änd
Ärztenachrichtendienst

Antiphlogistische Therapie bei Arthrose

„NSAR fördern möglicherweise die Gelenkzerstörung bei Arthrose“

Nicht-steroidale Antirheumtika (NSAR) nehmen seit Jahrzehnten einen wichtigen Stellenwert bei der leitliniengerechten Arthrose-Behandlung ein – auch wenn ihr oft langfristig erforderlicher Einsatz häufig mit verschiedenen und oft auch schweren Nebenwirkungen verbunden ist. In welchen Fällen deren Einsatz zu hinterfragen ist und welche Alternativen zur Verfügung stehen, thematisierte der Schmerzmediziner PD Dr. Michael A. Überall im Rahmen einer Session auf dem Deutschen Schmerz- und Palliativtags der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS) Mitte März. Im Nachgang sprach der änd dazu mit dem diesjährigen Kongresspräsidenten und DGS-Vizepräsidenten.

Überall: „Enzympräparate zeigten in Studien bei der Arthrosetherapie vergleichbare Wirkungen wie hochdosiertes Diclofenac – bei signifikant besserer Verträglichkeit.“

©DGS/Carlucci

Herr Dr. Überall, bitte geben Sie und doch einmal ein paar Zahlen und Fakten zum Thema Arthrose in Deutschland.

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 25-30% bei Frauen und 15-20% bei Männern ist die Arthrose die häufigste Gelenkerkrankung Erwachsener in Deutschland und betrifft vor allem Knie, Hüfte und Schulter sowie Finger- und Wirbelgelenke. Untersuchungen zur Verbreitung der Erkrankung auf Grundlage epidemiologischer Studien variieren erheblich und abhängig von der Untersuchungsmethodik sowie den jeweils zugrunde gelegten Definitionen und dem Alter der Populationen. Die Prävalenz der Arthrose nimmt mit dem Alter naturgemäß zu, die Erkrankung betrifft ab dem 70. Lebensjahr rund 35-55% aller Männer und Frauen.

Die in Deutschland und auch in anderen westlichen Industrienationen seit Jahren zu beobachtende Zunahme der Prävalenz erklärt sich nur bedingt durch die gestiegene Lebenserwartung. Zu den relevanten Ko-Faktoren gehören diesbezüglich Übergewicht, statische (Fehl-) Belastungen und eine zunehmend geringere Mobilität.

Gerade in den akuten Entzündungsphasen der Erkrankung gelten entzündungshemmend wirkende Analgetika aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zu den Mitteln der ersten Wahl, deren (zeitlich begrenzter) Einsatz – je nach Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen – an die individuellen Bedürfnisse/Besonderheiten des konkreten Einzelfalles angepasst werden muss.

Welchen Stellenwert haben diese Substanzen bei der Behandlung von Arthrose?

Grundsätzlich haben die NSAR aufgrund ihrer bei ausreichend hoher Dosierung in der Regel rasch einsetzenden guten entzündungshemmenden Wirkung und der (bei fehlenden Kontraindikationen, einer normalen Physiologie der Betroffenen und zeitlich begrenztem Einsatz) meist nebenwirkungsarmen Anwendung eine große Bedeutung in der Arthrosebehandlung.

Dies spiegelt sich auch in dem beträchtlichen Umfang wider, in dem NSAR in Europa und Deutschland angewandt werden. Schätzungen der OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) gehen für Deutschland im Jahr 2017 von einem jährlichen NSAR-Verbrauch von ca. 37,4 DDDs (daily defined doses) pro 1.000 Einwohner und Tag aus, woraus sich ein Bedarf von ca. 1,35 Milliarden DDD pro Jahr (entsprechend einer Steigerung von ca. 11% gegenüber 2005) beziehungsweise von 19,5 DDD pro Erwachsenem und Jahr errechnet.

Was empfehlen aktuelle Leitlinien zur medikamentösen Behandlung von Arthrose?

