



←
Für Originalstudie
scannen oder klicken

Die prä- und postoperative Anwendung einer systemischen Enzymtherapie aus Bromelain, Trypsin und dem Flavonoid Rutosid reduziert systemische Entzündungen und Schmerzen bei elektivem Hüfttotalersatz: Eine randomisierte, explorative, placebokontrollierte Studie

Autoren:

Jiří Vosáhl¹, Adam Salus¹, Michael Smolko¹, Barbora Němcová², Veit Nordmeyer³, Milos Mikles³, Stefanie Rau⁴, Odd Erik Johansen⁴

Affiliationen:

¹Orthopaedic and Traumatology Department, Jihlava Hospital, Jihlava, Czech Republic

²Rehabilitation Department, Jihlava Hospital, Jihlava, Czech Republic

³Clinical Department for Trauma Surgery, University Hospital Tulln, Tulln, Austria

⁴Nestlé Health Science, Vevey, Switzerland

Journal:

Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease

Veröffentlichung:

2023 Juli



Start

Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

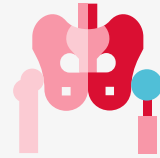
Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern

Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

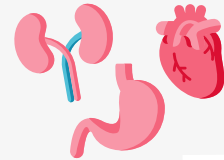
Zusammenfassung

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?



Der Hüftersatz gehört zu den am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffen, wobei die Zahl der Eingriffe rapide zunimmt

[Weitere Information](#)



Der Einsatz multimodaler Analgetika wie nichtsteroidaler Antirheumatika (NSARs) ist durch deren Nebenwirkungen begrenzt²



Die möglichst frühzeitige Mobilisierung nach dem Eingriff ist ein wichtiger Faktor des „enhanced recovery after surgery“¹-Protokolls



SETs weisen schmerzlindernde wie anti-inflammatorische Eigenschaften auf

SETs, welche die proteolytischen Enzyme wie Bromelain und Trypsin sowie das Flavonoid Rutin enthalten, sind gut erforscht

[Weitere Information](#)



Schmerzen sind eine der häufigsten Limitierungen der frühzeitigen Mobilisierung³



SETs könnten die postoperative Genesung erleichtern

SET, Systemische Enzymtherapie; HE, Hüftersatz

1. Soffin EM, YaDeau JT. *Br J Anaesth* 2016;117(Suppl. 3):iii62–iii72
2. Wainwright TW, et al. *Acta Orthop* 2020;91:3–19
3. Gautreau S., et al. *Can J Surg* 2020; 63: e509–e516.



Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern

Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Zusammenfassung

Ziel



Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der SET auf postoperative systemische Entzündungsreaktionen, Schmerzen und Rehabilitation bei Patienten, die sich einem primären zementfreien elektiven Hüfttotalersatz unterziehen, zu untersuchen.

Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern






Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil


Zusammenfassung


Studiendesign


Patienten

	OA Diagnose
	Kandidaten für einen primären zementfreien elektiven THE
	Alter: ≥50 Jahre
	BMI: >25 to <35 kg/m ²
	CRP: ≤6 mg/L

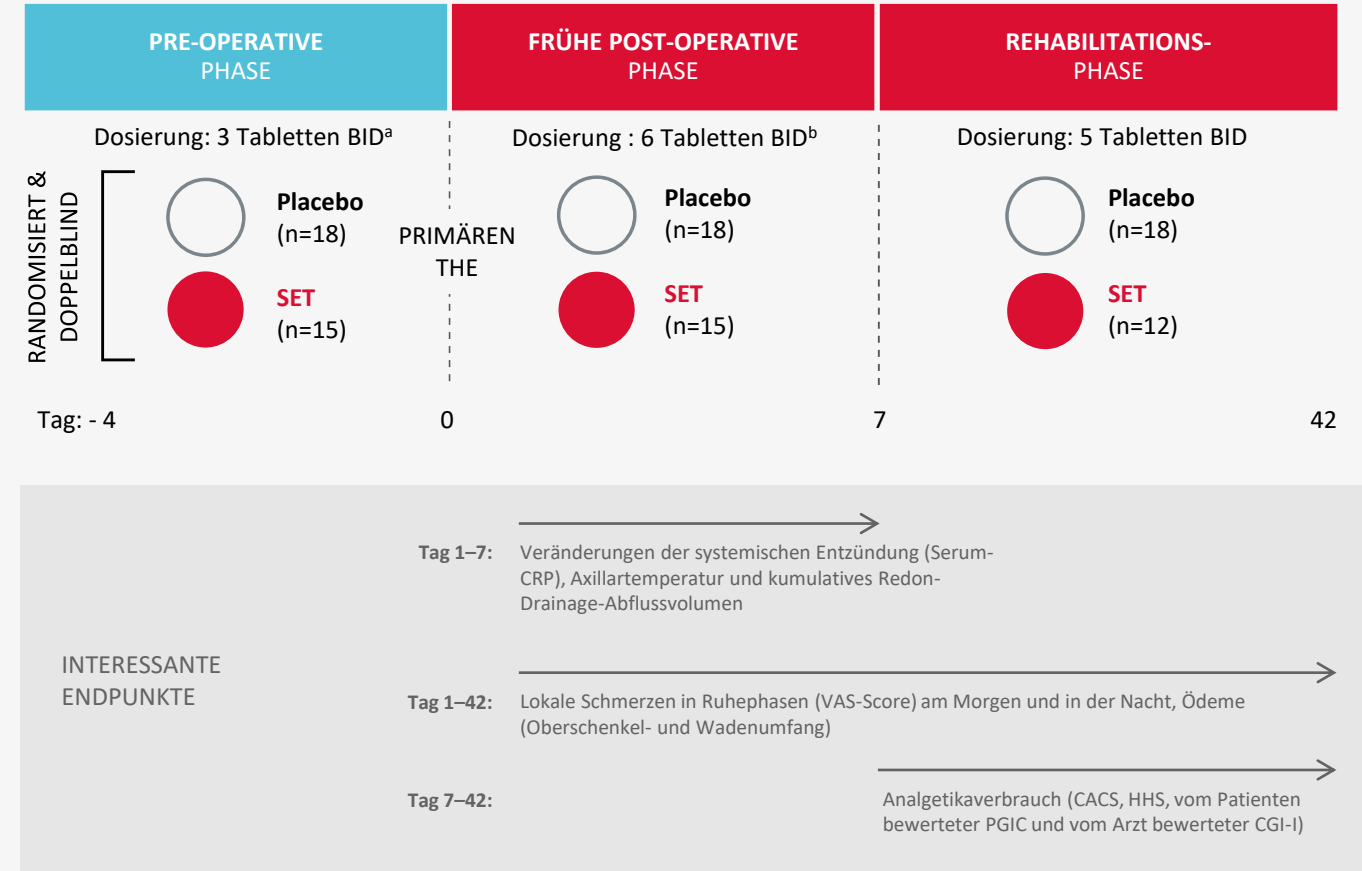
Weiterführende Informationen

[Beschreibung der Intervention](#) 

[Demografische Ausgangssituation und Merkmale](#) 

[CONSORT-Diagramm](#) 

Wie wurde die Studie durchgeführt?



