

Medikamentöse Therapie der Arthrose

■ Florian Oczipka, Christian Lüring

Zusammenfassung

Zur konservativen Behandlung der arthrotischen Gelenkveränderung gibt es verschiedenste Therapieansätze. Neben den herkömmlichen schmerz- und entzündungshemmenden Medikamenten, die vor einem endoprothetischen Gelenkersatz angewendet werden sollten, gibt es auch eine Vielzahl von Heilmitteln mit einer fraglichen Wirkung. Dieser Artikel betrachtet die zur Verfügung stehenden Medikamente in ihrer Wirkungsweise und beschreibt ihre Anwendungsgebiete.

Synopsis of Medication in Degenerative Osteoarthritis

A huge amount of different medications are available to treat osteoarthritis. The anti-inflammatory and pain-killing medicaments should be used before turning to operative procedures in degenerative osteoarthritis. However, there are many drugs on the market with questionable actions and efficacy. This article summarizes guidelines for use of the available medications and gives an overview of their effects and problems.

Einleitung

Die Mehrzahl der degenerativen Gelenkveränderungen ist die primäre Arthrose. Das heißt, dass die genaue Kausalität der Erkrankung nicht bekannt ist. Deshalb existiert auch keine suffiziente Behandlung und man greift auf die Behandlung der Symptome zurück.

Die sekundäre Arthrose, die zum Beispiel durch eine rheumatische Erkrankung oder posttraumatisch entstehen kann, spielt in der täglichen Praxis eine eher untergeordnete Rolle.

Ziel dieser Übersicht ist es, die zur Verfügung stehenden Medikamente in ihrer Wirkungsweise näher zu beleuchten und so eine Orientierung für ihren Einsatz zu geben.

Bei der Behandlung eines ausgeprägten Knorpelschadens mit starker klinischer Symptomatik sollte die medikamentöse Behandlung nicht die Haupttherapieform sein. Hier kommen vor allem operative

Maßnahmen in Betracht und eine medikamentöse Therapie sollte nur zur vorübergehenden analgetischen Therapie eingesetzt werden. Deshalb beinhaltet diese Arbeit nur die Behandlung von leichten bis mittelgradigen Arthrosen.

Sozioökonomische Relevanz

In den letzten Jahren hat die Zahl der arthrotischen Erkrankungen deutlich zugenommen. Als ursächlich werden sowohl der BMI-Anstieg der Durchschnittsbevölkerung als auch die höhere Lebenserwartung angesehen.

Vor der operativen Therapie steht eine lange und für den Patienten oftmals qualvolle Krankheitsgeschichte.

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes in Deutschland leiden etwa 5 Mio. Menschen unter behandlungsbedürftigen, degenerativen bedingten Gelenksbeschwerden.

Neben dem Einzelschicksal bedeutet diese Zahl an Erkrankten auch eine nicht unerhebliche Belastung des Gesundheitssystems. Über die genauen wirtschaftlichen Auswirkungen durch

Behandlungs- und Krankenhauskosten, Arbeitsunfähigkeitstage und Rehabilitationsmaßnahmen bis hin zu Frühberentung und Invalidität existieren jedoch nur orientierende Untersuchungen [20].

Aufgrund des zunehmenden Lebensalters der Gesamtbevölkerung ist von einer progredienten Zunahme der Krankheitsfälle auszugehen.

Bei nahezu 75% der Über-50-jährigen und 90% aller Über-70-jährigen finden sich radiologisch nachweisbare Gelenkveränderungen, wobei glücklicherweise nur ein Teil der Betroffenen auch eine klinische Symptomatik zeigt [8]. Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit ergeben sich sowohl aus den anamnestischen, den klinischen als auch den röntgenologischen Daten.

Einteilung

Sowohl international [1, 21] als auch national [2, 4] wurden einheitliche Richtlinien zur medikamentösen und operativen Behandlung der Gon- und Koxarthrose publiziert. Durch die medikamentöse Therapie wird versucht, eine Verbesserung der Funktionalität und Verminderung der Schmerzen zu erreichen und eine mögliche operative Therapie, die in ihrem Spektrum von einer einfachen Arthroskopie bis hin zum Gelenkersatz reichen kann, soweit wie möglich hinauszuschieben.

