

- 133** Food and Drug Administration: Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm): <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103223.htm>. FDA Public Health Advisory vom 30. März 2007. Zuletzt geprüft: 07. Mai 2010.
- 134** Chang L, Ameen VZ, Dukes GE et al.: A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 115-123.
- 135** Ford AC, Brandt LJ, Young C et al.: Efficacy of 5-HT<sub>3</sub> antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-1843.
- 136** Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M: Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 79-86.
- 137** European Medicines Agency: CHMP European Public Assessment Report „Resolor®“,: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/resolor/resolor.htm>. Stand: November 2009. Zuletzt geprüft: 07. Mai 2010.
- 138** Halpern GM, Prindiville T, Blankenburg M et al.: Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1579-1585.
- 139** Camilleri M: Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 264-269.
- 140** 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: 895-904.
- 141** 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: 541-551.
- 142** Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M et al.: Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 48-57.
- 143** Hamilton-Miller JMT: Probiotics in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Review of Clinical Trials. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13: 212-216.
- 144** Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR et al.: A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15.
- 145** Rahlfs VW, Mossinger P: [Treatment of irritable colon. A multicenter placebo-controlled double-blind study in general practice]. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 2230-2234.
- 146** Rahlfs VW, Mossinger P: [Asa foetida in the treatment of the irritable colon: a double-blind trial (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 140-143.



## Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen siehe (1). Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der „Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997“ (2).

### 1. Gründe

Formaler Anlass für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen waren die „Arzneimittel-Richtlinien“ für die vertragsärztliche Versorgung, in denen die Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfohlen wurde (3). Es entspricht zudem der Grund- und Gründungsintention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

### 2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen „Endpunkte“ (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneytherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber

selbstständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

### 3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

### 4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Ausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen erklären dem Vorstand vorab potentielle Interessenkonflikte.

### 5. Träger/Finanzierung

Die Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

### 6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützte sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Er-

stellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung von Therapieempfehlungen wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

### 7. Erstellung und Konsensprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Prozedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, zum Teil auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf den seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten „Therapie-Symposien“ der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Kommentierung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.\*

## 8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für Therapieempfehlungen steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden in Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie auf den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemeingültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen und Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (siehe z. B. europäische Leitlinie zur Prüfung von Antidementiva). Systematische Fehler sind prinzipiell auf

der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (siehe Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (siehe auch Punkt 2 und Seite 2 „Evidenz in der Medizin“). Die Limitierung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, zum Teil weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

## 9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Als ärztliche Leitlinie und auch aus kapazitären Gründen widmen sich daher die Therapieempfehlungen vorrangig der Beurteilung von Wirksamkeit und soweit es die Daten gestatten, der Risiken der Arzneimitteltherapie. In diesem Kontext muss auch erwähnt werden, dass es für viele therapeutische Interventionen bislang nur eine unzureichende und den Daten zur Wirksamkeit kaum vergleichbare pharmakoökonomische Datenlage gibt. Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass „mit Kosten-Nutzen-Analysen ... so-

ziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt“ werden, „die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind“ (4).

## 10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

## 11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (5).\*

## 12. Vorlage bei wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Kommentierung vorgelegt: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Die Aufführung der genannten Fachgesellschaften ist nicht gleichbedeutend mit Meinungsidentität zu Leitlinieninhalten oder Einarbeitung bzw. Akzeptanz der Kommentare.\*

## 13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der ausführlichen evidenzgestützten Therapieempfehlungen werden eine Kurzfassung (Handlungsleitlinie) „für den Praxisschreibtisch“ und eine Patienteninfor-

\* Eventuell zusätzliche Informationen, Ergänzungen, Aktualisierungen oder Kommentare: siehe Homepage der AkdÄ.



mation erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (siehe letzte Umschlagseite). Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zu-

ständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahe zu bringen.