^aDrei Tabletten einmal am Tag vor der Operation (Tag -1); ^bKeine Tabletten am Tag der Operation (Tag 0); BID, zweimal täglich; BMI, Body Mass Index; CACS, Cumulative Analgesic Consumption Score; CGI-I, Clinical Global Impression - Improvement Scale; CRP, C-reaktives Protein; HHS, Harris Hip Score; OA, Osteoarthritis; SET, Systemische Enzymtherapie; PGIC, Patient Global Impression of Change; THE, Totaler Hüftersatz; VAS, Visuelle Analogskala



Die SET senkte in der frühen postoperativen Phase die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo signifikant

Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

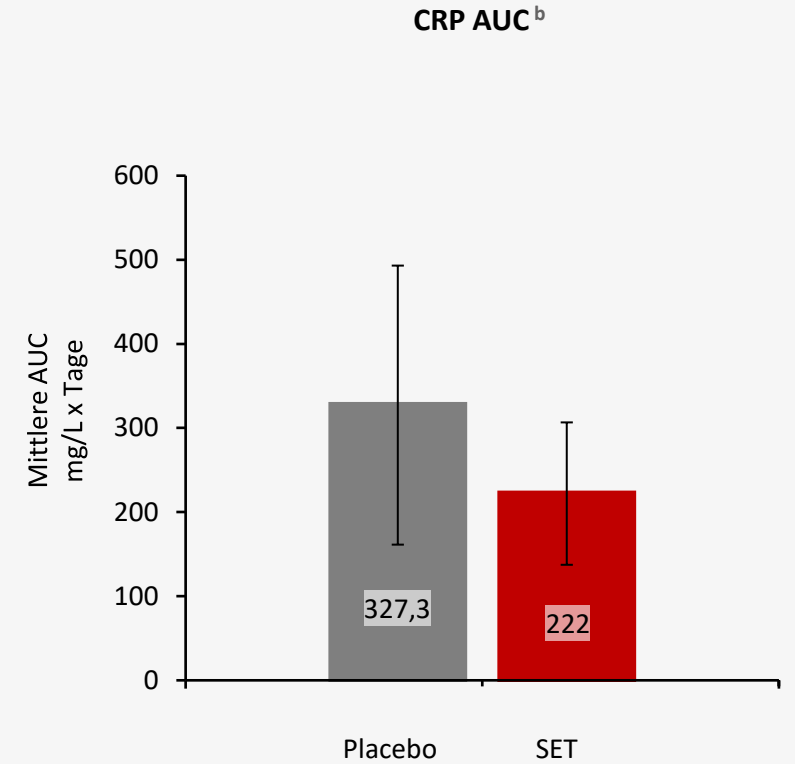
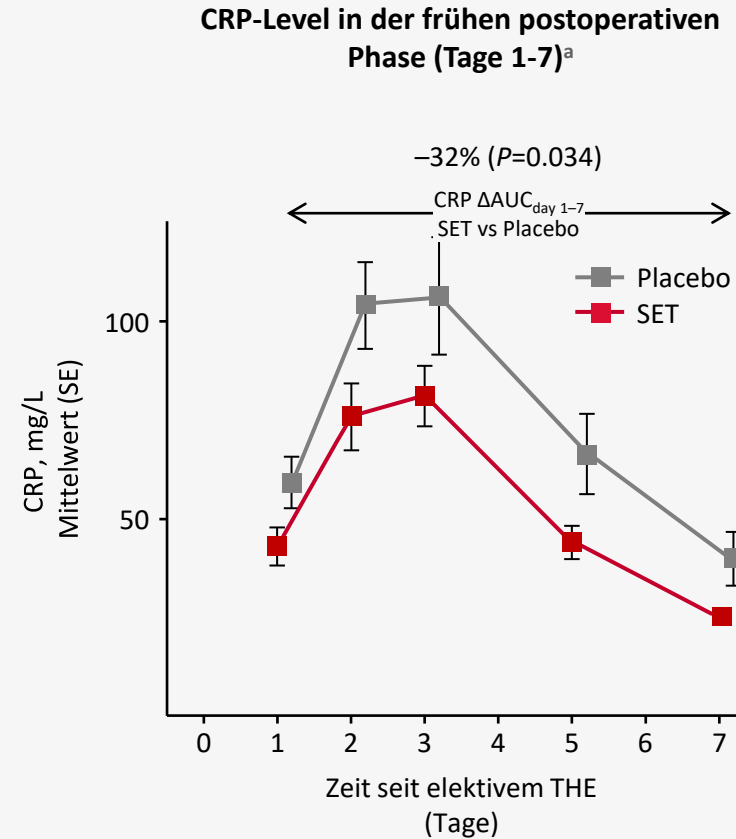
Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern

Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Zusammenfassung



CRP-Spitzenwert (Mittelwert [Standardabweichung]) SET vs. Placebo: 81,4 [28,3] vs. 106,7 [63,3] mg/L (P=0,102)

Die SET-CRP-Werte waren konsistent niedriger als die Placebo-CRP-Werte (Unterschied >20% bei allen Bewertungen)

^aGrafik modifiziert, ^b Graphik erstellt nach Vosáhló et al., 2023
AUC, area under the curve; CRP, C-reaktives Protein; SET, Systemische Enzymtherapie; THE, Totaler Hüftersatz



Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

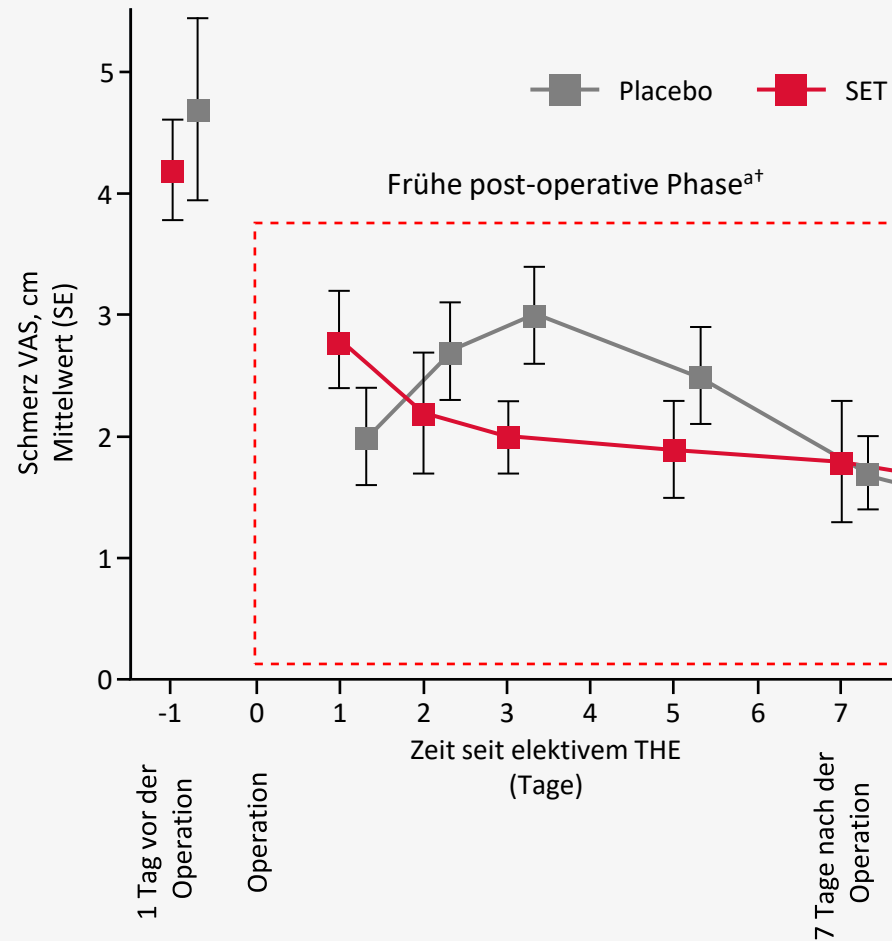
Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern

Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Zusammenfassung

Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern



Weitere Informationen

[Schmerzen in der Rehabilitationsphase](#)

[Einsatz von Rescue-Analgetika](#)



^aGrafik modifiziert

[†]Statistisch signifikant in den wiederholten Messungen ANOVA., $P=0.005$

SET, Systemische Enzymtherapie; SE, Standardfehler; THE, Totaler Hüftersatz; VAS, Visuelle Analogskala



Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern

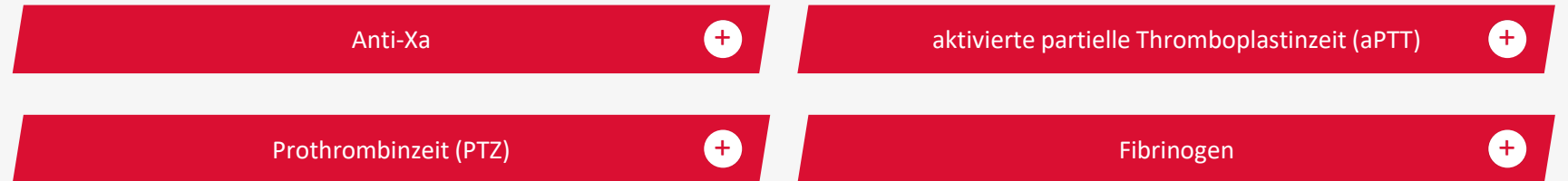
Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Zusammenfassung

Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die Standard-Begleitmedikation aller Patienten erfolgte mit Rivaroxaban zur Vorbeugung von Thromboembolien. Da Bromelain, einer der SET-Bestandteile, möglicherweise die Blutgerinnung beeinflussen kann¹, wurden vier Gerinnungsparameter an den Tagen 1-7 nach der Operation im örtlichen Krankenhauslabor gemessen:



Es konnten keine Hinweise auf eine Wirkung von SET auf einen der hämatologischen Parameter im Vergleich zu Placebo gefunden werden, was darauf hindeutet, dass keine Wechselwirkung zwischen dem Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban und SET vorhanden ist.

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern

Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Zusammenfassung

	SET (n=15)	Placebo (n=18)
Jegliche NW	10	7
Übelkeit und/oder Erbrechen	4	4
Fortdauernde Absonderung aus Wunden	3	1
Diarrhoe	2	0
Pneumonie	1	0
Urtikaria	1	0
Herzklopfen	1	0
Unerwartet hoher Blutverlust während der Operation ^a	1	0
Harnwegsinfektion	1	0
Appetitlosigkeit	1	0
Rückenschmerzen	0	1
Zahnfleischentzündung	0	1
Bradykardie	0	1



Die SET führte zu einer **guten Verträglichkeit** und zeigte ein **Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ähnlich dem eines Placebos**.



Die häufigste NW in beiden Behandlungsschemata war eine Reizung des oberen Magen-Darm-Trakts (Übelkeit und/oder Erbrechen, jeweils n=4)

^anach Selbsteinschätzung (laut Studie)
NW, Nebenwirkungen; SET, Systemische Enzymtherapie

Inhalt

Weshalb wurde die Studie durchgeführt?

Ziel

Studiendesign

Die SET senkte die CRP-Werte im Vergleich zu Placebo in der frühen postoperativen Phase signifikant

Die SET konnte die Schmerzen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich zur standardmäßigen perioperativen Analgesie schnell lindern

Kein Unterschied der Gerinnungsparameter zwischen den Behandlungsgruppen an den postoperativen Tagen 1-7

Die SET wurde gut vertragen und zeigte ein placeboähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Zusammenfassung

Zusammenfassung



Prä- und postoperative Anwendung der SET führte zu einer **signifikanten Reduktion** der:



CRP-Werte, die auf eine systemische Entzündung hindeuten



VAS-Werte zur Messung der von den Patienten selbst angegebenen Schmerzen in der frühen postoperativen Phase (Tage 1-7)



Es wurden keine hämatologischen Wechselwirkungen mit Rivaroxaban beobachtet.



Die SET könnte eine wirksame und sichere Behandlungsoption zur Unterstützung der postoperativen Genesung nach einem geplanten THE sein.



Weitere Studien sind erforderlich.