Höchsten Stellenwert haben Medikamente mit analgetischer und antiinflammatorischer Wirkung.

Diejenigen Medikamente, die schnell die Schmerzen nehmen und eine akute Entzündungsreaktion einschränken, haben sicherlich den höchsten Stellenwert bei der konservativen Arthrosebehandlung. Diese werden unterschieden in klassische nicht steroidale Antiphlogistika (NSAIR), reine Anal-

getika, intraartikuläre corticosteroide Topika sowie nicht klassische steroidale Antiphlogistika und Phytopharmaka [4].

NSAIDs und COXIBe

Die wichtigste und am häufigsten eingesetzte Medikamentengruppe sind die klassischen nicht steroidal Antiphlogistika, die eine antipyretische, antiphlogistische und analgetische (antinozizeptive) Wirkung besitzen. Dies beruht hauptsächlich auf der Hemmung der endogenen Prostaglandinsynthese aufgrund der Inhibition der Cyclooxygenase (COX) [16] (**Abb. 1**).

Die große Anzahl klassischer NSAIDs führte zu unterschiedlichen Klassifizierungen. Durchgesetzt hat sich eine Einteilung entsprechend ihrer chemischen Struktur (**Tab. 1**).

Gefahr der Magen-Darm-Blutung!

Die klassischen NSAIDs besitzen durch ihre unspezifische Hemmung der Cyclooxygenase (COX), die mindestens in zwei unterschiedlichen Isoenzymen vorkommt (COX-1 und COX-2), einige gefährliche Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Magen-Darm-Blutungen. Deshalb wurde versucht, einen selektiven COX-2-Hemmer zu entwickeln. Die COX-1-Hemmung ist bei diesen Medikamenten weitestgehend reduziert und steht daher weiterhin, beispielsweise zur Thrombozytenaktivierung, zum Schutz der Magen-Darm-Schleimhaut oder auch für die Nierenfunktion zur Verfügung.

Die gewünschte COX-2-Hemmung zur Inhibition der Entzündungsreaktion bleibt jedoch in vollem Umfang erhalten (**Abb. 2**).

Im Jahre 2004 wurde Refocoxlb wegen vermeintlicher kardio-vaskulärer Risiken im Vergleich zu einem klassischen NSAID, wie Diclofenac [17] vom Markt genommen. Neuere Studien, wie die Medal-Studie zur Untersuchung von Etoricoxid (Arcoxia) konnten jedoch zumindest bei diesem Wirkstoff kein erhöhtes Aufkommen von kardio-vaskulären Zwischenfällen feststellen. Diese Studie zeigte, dass das Risiko einer Magenblutung im Vergleich zu einem klassischen NSAID mit Protonenpumpenhemmer etwa gleich hoch ist, das Risiko einer enteralen Blutung jedoch durch die Einnahme von Etoricoxid (Arcoxia) deutlich reduziert werden kann.

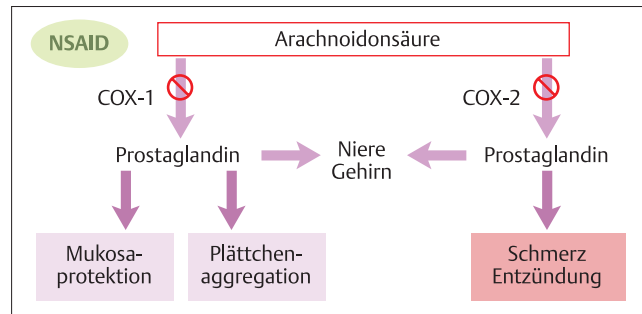


Abb. 1 Wirkmechanismus nicht selektiver NSAIDs (nach W.W. Bolten, 2003).

