

Berg A¹, Peters M², Deibert P¹, König D¹, Birnesser H²

Bromelain – Übersicht und Diskussion zur therapeutischen Anwendung und seiner Bedeutung in der Sportmedizin und Sporttraumatologie

Bromelain - Overview and discussion of therapeutic application and its importance in sports medicine and sports traumatology

¹ Abteilung für Rehabilitative und Präventive Sportmedizin, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg

² Department Orthopädie und Traumatologie, Klinik für Sportorthopädie und Sporttraumatologie, Universitätsklinikum Freiburg

Zusammenfassung

Pflanzliche Enzympräparate, wie z.B. Bromelain, sind als Kombinations- oder Monopräparate auch in Deutschland als Arzneimittel im Handel. Trotz immer wieder aufkommender Diskussionen zur Wirkung und Wirkweise, werden Bromelainpräparate in erheblichem Umfang bevorzugt als Begleittherapie bei Erkrankungen mit entzündlichen, posttraumatischen und -operativen Weichteilödemen eingesetzt. Aufgrund dieser Indikation sind sie auch sportmedizinisch und -traumatologisch von Interesse. Ergebnisse aus kontrollierten Studien sprechen für die pharmakologische Wirkung von peroral zugeführtem Bromelain. Da Nebenwirkungen bei peroraler Applikation in der Regel selten, vorübergehend und nur geringgradig sind, stellt bei Abwägung von Nutzen und Risiken die Bromelaingabe in der Behandlung von Sportverletzungen mit posttraumatischen Schwellungs- und Ödemzuständen sicher eine Alternative zur herkömmlichen nichtsteroidale Antirheumatika-Therapie (NSAR-Therapie) dar. In der vorliegenden Übersicht werden Grundlagen sowie Hintergründe zur Wirkung, Wirkweise und Anwendung von Bromelain in Klinik und Praxis aus sportmedizinischer Sicht vermittelt.

Schlüsselwörter: Pflanzenenzyme, Weichteilschwellungen, antiphlogistische Therapie, Sporttraumatologie

Einleitung

Phytopharmaka und sekundäre Pflanzenstoffe werden in der medikamentösen Therapie und Gesundheitsvorsorge zunehmend und mit positiver Beurteilung angewendet (12, 15, 27, 39, 62). So sind auch pflanzliche Enzympräparate als Kombinations- oder Monopräparate weltweit und auch in Deutschland für unterschiedliche Indikationen im Handel (1). Trotz immer wieder in Fachkreisen aufkommender Diskussionen zur Wirkung und Wirkweise, werden Bromelainpräparate heute in erheblichem Umfang, bevorzugt als Begleittherapie bei Erkrankungen mit entzündlichen, traumatischen und postoperativen Weichteilödemen, eingesetzt (28, 33, 36, 60, 61). Zu den grundsätzlichen Kritikpunkten an der Enzymtherapie zählen Fragen zur enteralen Resorption der zuge-

Summary

Bromelain, a plant-derived proteolytic enzyme, is commercially available and has been approved as a pharmaceutical preparation. Bromelain is mainly prescribed for the treatment and prevention of inflammatory, posttraumatic or postoperative swelling. The mode of action has been investigated in cell-culture and animal experiments. In controlled clinical studies in humans, orally-administered Bromelain has proven its pharmaceutical efficacy by significantly reducing soft-tissue edema in the above-mentioned conditions. Therefore, Bromelain is also of interest for sports medicine and sports traumatology. Oral treatment with Bromelain has few and only transient and mild side-effects and may therefore be an effective alternative for non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of posttraumatic edema and swelling. This review summarizes present knowledge regarding the mode of action of Bromelain and gives an overview about its practical applications from a sports-medical point of view.