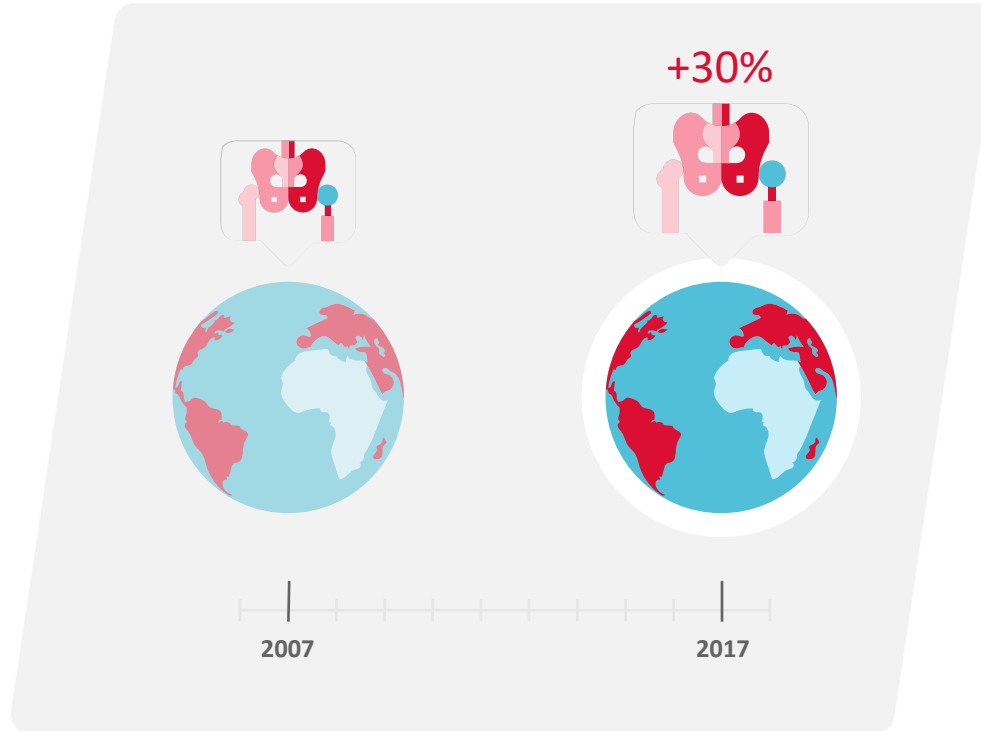


←
Für Originalstudie
scannen oder klicken

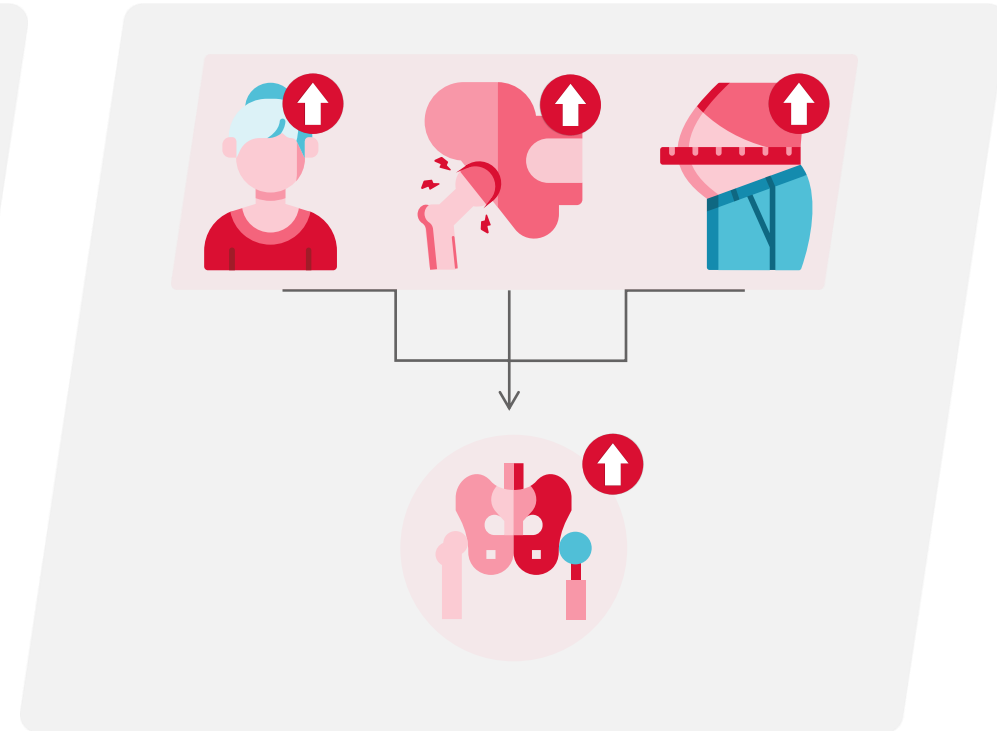


Weshalb wurde die Studie durchgeführt? >

Die steigende Zahl der THEs



Die durchschnittliche Anzahl der THE-Verfahren in den 38 Mitgliedsstaaten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, zu der Länder aus Europa, Asien, Ozeanien sowie Nord- und Südamerika zählen, ist von 2007 bis 2017 um 30 % gestiegen¹



Es wird angenommen, dass die steigenden THE-Raten auf eine Kombination aus einer alternden Bevölkerung, die zu einer zunehmenden OA-Inzidenz führt, und einer steigenden Prävalenz von Fettleibigkeit zurückzuführen sind²

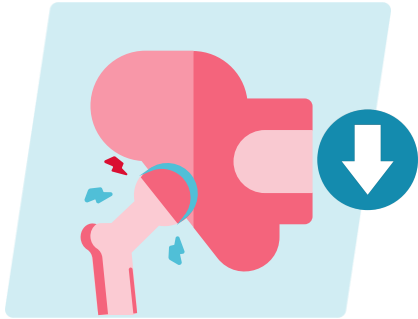
OA, Osteoarthritis; THE, Totaler Hüftersatz

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2019: OECD Indicators. Paris, France: OECD Publishing; 2019:198–199
2. Singh JA, et al. *J Rheumatol* 2019;46:1134–1140