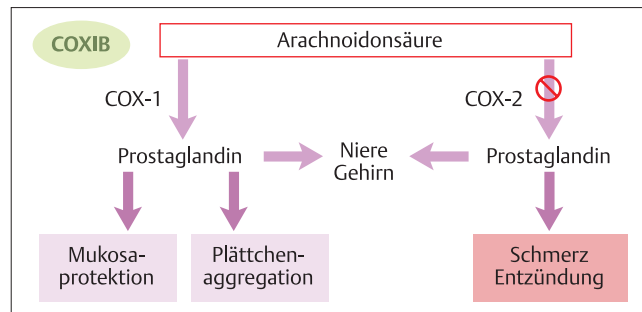


Abb. 2 Wirkmechanismus der selektiven COXIBe (nach W.W. Bolten 2003)

Obwohl die NSAIDs für die Patienten einen hohen Benefit hinsichtlich der Reduzierung ihrer Beschwerden besitzen, muss ihr Einsatz aufgrund ihres hohen Nebenwirkungspotenzials grundsätzlich kritisch geprüft werden. So sollten sie bei Patienten mit Problemen im Gastrointestinaltrakt sowie einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion (Krea >1,5) mit Zurückhaltung eingesetzt werden [17]. Bei ansteigenden Laborparametern sollten sie abgesetzt werden.

Auch COX-2-Hemmer unterliegen gewissen Beschränkungen. So sollten sie nur in Einzelfällen bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen verwendet werden. Dies gilt vor allem bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, bei welchen durch NSAIDs Schübe ausgelöst werden können.

Reine Analgetika

Zu diese Medikamentengruppe gehören reine Analgetika wie Paracetamol (Acetaminophen) und niedrig dosiertes Ibuprofen, die keine antiinflammatorische Wirkung besitzen. Die endogene Prostaglandinsynthese wird dabei praktisch nicht gehemmt [1]. Paracetamol sollte eine Tageshöchstdosis von 3–4 Gramm nicht übersteigen, da sonst irreversible Leberfunktionsstörungen zu befürchten sind. Bei Patienten mit einer Leberparenchymschädigung sollten sie nur nach internistischer Rücksprache eingesetzt werden.

In neueren randomisierten, kontrollierten Studien sind reine Analgetika NSAIDs in Wirksamkeit und Verträglichkeit unterlegen [13]. Diese Studien untermauern den empirischen Eindruck der guten Schmerzlinderung bei NSAIDs sowie deren Spitzenposition in Deutschland [2, 22].

Opioid-Analgetika

Diese Medikamente führen zu einer Aktivierung der Opioidrezeptoren. Das bekannteste ist sicherlich das Morphin. Leider besitzen diese Medikamente ein hohes Suchtpotenzial und es kommt zu einem Gewöhnungseffekt. Deshalb sollten zunächst alle anderen medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft werden [2] und eine Verschreibung nur bei außerordentlich starken Schmerzen erfolgen. Wenn sie doch eingesetzt werden müssen, ist eine Anwendung von Retardpräparaten (z.B. Tramadol oder Tildidin in Retardform) oder Pflastern (z.B. Fentanylpflaster) zu empfehlen. Nebenwirkungen sind unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und chronische Obstipation.

Intraartikuläre Corticosteroide

Hierdurch wird eine Hemmung der Phospholipase A2 erreicht. Sie setzen deshalb noch vor Entstehung der Arachnoidensäure an. Dadurch wird die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen an initialer Stelle verhindert. Zugleich reduzieren sie die Synthese von Zell-

Tab. 1 Strukturelle Einteilung der NSAIDs (Grifka, 2003)