Key words: Plant-derived proteolytic enzyme, edema, sports traumatology

fürten Enzyme, zum möglichen Vorhandensein eines enterohepatischen Kreislaufs für Pankreasenzyme, zur Dosierung und Standardisierung sowie letztlich zum gesicherten Nachweis der klinischen Wirksamkeit über randomisierte und klinisch kontrollierte Studien. Für das Monopräparat Bromelain gibt es mit Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 48 eine deutsche BGA-Monographie (Kommission E: 10. März 1994), die nicht nur die genaue Dosierung, sondern auch die klinischen Anwendungsbereiche für das Enzympräparat Bromelain beschreibt (11). Entsprechend hat im Jahr 1997 das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auch ein Bromelain-Monopräparat nach den Inhalten des gültigen Arzneimittelgesetzes mit den Eigenschaften „klinisch wirksam“ und „unbedenklich“ bewertet und als Arzneimittel zugelassen.

Auch in der Sportmedizin ist Bromelain keine unbekanntere Wirksubstanz. Schon in den 60er Jahren wurden erste sportmedizinische Studien zur Wirksamkeit von Bromelain bei Sportlern und Sportverletzungen durchgeführt und interessante Ergebnisse hierzu in internationalen Zeitschriften mit Review-Verfahren publiziert (10, 25). Mit dem erweiterten Wissen zur Wirkweise von Bromelain aus aktuellen klinischen und experimentellen Studien und der wachsenden Akzeptanz von Bromelainpräparaten bei sportmedizinischen Indikationen will die folgende Übersicht die wichtigsten Punkte zur Wirkung und Anwendung von Bromelain für den sportmedizinisch interessierten Leserkreis vorstellen und diskutieren.

Herkunft und Bestandteile

Bromelain ist der allgemeine Name für eine Familie von proteolytischen, sulfhydrylhaltigen Enzymen, die im Saft der Ananasstaude (*Ananas comosus*) enthalten und vorzugsweise aus dem Fruchstamm der Ananas gewonnen werden (11, 15, 27, 39). Schon vor der Erstbeschreibung von Bromelain als chemische Substanzgruppe im Jahr 1876 und der Einführung als Arzneimittel im Jahr 1957 war Ananas als Heilpflanze und Ananassaft als Heilmittel bei Kulturvölkern bekannt. Nach Europa kam die Ananas als exotisches Obst mit Christoph Columbus, der sie im Jahr 1493 auf der Insel Guadeloupe entdeckte und anschließend mit nach Spanien brachte. Der primäre Inhaltsstoff von Bromelain ist die bereits genannte sulfhydrylhaltige proteolytische Fraktion; diese kann in gereinigter Form mittels chromatographischer und elektrophoretischer Methoden isoliert und charakterisiert werden (39). Zusätzlich enthält Bromelain mehrere Protease-Inhibitoren, eine Peroxydase, saure Phosphatase und organisch gebundenes Kalzium. Interessanterweise ist allerdings das Vorhandensein einer therapeutischen Wirksamkeit von Bromelain nicht grundsätzlich mit dem Nachweis der proteolytischen Wirkung *in vivo* gekoppelt (27, 39). Damit ist anzunehmen, dass die beschriebenen physiologischen Wirkungen im Organismus und die bekannten, unterschiedlichen therapeutischen Effekte bei den verschiedenen Indikationsformen nicht ausschließlich an die proteolytische Wirkung von Bromelain gebunden sein müssen (39).

In der Hauptgruppe der Antiphlogistika werden in der aktuellen Roten Liste registrierte Bromelainpräparate als Einzelstoffe (Bromelain POS; Mucozym, Proteozym, traumana-se) oder Kombinationen (Wobenzym) geführt und bei unter-

schiedlicher Bromelainmasse standardisiert über Fédération Internationale Pharmaceutic-Einheiten (F.I.P.-Einheiten; 500 F.I.P.-Einheiten entsprechen 60-100mg Bromelain) ausgewiesen. Da Bromelain als Pflanzenstoff einer biologischen Variabilität unterliegt und zudem nicht hitzestabil ist, können über den Herstellungsprozess Schwankungen in der physiologischen Aktivität verursacht werden; eine Standardisierung nach definierten Einheiten ist somit zwingend notwendig (39).

