

# Welche medikamentöse Therapie bei Arthrosepatienten?

**RICHARD ALTORFER**

Die Therapie der Arthrose basiert wesentlich auf konservativen, nichtmedikamentösen Massnahmen, kommt aber vielfach nicht ohne medikamentöse Unterstützung aus. Eine Diskussion über die Pharmakotherapie der Arthrose in einer Zeit, da eine gewisse Verunsicherung herrscht über den Stellenwert von NSAR und Coxiben.

Die Behandlung von Arthrosepatienten ist mit dem Rückzug von zwei Coxiben nicht einfacher geworden. Dem Praktiker stellen sich verschiedene Fragen: Weiterfahren mit dem einzig verbleibenden COX-2-Hemmer Celecoxib (Celebrex®), falls der Patient gut darauf angesprochen hat und keine kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist? (Dahinter stehen auch die Fragen: Handelt es sich bei den kardiovaskulären Komplikationen unter länger dauernder Therapie um einen Klasseneffekt, oder unterscheiden sich die Coxibe doch erheblich voneinander? Ist die Verteufelung der Coxibe bloss ein Medienhype,

und pendelt sich das Verhältnis der Mediziner zu dieser Substanzgruppe mit der Zeit wieder auf einem pragmatischen Niveau ein? Umstellung auf die altbewährten nichtsteroidalen Antirheumatika [NSAR], von denen man aber auch nicht so sicher weiss, ob sie nicht ebenfalls kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben, und von denen man ganz gewiss weiss, dass sie mit gastrointestinalen Risiken behaftet sind? Vermehrt auf Medikamente wie Chondroitinsulfat setzen? Sich auf unbedenkliche Analgetika wie Paracetamol beschränken? Und was, wenn die dann doch nicht ausreichen zur Schmerzminde- rung? Gleich von Anfang an bei erheblichen Schmerzen auf ein starkes Analgetikum wie beispielsweise Tramadol [Tramal®] setzen? Auf Alternativen wie Capsaicin setzen? Die nichtmedikamentösen Therapieoptionen forcieren?)

Diese und eine ganze Reihe anderer Fragen sollten an der Fortbildungsveranstaltung der Rheuma- und Rehabilitationsklinik Valens wenn nicht definitiv beantwortet, so doch von verschiedenen Seiten beleuchtet werden. Die Teilnehmer durften praktische Hinweise für ihren Praxisalltag erwarten – und wurden nicht enttäuscht. Unter der Leitung von Chef- arzt Otto Knüsel und seinem Stellvertreter Stefan Bachmann sowie unter kompeten- ter Assistenz des Kardiologen Walter Angehrn, des Nephrologen Walter Brunner und des Gastroenterologen Hans Rudolf Koelz passierte die Geschichte der Coxibe noch einmal Revue und wurde die ganze ungeahnt reiche Palette der Arthrosetherapeutika in extenso vorgestellt.

## Die Coxibe in Kürze

«L'Hebdo» titelte: «Ces médicaments qui tuent». «Il caffè» wählte die Schlagzeile

«Tsunami farmaceutico». Innert dreier Tage war das Schicksal der zuvor mit so viel Hoffnung und Lorbeeren bedachten COX-2-Hemmer besiegelt. Am 27. Sep- tember 2004 hatte die Firma MSD ein Meeting mit der FDA beantragt. Grund: Studienresultate, die unwiderlegbar nach- wiesen, dass das Risiko eines Herzinfarkts nach dreimonatiger Behandlung mit Rofe- coxib (Vioxx®) doppelt so hoch war wie bei mit andern Medikamenten Behandeln. Man hatte eine Langzeitstudie mit Rofecoxib bei Patienten mit Kolonpolypen (APPROVe) aus diesem Grund abbrechen müssen. Am nächsten Tag bereits teilte MSD mit, die Firma ziehe das Medikament freiwillig aus dem Markt zurück. Am 29. September wurde die Massnahme weltweit verkündet und umgesetzt. Und dies zu einem Zeitpunkt, als allein in den USA bereits 80 Millionen Patienten mit dem Präparat behandelt und über 100 Mil- lionen Rezepte ausgestellt worden waren. Der nächste Tag erschütterte MSD: An den Börsen fiel der Kurs der Aktie; rund 27 Milliarden US-\$, ein Viertel des ge- samten Werts der Firma, wurden auf einen Schlag «vernichtet».

