

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Experten-Statement

Diacerein

Experten-Meeting am 26. Jänner 2005

Univ.-Prof. Dr. Martin Aringer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ulrich Dorn, Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Alfred Engel, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin Friedrich, Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Prim. Dr. Burkhard Leeb,
Univ.-Prof. Dr. Stefan Marlovits, Prim. Dr. Franz Mayrhofer, Univ.-Prof. Dr. Markus Müller,
Dipl.-Ing. Kurt Neumann, Prim. Dr. Katharina Pils, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Rainer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz,
O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll,
O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz

Vorwort



**Prim. Univ.-Prof. Dr.
Hans Bröll**
2. Medizinische Abt.,
Kaiser-Franz-Josef-Spital,
Wien



**O. Univ.-Prof. Dr.
Rainer Kotz**
Univ.-Klinik für
Orthopädie, Wien

Die Behandlung der Arthrose stellt die Medizin immer wieder vor eine große Herausforderung. Durch eine Kombination aus medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsformen gilt es, die Schmerzen der Patienten zu verringern und die Gelenkbeweglichkeit und damit weit gehende Funktionalität zu erhalten.

Mit Diacerein, einer Substanz aus der Gruppe der SYSADOA, steht uns nun eine neue Alternative für die medikamentöse Behandlung der Arthrose zur Verfügung.

Die Mitglieder eines interdisziplinären Experten-Komitees haben es sich zum Ziel gesetzt, sämtliche Therapieoptionen nach objektiven Kriterien – auf Basis der zur Verfügung stehenden Literatur, der internationalen Richtlinien der EULAR sowie der Erfahrungen in der täglichen Praxis – zu beurteilen und den Stellenwert von Diacerein in der Behandlung der Arthrose in dem nun vorliegenden konsensuellen Statement aufzuzeigen.

In diesem Sinne zeichnen

Impressum:

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Martin Aringer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ulrich Dorn, Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky, Prim. Univ.-Prof. Dr. Alfred Engel, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher, Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin Friedrich, Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Prim. Dr. Burkhard Leeb, Univ.-Prof. Dr. Stefan Marlovits, Prim. Dr. Franz Mayrhofer, Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, Dipl.-Ing. Kurt Neumann, Prim. Dr. Katharina Pils, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Rainer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager **Vorsitz:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz **Titelbild:** PhotoDisc **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Litho:** Bernhard Computertext **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 16.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

**Mit freundlicher Unterstützung
der Firma TRB Chemedica.**

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz

Mag. Andrea Budin

Claudia Lorbeer

Diacerein

I. Einleitung

Für Patienten mit Knie- bzw. Hüftarthrose steht der Wunsch nach Schmerzreduktion im Vordergrund. Über die Schmerzbelastung hinaus kommt es häufig zu einer zunehmenden Einschränkung der Beweglichkeit der betroffenen Gelenke und einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität. Da bisher für die Arthrosekrankheit, der ein enormer sozialmedizinischer und -ökonomischer Aspekt eigen ist, keine kausale Therapie zur Verfügung steht, werden große Anstrengungen unternommen, um eine solche zu entwickeln. In fortgeschrittenen Stadien führt Arthrose zu einer Invalidisierung der betroffenen Patienten. Einem effizienten Management kommt daher große Bedeutung zu, wobei für alle Therapieoptionen das Nutzen-Risiko-Profil streng zu prüfen ist. Seit kurzem wird in Österreich mit Diacerein, das zur Gruppe der SYSAO (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OA) zählt, eine Therapieoption für die Behandlung der Arthrose angeboten. Die bereits zur Verfügung stehenden klinischen Daten sowie die internationalen Richtlinien der EULAR sind in diesem Experten-Statement zusammengestellt und sollen dem behandelnden Arzt einen Überblick über den gegenwärtigen Stand des Wissens geben sowie die vorhandenen Erfahrungen zu dieser Substanz zusammenfassen.