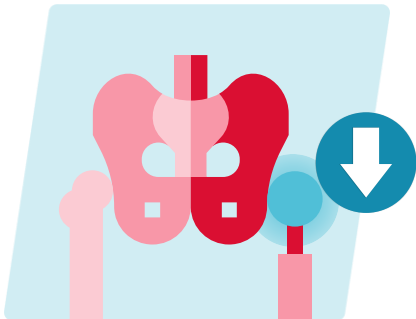


Weshalb wurde die Studie durchgeführt? >

Eine SET zeigt entzündungshemmende und schmerzlindernde Eigenschaften



Proteolytische Enzyme wie Bromelain und Trypsin sowie das Glykosid Rutosid reduzieren nachweislich Schmerzen, Ödeme und Entzündungen in Tiermodellen¹ bei experimentell induzierten Hautbiopsien² oder Hämatomen³, nach Nasenscheidewandkorrekturen⁴, orthognathen Operationen⁵ und zahnärztlichen Eingriffen⁶



Open-label Studien haben den Nutzen von SET bei kurzfristigen Schwellungen und Schmerzen nach der Fixierung von Frakturen langer Knochen aufgezeigt⁷

SET, Systemische Enzymtherapie

1. Lotz-Winter H. *Planta Med* 1990;56:249–253
2. Brown SA, et al. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:237–244
3. Kleine M. *J Clin Res* 1998;1:87–102
4. Nanda MS, Kaur M. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;71(Suppl. 3):1663–1667
5. Shetty V, Mohan A. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1261–1267
6. Vinzenz K. *Quintessenz* 1991;42:1053–1064
7. Kameníček V, et al. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2001;68:45–49

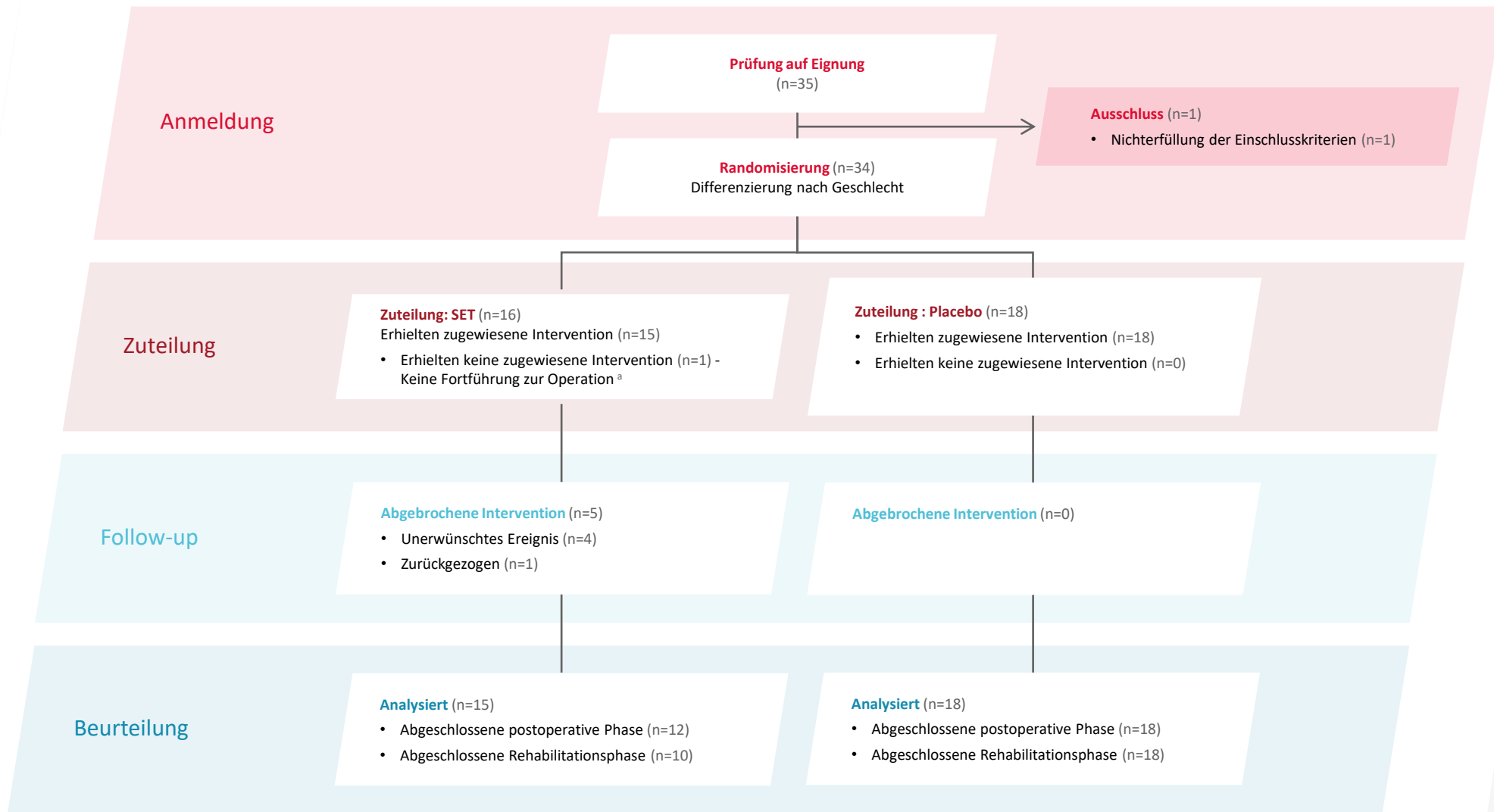


Demografische und charakteristische Ausgangslage

Charakteristika	SET (n=15)	Placebo (n=18)
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	69.3 (6.4)	67.8 (8.5)
Geschlecht, n (%)		
Männer	6 (40.0)	8 (44.4)
Frauen	9 (60.0)	10 (55.4)
Body Mass Index, kg/m², Mittelwert (SD)	28.3 (3.4)	29.9 (3.7)
Blutdruck, mmHg, Mittelwert (SD)		
Systolisch	144.7 (24.3)	145.7 (18.1)
Diastolisch	84.7 (11.8)	86.2 (11.7)
Präoperatives CRP, mg/L, Mittelwert (SD)	2.3 (1.5)	2.4 (1.7)
Präoperativer Schmerzwert, cm, Mittelwert (SD)	4.2 (1.3)	4.7 (2.7)



CONSORT-Diagramm^a



^aEin Patient hat seine Einwilligung aufgrund einer Erkältung zurückgezogen und wurde weder operiert noch erhielt er das Studienmedikament, daher wurde er folglich nicht bewertet
Grafik modifiziert. SET, Systemische Enzymtherapie



Beschreibung der Intervention



48 mg Trypsin (entspricht 24 Mikrokatal)



90 mg Bromelain (entspricht 450 FIP Einheiten)