| Medikamenten- gruppe | Präparate (häufig verwendete Präparate) | Klinisch wichtigste Nebenwirkungen | Empfohlene Tagesdosis | Tagesthera- piekosten in € (ca.) |
|-----------------------------------|---|--|--|--|
| Nichtopioid Analgetika | | | | |
| | Paracetamol | Lebertoxizität | 500 – 3000 (4000) mg | 0,10 – 0,60 |
| | Ibuprofen (niedrig dosiert) | Gastrointestinale Ulkusblutung | 100 – 400 mg | 0,25 |
| | Metamizol | Allergien, Agranulozytosen (sehr selten) | 500 – 4000 mg | 0,20 – 1,60 |
| Opioid Analgetika | | | | |
| | Tramadol | Übelkeit, Obstipation | 50 – 400 mg | 0,25 – 1,60 |
| | Tilidin | Müdigkeit, Obstipation | 100 – 600 mg | 0,80 – 9,60 |
| | Fentanyl (als Pflaster) | Obstipation | 25 – 100 µg/Std (Wechsel alle 3 Tage) | 4,50 – 11,50 |
| Konventionelle NSAID | | | | |
| | Ibuprofen (Normaldosierung) | Gastrointestinale Ulkusblutung Nierenfunktionsstörung | 400 – 2400 mg | 0,25 – 1,50 |
| | Indomethacin | Gastrointestinale Ulkusblutung Porphyrinduktion Nierenfunktionsstörung | 50 – 200 mg | 0,10 – 0,40 |
| | Naproxen | Gastrointestinale Ulkusblutung Nierenfunktionsstörung | 250 – 1250 mg | 0,35 – 1,80 |
| | Diclofenac | Gastrointestinale Ulkusblutung Nierenfunktionsstörung | 50 – 150 (200) mg | 0,10 – 0,30 |
| | Meloxicam | Gastrointestinale Ulkusblutung Nierenfunktionsstörung | 7,5 – 15 mg | 0,75 – 1,00 |

giften, die ihrerseits wieder entzündungsauslösend wirken. Sie werden als membranstabilisierend und antiinflammatorisch beschrieben. Deshalb ist ihre Wirkung besonders gut bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen [11].

Die Zahl von 3 intraartikulären Injektionen sollte binnen sechs Monaten nicht überschritten werden.

Auch eine häufigere Anwendung bringt keine zusätzliche Erleichterung für den Patienten, sondern sollte den Behandelnden eher zu einem Therapiewechsel hin zum operativen Feld bewegen.

Jede Injektion birgt das Risiko eines Gelenkinfektes in sich. Deshalb ist immer auf eine streng aseptische Injektionstechnik zu achten ist [3]. Besonders gefährdet sind medikamentös oder krankheitsbedingt immungeschwächte Patienten. Das Risiko von systemischen Nebenwirkungen ist als vernachlässigungswürdig einzuschätzen.

Topische Arzneimittel

Unter den topisch anwendbaren Arzneimitteln gegen Arthrose versteht man Salben- und Gelzubereitungen von NSAIDs, aber auch aus anderen, beispielsweise hyperämisierenden Wirkstoffen. Im Allgemeinen haben Topika bei Patienten eine größere Akzeptanz als orale Pharmaka.

Die Studienlage bezüglich ihrer Wirksamkeit ist teilweise widersprüchlich [2, 10]. So zeigten einige Studien eine der oralen Einnahmeform vergleichbare Wirksamkeit bei einem geringeren Nebenwirkungsprofil [20], während andere Autoren von einer sehr eingeschränkten Wirksamkeit ausgehen.

Sonstige, antiphlogistisch wirkende Substanzen

Zahlreiche Untersuchungen konnten eine Reduktion der entzündlichen Symptomatik bei Arthrose durch Glucosaminsulfat, Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure,

Diacerein und Avocado-Soja-Extrakt [6, 7] nachweisen [12, 14, 15]. So dienen diese Stoffe als metabolische Substanz für den Chondrozyten und entfaltet dadurch sekundär eine antiphlogistische Wirkung mit Reduktion der reaktiven Synovialitis.

Das sicherlich am häufigsten eingesetzte Medikament dieser Gruppe ist die Hyaluronsäure. Durch diese wird die Proteoglykanproduktion der Chondrozyten erhöht. Dadurch verbessern sich die mechanischen Eigenschaften des Knorpels. Des Weiteren wird die Viskosität der Synovia beeinflusst, was als Visko-supplementation oder Lubrifikation der Gelenkoberfläche beschrieben wird.

Phytopharmaka

Zuverlässige Daten aus wissenschaftlichen Untersuchungen zu dieser Substanzgruppe fehlen. Deshalb hat die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2001 entschieden, dass mit den bisher vorliegenden offenen Studien

und Anwendungsbeobachtungen keine Belege der Wirksamkeit erbracht werden können.