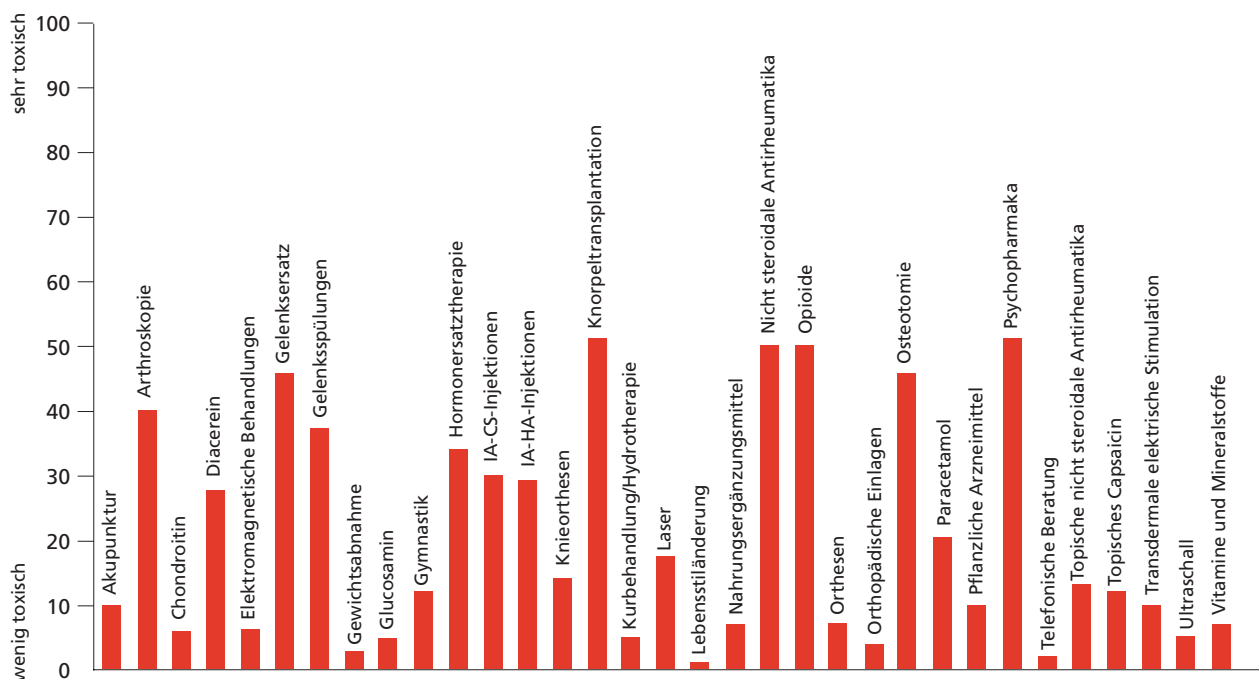
2. Änderungen der EULAR-Richtlinien in der Therapie der Arthrose

In den Jahren 2000 und 2003 hat eine Arbeitsgruppe des Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) im Auftrag der EULAR Empfehlungen für das Management der Kniearthrose erarbeitet. Als Basis der Empfehlung für die Behandlungsmodalitäten (Evidence Based Medicine) dienen folgende Kategorien:

- 1A Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien
- 1B zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie
- 2A zumindest eine kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- 2B zumindest eine quasiexperimentelle Studie
- 3 deskriptive Studien wie etwa Fallkontrollstudien
- 4 Expertenmeinung

Zusätzlich wird in den EULAR-Richtlinien die Stärke der Empfehlung mit Kategorien von A bis D angegeben, wobei A einer Kategorie-1-Evidenz entspricht. Für die Stärke der Empfehlung wurden neben sozioökonomischen Variablen auch Praktikabilität sowie bisher vorliegende Erfahrungen zur jeweiligen Therapiemodalität berücksichtigt.

Abbildung 1:
Toxizitätsprofile der Therapiemodalitäten zur Behandlung der Arthrose des Knies gemäß EULAR 2003 (K.M. Jordan et al., 2003)



Im Jahr 2000 wurden insgesamt 23 und 2003 33 Therapiemöglichkeiten validiert, wobei SYSADOA 2003 erstmals einzeln angeführt wurden. Folgende Substanzen/Substanzgruppen zählen dazu:

- ASU (avocado/soybean unsaponifiables)
- Chondroitinsulfat
- Diacerein
- Glucosaminsulfat

In den EULAR-Empfehlungen aus dem Jahr 2000 wird den SYSADOA mit einem Evidenzlevel 1B und der Stärke der Empfehlung auf Stufe A eine hohe Effektivität und damit die höchste Stufe der Empfehlung zugeschrieben.

Im Jahr 2003 (siehe Tabelle 1) werden in den Empfehlungen der EULAR die vier genannten SYSADOA einzeln angeführt, wobei Diacerein wiederum mit dem Level 1B die höchste Stufe an Evidenz und die Stärke der Empfehlung Stufe B zugesprochen wird.

Im Vergleich der Toxizitätsprofile der einzelnen Therapiemodalitäten liegt Diacerein in einem mittleren Bereich: Ein größeres Spektrum an Nebenwirkungen wird etwa chirurgischen Verfahren und nicht steroidalen Antirheumatika zugeschrieben, weniger Nebenwirkungen werden unter anderem von Chondroitin oder physikalischen Maßnahmen erwartet (siehe Abbildung 1 auf Seite 3).