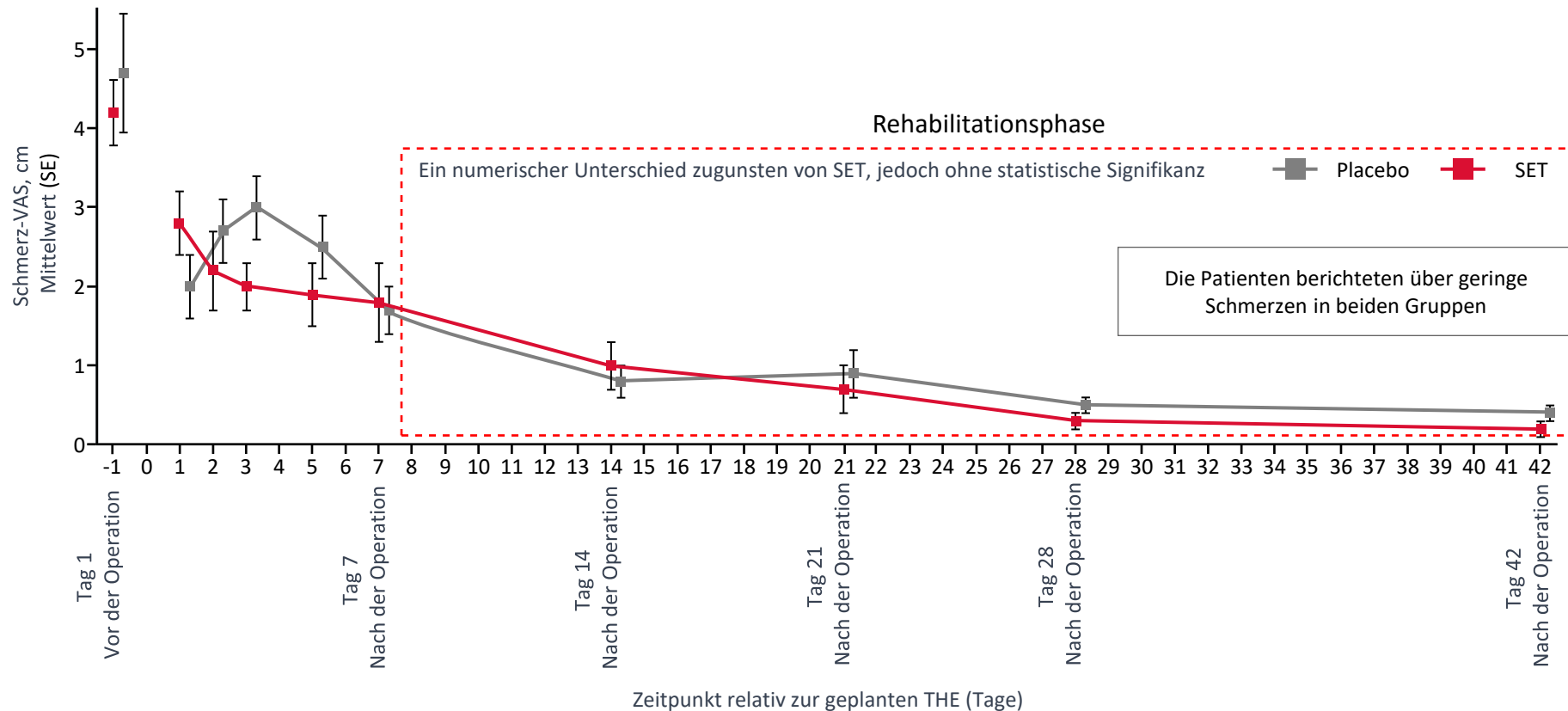
100 mg Rutosid-Trihydrat pro Tablette



Schnelle Schmerzlinderung aufgrund der SET in der ersten Woche nach der Operation...>

Patientenberichte zu postoperativen Schmerzen in der Rehabilitationsphase

Während der Rehabilitationsphase gab es einen numerischen Unterschied zugunsten der SET bei der Linderung der vom Patienten berichteten postoperativen Schmerzen ^a



^aGrafik modifiziert

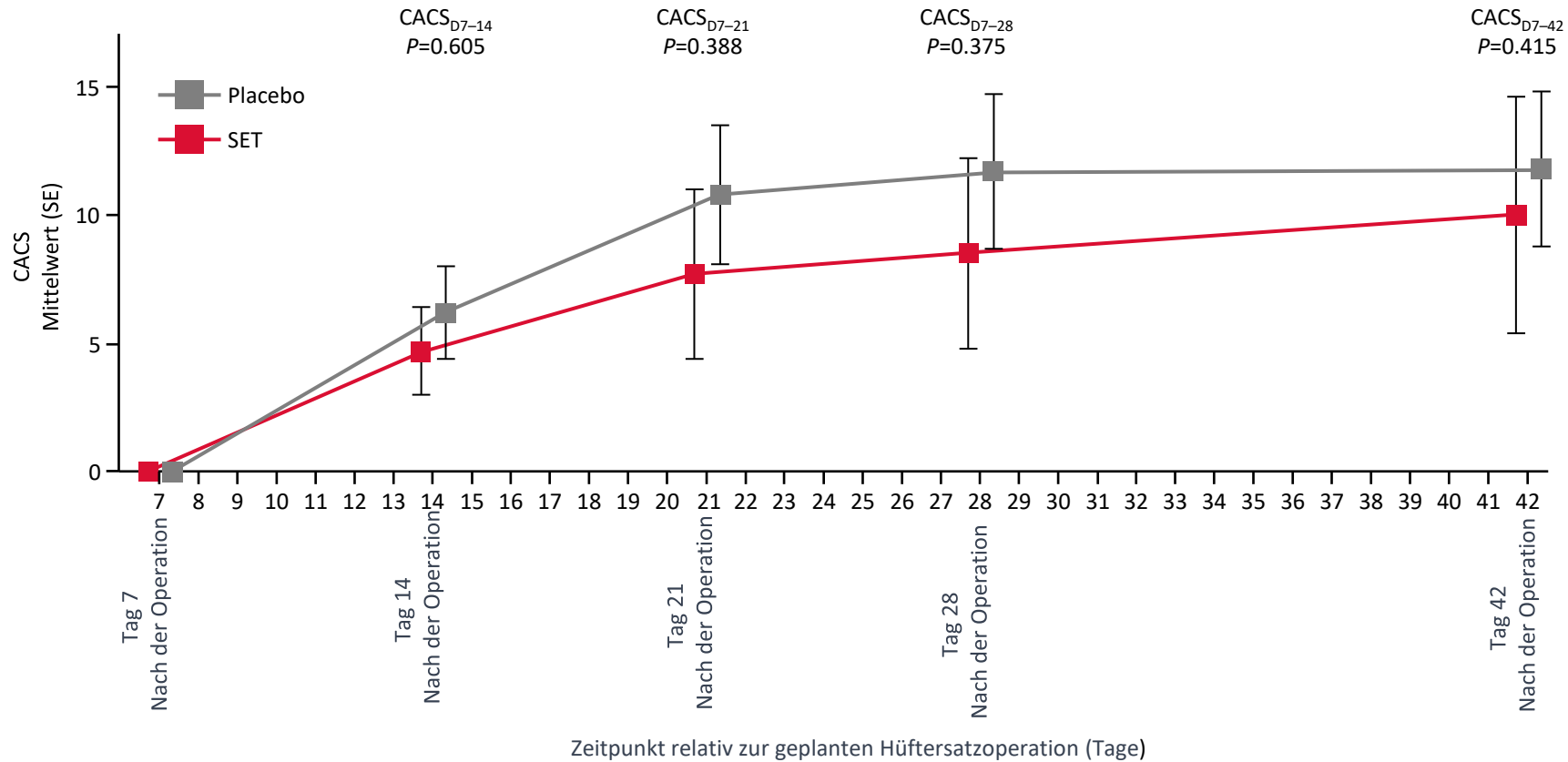
SET, Systemische Enzymtherapie; SE, Standardfehler; THE, Totaler Hüftersatz; VAS, Visuelle Analogskala



