

Alternative zu NSAR/ Schmerzmittel

Einsatz und Potenziale entzündungshemmender
pflanzlicher Nahrungsergänzung

Dr. med. Klaus Pöttgen,
Arzt im Nachwuchsleistungszentrum
SV Darmstadt 98

Dr. med. Thilo Hotfiel,
Orthopädische Universitätsklinik,
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Am 12. Juni 2016 rechnet Liverpools Ex-Spieler Daniel Agger mit seinem Verein und den Ärzten ab. Agger, der von 2006 bis 2014 für die Reds in der englischen Premier League aktiv war, sagte: „Ich habe zu viele Schmerzmittel in meiner Karriere genommen. Das weiß ich genau und das ist schlecht. Aber ich habe damit aufgehört.“ Agger, der zuletzt beim dänischen Klub Brøndby IF spielte, zog sich nach der zurückliegenden Saison aus gesundheitlichen Gründen zurück. Laut dem Bericht hätten die Teamärzte in Liverpool die Einnahme der Medikamente gesteuert. Wann immer Agger sich weigerte, die schmerzstillenden Mittel einzunehmen, sei er dazu gezwungen worden.

Im März 2017 werden zwei Mannschaftsärzte eines Erstligisten der Fußball Bundesliga durch das Landgericht Bremen in einem Grundsatz- und Teilurteil zu einer Zahlung von 100.000 Euro Schmerzensgeld verurteilt. Der 37-jährige Spieler habe wegen „mehrerer Behandlungsfehler“, unter anderem der Gabe von Diclofenac, seine Niere verloren. Auch die Behandlungskosten und sein Verdienstausschlag im Jahre 2007 (etwa eine Million Euro) sollen ausgeglichen werden. 2017 veröffentlichten Sondergaard und Gislason [1] ein deutlich erhöhtes Herzstillstandrisiko unter verschiedenen NSAR. Bezogen auf die einzelnen Substanzen ist die Herzstillstandrate nach den Berechnungen für Diclofenac um 50 % und unter Ibuprofen um 31 % erhöht (Abb. 1).

Einsatz von NSAR

Seit 1970 werden entzündliche Erkrankungen und viele akute Verletzungen traditionell mit NSAR behandelt. Dennoch haben sich diese Substanzen vor allem bei chronischer Anwendung als schädlich mit unerwünschten Nebenwirkungen gezeigt. Zudem werden sie auch bei manchen Erkrankungen als ineffektiv erachtet [2, 3]. NSAR können die frühentzündliche Reaktion im geschädigten Areal und damit die anschließend sekundär schädigende Wirkung verhindern. So werden zur Prävention der heterotropen Ossifikation nach Totalendoprothese des Hüftgelenkes NSAR für sieben Tage empfohlen [4]. Auch gilt die Empfehlung, bei Muskelverletzungen NSAR nur in den ersten zwei bis drei Tagen zu geben [5].

Negative Auswirkungen auf den Muskel-Sehnenapparat und damit auf die Regeneration

Im Rahmen der Regeneration und der Remodelierung des Muskelsehnenapparates wird im Leistungssport eine qualitativ hochwertige Eiweißzufuhr von mindestens