SYSADOA – und darunter Diacerein – werden in den EULAR-Empfehlungen des Jahres 2003 auf die Evidenzstufe 1B gereiht. Gemäß EULAR haben sie symptomatische und möglicherweise auch strukturmodifizierende Effekte in der Behandlung der Kniearthrose.

3. Wirkmechanismus und Pharmakologie

Diacerein wird aus dem Liliengewächs Aloë gewonnen. Als Prodrug ist Diacerein selbst nicht aktiv. Nach der Aufnahme im Organismus wird es durch Deazetylierung in der Darmwand und in der Leber in die aktive Substanz Rhein umgewandelt. Rhein zählt zur Gruppe der Chinone, die vor allem als

Derivate des 9,10 Anthrachinons in der Natur vorkommen und durch ihr farbiges Prinzip in vielen Farbstoffen zu finden sind. Chi-

none gelten zudem als motilitäts- und sekretionsfördernde Substanzen. Im Gegensatz zu Danthron – einem weiteren Vertreter dieser Gruppe – ist Rhein toxikologisch unbedenklich. Nach der Einnahme von Diacerein kann es zu einer Verfärbung des Harns kommen, auch eine laxierende Wirkung besteht. Diese Verfärbung kann zudem doppelblinde klinische Prüfungen de facto teilweise entblinden, was bereits mehrfach zu Kritik geführt hat.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetisch hat Diacerein eine renale Clearance von 0,1 Liter pro Stunde und eine extrarenale Clearance von 1,5 Liter pro Stunde. Die Substanz kann daher auch bei Niereninsuffizienz in der üblichen Dosis verabreicht

Tabelle 1:
EULAR-Empfehlungen 2003 (K.M. Jordan et al., 2003)

Grad der Evidenz basierend auf Fachliteratur und Stärke der Empfehlung nach Evidenzgrad und Expertenmeinung

Therapeutische Maßnahme	Evidenzlevel	Effektgröße	Stärke der Empfehlung
Acetaminophen/Paracetamol	1B		A
Opioidanalgetika	1B		B
Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)			
Konventionelle nicht steroidale Antirheumatika	1A	0,47 – 0,96	A
Coxibe	1B	0,5	A
Antidepressiva	1B		B
Topische nicht steroidale Antirheumatika	1A	-0,05 – 1,03	A
Topisches Capsaicin	1A	0,41 – 0,56	A
Hormontherapie	2B		C
SYSADOA			
Glucosamin	1A	0,43 – 1,02	A
Chondroitin	1A	1,23 – 1,5	A
Diacerein	1B		B
ASU	1B	0,32 – 1,72	B
Nahrungsergänzungsmittel	1B	0,65	B
Pflanzliche Arzneimittel	1B	0,23 – 1,32	B
Vitamine und Mineralstoffe	1B		C
Beratung	1A	0,28 – 0,35	A
Bewegung	1B	0,57 – 1,0	A
Telefonische Beratung	1B	1,09	B
Akupunktur	1B	0,25 – 1,74	B
Laser	1B	0,87	B
Elektromagnetische Behandlungen	1B		B
Kurbehandlungen	1B	1,0	C
Transdermale elektromagnetische Stimulation	1B	0,76	B
Ultraschall	1B		C
Gewichtsreduktion	1B		B
Orthopädische Einlagen	1B		B
Orthesen	1B		B
IA Hyaluronsäure	1B	0,0 – 0,9	B
IA Kortikosteroide	1B	1,27	A
Gelenkspülungen	1B	0,84	B
Arthroskopie +/- Debridement	1B		C
Osteotomie	3		C
UCKR	3		C
TKR	3		C

werden, bei bestehender Leberinsuffizienz ist möglicherweise eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

- Die Halbwertszeit beträgt vier bis acht Stunden, die Proteinbindung 99%.
- Die Bioverfügbarkeit wird mit ca. 35% angegeben.
- Die Dosislinearität ist in Dosierungen von 50 bis 150mg gegeben.
- Gelenkskonzentrationen wurden von 1 bis 10 Mikromol gemessen.

Pharmakodynamik

Zu den Zielzellen von Diacerein zählen Immun- und Stromazellen sowie möglicherweise Chondrozyten. Die Substanz dürfte chondroprotektive und indirekte analgetische Eigenschaften haben.

Untersuchungen an transgenen Mäusen mit Polyarthritiden zeigen eine Wirksamkeit, wobei jedoch die unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Dosierungen von jeweils 2, 20 und 80mg/kg nicht eindeutig zu diskriminieren ist (E. Douni et al., 2003). Pharmakodynamische Studien am Menschen zeigen in den Dosierungen 50mg und 150mg keine, in der Dosierung 100mg eine signifikante Wirkung. In dieser Studie wurde als subjektiver Endpunkt die Schmerzlinderung durch Bewertung mit Hilfe einer visuellen Analogskala herangezogen.