Schnelle Schmerzlinderung aufgrund der SET in der ersten Woche nach der Operation ...>

Beobachtung einer erhöhten Nachfrage nach zusätzlichen Schmerzmitteln in der Placebo-Gruppe, ohne statistische Signifikanz

Patientengesteuerter Gebrauch von Schmerzmitteln, verabreicht ab der Rehabilitationsphase mit Tag 7 nach der Operation, entsprechend der schrittweisen kumulativen Zählungen der CACS-Einheiten. ^a



^aGrafik modifiziert

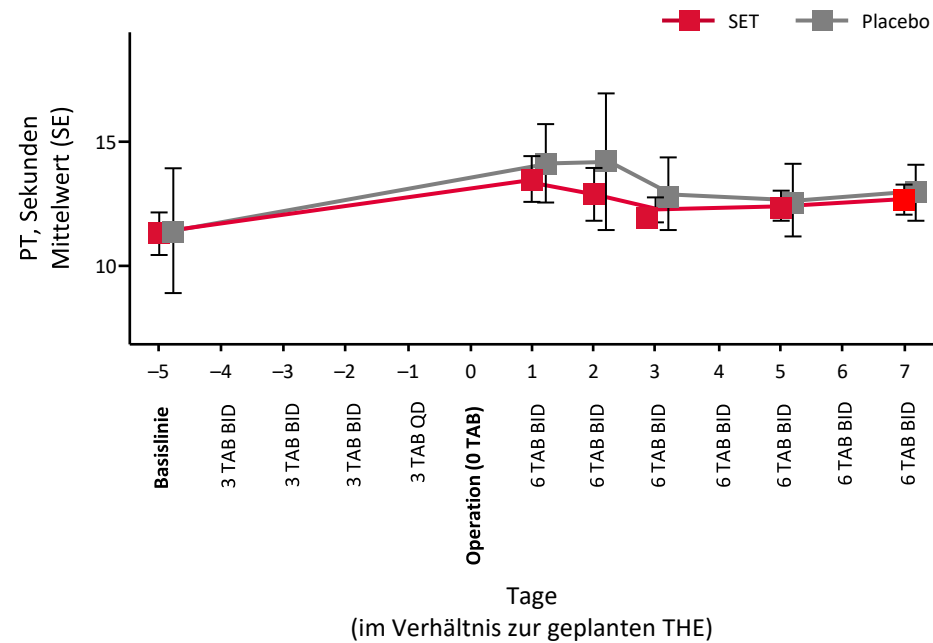
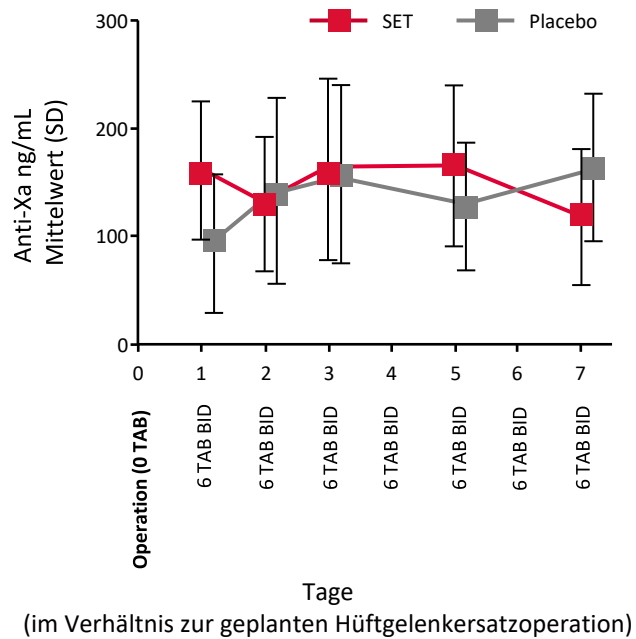
CACS, cumulative analgesic consumption score; SET, Systemische Enzymtherapie; SE, Standardfehler



Keine Unterschiede in den Gerinnungsparametern der Behandlungsgruppen in den postoperativen Tagen 1–7 >

Effekte der SET auf hämatologische Parameter

Die Anti-Xa-, PTZ-, Fibrinogen- und aPTT-Werte unterschieden sich in den Behandlungsgruppen während der postoperativen Tage 1–7 nicht signifikant.^a