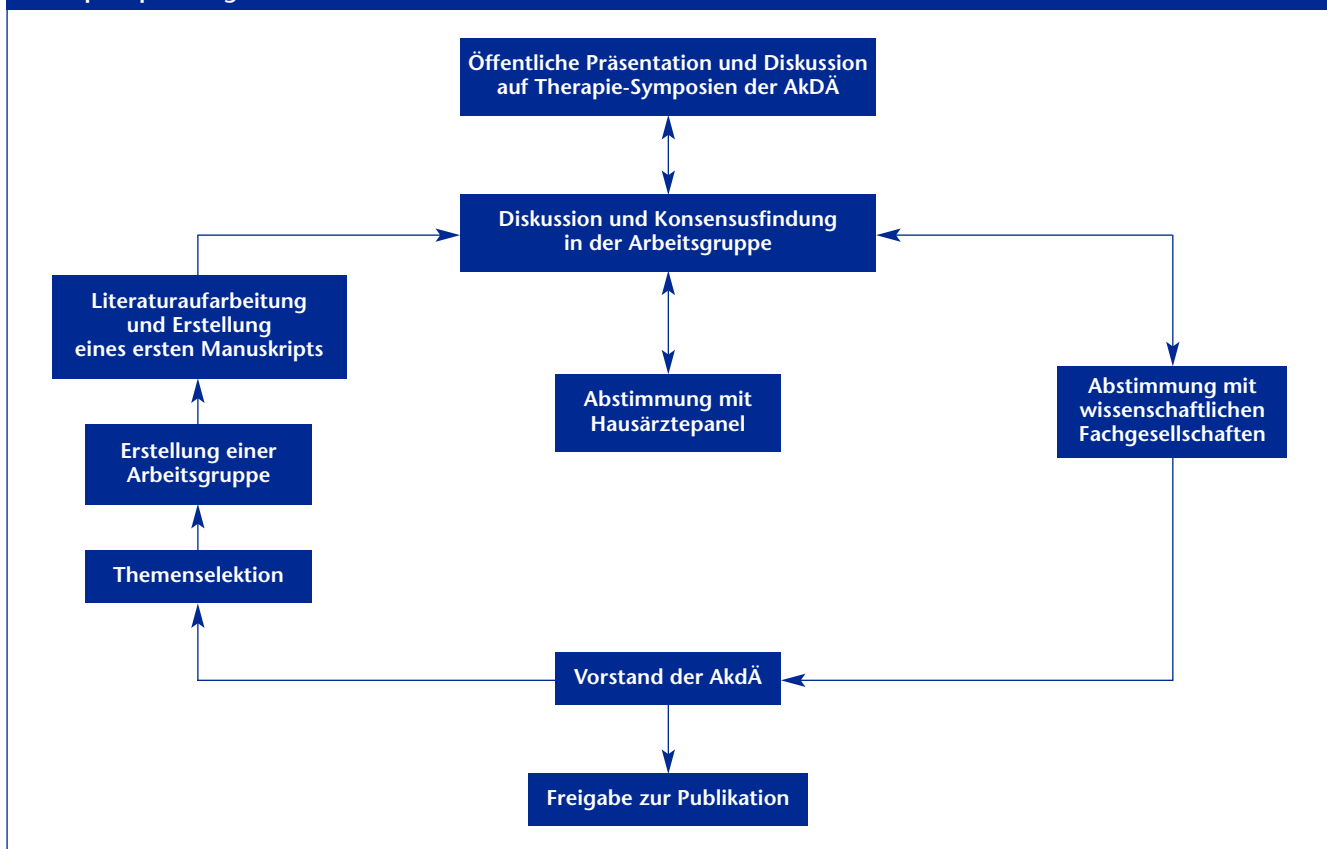
**14. Evaluation**

Die Evaluation von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

**Literatur**

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1997; 91: 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A2154–2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1989.
4. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart. Stuttgart: F. Enke Verlag, 1993.
5. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461-1467.