In einer weiteren Studie konnte ein Struktureffekt, jedoch keine Besserung der Schmerzparameter erzielt werden. Die Ausfallrate lag in dieser Studie bei 47%. Daher sind die humanpharmakologischen Daten in Zusammenschau nicht konklusiv und sollten durch weitere Studien ergänzt werden.

4. Klinische Daten

4.1. Kniearthrose

Für die Therapie der Kniearthrose hat die EULAR im Jahr 2003 eine Liste an Empfehlungen herausgegeben (EULAR Recommendations 2003). Darin wird darauf hingewiesen, dass das optimale Management der Kniearthrose aus einer Kombination von pharmakologischen und nicht pharmakologischen Maßnahmen besteht, wobei die Behandlung für den Patienten maßgeschneidert sein muss. Deshalb sind Faktoren wie Alter, körperliches Zustandsbild, Komorbidität, Anzeichen



Univ.-Prof. Dr. Martin Aringer
Klin. Abt. für Rheumatol., Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Ulrich Dorn
Orthopäd. Abt., St.-Johanns-Spital – LKH Salzburg



Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky
5. Medizin. Abt., Wilhelminenspital, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Alfred Engel
Orthopäd. Abt., Donauespital im SMZ Ost, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher
Interne Abt., Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt

von Entzündungen, Schmerzintensität etc. in die Auswahl und Zusammenstellung der Therapie heranzuziehen.

In der pharmakologischen Behandlung sind intraartikuläre Steroide besonders bei Ausbruch des Schmerzes angezeigt, insbesondere bei Ergussbildung. Paracetamol ist das Analgetikum der ersten Wahl und – wenn die Behandlung erfolgreich ist – bevorzugtes Langzeitanalgetikum. Die Gruppe der SYSA-DOA – und damit Diacerein – hat symptomatische Effekte, bringt damit dem Patienten sowohl eine Reduktion der Schmerzen als auch eine Verbesserung der Beweglichkeit. Weiters verfügen SYSA-DOA über mögliche strukturmodifizierende Effekte.

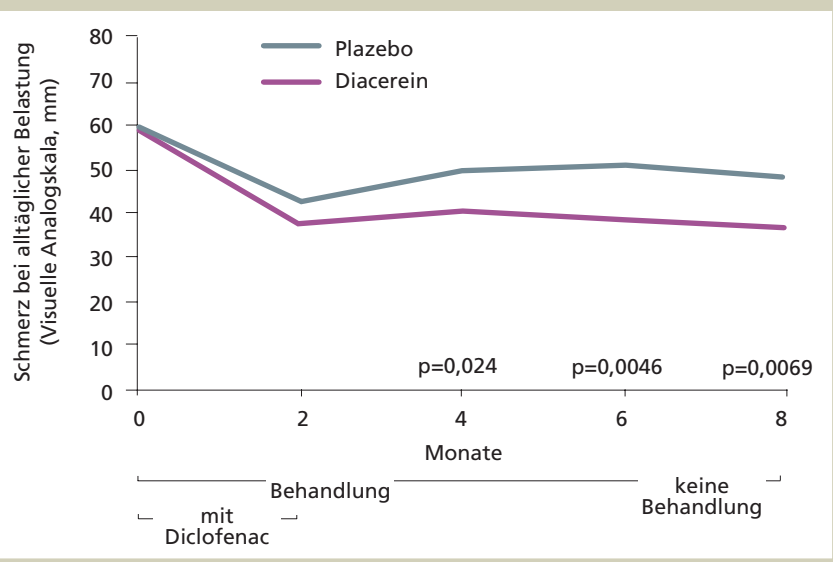
Nicht pharmakologische Maßnahmen sollten regelmäßige Schulungen und Übungen (v.a. zur Stärkung des Quadriceps), Hilfsmittel sowie eine Gewichtsreduktion beinhalten. Bei refraktärem Schmerz mit Funktionseinschränkung und radiologischen Veränderungen ist ein Gelenkersatz angezeigt.

4.2. Hüftarthrose

Bezüglich der Hüftarthrose sprechen die Empfehlungen der EULAR den SYSA-DOA symptomatische Effekte und geringe Toxizitäten zu. Es gibt aller-

dings Vorbehalte im Hinblick auf Effektgrößen und die Auswahl der für die Behandlung in Frage kommenden Patienten sowie Strukturmodifikationen und pharmakoökonomische Effekte.