2 g/kg/KG angestrebt, bei Verletzungen eher mehr. Zwischen 25 und 40 g sollten dabei nach der Belastung gegeben werden, um die Proteinbiosynthese optimal zu stimulieren. Zudem eignet sich die Eiweißgabe vor der Nacht, um dieses offene Einbaufenster zu nutzen. NSAR zeigen einen deutlich negativen Effekt auf die Regeneration, indem sie Proteinbiosynthese hemmen. Trappe et al. [6] konnten 2002 zeigen, wie nach Einnahme von 1.200 mg Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden nach Krafttraining die fibrilläre Syntheserate ebenso wie bei Acetaminophen (Paracetamol; Gruppe der Nichtopioid-Analgetika) deutlich geringer anstieg, also im Vergleich zu Placebo unterdrückt wurde (Abb. 2). Forslund (2003) fand unter NSAR einen verringerten Querschnitt und Kollagengehalt in heilenden Sehnen [7]. Cohen et al. (2006) fand zu jedem Zeitpunkt signifikante Unterschiede in der Belastbarkeit, Kollagenorganisation und Reifung des Sehnenapparates in der Celecoxib und Indometacin Gruppe nach Rotatorenmanschettenruptur bei Ratten [8]. Paracetamol (Acetaminophen, APAP) verändert die Prostaglandin-Produktion im Skelettmuskel des Menschen und die Rezeptorexpression [9,10], was die Kollagenbildung beeinflussen kann [11]. Kollagenfibrillen sind durch Hydroxyls-pyridinolin (HP) und Lysylpyridinolin (LP) vernetzt, die primären Bestandteile der extrazellulären Matrix (ECM). Die Anzahl von Kollagenfibrillen und Vernetzungsgrad beeinflussen die Zugfestigkeit und Steifigkeit der Gewebe. Paracetamol induziert eine Verringerung der Vernetzung und kann zur Verringerung der Sehnensteifigkeit führen. Tsai et al. (2009) stellten fest, dass Ibuprofen die Expression von Kollagenasen einschließlich MMP-1, -8, -9 und -13 hochreguliert, ohne die Expression von Collagen vom Typ I und III zu beeinflussen [12]. Diese Ergebnisse deuten auf einen molekularen Mechanismus hin, der möglicherweise die Hemmung der Seh-



nenheilung durch Ibuprofen erklärt. Ebenso hemmen selektive COX-2-Inhibitoren die Sehnenheilung signifikant [13]. Britt et al. (2011) zeigten bei Einnahme von Indometacin für sieben Tage den Effekt einer PGE2-Blockade durch NSAR in der Patellarsehne vor und 72 Stunden nach einem 36 km Lauf [14]. Deutlich sichtbar am Propeptid des Typ I Prokollagens (PINP) (Abb. 3).

Auch die Sehnen-zu-Knochen-Heilung wird bei Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes reduziert. So nahm unter COX-2 Hemmung die Stabilität des Kreuzbandtransplantats ab und war im Vergleich zu den Kontrollen um 37 % reduziert [15]. Einige Studien liefern Hinweise, dass der Gebrauch von NSAR bei Muskelverletzungen mit einer erhöhten Fibroserate der betroffenen Muskelpartie einhergeht [16,17]. Weiterhin können durch die analgetische Komponente protektive Schmerzreize maskiert werden, die bei betroffenen Sportlern zu einer zu frühen Belastungssteigerung und damit mit der Gefahr einer Rezidiv-Verletzung einhergehen können. Werden diese Medikamente während des Trainings eingenommen, können sie die Sehnenanpassungen (erhöhte Steifheit und verringerte Dehnung) verändern und letztendlich die Verbesserung der körperlichen Funktion einschränken. Dies ist auch wichtig für ältere

Menschen, die ermutigt werden sollen Sport zu treiben, um Gesundheit und Muskelmasse zu verbessern und täglich COX-hemmende Medikamente einnehmen. Da die Alterung selbst zu einer Veränderung der extrazellulären Matrixstruktur und einer regionsspezifischen Abnahme der Größe und Signalintensität, z. B. der Patellarsehne führt, könnte der Konsum von COX-hemmenden Arzneimitteln diesen Prozess verstärken. Ältere sollen im Gegensatz zu jungen Menschen mehr Eiweiß zuführen, um die Proteinbiosynthese optimal zu stimulieren, die allerdings auch wie oben beschrieben durch NSAR gehemmt wird. Lange ist bekannt, dass die Gabe von NSAR die Frakturheilung verlangsamt [18, 19] und zu einer erhöhten Rate von Pseudoarthrosen führt [20].

