

Statement zum Thema

**Verdauungsstörungen: Sind pflanzliche  
Mehrfachkombinationen die Therapie der Zukunft?**

Bei komplexen Erkrankungen mit heterogenem Symptomenmuster können Kombinationen von Wirkstoffen die Therapie vereinfachen. Dies trifft vor allem auch für die funktionellen gastroenterologischen Erkrankungen wie z. B. die funktionelle Dyspepsie zu. Die Therapie dieser Erkrankung ist heute eine der großen Herausforderungen in der Gastroenterologie. In anderen Gebieten der Gastroenterologie haben die verbesserten Möglichkeiten der Diagnose in den letzten Jahren eine immer bessere Eingrenzung der Krankheitsursachen und damit in vielen Fällen auch eine kausale Therapie ermöglicht. Für die funktionellen Erkrankungen ist dagegen gerade das Fehlen diagnostisch feststellbaren organischen Krankheitsursachen charakteristisch. Sie können daher zunächst nur durch die Beschwerden charakterisiert werden, die der Patient beschreibt. Hierfür wurde in den klinischen Studien der letzten Jahren allerdings eine stark verfeinerte diagnostische Vorgehensweise entwickelt. Eine gezielte und möglichst einheitliche Befragung erlaubt, das Beschwerdebild, bzw. auch den Krankheitsverlauf unter Behandlung möglichst objektiv zu beurteilen und so auch die Wirksamkeit einer Therapie wissenschaftlich zu objektivieren.

Allerdings ist die Symptomatik der funktionellen Erkrankungen sehr vielfältig. **Bauchschmerzen**, oft krampfartig, oder **Völle- und Druckgefühl** im Oberbauch gehen einher mit **Stuhlnunregelmäßigkeiten**, oft Obstipation und Diarrhoe im Wechsel. Hierbei nimmt die Symptomatik vielfach den Charakter einer schweren chronischen Erkrankung an, die die **Lebensqualität** der Betroffenen schwer beeinträchtigen und bis zur nachhaltig eingeschränkten Arbeitsfähigkeit führen kann.

Der Vielfalt an Symptomen entspricht die Vielfalt an pathophysiologischen Ursachen, die zur Zeit diskutiert werden. Störungen im Bereich des enteralen Nervensystems, die entweder zum Zentralnervensystem oder zur gastrointestinalen Motorik hin ausgreifen, werden auf Störungen auf der molekularen Ebene der Neurotransmitter zurückgeführt. Als mögliche Auslöser werden in vielen Fällen entzündliche oder postentzündliche Veränderungen diskutiert. Diese können Folge beispielsweise von bakteriellen Infektionen oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten sein. Sie könnten somit die dem Krankheitsbild zugeschriebenen Störungen der Rolle des Magen-Darmtraktes als Schnittstelle von Körper und Umwelt widerspiegeln.

Direkte Ursache der Beschwerden können eine Beschleunigung oder Verlangsamung der Motorik, aber auch eine erhöhte Sensibilität des Magen-Darm-Traktes sein. Oft lässt sich jedoch nicht eindeutig diagnostisch klären, ob, einem Zitat von Prof. Dr. med. G. Holtmann, Essen, zufolge, "die normale Empfindung der gestörten Motilität oder die gestörte Empfindung der normalen Motilität" für die Beschwerden verantwortlich ist. *Der Magen-Darm-Trakt erweist sich so als komplexes System, dessen funktionellen Störungen zumeist eine Verkettung zahlreicher Ursachen und Wirkungen zugrunde zu liegen scheint.*

Wie sollte idealerweise ein Präparat wirken, das hier eingreift? Aufgrund des vielfältigen Beschwerdebildes sollte es vielfältige Ansatzpunkte haben. So sollte es zunächst einmal die gestörte Motorik normalisieren, d. h. bei erschlafftem Magen-Darmtrakt die Transporttätigkeit anregen und bei erhöhter Motilität oder Krämpfen entkrampfend und relaxierend wirken. Zudem sollte es die Überempfindlichkeit für viszerale Reize herabsetzen. Wichtig wäre ausserdem eine entzündungshemmende, antiulcerative und cytoprotektive Wirkung auf die Schleimhaut, da entzündliche Vorgänge in der Schleimhaut ebenfalls mit zu den Auslösern funktioneller Störungen gehören.

