

Wirksamkeit und Sicherheit von Sennalaxanzien

Wissenschaftliche Fakten gegen hartnäckige Vorurteile

Obwohl schon 1999 ein Expertenforum das sogenannte Konsensuspapier erstellt hat, in dem die sehr gute Wirksamkeit der Sennalaxanzien hervorgehoben und mit den falschen Vorstellungen über Nebenwirkungen, Abhängigkeit und Toxizität aufgeräumt wurde, halten sich selbst in Fachkreisen Vorurteile gegenüber dieser Art von anthrachinonhaltigen Laxanzien hartnäckig. Der vorliegende Artikel soll Argumente für die Rehabilitation der Sennalaxanzien präsentieren, die, obwohl von Opinionleadern schon seit Jahren vertreten, von vielen Fachleuten noch nicht genügend wahrgenommen werden.

Christoph Bachmann

Obstipation

Obstipation ist eine in der westlichen Hemisphäre weitverbreitete Krankheit. Man spricht je nach Quelle von einer Prävalenz von 12 bis 20 Prozent. Bei der älteren Bevöl-

kerung kann diese Zahl über 30 Prozent liegen, in Heimen mit Bewohnerinnen und Bewohnern mit wenig Bewegung und Flüssigkeitsaufnahme noch wesentlich höher. Frauen sind zwei- bis dreimal stärker betroffen als Männer.

Man unterscheidet zwischen der organischen Obstipation, bei der ein organischer Defekt für die Verstopfung verantwortlich ist, und der funktionellen Obstipation, bei der organische und biochemische Ursachen ausgeschlossen werden können (vgl. *Kasten 1*).

Eine Obstipation ist dann chronisch, wenn in den letzten zwölf Monaten mindestens zwei der in *Kasten 1* beschriebenen Symptome während mehr als vier Monaten vorhanden waren.

Tabelle 1 gibt Gründe an, die zu einer chronischen Obstipation führen können.

Nichtmedikamentöse Behandlung der Obstipation

Heute wird eine Obstipation sehr oft in Selbstdiagnose und Selbstmedikation angegangen. Betroffene suchen dafür oft in Apotheken um Rat. Es wird eine Reihe von nichtmedikamentösen Massnahmen zur

Behandlung der chronischen Obstipation angeboten, deren Erfolg unterschiedlich ist.

Toilettengewohnheit

Der Gang zur Toilette soll als fester Bestandteil des Tagesablaufs stattfinden. Idealerweise wird er ohne Erfolgsstress und in entspannter Atmosphäre durchgeführt. Auf keinen Fall sollte man ihn hastig und zwischen zwei Terminen tun.

Nahrungsfasern

Nahrungsfasern vermögen im Darm Wasser zu binden. Dadurch vergrössert sich das Stuhlvolumen und -gewicht, was die Stuhlfrequenz erhöht.

Flüssigkeitszufuhr

Eine Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr führt zu einem ähnlichen Effekt wie die Nahrungsfasern, nur dass hier die Flüssigkeit von aussen zugeführt und nicht aus dem Körper ins Darmlumen transportiert wird.

Körperliche Aktivitäten

Eine regelmässige körperliche Betätigung soll für einen regelmässigen Stuhlgang

Kasten 1:

Definition der funktionellen¹ Definition gemäss Rom-II-Kriterien

1999 wurden die sogenannten Rom-II-Kriterien erlassen. Ein internationales Expertenteam hat sie mit der Delphi-Methode festgelegt.

Eine funktionelle Obstipation liegt vor, wenn

- ◆ pro Woche weniger als drei Stuhlgänge stattfinden
- ◆ wenigstens ein Viertel der Stuhlgänge sehr hart ausfallen
- ◆ bei mindestens einem Viertel der Stuhlgänge ein Gefühl der unvollständigen Entleerung vorhanden ist
- ◆ wenigstens ein Viertel aller Stuhlgänge nur mit hartem Pressen möglich werden
- ◆ bei mehr als einem Viertel aller Stuhlgänge mechanische Manöver zur Defäkation notwendig sind.