Auch die hormonelle Seite ist von NSAR nicht unbeeinflusst. So zeigten Kristensen et al. (2018) in einer aktuellen Studie, dass Ibuprofen bei 31 gesunden jungen Männern zwischen 18 und 35 Jahren die Testosteronproduktion in den Hoden bei Einnahme von Ibuprofen (2 x 600 mg/d) über sechs Wochen hemmte und damit zu einem kompensierten Hypogonadismus wie bei älteren Männern führte [21]. Der Heilungsprozess bei Muskelverletzungen erfolgt durch die Produktion von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Sauerstoff-Radikalen der Makrophagen.



Dr. med. Klaus Pöttgen ist leitender Arzt BAD Gesundheitsvorsorge und Sicherheitstechnik GmbH sowie Arzt im Nachwuchsleistungszentrum SV Darmstadt 98 und im hessischen Triathlon Leistungszentrum. Außerdem ist er wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Triathlon Union. Von 2011 bis 2016 war er Mannschaftsarzt des SV Darmstadt 98, von 2002 bis 2014 medizinischer Leiter Ironman Germany.

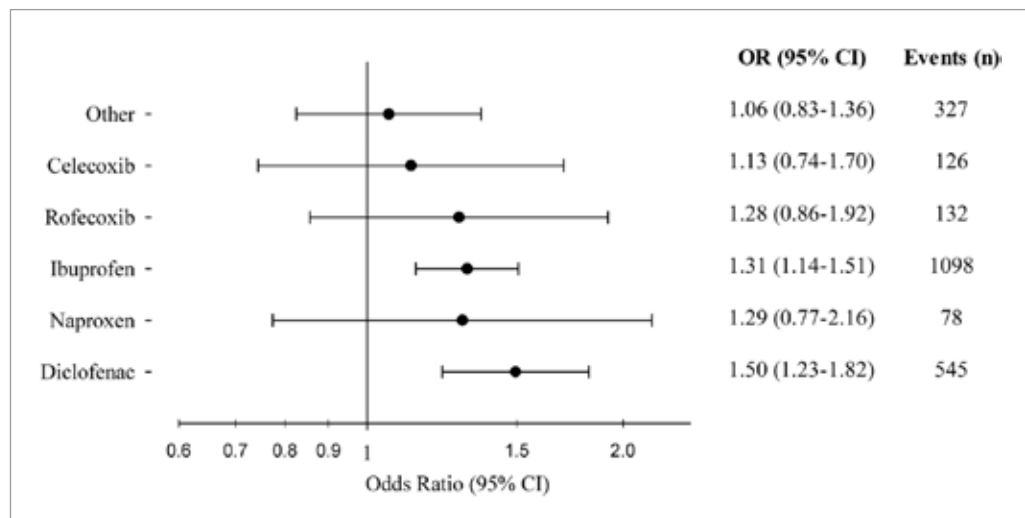


Abb. 1 Risiko eines außerklinischen Herzstillstands nach Behandlung mit den häufigsten nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs). [1]

gen wobei Satelliten-Zellen am Tage drei bis fünf mobilisiert und zur Proliferation angeregt werden um dann mit den Myozyten fusionieren. Während Mehallo (2006) ein kurzzeitigen Einsatz von NSAR innerhalb der ersten fünf bis sieben Tage nach Verletzung überwiegend positiv beschreiben [22] kommen Järvinen et al. (2013) zu einer Empfehlung nur noch für die ersten zwei bis drei Tage aufgrund der Blockierung der Entzündung im Akutstadium und der Aktivierung von Satellitenzellen [23]. Eine aktuelle, placebokontrollierte experimentelle Studie konnte unter der Anwendung von Ibuprofen (1.200 mg/d) bei exzentrischer Muskelbelastung des M. vastus lateralis, hervorgerufen durch eine elektrische Muskelstimulation, eine gesteigerte Satellitenzellproliferation in der regenerativen Frühphase aufzeigen [24]. Schlussfolgernd könnte die Anwendung von Ibuprofen zwischen 48 – 96 Stunden posttraumatisch mit positiv therapeutischen Effekten einhergehen. Ob pflanzliche entzündungshemmende Substanzen einen gleichen Effekt haben, um die anderen Nebenwirkungen zu vermeiden, wäre zu untersuchen. Letztlich sollte die Indikation zur Ein-