Die daraufhin aufgearbeitete Geschichte der Coxibe brachte traurige Fakten an den Tag. Bereits ein Jahr nach der Einführung von Rofecoxib im Jahr 1999 wurden die Resultate der VIGOR-Studie veröffentlicht. Was die Studienleiter kommunizierten, war ausserordentlich viel versprechend: Die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen im Vergleich mit Naproxen war unter Rofecoxib nur halb so gross. Es wurde auch nicht verheimlicht, dass bei den Studienpatienten unter Rofecoxib dafür doppelt so viele kardiovaskuläre Er- eignisse auftraten. Die Interpretation aber war, dass Naproxen wegen seiner Wir- kung auf die COX 1 eben einen die

## Welche medikamentöse Therapie bei Arthrosepatienten?

Thrombozytenaggregation hemmenden Effekt aufwies, der unter Rofecoxib fehlte. Fast alle, auch die unbedarfte medizinische Gemeinde inklusive Fachmedien, gaben sich mit dieser Erklärung zufrieden. Man war froh, für die nicht unproblematischen NSAR endlich einen ungefährlichen Ersatz gefunden zu haben. Die Firma propagierte Vioxx weiter. Bereits im Folgejahr, 2001, führte das Misstrauen des amerikanischen Kardiologen E.J. Topol allerdings zur Forderung nach einer intensiveren Abklärung dieser Studienresultate. Die einzige Massnahme im Jahr 2002: eine Anpassung der Produkteinformation mit Hinweis auf die Risiken bei Herzpatienten. Im August 2004, kurz vor dem Eklat, warnte Topol dann öffentlich im «Lancet». Die Lawine war in Gang gesetzt. Und alle, die es eigentlich früher hätten wissen müssen oder zumindest früher hätten misstrauisch werden sollen, schienen überrascht. Und auf einmal war allen klar: Es hätte gar nie so weit kommen dürfen. Eine andere Frage aber stellte sich sogleich: Ist nur Rofecoxib betroffen, oder handelt es sich hier um einen Klasseneffekt, der alle Coxibe betrifft? Die Frage ist selbst heute noch nicht definitiv beantwortet. Immerhin aber wurde im Laufe der kommenden Monate auch Valdecoxib vom Markt genommen, und andere Coxibe wurden gar nicht erst eingeführt. Einzig Celecoxib (Celebrex®) verblieb im Markt; die Studien mit diesem Präparat hatten zwar ebenfalls kardiovaskuläre Risiken aufgedeckt, allerdings in weniger gravierendem Umfang.

### Und wie stehts mit den NSAR?

Und eine weitere Frage verunsicherte auf einmal alle, die mit antirheumatischen Medikamenten umgingen. Hatten nicht auch die NSAR ähnliche Nebenwirkungen wie die Coxibe? Nun wurden auch die bekannten NSAR, die man immer nur unter der Gefahr der gastrointestinalen Blutungen betrachtet hatte, daraufhin und auf andere Nebenwirkungen und Interaktionen untersucht. Oder es wurde wenigstens das bekannt gemacht, was bisher niemand ernsthaft zur Kenntnis genom-

men hatte (teilweise auf Metaanalysen beruhend):