Abbildung 2: Wirkweise von Diacerein im Hinblick auf die Schmerzreduktion bei Aktivitäten des täglichen Lebens [3]



Charakteristika von SYSADOA:

- keine direkte analgetische Wirkung
- verzögerter Wirkungseintritt
- keine NSAR
- Carry-over-Effekt der Effektivität

Zudem wird den SYSADOA eine möglicherweise krankheitsmodifizierende Wirkung im Sinne einer Verzögerung des Knorpelabbauprozesses zugeschrieben.

4.3. Studien zu Diacerein

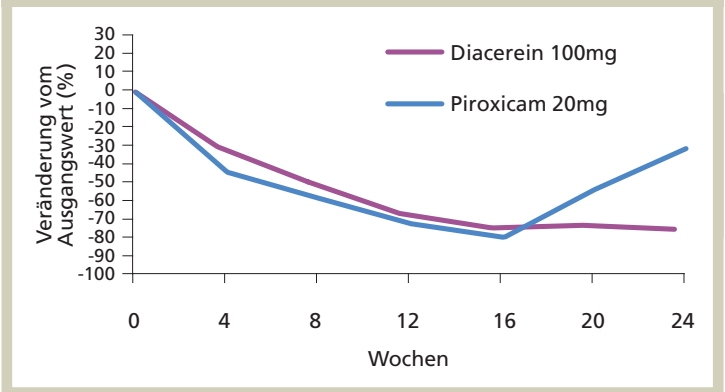
Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der Substanz, der Harnverfärbung sowie der Neigung zu Diarrhoen werden die doppelblinden Studiendesigns kontroversiell diskutiert.

In einer Studie wurde der symptomatische Effekt von Diacerein im Vergleich zu Plazebo geprüft. Ab dem Monat vier wurde ein signifikanter Effekt – gemessen an der Schmerzlinderung in der visuellen Analogskala – festgestellt (siehe Abbildung 2 auf Seite 5).

In einer weiteren Studie wurde Diacerein im Vergleich zu Tenoxicam bzw. Plazebo eingesetzt. Auch in dieser Studie zeigte sich im Vergleich zu Plazebo eine signifikant bessere Wirksamkeit auf den Schmerz; die Kombination der beiden Präparate erwies sich als wirksamer als die Einzelsubstanzen (siehe Abbildung 3).

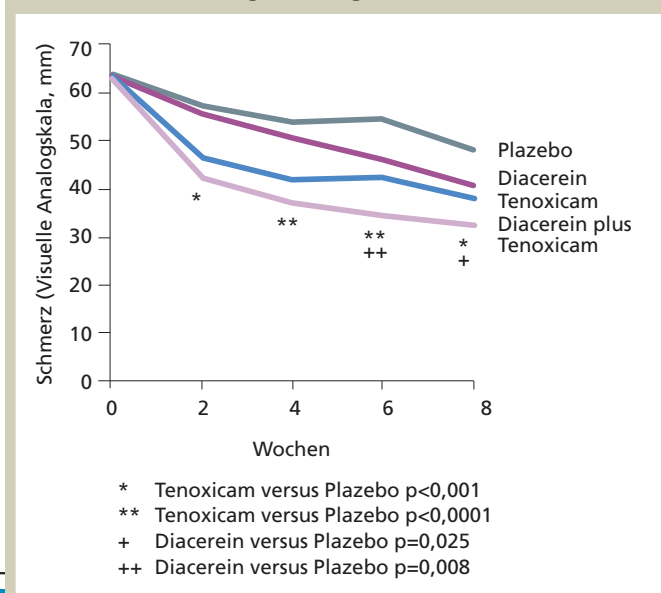
In eine im Jahr 2004 veröffentlichte Studie zum Einsatz von Diacerein in der Behandlung der Arthrose des Kniegelenkes waren 223 Patienten zwischen 40 und 75 Jahren eingeschlossen [7]. Über insgesamt 17 Wochen (12 Wochen Behandlung, eine Woche Auswaschphase und vier Wochen Nachbeobachtung) wurden 100mg Diacerein gegen 75mg Diclofenac geprüft. Paracetamol war als Rescue-Medikation zugelassen. Primäres Studienziel war die Reduktion der Schmerzen beim Gehen von Strecken über 20m. Die Ausfallraten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Beide Substanzen zeigten eine signifikante Wirkung, wobei es nach Absetzen von Diclofenac wieder zu einer leichten Zunahme