¹ Früher habituelle oder idiopathische Obstipation genannt

Tabelle 1:

Mögliche Gründe für chronische Obstipation

Funktionelle Obstipation

- ◆ Ernährung: faserarme Kost, wenig Flüssigkeitsaufnahme
- ◆ Zu wenig Bewegung
- ◆ Psyche: Stress, unbefriedigende Lebenssituationen, Beckenbodendysfunktion (häufig psychische Ursachen bei jungen Frauen)
- ◆ Kologene Obstipation (Slow-Transit-Obstipation, angeborener langsamer Transit des Darminhaltes)

Organische Obstipation

- ◆ Nebenwirkungen von Medikamenten (trizyklische Antidepressiva, Eisenpräparate, Opiate, aluminiumhaltige Antazida, Diuretika usw.)
- ◆ Krankheitsbedingt: Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyper- oder Hypokaliämie, Sklerodermie, Amyloidose usw.
- ◆ Schwangerschaft
- ◆ Karzinom im Kolon oder Rektum

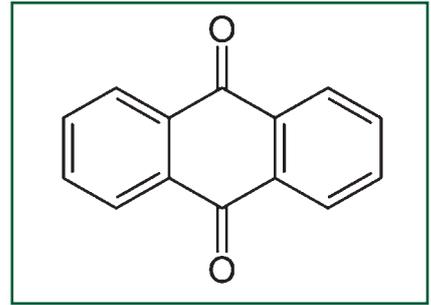


Abbildung: Strukturformel von Anthrachinon

Prodrugs. Ihre aktiven Metaboliten, die durch bakterielle Enzyme beziehungsweise durch hydrolytische Spaltung entstehen, fördern im Dickdarm, Bisacodyl auch schon im Dünndarm, die Motilität. Ausserdem hemmen sie die Wasserrückresorption.

Eine ähnliche Wirkung weisen die pflanzlichen Laxanzien der beschriebenen Gattungen auf. Die therapeutisch relevanten Inhaltsstoffe sind sogenannte Sennoside (1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate), glykosidisch (= an einen Zuckeranteil) gebunden, und freie Anthrachininderivate. Anthrachinon (vgl. *Abbildung*) wird in der Industrie auch als Färbemittel verwendet.

Senna

Am häufigsten werden Pflanzen aus der Gattung Senna zur Herstellung von stimulierenden Laxanzien verwendet. Die arzneilich verwendeten Blätter und Früchte stammen von Senna alexandrina. Früher wurden zwei Arten unterschieden: Cassia angustifolia (sogenannte Tinnevely-Senna) stammt aus Somalia und von der Arabischen Halbinsel. Cassia senna (Alexandrinischer- oder Khartum-Senna) ist, wie ihr Populärname andeutet, im Sudan und weiter bis nach Westafrika heimisch (5). Senna wird schon seit Jahrhunderten medizinisch verwendet. Die ersten Berichte stammen aus der arabischen Medizin. Als Laxans wurde die Pflanze aber erst in der westlichen Medizin von Paracelsus beschrieben. Er empfahl, sie mit Lauch und Wermut zusammen einzunehmen (5). Auch die Sennoside sind Prodrugs und werden im Kolon mit Beta-Glykosidasen bakteriell gespalten. Nach diesem Abspalten des Zuckeranteils werden aus dem Aglykon Monoanthrochinone gebildet, was die eigentlich laxierenden Substanzen sind. Im Gegensatz zu Bisacodyl wirkt Senna ausschliesslich im Kolon. Es entfaltet seine Wirkung etwa acht Stunden nach der Ein-

förderlich sein. Das Gegenteil davon, also zum Beispiel Bettlägerigkeit oder eine vorwiegend sitzende Lebensweise, gilt als Risikofaktor für eine Obstipation.

Vor allem für die Aufnahme von Nahrungsfasern und Flüssigkeit besteht keine Evidenz zur Behandlung einer bestehenden Obstipation. Diese Massnahmen haben bei Gesunden eine präventive Wirkung zur Verhinderung einer möglichen Obstipation, helfen aber nicht bei Patienten, die an einer Obstipation leiden (1–4). Nahrungsfasern haben eine lästige Nebenwirkung, indem sie durch Gasbildung Blähungen erzeugen.