nahme von NSAR bei Muskelverletzungen streng gestellt werden. Die off-label-Anwendung von Indometacin zur Prophylaxe einer Myositis ossificans kann bei höhergradigen Verletzungen (z. B. Typ IIIb-IVb) mit sonographischen Hinweis auf eine beginnende Ossifikation zu rechtfertigen sein.

Alternative natürliche Nahrungsquellen?

Konsequenterweise ist der Fokus auf natürliche Nahrungsquellen als Alternative zu den synthetischen NSAR Behandlungen geschwenkt. Im Sport kommt es durch Verletzungen, Überlastungen und extrem hohen physischen Belastungen durch Antritte und Abbrems-, Sprung und Rotationsbewegungen sowie durch Kontusionen in Kontaktsportarten zu ständigen entzündlichen Veränderungen. Es ist bekannt, dass Ernährung an sich wie über Arachidonsäure oder gebildete Harnsäure zusätzlich entzündlich wirken kann. Ernährung kann aber auch stark entzündungshemmend wirken und somit nicht

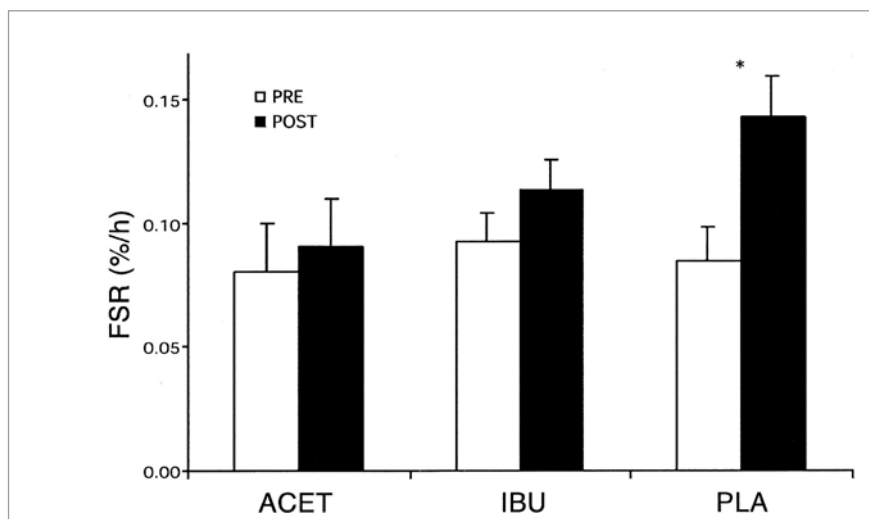


Abb. 2 FSR (fibrilläre Syntheserate in % / h) von Skelettmuskelprotein vor und nach exzentrischer Belastung. ACET, Acetaminophen-Gruppe (n = 4); IBU, Ibuprofen-Gruppe (n = 7); PLA, Placebogruppe (n = 6). [6]

nur die Regeneration beschleunigen und präventiv wirken, sondern auch Medikamente, welche regenerationshemmend wirken und viele unerwünschten Nebenwirkungen haben, ersetzen. Hierzu wurden insbesondere pflanzliche Inhaltsstoffe und Enzyme untersucht, die sich adäquat dosiert z. B. auch als Nahrungsergänzungsmittel eignen. Enzyme wie Bromelain aus der Ananas sind bereits lange im Sportbereich bekannt. Marzin et al. (2017) zeigt beispielsweise, wie eine Enzymkombination mit Bromelain, Trypsin und Rutosid die Regeneration nach Belastungen fördert und potenzielle Muskelschädigungen bei Ausdauersportlern abmildert [25]. Bei allen untersuchten Sportlern konnte ein Einfluss auf Biomarker des Muskelstoffwechsels, der Entzündung und des Immunstatus gezeigt werden. Den Vergleich der Wirksamkeit zu COX-hemmenden Arzneimitteln brauchen sogenannte „natürliche“ Arzneimittel nicht scheuen. Als genauso effektiv zeigte sich auch eine Enzymkombination mit Bromelain bei Überall et al. (2016) in einer gepoolten Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten von sechs randomisierten Studien [26]. Weitere interessante Substanzen sind, wie im IOC Konsensuspapier kürzlich veröffentlicht, Kreatin, Omega 3 Fettsäuren und Vitamin