Abbildung 4:
WOMAC – Vergleich Diacerein versus Piroxicam [8]



der Schmerzen kam, bei Diacerein die Wirkung jedoch bestehen blieb. Auch der WOMAC-Osteoarthritis-Index verschlechterte sich nach Absetzen der Diclofenac-Therapie leicht, nicht aber nach Absetzen von Diacerein. Der Carry-over-Effekt von Diacerein scheint damit nachgewiesen. Eine weitere aktuelle Studie prüfte 100mg Diacerein gegen 20mg Piroxicam als aktiven Komparator. Die Behandlungszeit betrug vier Monate, die Nachbeobachtungszeit zwei Monate. Auch in dieser Studie waren die Drop-out-Raten in beiden Gruppen vergleichbar. Der durchschnittliche WOMAC-Osteoarthritis-Index nahm während der 16 Wochen Behandlung unter Piroxicam zwar etwas schneller ab als unter Diacerein, nach Absetzen der Behandlung kam es in der Piroxicam-Gruppe jedoch zu einem schnelleren und im Vergleich zu Diacerein signifikanten neuerlichen Anstieg (siehe Abbildung 4). Auch gemäß der subjektiven Einschätzung der Patienten wurde Piroxicam im Vergleich zu Diacerein ein etwas schnellerer Wirkeintritt zugeschrieben, allerdings lässt die Wirkung nach, sobald die Substanz nicht mehr gegeben wird. In der Diclofenac-Gruppe wurde nach Absetzen der Behandlung signifikant mehr Paracetamol angewendet als in der Diacerein-Gruppe.

Abbildung 3:
Wirkweise von Diacerein im Hinblick auf die Schmerzlinderung im Vergleich zu Tenoxicam [2]



- * Tenoxicam versus Plazebo $p < 0,001$
- ** Tenoxicam versus Plazebo $p < 0,0001$
- + Diacerein versus Plazebo $p = 0,025$
- ++ Diacerein versus Plazebo $p = 0,008$

In einer anderen Studie wurde versucht, den Effekt von Diacerein auf Strukturmodifikationen bei Hüftarthrose nachzuweisen. Die Evaluation der Röntgenaufnahmen des Beckens (in stehender Position) erfolgte durch einen geblindeten Beobachter, wobei die Veränderung des Gelenkspaltes an der schmalsten Stelle gemessen wurde. Insgesamt 521 Patienten wurden in diese plazebokontrollierte Studie randomisiert. Die Ausfallraten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Nach einem Jahr zeigte sich ein deutliches Auseinanderklaffen der Kaplan-Meier-Kurven von Plazebo- und Behandlungsgruppe: Gemessen an der Gelenkspaltverschmälerung im Bereich der Hüfte war der Anteil der Patienten ohne Progression in der Plazebogruppe signifikant geringer als in der Diacerein-Gruppe (siehe Abbildung 5). Dabei ist mit methodischen Problemen in der Auswertung zu rechnen (Aufnahme im Stehen). Dieser Bias besteht jedoch in der Behandlungs- wie in der Plazebogruppe. Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass nur eine geringe Korrelation zwischen radiologisch nachgewiesener Arthrose und klinischen Beschwerden besteht, dafür ist die möglicherweise fehlerhafte Patientenverblindung kein Problem. In der Plazebogruppe

benötigten 19,8 versus 14,5% in der Diacerein-Gruppe eine Hüftendoprothese; dieser Unterschied war nicht signifikant. Extrapoliert bedeutet dies, dass mit Diacerein bei 53/1000 Patienten eine Hüftendoprothese vermieden wird.

Klinische Studien weisen Diacerein eine symptomatische Wirksamkeit nach, wobei in den meisten Studien auch der Carry-over-Effekt belegt wird. Der Knorpelverlust bei der Hüftarthrose lässt sich einer Studie zufolge durch Diacerein reduzieren.

5. Anwendungsbeobachtung in Österreich

Eine seit Juli 2004 laufende Anwendungsbeobachtung untersucht den Einsatz von Diacerein in der Praxis. Die bis einschließlich Jänner 2005 in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossenen Patienten (n=228) sind durchschnittlich 61 Jahre alt; 62% weiblich, 38% männlich. Die meisten Patienten (67%) leiden an Kniearthrosen, 26% an Arthrosen der Hüfte, weitere 23% an Arthrosen der Fingergelenke (Mehrfachangaben). Drei Viertel der Patienten sind bereits vorbehandelt (mediane Erkrankungsdauer von vier Jahren).

Die verabreichte Dosierung von Diacerein beträgt 2x50mg pro Tag. Zur Beurteilung der Wirksamkeit hinsichtlich Schmerzreduktion wird die visuelle Analogskala herangezogen.