Laxanzien

Da also entgegen der landläufigen Meinung nichtmedikamentöse Massnahmen zur Behandlung einer Obstipation oft zu wenig Nutzen bringen, gehört eine Pharmakotherapie zu einer rationalen Therapie der Obstipation. Dazu stehen im Wesentlichen drei Gruppen unterschiedlicher Wirkstoffe zur Verfügung.

Ballaststoffe

Es handelt sich dabei um hochmolekulare Gemische, die aus löslichen und unlöslichen Bestandteilen zusammengesetzt sind. Sie vermögen Wasser zu binden, das mit den Ballaststoffen quillt. Die unlöslichen Bestandteile üben einen mechanischen Reiz aus, wodurch die Transportgeschwindigkeit des durch das Quellen weicher gewordenen Koloninhaltes erhöht wird. Ideale Ballaststoffgemische bestehen

aus etwa zwei Dritteln unlöslicher und einem Drittel löslicher Bestandteile.

Beispiele von Ballaststoffen sind Samen von Plantago ovata, Flohsamen, Sterculia gummi, Indischer Traganth oder Weizenkleie.

Osmotisch wirkende Laxanzien

Darunter versteht man Salze wie Natriumsulfat (Glaubersalz), Magnesiumsulfat (Bittersalz), Zucker beziehungsweise Zuckeralkohole wie Laktulose oder Laktikol sowie Polyethylenglykole (PEG) wie Macrogel. Sie werden alle im Darm kaum resorbiert. Das führt zu einer Sekretion von Wasser, was den Darminhalt weicher macht und so die Transportgeschwindigkeit erhöht. Die zuckerhaltigen Laxanzien werden im Darm durch Bakterien schnell gespalten, wodurch Fettsäuren entstehen, die selber eine antilaxative Wirkung aufweisen. Die laxative Wirkung dieser zuckerhaltigen Laxanzien tritt dann ein, wenn sie in so grossen Mengen in den Darm gelangen, dass die Zucker spaltenden Darmbakterien nicht die gesamte Menge verarbeiten können. PEG haben zwar eine geringere Wirksamkeit als die zuckerhaltigen Laxanzien, dafür werden sie von der Darmflora nicht abgebaut.

Stimulierende Laxanzien

Dazu gehören die pflanzlichen Wirkstoffe der Gattungen Senna, Aloe, Cascara, Frangula und Rheum sowie synthetische Diphenolderivate wie Bisacodyl oder Natriumpicosulfat. Die beiden Letzteren sind

nahme und wird idealerweise am Vorabend eingenommen. Am andern Morgen führt es durch eine Stimulation der motorischen Aktivität und durch eine verminderte Rückresorption von Wasser zu einem Stuhlgang.

Vorurteile

Senna angustifolia und Cassia senna sind die bis heute am besten untersuchten Laxanzienpflanzen. Trotzdem sind wahrscheinlich über keine Medikamentengruppe in der Bevölkerung und auch in Fachkreisen so viele Vorurteile und falsche Lehrmeinungen verbreitet wie über die Sennalaxanzien. In unzähligen Beratungsgesprächen in Apotheken, in vielen Vorträgen und Fachbüchern wird über Gefahren dieser Laxanzien gesprochen. Man redet von Gewöhnung und der Notwendigkeit einer stetigen Erhöhung der Dosis, von Elektrolytverlust bei der Anwendung von Sennaprodukten. Weiter wird behauptet, sie verursachten im Kolon neuronale Schäden, ihre Toxizität sei besonders gross, ausserdem liege auch eine Genotoxizität und Kanzerogenität vor (5). Die Kanzerogenität wurde aufgrund von Tierstudien und In-vitro-Experimenten postuliert, die mit Danthron durchgeführt wurden, einem synthetischen und leicht resorbierbaren Anthrachinon. Neuere Studien konnten keine Kanzerogenität feststellen (6, 7). Eine kanzerogene Wirkung der Sennalaxanzien wurde auch immer wieder wegen einer Verfärbung der Mukosa im Kolon ins Spiel gebracht, die bei einer Dauertherapie entstehen kann. Diese Verfärbung, Pseudomelanosis coli, ist aber völlig harmlos (8, 9) und vollständig reversibel.