Aktuelle Leitlinien empfehlen den Einsatz von NSAR zur symptomatischen Linderung der Osteoarthrose in der niedrigsten möglichen wirksamen Dosis und für die kürzest mögliche sinnvolle Anwendungsdauer. Dabei sollten je nach individueller Ausgangssituation gegebenenfalls bestimmte Wirkstoffe bevorzugt beziehungsweise vermieden werden oder die NSAR – vor allem aufgrund ihres gastrointestinalen Verträglichkeitsproblems – in Verbindung mit geeigneten Schutzmaßnahmen wie beispielsweise Protonen-Pumpen-Inhibitoren eingesetzt werden.

Zur zusätzlichen Senkung des Anwendungsrisikos wird darüber hinaus zunächst der Einsatz topischer NSAR empfohlen. Diese können vor allem bei Arthrose im Bereich der Fingergelenke und im Kniegelenksbereich durchaus eine gute Wirkung entfalten, ohne in nennenswerter Weise die sonst kritischen systemischen Nebenwirkungen auszulösen.

Die sonst in der Schmerzmedizin gerne – und dies auch gerne mit dem Verweis auf die (im Vergleich zu den NSAR) fehlenden organtoxischen (Neben-)Wirkungen begründeten – eingesetzten Opioidanalgetika spielen bei der medikamentösen Arthrosetherapie keine besondere Rolle. Sowohl ihre gerade bei akuten Entzündungsreaktionen überschaubaren Wirkungen, wie auch ihr deutlich erhöhtes Sturz- und Mortalitätsrisiko bei älteren Menschen mit einer Arthrose, definieren für Opioidanalgetika nur einen Einsatz im Einzelfall und nach Versagen anderer Therapieoptionen.

NSAR sind ja nicht gleich NSAR – worin unterscheiden sich die verfügbaren Substanzen in ihrem Wirkansatz und ihrer Wirksamkeit/Effektivität?

Die entzündungshemmenden Analgetika aus der Gruppe der NSAR entfalten ihre Wirkungen über die Hemmung eines körpereigenen Enzyms (der sogenannten Cyclooxygenase), die im Körper in Form zweier Isoenzyme aktiv ist und dort nicht nur für eine ganze Reihe pathologischer Veränderungen, sondern vor allem auch für eine Vielzahl physiologischer Wirkungen verantwortlich ist. Je nach individueller Ausgangslage kann der Einsatz eines NSAR also durchaus starke/positive Wirkungen ohne nennenswerte Nebenwirkungen entfalten, oder umgekehrt bei fehlender/unzureichender Wirkung starke Nebenwirkungen verursachen – unter Umständen auch in Form bleibender Organschädigungen).

In Abhängigkeit ihres Wirkansatzes über die beiden Cyclooxygenase-Isoenzyme unterteilen sich NSAR heute in reine Cox-1-Inhibitoren (wie Acetylsalicylsäure, Ketoprofen oder Ketorolac), nichtselektive Cox-Inhibitoren (wie Ibuprofen, Naproxen oder Piroxicam), präferentielle Cox-2-Inhibitoren (wie Meloxicam oder Diclofenac) und selektive Cox-2-Inhibitoren (wie Celecoxib, oder Etoricoxib).

Die für die Behandlung der Arthrose häufig therapeutisch erwünschte entzündungshemmende Wirkung löst vor allem die Hemmung der Cyclooxygenase 2 aus, wohingegen beide Isoformen für eine ganze Reihe physiologischer und unter Umständen auch situativ variabler Funktionen verantwortlich sind. Reine Cox-1-Effekte betreffen zum Beispiel die Plättchenaggregation. Das heißt, alle NSAR mit einem relevanten Wirkanteil über die Isoform 1 beinträchtigen – abhängig von ihren jeweiligen pharmakokinetischen Eigenschaften – die Thrombozytenaggregation für eine bestimmte Zeit reversibel. Ausnahme ist hier die Acetylsalicylsäure mit einer irreversiblen Aggregationshemmung.

Gibt es Unterschiede bei der Verträglichkeit der verschiedenen Substanzen?

Ebenfalls primär über Cox-1 vermittelt erfolgt die Bildung des pH-neutralisierenden Schleimhautschutzes im Bereich von Magen und Zwölffingerdarm. Dies erklärt die hohe Rate gastroduodenaler Schleimhautläsionen und Ulzerationen unter all den mehr oder weniger Cox-1-aktiven Substanzen und die diesbezüglich deutlich günstigere Verträglichkeit unter den Cox-2- selektiven NSAR.