- NSAR antagonisieren partiell den antihypertensiven Effekt von Diuretika, mit der Gefahr von Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie vor allem bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung, Diabetes mellitus und bei älteren Patienten
- NSAR schwächen den antihypertensiven Effekt von Betablockern und ACE-Hemmern
- NSAR erhöhen das Blutungsrisiko unter Antikoagulanzen durch Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Ibuprofen macht auf noch unklarem Weg den kardioprotektiven Effekt von Acetylsalicylsäure (100 mg) zunichte
- NSAR erhöhen das Risiko einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit bekannter Herzkrankheit
- NSAR sind verantwortlich für fast 20 Prozent der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz
- NSAR erhöhen den Blutdruck bei älteren Patienten sowie bei behandelten und nichtbehandelten Hypertonie-Patienten
- Unter NSAR Anstieg des Blutdrucks um 3 bis 5 mmHg
- Unter NSAR schlechtere Blutdruckkontrolle bei Behandlung mit Diuretika, Betablockern und ACE-Hemmern
- Unter NSAR Zunahme des diastolischen Blutdrucks um 5 bis 6 mmHg nach einigen Jahren.

### Die Meinung des Nephrologen

Aus Sicht des Nephrologen sind die Unterschiede zwischen Coxiben und NSAR vernachlässigbar; ihr renales Nebenwirkungspotenzial ist praktisch identisch. Wobei aber – nicht evidenzbasiert, aber aus Erfahrung – die Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe kein Problem darstellt. Und auch rezeptfreie NSAR wie Ibuprofen schädigen die Niere sehr selten, da sie in der Regel in nierenverträglichen Dosen eingenommen werden. Überhaupt sind gesunde Nieren kaum gefährdet. Risiken für ein Nierenversagen unter Coxiben oder NSAR sind eine vorbestehende Niereninsuffizienz, ein intravasaler Volumenmangel (bei-

spielsweise infolge Durchfall, Herzinsuffizienz oder Aszites), hohes Alter oder Röntgenkontrastmittel.

Eindeutig unproblematisch sind aus Sicht des Nephrologen Paracetamol und Tramadol, die in der Rheumatherapie häufig verwendet werden. Paracetamol ist ein älteres und billiges Medikament, dem gegenüber früher gelegentlich Bedenken wegen einer potenziellen Analgetika-Nephropathie bestanden. Eine solche Gefahr besteht bei alleiniger Gabe (das heisst nicht in der früher verwendeten Kombination mit Phenacetin) jedoch nicht. Seit die Kombinationspräparate verschwunden sind, gibt es erstaunlicherweise keine Analgetika-Nephropathien mehr.

### Die Sicht des Gastroenterologen

Das Nebenwirkungspotenzial der NSAR am Gastrointestinaltrakt ist bekannt, und zwar nicht nur im oberen Teil, sondern auch im Dünndarm und im Kolon. Ein peptisches Ulkus allerdings entsteht nur, wenn gleichzeitig die Magensäure als Aggressionsfaktor oder ein Mangel an protektiven Faktoren dazu kommt.

Aus gastroenterologischer Sicht wäre es am besten, auf NSAR gänzlich zu verzichten und alle Alternativen auszuschöpfen. Wenn NSAR nicht vermeidbar sind, dann sollten sie zumindest in der geringstmöglichen Dosierung verschrieben werden. Nutzen sollte man allenfalls die Tatsache, dass nicht alle NSAR gleich gut verträglich sind. Sind NSAR nicht zu umgehen, empfiehlt es sich, die gastroenterologischen Nebenwirkungen prophylaktisch anzugehen, beispielsweise mit Protonenpumpenhemmern oder Misoprostol. Protonenpumpenhemmer wirken erfahrungsgemäss sehr gut, sind gut verträglich und haben wegen der einmal täglichen Einnahme eine gute Compliance zur Folge. Misoprostol ist wirksam bei bereits bestehenden Läsionen. Leider hat es aber selber teilweise gastrointestinale Nebenwirkungen (Bauchkrämpfe, Diarrhö) und muss viermal täglich eingenommen werden. In Kombination mit 50 oder 75 mg Diclofenac (Arthrotec®) ist Misoprostol zwar gut verträglich, aber eindeutig weniger

## Welche medikamentöse Therapie bei Arthrosepatienten?

wirksam, da unterdosiert. Immerhin lassen sich unter Misoprostol die gastrointestinales Komplikationen der NSAR um die Hälfte reduzieren.