Toxizitätsdaten von Senna-Anthrachinonen liegen nur von tierexperimentellen Untersuchungen vor. Diese zeigen keine spezifischen Effekte und auch keine neuronalen Veränderungen in den intestinalen Nervenplexus (5).

Ein Elektrolytverlust bei langfristiger Verwendung von Sennalaxanzien kann durch keine Studie belegt werden. Tierexperimentelle Studien zeigten auch bei langer Anwendung weder eine Hypokaliämie noch eine Gewöhnung. Die Elektrolytverluste entstehen nicht durch die Verwendung therapeutischer Sennalaxanzien, sondern durch Durchfälle, die unter anderem bei der Einnahme von missbräuchlich hohen Dosen von Laxanzien entstehen (10).

Kasten 2:

Zusammensetzung des Expertenforums «Obstipation und Laxanzien»

Moderator:

Prof. Dr. Gerhart Hitzberger (Wien): Stellvertretender Vorsitzender der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie

Teilnehmer:

Prof. Dr. Eckhard Beubler, Pharmakologie/Toxikologie, Graz

Prof. Dr. Wilhelm Fleischhacker, Pharmazeutische Chemie, Wien

Prof. Dr. Michael Fried, Klinische Gastroenterologie, Zürich

Mag. pharm. Heinz Haberfeld, Apotheker, Baden

Prof. Dr. Günter Krejs, Innere Medizin/Gastroenterologie, Graz

Dr. Elke Leng-Peschlow, Pharmakologie, Köln

Dr. Ulrich Mengs, Toxikologie, Köln

Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner, Innere Medizin/Gastroenterologie, Berlin

PD Dr. Dr. Gerhard Nusko, Klinische Gastroenterologie, Erlangen

Ein Teil des ungerechtfertigt schlechten Rufes der Sennalaxanzien stammt auch vom Schlagwort «Laxanzienabusus», das bei den erwähnten Beratungsgesprächen und Vorträgen oft zitiert wird. Es soll hier natürlich in keiner Weise ein echter Abusus verharmlost werden! Doch auch der Laxanzienabusus muss relativiert beziehungsweise differenziert betrachtet werden. Ein richtiger Laxanzienabusus bezweckt nicht eine Behebung einer vorhandenen Obstipation, sondern zielt auf eine andere Wirkung. Oft liegt auch eine unabsichtliche falsche Anwendung von stimulierenden Laxanzien vor, zum Beispiel wenn nicht-medikamentöse Massnahmen oder Ballaststoffe eine leichte Obstipation ebenso gut beheben könnten.

Ein bewusster Laxanzienmissbrauch wird zum Beispiel oft von jungen Frauen betrieben, die damit eine Gewichtsreduktion erreichen wollen, eine Praxis, die leider kaum aus der Welt geschafft werden kann. Weiter gehören Personen mit echten psychischen Störungen dazu, die Laxanzien bewusst in Dosen einnehmen, die weit über den üblichen Tagesdosen liegen. Solche Patienten nehmen aber verschiedenste Präparate ein, die rezeptfrei, kostengünstig und einfach in der Einnahme sind. Ausserdem wird mit verschiedensten Medikamenten und Medikamentengruppen Abusus betrieben. Es handelt sich hier also nicht um ein auf Laxanzien beschränktes Problem.

Konsensuspapier 1999

Diese verbreiteten Irrmeinungen über Sennalaxanzien führten 1999 dazu, dass füh-

Tabelle 2:

Sennahaltige Laxanzien, die in der Schweiz im Handel sind

1. reine Sennapräparate

Midro Tabs
Darmol Abführtee
Bekunis Abführtee
Y Prep Liquid
Pursennid Dragées

2. Senna in Kombinationspräparaten

2.1 Kombinationen mit anderen Laxanzien
Agiolax Granulat (250 g) *
Vogel Linoforce
Linomed *
H Schwedenmischung neue Formulierung
Lapidar Abführmittel Tabletten
Padma Lax
Padmed Laxan *
Phytopharma Phyto Laxia Tabletten
Fruttasan Würfel mit Senna
Valverde Verstopfung Dragées
Valverde Verstopfung Sirup