Fibrinogen und aPTT



^aGrafik modifiziert

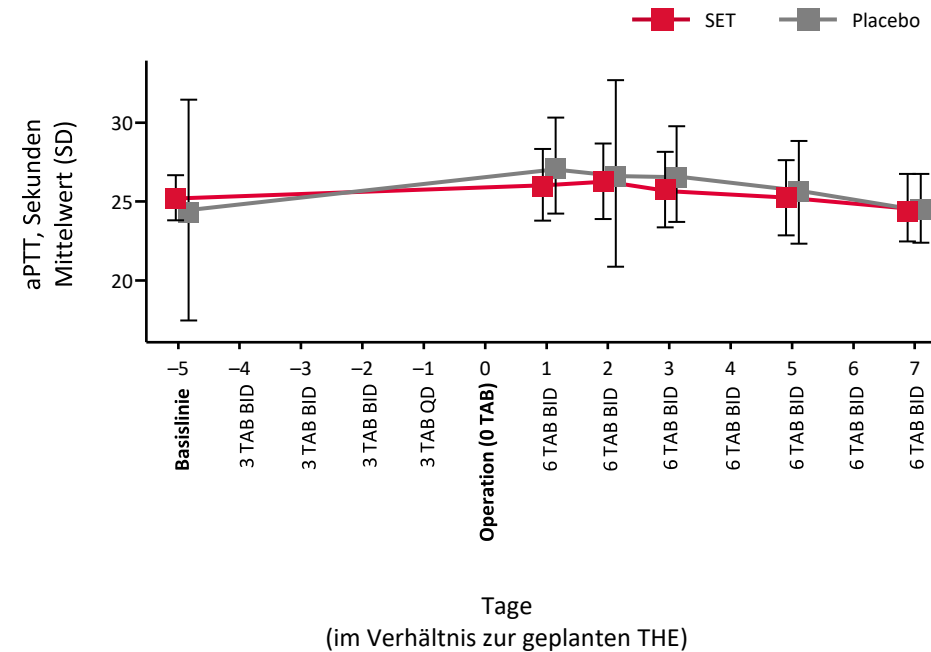
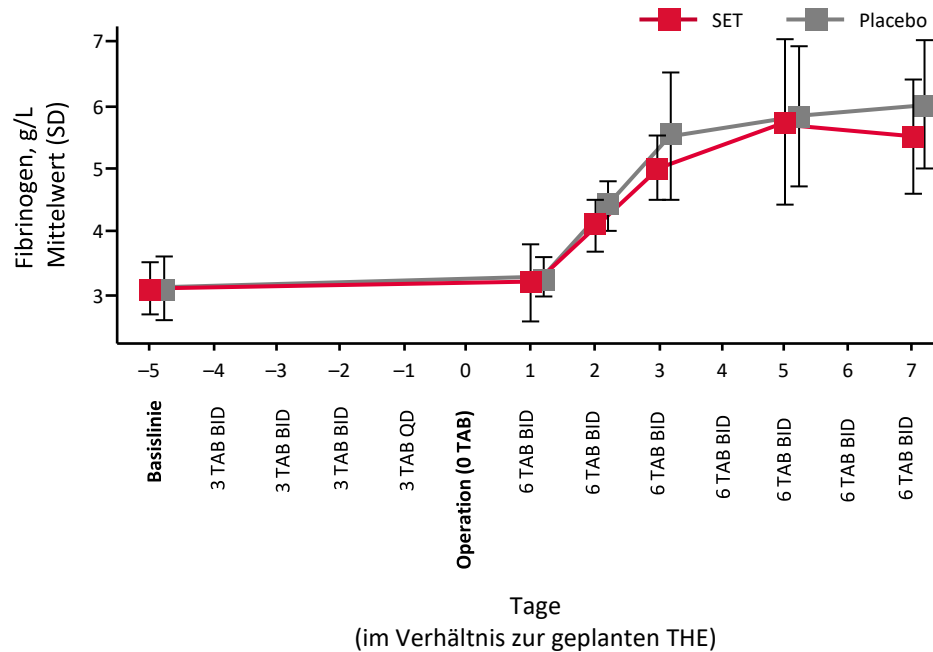
aPTT, activated partial thromboplastin time; BID, zweimal täglich; SET, Systemische Enzymtherapie; PTZ, Prothrombinzeit; QD, einmal täglich; SD, Standardabweichung; SE, Standardfehler; TAB, Tabletten; THE, Totaler Hüftersatz



Keine Unterschiede in den Gerinnungsparametern der Behandlungsgruppen in den postoperativen Tagen 1–7 >

Effekte der SET auf hämatologische Parameter

Die Anti-Xa-, PTZ-, Fibrinogen- und aPTT-Werte unterschieden sich in den Behandlungsgruppen während der postoperativen Tage 1–7 nicht signifikant. ^a



Anti-Xa und PTZ



^aGrafik modifiziert

aPTT, activated partial thromboplastin time; BID, zweimal täglich; SET, Systemische Enzymtherapie; PTZ, Prothrombinzeit; QD, einmal täglich; SD, Standardabweichung; TAB, Tabletten; THE, Totaler Hüftersatz



Pflichttext

Wobenzym® magensaftresistente Tablette. Qualitative u. quantitative Zusammensetzung: Wirkstoffe: Bromelain, Trypsin, Rutosid-Trihydrat. 1 magensaftres. Tabl. enth. Bromelain 67,5–76,5 mg (eingest. auf 450 F.I.P.–Einh.), Trypsin 32-48 mg (eingest. auf 24 μ kat), Rutosid-Trihydrat 100 mg. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, vorverkl. Stärke (Mais), Magnesiumstearat (pfl.), Stearinsäure, ger. Wasser, hochdisp. Siliciumdioxid, Talkum, Maltodextrin. Filmüberzug: Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Talkum, Triethylcitrat, Vanillin.

Anwendungsgebiete: Z. unterstütz. Behandl. v. Erw. b.: Entzünd., Schwell. o. Schmerz. als Folge v. Traumen; Thrombophlebitis; Entzünd. d. Urogenitaltraktes; schmerz. u. aktiviert. Arthrosen u. Weichteilrheumatismus. **Gegenanzeigen:** Überempf. geg. d. Wirkstoffe, Ananas o. e. d. sonst. Bestandt.; Kinder u. Jugendl. < 18 Jahren; Schwangerschaft u. Stillzeit; b. Pat. m. angeb. o. erworb. Blutgerinnungst., z.B. Hämophilie; schw. Leber- u./o. Nierenschäden; unmittelbar v. e. chirurg. Eingriff; gleichz. Anw. v. Antikoagulanzen u./o. Thrombozytenaggregationshemmern. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich: Völlegef., Flatulenz, Veränd. d. Stuhls i. Beschaffenh., Farbe u. Geruch; asthmaähnl. Beschw. Selten: Beschw. i. Magen-Darm Trakt, Magen-Darm-Krämpfe, Ausschlag, Pruritus, Erythem, allerg. Reakt. Sehr selten: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Hungergef., Hyperhidrosis, Kopfschmerz. **Warnhinweis:** Enth. Laktose. **Inhaber der Zulassung:** MUCOS Pharma GmbH & Co. KG, Miraustraße 17, 13509 Berlin. **Stand der Information:** 06/2017. **Apothekenpflichtig.**