### **Monopräparate haben eingeschränkte Einsatzmöglichkeiten**

Wird die Mehrzahl der eingesetzten Präparate diesem Anspruch gerecht? Die Arzneimitteltherapie mit Monosubstanzen greift zumeist nur an einem Glied dieser Kette an:

- Antazida, H<sub>2</sub>-Blocker und Protonenpumpen-Hemmer scheinen zwar eine adäquate Therapie bei Ulcus- und Reflux-Patienten, bei der Mehrzahl der Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen scheint die Magensäure jedoch als pathogenetischer Faktor von untergeordneter Bedeutung zu sein.
- Prokinetika, die die Motilität des Magen-Darm-Traktes stimulieren, haben eine dokumentierte Wirksamkeit bei funktionellen Erkrankungen. Bei vielen Patienten wirken sie jedoch nur auf die motilitätsbedingten Teile der Symptomatik und sind in ihrer Anwendbarkeit durch zahlreiche Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen eingeschränkt. Das früher bedeutendste dieser Präparate, Cisaprid, wurde sogar vor drei Jahren wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen. Auch Metoclopramid, heute der wichtigste dieser Wirkstoffe, hat eine Reihe von Nebenwirkungen.
- Für weitere Wirkstoffe wie Spasmolytika und Antiemetika liegen bisher keine ausreichenden Wirksamkeitsbelege vor.
- Auch die neuesten Monosubstanzen, die in den letzten Jahren als selektive Antagonisten der bei der Steuerung der Motilität wichtigen Serotonin-Rezeptoren 5-HT<sub>3</sub> und 5-HT<sub>4</sub> entwickelt wurden, erwiesen sich bisher in der klinischen Anwendung nur bei einem kleinen Teil der Patienten als wirksam. Einer dieser Wirkstoffe, das Alosetron, zeitweilig in den USA auf dem Markt, musste sogar nach mehreren schweren Zwischenfällen wieder vom Markt genommen bzw. in der Indikation sehr stark eingeschränkt werden.

*Während also die Entwicklung immer selektiverer Wirkstoffe in den letzten Jahren offensichtlich immer weiter von dem oben formulierten Ideal eines möglichst vielseitig angreifenden Präparates weggeführt und Präparate hervorgebracht hat, die vielen Patienten trotz Inkaufnahme eines teilweise nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungsrisikos nicht ausreichend helfen, entdeckt die Gastroenterologie einen scheinbar obsoleten therapeutischen Ansatz wieder: Die pflanzliche Mehrfachkombination.*

### **Pflanzliche Mehrstoffkombination als Evidence-basierte Lösung**

Zugpferd dieser Entwicklung ist eine Mehrfachkombination, die neun pflanzliche Wirkstoffe enthält. Eine steigende Zahl von Gastroenterologen hat in der täglichen Praxis entdeckt, dass diese in ihrem therapeutischen Ansatz dem oben formulierten Ideal sehr nahe kommt. Entscheidend für die wachsende Akzeptanz ist die Tatsache, dass die Wirksamkeit dieses Präparates, das schon seit über 40 Jahren auf dem Markt ist, in den letzten Jahren nach den Regeln der Evidence Based Medicine belegt werden konnte. Moderne klinischen Doppelblindstudien haben gezeigt, dass es eine mit dem Monopräparat vergleichbare Wirksamkeit hat, jedoch ohne dessen Nebenwirkungen, und gegen Placebo eine signifikante Überlegenheit aufweist. Die neueste der Studien, die eine gute Wirksamkeit des Präparates belegen, ist eine groß angelegte placebokontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie an 310 Patienten, die im September dieses Jahres abgeschlossen wurde. Dabei erwies sich das Präparat als hervorragend verträglich, was auch für den Einsatz bei Kindern in zwei umfangreichen Erhebungen dokumentiert werden konnte. Eine Reihe von neuen Untersuchungen zur Wirkungsweise lässt außerdem zunehmend deutlicher erkennen, dass gerade die Vielzahl an Wirkstoffen für die gute Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination verantwortlich ist.