Bezüglich der sonstigen bekannten NSAR-Nebenwirkungen auf Herz-Kreislauf, Blutdruck und Nierenfunktion sind die pharmakologischen Unterschiede bei der Inaktivierung der beiden Isoenzyme im praktischen Alltag meist sehr viel weniger bedeutsam als die individuelle Risikoprofilierung Betroffener. NSAR sollten daher grundsätzlich bei Patienten ab einem Alter über 65 Jahre, bei bekannten Vorerkrankungen von Magen/Darm, Herz-Kreislauf, Blutdruck, Blutgerinnung, Diabetes und entsprechenden Dauertherapien eher zurückhaltend zum Einsatz kommen und wenn, dann nur nach rationaler Abwägung möglicher Vor- und Nachteile.

Welche Rolle spielen kombinierte Enzympräparate Ihrer Ansicht nach bereits jetzt oder auch künftig bei der Arthrose-Therapie?

Aktuelle Studien bestätigen derzeit den Verdacht, dass der leitlinienkonforme Einsatz der NSAR bei Arthrose zwar durchaus effektiv in der Lage ist, die akuten Beschwerden (vor allem der entzündlichen Schübe) zu lindern, die Substanzen jedoch dem Fortschreiten der für die Arthrose typischen destruktiven Gelenkzerstörung Vorschub leisten. Erklärungsansatz dazu: Die über die Hemmung der Cyclooxygenase unterbundene Produktion bestimmter Entzündungsmediatoren ist auch an der Gelenkrestitution – also dem Rückbau der arthritischen Veränderungen – entscheidend beteiligt. Deren Hemmung beeinträchtigt somit die Heilungsphase jenseits des akuten entzündlichen Schubs.

Hier könnten alternative Ansätze, zum Beispiel über proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha oder NGF, vor allem aber auch über geeignete orale Enzympräparate helfen.

Wie wirken diese Präparate?

Diese Substanzen entfalten ihre Wirkungen eben nicht über eine Unterdrückung der Entzündungsreaktionen, sondern über eine Harmonisierung der an den verschiedenen Phasen der Arthrose beteiligten Entzündungsmediatoren.

Klinische Studien konnten hier für bestimmte Formen oraler proteolytischer Enzympräparate (OEC = Oral Enzyme Combination) eine mit hochdosiertem Diclofenac vergleichbare antiinflammatorische, analgetische und funktionsverbessernde Wirkung nachweisen – bei signifikant besserer Verträglichkeit und signifikant geringeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Es fanden sich auch klinische Hinweise auf einen den Krankheitsverlauf positiv modifizierenden Einfluss, auch nach Absetzen der Präparate auf Basis von Enzymkombinationen mit Bromelain, Trypsin und dem Flavonoid Rutin.

Grundsätzlich wäre eine solche Therapieoption natürlich eine sinnvolle Ergänzung – zum Beispiel zu einer initialen Kurzzeittherapie mit NSAR – beziehungsweise Alternative bei Patienten mit bekannten NSAR-Risikofaktoren zu den bislang leitlinienempfohlen bevorzugt angewandten NSAR. Allerdings reichen die für diese Enzympräparate vorliegenden wissenschaftlichen Studien leider – trotz des hochattraktiven Wirkansatzes und der guten Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten – bislang nicht aus, um Eingang in die bestehenden Leitlinienempfehlungen zu erhalten. Dafür brauchen wir unbedingt noch weitere Daten. Daher bestehen auch keine entsprechenden Kostenübernahmevereinbarungen seitens der gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland, wo das Produkt – anders als in den meisten Ländern Europas – nicht als Nahrungsergänzungsmittel, sondern als Fertigarzneimittel zugelassen ist. Die Verordnung erfolgt auf Privatrezept, die Kosten liegen – je nach Packungsgröße und Apotheke – bei 25-31 Cent pro Tablette, die empfohlene Tagesdosis initial bei 2x6, ab der 2. Woche bei 2x3 Tabletten.

27.04.2023 09:25, Autor: Jutta Heinze, © änd Ärztenachrichtendienst Verlags-AG
Quelle: https://www.aend.de/article/223019