2.2. Kombinationen mit blähungshemmenden Stoffen
Midro Tee
Sidroga Abführtee
Küenzle Abführtee
Darmol Abführkapseln

Die mit * bezeichneten Präparate werden von der Grundversicherung erstattet.

rende Experten (siehe *Kasten 2*) sich in Wien zu einem Forum «Obstipation und Laxanzien» trafen und das sogenannte Konsensuspapier (11) verfassten.

Darin steht wörtlich: «Wenn ein Laxans so dosiert wird, dass ein Stuhl von physiologischer, das heisst weicher, nicht flüssiger Konsistenz ausgeschieden wird, besteht KEIN Risiko von unphysiologischen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten oder einer Schädigung des Darms, auch nicht bei chronischer Behandlung.»

In diesem Konsensuspapier wird explizit erwähnt, dass Senna auch für eine Langzeittherapie geeignet ist, keine mutagene oder kanzerogene Wirkung aufweist, nicht toxisch ist und zu keiner Gewöhnung führt.

Rationale Behandlung einer Obstipation

Gemäss Konsensuspapier gehören zu den Basissmassnahmen bei einer bestehenden Obstipation genügend Informationen für die Betroffenen. Dabei ist es unter anderem auch wichtig, die falschen Vorstellungen über gewisse Laxanzien zu korrigieren.

In den meisten Fällen von Obstipation ist die Gabe von Laxanzien die beste Lösung. Die Auswahl basiert auf der Schwere der Obstipation, möglichen Nebenwirkungen und der Compliance der Patienten.

Zusammenfassung

Über viele Laxanzien herrschen heute immer noch falsche Vorstellungen, die oft auch in Fachkreisen verbreitet sind. Speziell gegen die anthrachinonhaltigen Sennalaxanzien sind Vorurteile verbreitet, die einer wissenschaftlichen Überprüfung nicht standhalten. Diese Laxanzien sind wirksam, für eine Langzeittherapie geeignet, weisen keine mutagene oder kanzerogene Wirkung auf, sind nicht toxisch und führen zu keiner Gewöhnung. ◆

Anschrift des Autors:
Dr. Christoph Bachmann
 Hirschmattstrasse 46
 6003 Luzern
 c.a.bachmann@bluewin.ch

Literaturreferenzen:

1. Müller-Lissner S.A.: The effect of wheat bran on stool weight and gastrointestinal transit time. A meta-analysis, *Br Med J* 1988; 296: 615–617.

2. Klauser A., Peyerl C., Schindlbeck N.: Nutrition and physical activity in chronic constipation, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 227–233.
3. Towers A., Burigo K., Locher J.: Constipation in the elderly: Influence of dietary, psychological, and physiological factors, *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 701–706.
4. Vorderholzer W., Schatke W., Mühldorfer B.: Clinical response to dietary fiber treatment in chronic constipation, *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 95–98.
5. Meszaros S.: Update Senna, *Deutsche Apotheker Zeitung* 2005; 145: 1539–1541.
6. Brusick D., Mengers U.: Assessment of the genotoxic risk from laxative senna products, *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1997; 29: 1–9.
7. Mitchell J., Mengers U., McPherson S., Zijlstra J.P.D., Gregson R., Tugner J.: On oral carcinogenicity and toxicity study of senna (Tinnevely senna fruits) in the rat, *Arch Toxicol* 2006; 80: 34–44.
8. Nusko G., Schneider B., Schneider I., Wittekind C., Hahn E.G.: Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study, *Gut* 2000; 46: 651–655.
9. Roberts M.C., Millikan R.C., Galanko J.A., Martin C., Sandler R.S.: Constipation, laxative use, and colon cancer in a North Carolina population, *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 857–864.
10. Fried M.: Obstipation und Laxanzien, *Phytotherapie* 2001(1); 1: 29–34.
11. Expertenforum : Obstipation und Laxanzien. *Praxis* (1999) 88: 1269–1274.