6. Verträglichkeit

Bei allen derzeit in der Therapie der Arthrose verwendeten Medikamenten gilt es, das Nutzen-Risiko-Profil streng abzuwägen. So sind unter Analgetika schwere Leberschäden beobachtet worden. Nicht selektive NSAR haben Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt (Magenulzera) und dürfen nicht bei Nieren- oder Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Auch COX-2-selektive NSAR, die bis vor kurzem als relativ sicher eingestuft wurden, weisen ein leicht erhöhtes Risikoprofil in Richtung vaskulärer Ereignisse (wie Myokardinfarkte und cerebrale Insulte) auf.

Diarrhoe

Die häufigsten Nebenwirkungen von Diacerein bestehen in Diarrhoen und abdominalen Beschwerden, die zumeist innerhalb der ersten zwei Wochen auftreten.



Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin Friedrich
Abt. für Orthopäd. Schmerztherapie, Orthopädisches Spital, Wien



Univ.-Prof. DDR. Manfred Herold
Univ.-Klinik für Innere Medizin, Innsbruck



Prim. Dr. Burkhard Leeb
Department für Rheumatologie, Krankenhaus Stockerau



Univ.-Prof. Dr. Stefan Marlovits
Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, Wien



Prim. Dr. Franz Mayrhofer
Sonderkrankenanstalt PV Arbeiter, Bad Schallerbach



Univ.-Prof. Dr. Markus Müller
Univ.-Klinik für Klin. Pharmakologie, Wien

Die Intensität der Beschwerden wird als mild bis moderat eingestuft; die Beschwerden dauern etwa drei bis vier Wochen an, danach flachen sie ab bzw. sistieren meist mit fortlaufender Dauer der Behandlung.

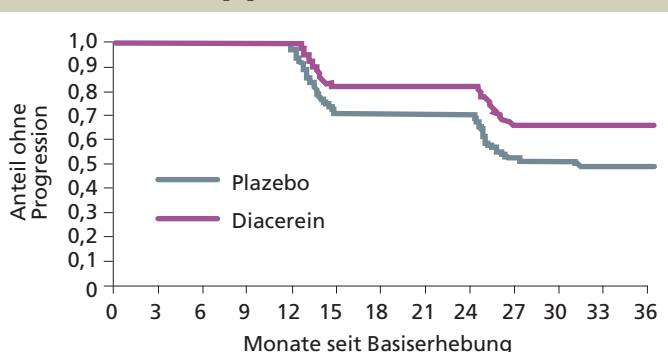
In einer plazebokontrollierten Studie berichteten 39% der Patienten in der Verumgruppe und 12% in der Plazebogruppe über Diarrhoen als Nebenwirkung. Abdominelle Beschwerden wurden von 22 bzw. 11% angegeben. Bei 15% der mit Diacerein behandelten Patienten führen die Diarrhoen zum Therapieabbruch. In dieser Studie wurde die Verträglichkeit von Diacerein auch durch Patienten und Prüfer beurteilt (siehe Tabelle 2 auf Seite 8), wobei 45,9% der Patienten und 49,2% der Prüfer die Verträglichkeit als „ausgezeichnet“ einstufen, weiters beurteilen 34,4% der Patienten und 24,6% der Prüfer die Verträglichkeit als „gut“.

In einer weiteren Studie wurde unter Diacerein bei 30% der Patienten (Plazebo: 13,6%) Diarrhoe als Nebenwirkung angegeben. Es zeigt sich dabei eine deutliche Korrelation mit der verabreichten Dosis von Diacerein: In der Dosierung von 50mg berichten 17% über Durchfall, bei 100mg 30% und bei 150mg sind es 53,3%. Therapieabbrüche sind unter der 150mg-Dosis häufiger (12%).

Eine andere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass in der Behandlungsgruppe 46% der Patienten Diarrhoen als Nebenwirkung angeben (Plazebo: 12%), die bei 12% zum Therapieabbruch führt (Plazebo: 2%).

Als mögliche Erklärung für die Diarrhoen gilt der Klasseneffekt: Diacerein und der aktive Metabolit Rhein haben eine Anthrachinon-Struktur, auf die die laxierende Wirkung zurückzuführen ist. Experimentelle

Abbildung 5:
Progressionsverminderung der Hüftarthrose durch Diacerein [5]



Daten weisen zudem darauf hin, dass Diacerein lokal die Prostaglandinsynthese stimuliert und damit indirekt zu Durchfällen führt.

Weitere Nebenwirkungen

- Hautveränderungen: Beobachtet wurde unter einer Behandlung mit Diacerein auch ein erythematös-makulo-papulöser Ausschlag und Pruritus.
- Harnverfärbung: Diacerein bzw. Anthrachinonderivate haben eine gelbe Farbe und können zu wechselnder, vom pH-Wert abhängiger Verfärbung des Harns führen.
- Dyschromie der gastrointestinalen Mucosa: Bei Endoskopien gilt es zu beachten, dass die gastrointestinale Mucosa zumeist in den proximalen Anteilen des Kolons verfärbt sein kann. Die Verfärbung ist nach Therapieabbruch reversibel.