D (siehe dazu: Studienvorstellung Maughan et. al. Von PD Dr. Felix Post in der sportärztezeitung 02/18). Curcumin und Boswellia serrata weisen ebenfalls antiinflammatorische Kapazitäten auf, die bei Athleten untersucht wurden. Ebenso haben die Inhaltsstoffe der roten Beete und die Anthocyanine der Sauerkirsche stark entzündungshemmende Wirkung und führen bei Sauerkirschen zudem zu einer Senkung der Harnsäure [27]. Beeren haben TNF-a induzierte Hochregulation von Entzündungsmediatoren in menschliche mikrovaskuläre Endothelzellen reduziert [28]. Im Zusammenhang mit induzierten Muskelschäden zeigten Blaubeeren positive Ergebnisse in Bezug auf oxidativen Stress [29].

Fazit

Regenerationsunterstützung und Entzündungshemmung ist also ohne weiteres durch natürliche Substanzen möglich, die genannte negative Effekte der NSAR Behandlung nicht aufzeigen. Auf diese Stoffe wird im Einzelnen in weiteren Ausgaben eingegangen.

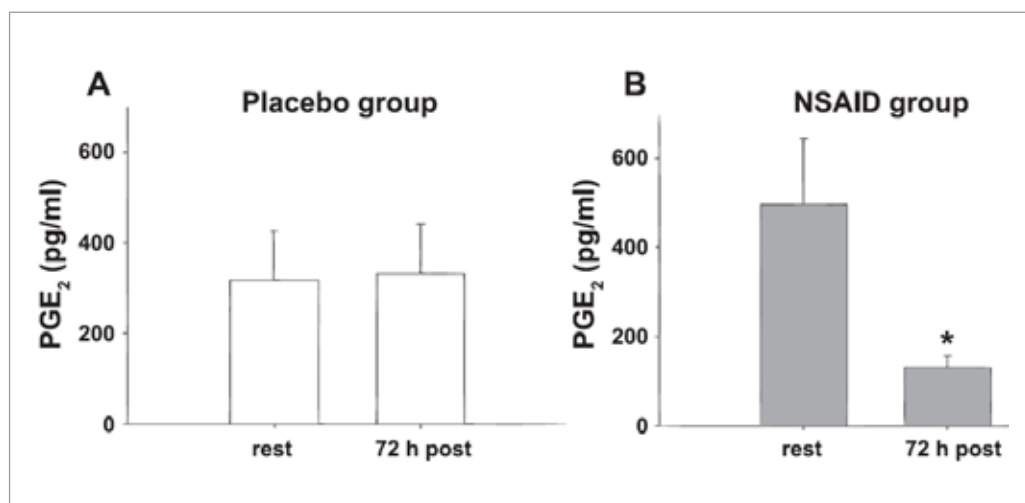


Abb. 3 Auswirkungen der PGE2-Blockade auf die Kollagensynthese in der Patellarsehne. Messungen der peritendinösen Konzentrationen von NH₂-terminalem Propeptid vom Typ I (PINP) vor und 72 Stunden nach einem 36 km-Lauf mit Placebo-Behandlung (n 6) (A) oder NSAR-Behandlung (n 7) (B). [14]