Pharmakokinetik

Bromelain und die mit ihm exogen zugeführten Enzyme werden zum Teil als intakte Proteine über den Magendarmtrakt aufgenommen und gelangen wahrscheinlich über die Mukosatransportform der aktiven Persorption ins Plasma (Abb. 1; 8, 23, 24, 39). Sofern die gewünschte Wirkung ausschließlich auf der enzymatischen Aktivität beruht, müssen die hierzu notwendigen Enzyme auch intakt resorbiert werden. Dies schließt jedoch nicht aus, dass Molekülteile, die nicht für die enzymatische Aktivität verantwortlich sind, im Darm verändert werden und sich als jetzt veränderte Epito-

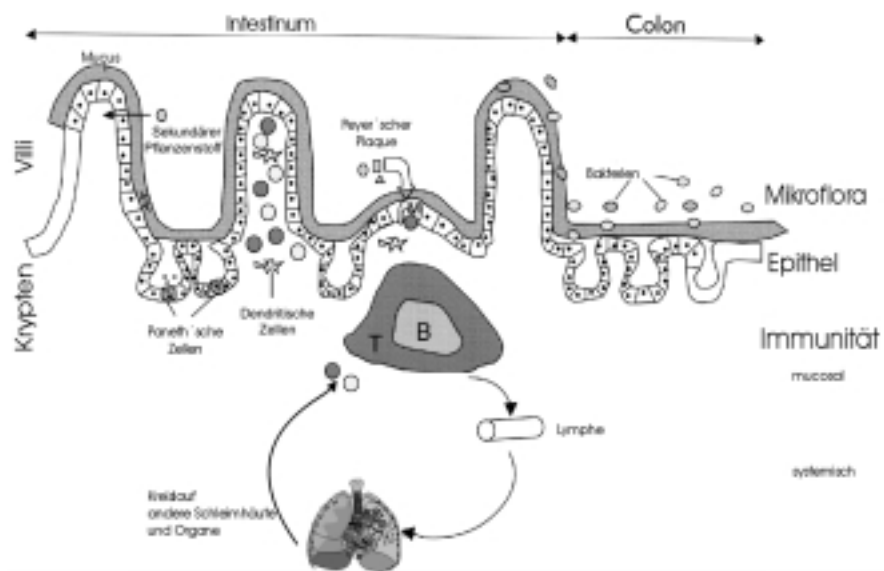


Abbildung 1: Schematische Darstellung zur Wirkweise von Bromelain als sekundärer Pflanzenstoff: Die zugeführten Enzyme und Wirkstoffe werden nach oraler Applikation nachweislich über den Magendarmtrakt aufgenommen und gelangen über die Mukosatransportform der aktiven Persorption in den Organismus, um dann vor allem über die Vermittlung immunkompetenter Zelle ihre systemische Wirkung zu entfalten

pe dem Nachweis eines späteren immunbiochemischen Bestimmungsverfahrens entziehen (39). So können im Tierversuch bis zu 40 % der hochmolekularen Gewichtsfractionen, aber nur etwa 0,1 % der verabreichten Enzyme mittels spezifischer Antikörper in Elisa-Assays nach oraler Gabe im Blut wiedergefunden werden (35, 73). Trotzdem lassen sich beim Menschen wie beim Tier messbare Konzentrationen der Bromelain-spezifischen Proteasen mittels quantitativer Bestimmungsverfahren proportional zur verabreichten Dosis detektieren (13, 37, 53). Die höchsten Bromelain-Blutkonzentrationen finden sich ca. 1 Stunde nach der oralen Gabe; über die Kontrolle der plasmatischen Protease-Inhibitoren