Aus Sicht des Gastroenterologen eignen sich selbstverständlich auch die Coxibe (beziehungsweise deren vorderhand einziger verbliebener Vertreter Celecoxib) zur Verhütung von gastrointestinales Komplikationen. Wobei auf jeden Fall die Empfehlungen der Swissmedic einzuhalten sind: niedrige Dosen und kurze Therapie-dauer. Wenig zu halten ist hingegen von Antazida, H<sub>2</sub>-Blockern, Sucralfat oder dem Versuch einer Helicobacter-Eradikation.

Und auch das ist zu beachten: Weder die klassischen NSAR noch die Coxibe sind ein Ersatz für die Thrombozytenaggregations-hemmung durch Acetylsalicylsäure. Diese muss gegebenenfalls zusätzlich gegeben werden (dann allerdings unter dem Schutz eines Protonenpumpenhemmers oder von Misoprostol). Klar ist auch, dass Aspirin die gastrointestinales Vorteile der Coxibe fast vollständig aufhebt.

### Eine breite Palette von Antirheumatika

Stefan Bachmann, Stellvertretender Chefarzt in Valens, gab einen umfassenden Überblick über die therapeutischen, speziell die pharmakologischen Alternativen zu den klassischen Antirheumatika in der Rheumatherapie. Zur Repetition: Ziel der Behandlung bei einer Arthrose sind

- Schmerzlinderung
- Reduktion einer allfälligen Schwellung
- Minimieren der Behinderung
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verzögerung der Krankheitsprogression.

Es lassen sich zwei Klassen von Medikamenten zur Therapie der Arthrose (OA = Osteoarthritis) unterscheiden:

1. SMOAD (Symptom modifying OA Drugs)
2. SADOA (Slow acting drugs for the treatment of OA)
  - SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for the treatment of OA)
  - DMOAD (Disease modifying OA drugs)

### Paracetamol und Co.

Zu den SMOAD gehört an erster Stelle Paracetamol, das durchaus in Dosierungen von bis zu 4 g pro Tag gegeben werden darf. Paracetamol ist gemäss den jährlich erneuerten Empfehlungen der EULAR die Therapie erster Wahl bei Gonarthrosen und Koxarthrosen. Vorteile von Paracetamol sind das im Vergleich zu den NSAR fast identische analgetische Potenzial bei weit gehend fehlenden Nebenwirkungen und natürlich die niedrigen Kosten. Weiter gehören zu dieser Medikamentengruppe die Opiode, Kodein-Präparate und Tramadol. Sie sind valable Alternativen, wenn die Wirkstärke von Paracetamol nicht ausreicht. Nach Erfahrung der Rheumatologen wirkt Morphin auch, wenn es in einer Dosis von 2 mg intraartikulär appliziert wird.

### Topische NSAR

Bachmann wies zudem auf eine sonst eher belächelte Darreichungsform der NSAR hin: die topische Applikation. Gerade bei oberflächlichen Arthrosen (z.B. Fingerarthrosen) sollen topische Formen von beispielsweise Piroxicam oder Diclofenac offenbar befriedigende bis gute Resultate erzielen. Einfach, günstig und ohne die üblichen NSAR-Nebenwirkungen. In einer eigenen Untersuchung liessen sich die Schmerzen innerhalb von sieben Tagen um durchschnittlich 50 Prozent reduzieren. Dass es sich bei diesem Effekt nicht um eine blosser Plazebowirkung handelt, dafür spricht die nach topischer Applikation nachweisbare intra-, vor allem aber auch die periartikuläre Konzentration des Wirkstoffs.