Dipl.-Ing. Kurt Neumann
Beeid. und gerichtl. zertif. Sachverständiger für Statistik, Wien



Prim. Dr. Katharina Pils
Inst. für Physikal. Med. und Rehab., SMZ Sophienspital, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Rainer
Medizinische Abt., Krankenhaus der Barmh. Brüder Graz-Eggenberg



Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch
II. Med. Abt., KH der Barmherzigen Schwestern, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz
Institut für Pharmakologie, MUW, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager
Univ.-Klinik für Orthopädie, Graz

die Kosten-Nutzen-Relation von Diacerein zu untermauern. Mit Diacerein wurde eine neue Option im Spektrum der für die Behandlung der Arthrose zur Verfügung stehenden Maßnahmen entwickelt, wobei darauf hingewiesen wird, dass die Behandlung der Arthrose immer eine multimodale sein muss, in der auch physikalische Maßnahmen und Lebensstiländerungen (Gewichtsreduktion) wichtige Eckpfeiler bilden. ■

Studienliste

- [1] B. Jilka, C. Firbas; *Wirkmechanismus, präklinische und klinische Studien mit Diacerein - Executive Summary*
- [2] M. Nguyen, M. Dougados, L. Berdah, B. Amor; *Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis of the Hip. Arthritis and Rheumatism, 1994, Vol. 37, No 4, 529-536*
- [3] M. Lequesne, L. Berdah, I. Gerentes; *The Efficacy and Tolerability of Diacerein in the Treatment of Knee and Hip Osteoarthritis. Rheumatology Department, Léopold-Bellan Hospital, Paris, France, 1998*
- [4] J.P. Pelletier et al.; *Efficacy and Safety of Diacerein in Osteoarthritis of the Knee. Arthritis and Rheumatism 2000, Vol. 43, No 10: 2239-2348*
- [5] M. Dougados et al.; *Evaluation of the Structure-Modifying Effects of Diacerein in the Hip Osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism, 2001, Vol. 44, No 11: 2539-5247*
- [6] T. Pham et al.; *Evaluation of symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid (HA) compound (NRD 101) when compared to diacerein and placebo in one year randomised, controlled study in symptomatic knee Osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63; 1611-1617*
- [7] F.L. Tang et al.; *The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Knee Osteoarthritis, Abstract and Poster, presented at the 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, September 11-15, 2004*
- [8] W. Louthrenoo et al.; *The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. A randomised, multicentre, double-blind, Piroxicam-controlled, parallel group, Phase III Study, Abstract and Poster presented at the 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, September 11-15, 2004*

7. Zusammenfassung

Die EULAR-Empfehlungen 2003 stellen Diacerein – ein pflanzliches Präparat – mit dem Level 1B auf die höchste Stufe an Evidenz und die Stärke der Empfehlungen auf Stufe B. Gemäß EULAR haben SYSADOA – und darunter Diacerein – symptomatische und möglicherweise auch strukturmodifizierende Effekte in der Behandlung der Kniearthrose.

Plazebokontrollierten klinischen Untersuchungen zufolge hat sich Diacerein als wirksam in der Reduktion der arthrosebedingten Symptomatik erwiesen, wobei die Nebenwirkungsrate als weit gehend unbedenklich zu beschreiben ist (häufigste Nebenwirkung: Diarrhoen). In den meisten Studien wird auch der Carry-over-Effekt belegt. Der Knorpelverlust bei der Hüftarthrose lässt sich einer Studie zufolge durch Diacerein reduzieren. Eine weitere Studie zeigte eine Verminderung der radiologischen Progression bei Hüftgelenksarthrosen. In all diesen Untersuchungen wurden funktionelle Parameter wie die Gehstrecke, die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und die Beurteilung der Lebensqualität sowie die Auswirkung der Schmerzreduktion auf das Gesamtbefinden noch nicht ausreichend berücksichtigt. Weitere Studien nach EBM-Kriterien und mit diesen oben angeführten Endpunkten sollten nach Meinung des Experten-Komitees ergänzend durchgeführt werden, um auch

Tabelle 2: Beurteilung der Verträglichkeit von Diacerein in % [3]

Verträglichkeit	Patient		Prüfer	
	Plazebo (n=65)	Diacerein (n=61)	Plazebo (n=65)	Diacerein (n=61)
Ausgezeichnet	73,9	45,9	75,4	49,2
Gut	21,5	34,4	21,5	24,6
Durchschnittlich	4,6	14,8	3,1	21,3
Schlecht	0	4,9	0	4,9