und der Bindung an alpha₂-Makroglobulin (AMG) wird die spezifische Enzymaktivität jedoch rasch deaktiviert (27, 39). Anscheinend wird durch die Komplexbildung mit AMG und die damit verbundene Konformationsänderung des AMG-Bromelain-Gesamtkomplexes das Proteasemolekül in seiner Funktion geschützt, so dass ein Teil der Proteaseaktivität erhalten bleibt und in seiner Transportform über AMG, hier möglicherweise zusammen mit dem ebenfalls über AMG transportierten Interleukin-6, auch an den gewünschten Wirkort gelangen kann (13, 75). Die nachfolgend beschriebenen Bromelain-induzierten physiologischen, systemisch nachweisbaren Effekte sind im Organismus bereits in der Zeit von 20-60 Minuten nach oraler Applikation ausgeprägt nachweisbar und bei einmaliger Gabe im allgemeinen nach ca. 24 Stunden wieder abgeklungen (58).

Spezifische Effekte und Wirkmechanismen

Die im Bromelain vorhandenen proteolytischen Enzyme, aber auch weitere, über biochemische Untersuchungen in ihrer Wirkung charakterisierbare, nicht proteingebundene Faktoren, eröffnen ein weites Feld von in vivo und in vitro nachweisbaren, spezifischen Effekten. Sie reichen von der antiödematösen, antiinflammatorischen, antithrombotischen und fibrinolytischen Aktivität bis zur Regulations- und Funktionsänderung von immunkompetenten Zelltypen und der von ihnen exprimierten Adhäsionsmolekülen und Cytokinen (15, 27, 33, 39, 62, 70). Entsprechend breit ist auch der heute in Klinik und Forschung bearbeitete, therapeutische Anwendungsbereich. Basierend auf einer Vielzahl von experimentellen Befunden aus Versuchen in vitro sowie Tierversuchen - hauptsächlich bei Nagetieren, aber auch aus klinischen Beobachtungen und zum Teil kontrollierten Studien am Menschen - lassen sich als therapeutisch nutzbare Eigenschaften von Bromelain - wie bereits in den genannten Übersichtsarbeiten beschrieben und in (39) aktuell aufgelistet - die folgenden Wirkbereiche nennen:

- Verhütung und Reduzierung von Ödemen
- Reduzierung der Plasmakonzentration von Fibrinogen
- Unterstützung der Fibrinolyse
- Aktivierung von Plasmin
- Verlängerung der Prothrombin- und partiellen Thromboplastinzeit
- Verhütung von Thrombozytenaggregation
- Verhütung der Thrombozytenadhäsion an Endothelzellen
- Reduzierung der systemischen Plasmakininspiegel
- Reduzierung der Spiegel von Prostaglandin E und Thromboxan A₂ im Entzündungsexsudat
- vermehrte Expression der Interleukine IL-1, IL-6, IL-8 und TNF-alpha in Monozyten und Granulozyten
- die Unterstützung des Oxidative-burst und der Cytotoxizität von Granulozyten gegenüber Tumorzellen
- Verbesserung der Gewebeporosität für Antibiotika

- Verhütung von Metastasenbildung im Mausmodell
- Verbesserung des Abtransports von Zelltrümmern bei Verbrennungen

Die Behauptung, dass Bromelain nach oraler Applikation nicht wirksam sein könne, ist bei den zahlreichen, heute bekannten und beschriebenen, spezifischen zellbiologischen, biochemischen und physiologischen Effekten unter Bromelain nicht mehr haltbar (27, 39). Auch aktuelle, eigene Untersuchungen zur Wirkweise von Bromelain, hier mit Bromelain-POS®, zeigen eindrucksvoll, dass bereits 90 Minuten nach oraler Bromelainapplikation die Lymphozytenfunktion im peripheren Blut signifikant verändert und die ex vivo Expression verschiedener Cytokine spontan und nach LPS-Stimulation angeregt wird (Berg A et al., unveröffentlichte Ergebnisse). So bieten insgesamt eine Vielzahl von präklinischen, pharmakologischen, tier- und zellexperimentellen Befunden eine sichere Basis und einen wissenschaftlich begründeten Anreiz für die weitere klinische Forschung und die Durchführung von Interventionsstudien nach randomisiertem und kontrolliertem Design im Sinne der Evidence-based-Medicine.