### Capsaicin

Eine besondere Stellung nimmt das wenig bekannte topisch anzuwendende Capsaicin ein, das nachweislich über eine Depletion von Substanz P aus nozizeptiven Rezeptoren analgetisch wirkt. Einziger Nachteil des Medikaments: Es brennt lokal, vor allem beim Schwitzen und beim Baden oder Duschen.

### Steroide

Gelegentlich lässt es sich nicht vermeiden, Arthrosen mit Steroiden zu behandeln. Vor allem aktivierte Arthrosen mit Erguss sprechen gut, wenn auch meist nur kurze Zeit (Grössenordnung zwei Wochen), auf intraartikuläre Steroide an.

### Weidenrindenextrakt

Eine weitere Alternative zu NSAR, Coxiben und Analgetika sind Präparate aus Weidenrindenextrakt (Assalix®). Vermutlich wird das darin enthaltene Salicin zu Salicylsäure metabolisiert, welche analgetisch wirkt. Anwendungsbeobachtungen sind positiv verlaufen. Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Unterschied zu Plazebo feststellen konnten. Der Ratschlag des Rheumatologen: Man kanns auf jeden Fall probieren.

### Chondroitinsulfat

Zu den SADOA gehört Chondroitinsulfat (Condrosulf®, Structum®). Mehrere Studien mit Dosen von 800 bis 1200 mg täglich konnten einen lang anhaltenden schmerzlindernden Effekt nachweisen, der in einigen Fällen zumindest erlaubte, die Dosis von gleichzeitig eingesetzten NSAR deutlich zu reduzieren. Am bekanntesten ist wohl die Zürcher Studie (Studienleiter: Prof. B. Michel). Sie konnte methodisch überzeugend zeigen, dass sich unter 800 mg Chondroitinsulfat (Condrosulf) im Vergleich zu Plazebo die Gelenkspaltverkleinerung verlangsamt. Nebenwirkungen des Präparats sind keine bekannt. Es wird heute in der Regel über mehrere Jahre hinweg ohne Unterbruch angewendet. Die früher übliche Intervall- oder zyklische Behandlung hingegen ist «out».

Eine ähnliche Wirkung wie Chondroitinsulfat soll das in der Schweiz nicht erhältliche Glukosaminsulfat haben. Es wirkt über eine Inhibition von IL1-beta und Pg E<sub>2</sub>, hat einen moderaten Effekt auf Schmerzen und Funktion und soll ebenfalls das Fortschreiten arthrotischer Veränderungen verlangsamen.

## Welche medikamentöse Therapie bei Arthrosepatienten?

### Hyaluronsäure

Bei persistierenden Schmerzen und/oder zunehmender Einschränkung der Beweglichkeit steht dem Spezialisten die intraartikuläre Gabe von Hyaluronsäure zur Verfügung. Die Substanz wird drei- bis fünfmal im Abstand von fünf bis sieben Tagen gespritzt. Es gibt Studien zu diesem Präparat, beispielsweise im Vergleich zu Naproxen. Hyaluronsäure hatte dabei die gleiche schmerzlindernde Wirkung bei weniger Nebenwirkungen. Auch verglichen mit Steroiden war nach sechs bis zwölf Wochen ein Vorteil zugunsten der Hyaluronsäure auszumachen; allerdings tritt die Wirkung erst nach drei bis fünf Wochen ein. Nachteile des Präparats sind die mehrmaligen Injektionen, das daraus resultierende Infektrisiko, die Gefahr einer akuten Arthritis, die Tatsache, dass es bis jetzt nur Studien im Bereich des Knies gibt, sowie die fehlende Kassenzulässigkeit. Basis jeglicher medikamentöser Arthrosebehandlung, so Bachmann zusammenfassend, sind nach heutigem Wissensstand die als wirksam, nebenwirkungsarm und kostengünstig geltenden Paracetamol und Chondroitin.

### Nicht unterschätzen: die konservative Therapie

Es war an Otto Knüsel, die äusserst reiche Palette konservativer Massnahmen bei Arthrosepatienten Revue passieren zu lassen:

- Allgemeine Massnahmen
- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Orthopädische Hilfsmittel
- Sonstige Massnahmen.