Zusammenfassung

Da die Medal-Studie kein höheres kardio-vaskuläres Risiko im Vergleich zu Diclofenac zeigte, rücken die Coxibe wieder ins Zentrum der symptommodifizierenden Behandlung der Arthrose in Deutschland. Insbesondere sollte die höhere Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der Gefahr einer gastrointestinalen Blutung vor allem bei älteren Risikopatienten ausschlaggebend sein, sodass man ihnen den Vorzug vor NSAIDs gibt. Reine Analgetika und intraartikuläre corticosteroide Applikation werden Ausnahmefällen vorbehalten bleiben. Mit Glucosaminsulfat und Hyaluronsäure liegen nebenwirkungsarme symptommodifizierende Mittel vor. Erste Ansätze, dass man hiermit auch einen strukturmodifizierenden Effekt erzielen kann, bedürfen der weiteren Überprüfung [9].

Literatur

- 1 ACR OA Guidelines Subcommittee Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee – 2000 Update. *Arthritis Rheum* 2000; 43, 9: 1905–1915
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 2. Auflage, Köln 2001)
- 3 Bernau A, Heeg P. Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. Indikation – Infektionsprävention – Technik – Komplikation *Orthopädie* 2003; 32, 6: 548–570
- 4 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. Leitlinien der Orthopädie. Dt. Ärzte-Verlag, Köln
- 5 Dieppe P. Osteoarthritis management. In: Klippel JH, Dieppe P (eds) *Rheumatology*, Mosby, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994; 7.8.1.–7.8.8.
- 6 Di Pasquale Pharmacological control of cartilage degradation in osteoarthritis. In: Wessner JF Jr, Howell DS (eds) *Joint cartilage degradation*. Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong 1993; 475–501
- 7 Förster KK. Drug Treatment of Osteoarthritis: Clinical Aspects. In: *Osteoarthritis – Fundamentals and Strategies for Joint-Preserving Treatment*, Grifka J, Ogilvie-Harris DJ (Hrsg), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2000; 66–81
- 8 Grifka J. Kniegelenksarthrose: Epidemiologie, arthroskopische Therapie, Kernspintomographie. Knieschule, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1994
- 9 Hackenbroch MH. Arthrosen. Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002; 94–99
- 10 Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brit Med J* 1998; 316: 333–338
- 11 Morand E. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 200–205
- 12 Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis. A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113–2123
- 13 Pincus T, Koch GG, Sokka TA. Randomized, Double-Blind, Crossover Clinical Trial of Diclofenac Plus Misoprostol Versus Acetaminophen in Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1587–1598
- 14 Reginster J-Y, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised placebo-controlled clinical study. *Lancet* 2001; 357: 251–256
- 15 Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software 2001; :CD 002946
- 16 Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232–235
- 17 Wessel G. Medikamentöse Behandlung älterer Rheumatiker. In: *Rheuma im Alter*, Müller-Faßbender HR, Förster KK, Stock K-P, Bach GL (Hrsg) Ralf Reglin Verlag, Köln: 1998; 63–79
- 18 Zacher J, Burger KJ, Färber L, Gräve M, Abberger H, Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). Doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Studie. *Rheumatol* 2001; 26: 7–14
- 19 COX-2-Inhibitoren: Fall- Kontrollstudie zu kardialen Risiken, *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 51–52 vom 20.12.2004, Seite A-3453
- 20 Statistisches Bundesamt Gesundheitsbericht für Deutschland. Metzler-Poeschel, Stuttgart 1998
- 21 Pendleton A, Arden N, Dougados M. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936–944
- 22 Grifka J, Muller-Ladner U. A synopsis of medication for degenerative osteoarthritis] *Orthopäde*. 2004; Jul. 33[7]:809–15. Review. German.

Dr. med. Florian Oczipka

Assistenzarzt

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Lüring

Assistenzarzt

zert. Gesundheitsökonom

Orthopädische Klinik,
Universität Regensburg
Asklepios Klinikum Bad Abbach
Kaiser-Karl-V-Allee 3
93077 Bad Abbach