Allgemeine Anwendungsbereiche

Obwohl Bromelainprodukte in der Roten Liste unter der Medikamentengruppe der Antiphlogistika geführt werden und in ihrer Indikation auf die Anwendung bei entzündlichen Prozessen mit Ödemen und zur Unterstützung einer fibrinolytischen Therapie nach deutschem Recht beschränkt bleiben, sind die klinisch und experimentell belegten Indikationen sehr viel umfangreicher. Entsprechend der bereits aufgeführten spezifischen Wirkmechanismen zielen diese auf ihren Einsatz in der komplementären Tumorthherapie (5, 16, 18, 20, 40, 62), zur Cytokin- und Immunmodulation (17, 21, 41, 70), als antibiotische Potenzierung (34, 43, 51, 56, 66), zur Mukolyse und unterstützenden Therapie bei Pankreasinsuffizienz und Diarrhoe (4, 14, 31, 65), zur Behandlung und Verhütung von Herz-Kreislauf- und thromboembolischen Gefäßerkrankungen (22, 40, 44, 45, 52, 54, 63), zur Behandlung von rheumatischen und postoperativen Schmerz- und Schwellungszuständen (28, 61) und schließlich auf die für die Sportmedizin interessante anti-ödematöse Therapie von Weichteilverletzungen (10, 36, 60). Da für die genannten Anwendungsbereiche durchgehend positive Ergebnisse aus der Humanmedizin vorliegen, wird es interessant sein zu verfolgen, ob für Bromelainpräparate in der Zukunft auch weitere Indikationsbereiche arzneimittelrechtlich anerkannt und gesichert werden können.

Bromelain in der Sportmedizin

Kommt es infolge Trauma oder Überbelastung zu direkten oder indirekten Verletzungen des Muskel- oder Bandapparates, so stehen aus sportmedizinischer Sicht unter-

Tabelle 1: Auswahl klinischer, kontrollierter Studien zum Einsatz proteolytischer Enzyme bei posttraumatischen und postoperativen Weichteilverletzungen. (*) Zitatreihenfolge nach Publikationsdatum

Autoren (*)	Diagnose	Studiendesign	Zahl (n)	Prüfmodifikat./ tägl. Dosierung	Therapie-/ Studiendauer	Zielkriterium, Ergebnis, Beobachtung
Seltzer (55)	Gesichts- und Kopftrauma	doppelblind versus Placebo	21	viermal 40 mg Bromelain	6-12 Tage	Entzündung, Sekretion, Atembeschwerden, Schmerz. Verum signifikant besser als Placebo am 6. Tag
Nasciuti, Beninin (42)	Traumen der unteren Extremitäten	randomisiert, doppelblind	18	viermal 40 mg Bromelain vs. dreimal 100 mg Oxyphenazon		Schmerz, Ödem, Hämatom. Prüfmedikation signifikant besser als Oxyphenazon
Trillig (67)	Posttraumatische Entzündungen und Schwellungen	randomisiert, einfach blind, versus Oxyphenazon	60	dreimal 40 mg Bromelain vs. dreimal 100 mg Oxyphenazon	7 Tage	Hämatom, Ödem, Beweglichkeit, Schmerz. Äquivalenz der Prüfmed. mit Oxyphenazon
Nitzschke/ Leonhardt (46)	Postoperatives Vorfußödem	randomisiert, doppelblind versus Placebo	100	Bromelain 240 mg	9 Tage	Vorfußumfang, Schmerz, Verträglichkeit. Verum signifikant besser als Placebo, Verträglichkeit unverändert
Tsuyama, Fuchs (68)	Posttraumatische Schwellung (Fußgelenk)	randomisiert, doppelblind versus Placebo	151	dreimal 60 mg Serrapeptase	7 / (14) Tage	Verum signifikant besser als Placebo
Rahn/ Kilic (50)	Wundödem nach Meniskus-Operation	randomisiert, doppelblind, prospektiv versus Placebo	169	Wobenzym® 30 Dragees	7 Tage	Schwellung, Schmerz, Beugungswinkel Kniegelenk. Verum signifikant besser als Placebo (besonders präoperativ), Krankenhausaufenthalt verkürzt
Vinzenz (71)	Postoperatives Ödem nach Zahnextraktion	randomisiert, doppelblind versus Placebo	80	Wobenzym® 20 Dragees	10 Tage	Schneidekantenabstand, Mittellinienabweichung, Mukoperiost-Lappendicke, Schluckbeschwerden, schmerzhafte Lymphknoten, BSG, CRP. Verum signifikant besser als Placebo
Kleine (29)	Experimental-Hämatom	randomisiert, prospektiv, doppelblind versus Placebo	46	Phlogenzym® 2 Tabletten	10 Tage	Schmerzschwelle, Hämatom-Rückgang. Verum signifikant besser als Placebo, keine Nebenwirkungen