Information steht dabei an erster Stelle. Information über den natürlichen Verlauf der Krankheit, über die eigenen Möglichkeiten, ihren Verlauf zu beeinflussen, über das Wesen und die Bedeutung von Gelenkschutz, Gewichtsreduktion und Vermeiden mechanischer Überbelastungen.

Allein die Physiotherapie bietet dem Arzt und dem Patienten eine Reihe von wirksamen aktiven und passiven Behandlungen:

- Wärmetherapie
  - Warme Wickel
  - Fango- und Moorpackungen
  - Warme Bäder
  - Stangerbad
- Kältetherapie
  - Kaltwasserpackungen
  - Meersalzpackungen
  - Kaltluft
  - Abtupfen mit Eiswürfeln
  - Quarkwickel
- Elektrotherapie
  - Galvanisation
  - Iontophorese
  - Diadynamische Ströme
  - Interferenzstrom
  - Kurzwellen
  - Ultraphonophorese
- Massagetechniken
- Bewegungstherapie
- Manuelle Therapie
- Gang- und Haltungsschulung
- Medizinische Trainingstherapie (MTT).

Hervorgehoben zu werden verdient die leider von den Krankenkassen und ihrer Tarifpolitik weit gehend «abgeschossene» Elektrotherapie. Sie wäre eine sehr wirksame Therapie, die bei Gerätekosten von über 10 000 Franken und tariflichen Vergütungen in der Grössenordnung von 10 Franken pro Behandlung leider nicht mehr wirtschaftlich anzubieten ist.

Einen kaum hoch genug einzuschätzenden Stellenwert hat bei Arthrotikern die Ergotherapie, die es den Patienten ermöglicht, die alltäglichen Aktivitäten (Essen, Hygiene, An- und Auskleiden, Fortbewegung, Haushalt, Telefonieren, Schreiben, Schlüssel gebrauchen und so weiter) selbstständig zu erledigen, und wo immer nötig auch technische und funktionelle Hilfen zur Verfügung stellt.

Eine der wertvollsten, ursprünglich in Norwegen entwickelten Therapien ist

schliesslich die medizinische Trainingstherapie (Originalton: «Abano ist schön, MTT wäre besser.»). Sie ist eine vom Arzt verordnete «apparative Therapieform des muskuloskelettalen Systems unter physiotherapeutischer Aufsicht, bei welcher der Patient seine motorische Leistungsfähigkeit verbessert». Ziele der MTT sind Schmerzfreiheit, Verhinderung der Muskelatrophie, Erhalt der Muskelkraft und -ausdauer, Steigerung der Belastbarkeit, Verbesserung der Koordination, Optimierung der Gelenkbeweglichkeit, Verbesserung der Körperhaltung und allgemeine Motivation. Die MTT erlaubt teilweise ganz erstaunliche Resultate. Selbst über 80-jährige Patienten profitieren von ihr, nicht nur körperlich, sondern auch hinsichtlich ihrer geistigen Fitness.

Ein letzter Satz galt dann noch der etwas ausser Mode gekommenen Balneotherapie: «Goethe war 1111 Tage lang in Kurorten – und er wurde alt (und war gesund)!» Allerdings, was denn genau wirkt an den Kurorten, weiss man nicht so recht. Es mag die Ruhe sein – oder die Liebe. ●

*Nach Vorträgen und Diskussionen im Rahmen der aktuellen Fortbildungsveranstaltung «Welche medikamentöse Therapie ist bei schmerzhafter Arthrose überhaupt noch erlaubt und warum?» in der Rehabilitationsklinik Valens (Chefarzt: Dr. med. Otto Knüsel) vom 8. September 2005.*

*Richard Altorfer*

Interessenkonflikte: Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von Firmeninteressen. Der Anlass selber war teilweise gesponsert von den Firmen AstraZeneca, UPSA, Sanofi-Aventis und IBSA.