**Die Kombination normalisiert die gestörte Motilität durch ein duales Wirkprinzip: Sie stimuliert – wie die Prokinetika – die erschlaffte Magen-Darm-Muskulatur und wirkt gleichzeitig spasmolytisch, löst also Verkrampfungen.**

In aktuellen, jüngst auf der Tagung der Europäischen Gesellschaft für Neurogastroenterologie in Barcelona präsentierten Untersuchungen wurde dargestellt, wie die Wirkung der Kombination auf das bei Dyspepsie als dominierendes Symptom auftretende Völlegefühl zustande kommen kann: Völlegefühl entsteht, wenn die normale Entspannung des Magens, die seine Dehnung bei Nahrungsaufnahme ermöglicht, ausbleibt oder der Weitertransport zum Dünndarm hin gestört ist. An beiden Punkten greift der Wirkmechanismus ein, indem es einerseits die Entspannung des Magens fördert und andererseits die Motilität des Antrums, also des für den Weitertransport der Nahrung verantwortlichen Abschnittes des Magens anregt.

Wie kommt diese scheinbar paradoxe Wirkung zustande? Durch die unterschiedlichen Komponenten aus der Kombination, die sich in ihrer Wirkung ergänzen. Zwei der Komponenten – Iberis amara und Schöllkraut – sind besonders für die stimulierende Wirkung verantwortlich, die anderen sieben Komponenten für die entspannende Wirkung.

Die Suche nach den **neuronalen Grundlagen dieses dualen Wirkprinzips** förderte Erstaunliches zutage: Die fixe Kombination ist die einzige bisher bekannte Substanz, die in der Lage ist, die Schrittmacherzellen des Magen-Darm-Traktes, die den Takt der Peristaltik angeben, in ihrer Frequenz zu modulieren. Hierbei dürfte ein komplexes Muster von molekularen Interaktionen mit den wichtigsten Rezeptoren des Magen-Darm-Traktes eine entscheidende Rolle spielen. Auch dieser Effekt erwies sich als das Resultat eines komplexen, ausbalancierten Zusammenspiels der neun darin enthaltenen Komponenten. Zusätzlich konnte an einem neuartigen pharmakologischen Modell gezeigt werden, dass auch die gastrointestinale Hypersensibilität reduziert wird.

Weitere Untersuchungen gingen der Frage nach, ob das Phytopharmakon auch **entzündliche Veränderungen** der Schleimhaut günstig beeinflusst. In einem Modell des Magenulcus zeigte sich, dass das Präparat eine klare antiulcerative Wirkung hat, an der alle der neun Komponenten, in leicht unterschiedlichem Ausmaß, beteiligt sind. Es konnte sogar eine Hemmwirkung auf die Sekretion der Magensäure beobachtet werden, während gleichzeitig die Sekretion der schützenden Schleimschicht verstärkt wurde. Als eine dieser zellschützenden und entzündungswidrigen Wirkung zugrunde liegende Eigenschaft ließ sich die antioxidative Wirkung des Phytopharmakons identifizieren.

Erst die moderne Evidenz-basierten Gastroenterologie hat es möglich gemacht, die therapeutische Potenz dieser pflanzlichen Wirkstoffe deutlich zu machen und für die Therapie zu erschließen. Innovative Untersuchungsmethoden zeigen nicht nur, dass die kombinierten Wirkstoffe synergistisch in das komplexe Krankheitsgeschehen eingreifen, sondern erlauben erstmals auch ein besseres Verständnis der Wirkmechanismen auf molekularer Ebene.

*Prof. Dr. med. Hans-Dieter Allescher,  
Zentrum für Innere Medizin  
Auenstraße 6  
D-82467 Garmisch-Partenkirchen Tel: 08821-77 15 60*