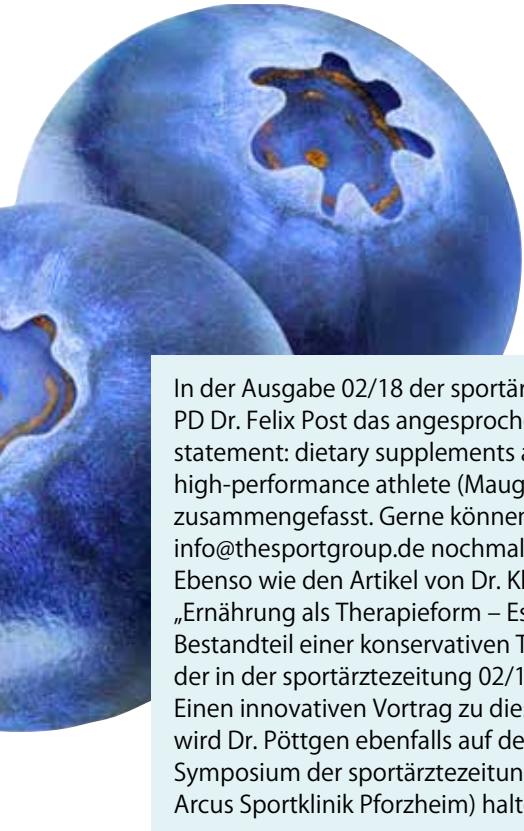


Dr. med. Thilo Hotfiel ist an der Orthopädischen Universitätsklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg tätig. Außerdem ist er im Muscle Research Center Erlangen und betreut die Deutsche Triathlon Union als Teamarzt.

Literatur:

- [1] Sondergaard KB, Gislason G.; NSAIDs and cardiac arrest: Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of Out-of-hospital Cardiac Arrest: A nationwide Case-Time-Control study. *Eur Heart J*. 2017 Jun 14;38(23):1788-1789. doi: 10.1093/eurheartj/ehx267.
- [2] García-Lafuente, A.; Guillamón, E.; Villares, A.; Rostagno, M.A.; Martínez, J.A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm. Res*. 2009, 58, 537–552
- [3] Page, J.; Henry, D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: An under recognized public health problem. *Arch. Intern. Med*. 2000, 160, 777–784.
- [4] Kölbl, Oliver; Barthel, Thomas; Krödel, Andreas; Seegenschmiedt, Michael Heinrich. Prävention von heterotopen Ossifikationen nach Totalendoprothese des Hüftgelenks. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(45): A-2944/ B-2441/C-2291
- [5] H. W. Müller-Wohlfahrt, P. Ueblacker, L. Hänsel. Muskelverletzungen im Sport. Thieme Verlag, 2010.
- [6] Trappe TA, White F, Lambert CP, Cesar D, Hellerstein M, Evans WJ. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Mar;282(3):E551-6. Effect of ibuprofen and acetaminophen on postexercise muscle protein synthesis.
- [7] Forslund C, Bylander B, Aspenberg P. Indomethacin and celecoxib improve tendon healing in rats. *Acta Orthop Scand* 2003;74:4659
- [8] Cohen DB, Kawamura S, Ehteshami JR, Rodeo SA. Indomethacin and celecoxib impair rotator cuff tendontobone healing. *Am J Sports Med* 2006;34:3629.

Die vollständige Literaturliste können Sie unter info@thesportgroup.de anfordern.



In der Ausgabe 02/18 der sportärztezeitung hat PD Dr. Felix Post das angesprochene IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete (Maughan et. al. 2018) zusammengefasst. Gerne können Sie dies unter info@thesportgroup.de nochmals anfordern. Ebenso wie den Artikel von Dr. Klaus Pöttgen „Ernährung als Therapieform – Essenzieller Bestandteil einer konservativen Therapie“, der in der sportärztezeitung 02/17 erschienen ist. Einen innovativen Vortrag zu dieser Thematik wird Dr. Pöttgen ebenfalls auf dem diesjährigen Symposium der sportärztezeitung (17.11. in der Arcus Sportklinik Pforzheim) halten.