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



## Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig (keine Interessenkonflikte)

### Arbeitsgruppe

<i>Name</i>	<i>Ort</i>	<i>Fachrichtung</i>	<i>Interessenkonflikte</i>
Prof. Dr. med. Roland Gugler, (federführender Autor)	Karlsruhe	Innere Medizin, Gastroenterologie; Klinische Pharmakologie	keine
Dr. med. Christian Braun	Saarbrücken	Innere Medizin, Gastroenterologie	keine
Prof. Dr. med. Guido Gerken	Essen	Innere Medizin, Gastroenterologie	keine
Prof. Dr. med. Kai D. Grandt	Saarbrücken	Innere Medizin, Gastroenterologie	keine
Dr. med. Sebastian Haag	Essen	Innere Medizin, Gastroenterologie	Beratertätigkeit für die Firmen Bayer Schering Pharma und Nycomed
Prof. Dr. med. Gerald Holtmann (Kommentierung des Erstmanuskripts)	Essen	Innere Medizin, Gastroenterologie	Gutachten für die Entlassung von Omeprazol aus der Verschreibungspflicht im Auftrag der Firma Bayer; Koordination einer internationalen Expertengruppe zur Therapie der Re- fluxkrankheit mit anschließender Pu- blikation und eines Workshops zu diesem Thema, unterstützt von der Firma Nycomed
Prof. Dr. med. Herbert Koop	Berlin	Innere Medizin, Gastroenterologie	Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Eisai und der Falk- Foundation
Prof. Dr. med. Rainer Lasek	Berlin	Pharmakologie, Innere Medizin	keine
PD Dr. med. Ahmed Madisch	Hannover	Innere Medizin, Gastroenterologie	Vertrags- und Beraterhonorare der Firmen Steigerwald GmbH, Astra Zeneca GmbH, Falk GmbH
Prof. Dr. med. Klaus Mörike	Tübingen	Klinische Pharmakologie	keine
Prof. Dr. med. Ulrich Treichel	Hamburg	Innere Medizin, Gastroenterologie	für Beratertätigkeit für die Helios- Studie im Auftrag von Fresenius Honorar erhalten; im Auftrag von Fresenius Medical Care Erstellung eines Abstracts zur Helios-Studie
Prof. Dr. med. Konrad Wink	Gengenbach	Innere Medizin, studien- methodische Expertise	keine

### Panel niedergelassener Vertragsärzte

<i>Name</i>	<i>Ort</i>	<i>Fachrichtung</i>	<i>Interessenkonflikte</i>
Dr. med. Gerhard Barthe	Naustadt, Meissen	Allgemeinmedizin	keine
Dr. med. Jürgen Bethscheider	Schiffweiler	Allgemeinmedizin	keine
Dr. med. Hans Harjung	Griesheim	Innere Medizin	keine
Dr. med. Adalbert Keseberg	Erfstadt	Allgemeinmedizin, Sportmedizin	keine
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling	Titisee-Neustadt	Allgemeinmedizin	keine
Heribert Schöll	Hochstetten-Daun	Allgemeinmedizin	keine

**Redaktion**

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
vertreten durch den Vorstand  
Prof. Dr. med. Dietrich Höffler  
(v.i.S.d.P.)  
Prof. Dr. med. Rainer Lasek  
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling  
Karoline Luzar  
Dipl.-Biol. Henry Pachtl

**Anschrift der Redaktion**

Arzneimittelkommission der deut-  
schen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
Telefon: 030 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 030 / 40 04 56-5 55  
E-Mail: te@akdae.de  
www.akdae.de  
ISSN 0939-2017

**Realisation und Vertrieb**

Triple MPR Group GmbH  
Postfach 19 01 30  
D-53037 Bonn  
Telefon: 02 28 / 2 42 35 45  
Telefax: 02 28 / 22 45 11

**Satz + Druck**

Druckerei Franz Paffenholz GmbH  
Königstraße 82  
53332 Bornheim

© Arzneimittelkommission der deut-  
schen Ärzteschaft, Berlin 2010  
Die Therapieempfehlungen ein-  
schließlich Handlungsleitlinie sind  
urheberrechtlich geschützt. Jede Ver-  
wertung in anderen als gesetzlich  
zugelassenen Fällen bedarf der vor-  
herigen Genehmigung der AkdÄ.

**Hinweis**

Die in den TE enthaltenen Dosie-  
rungsangaben sind Empfehlungen.  
Sie müssen dem einzelnen Patienten  
und seinem Zustand angepasst wer-  
den. Die angegebenen Dosierungen  
wurden sorgfältig überprüft. Da wir  
jedoch für die Richtigkeit dieser An-  
gaben keine Gewähr übernehmen,  
bitten wir Sie dringend, die Dosie-  
rungsempfehlungen der Hersteller  
zu beachten.