schiedliche Therapieansätze zur Verfügung (3, 47, 57, 59). Dabei hat sich die therapeutische Enzymgabe als effektive Ergänzung des herkömmlichen physikalischen, analgetischen und antiphlogistischen Maßnahmenkatalogs in der posttraumatischen Phase in der Sporttraumatologie etabliert (6, 30). Die antiödematöse und fibrinolytische Wirkung durch pflanzliche Cystein-Proteasen wie Bromelain gilt als wissenschaftlich und empirisch gesichert (69, 72). Aufgrund der anzunehmenden Modulation der Immunantwort am Verletzungsort mit Verhinderung überschießender Immunprozesse im Prostaglandin-induzierten Postaggressionsstoffwechsel wird zusätzlich auch über die prophylaktische Gabe von Bromelain diskutiert. Sportmedizinisch fragwürdig erscheint jedoch die von einigen Autoren vertretene Zielsetzung, über die Zufuhr von proteolytischen Enzymen und die damit verbundene Möglichkeit einer beschleunigten Erholung und erhöhten muskulären Belastbarkeit in der Sportpraxis eine Steigerung der sportartspezifischen Trainierbarkeit und Leistungsfähigkeit zu erzielen (19, 74, 76).

Zum Einsatz von Bromelain in der Sportmedizin liegt das vorrangige Interesse zweifelsfrei in der Akuttherapie bei Sporttraumen. Nach wie vor stehen hier akut Kälteanwendungen und Kompressionsmaßnahmen an erster Stelle, häu-

fig werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) verabreicht (2, 57). Ein kurzzeitiger Einsatz von NSAR in der Akutphase zur Linderung starker Schmerzen ist möglich, aber auch schon in dieser Phase sollte, z.B. bei bekannter gastro-intestinaler Anamnese auf die Einnahme von NSAR verzichtet werden. Zudem wird unter NSAR-Einnahme eine Hemmung von wichtigen, die Regeneration und Heilung fördernden Immunreaktionen beobachtet; hieraus ableitend muss in Erwägung gezogen werden, dass unter NSAR-Gabe der natürliche Heilungsprozess im Gegensatz zur Schmerzsymptomatik möglicherweise ungünstig beeinflusst wird (32, 47). In diesem Sinne wird in der peroralen Enzymtherapie aktuell eine weitgehend nebenwirkungsfreie Alternative zur NSAR-Therapie gesehen. So sind die Indikationen für eine antiödematöse Therapie bei Weichteilverletzungen auch bei Sportverletzungen gegeben; über die entzündungshemmenden, abschwellenden und schmerzstillenden Eigenschaften bei gleichzeitiger Nebenwirkungsarmut für Bromelain wird in verschiedenen Arzneimittelstudien und Anwendungsbeobachtungen auch für Verletzungen des Bewegungsapparates im allgemeinen und bei Sportverletzung berichtet (10, 25, 36). So kann die Symptomatik einer stumpfen, akuten Sportverletzung mit Schwellung, Ruheschmerz, Bewegungs- und Druckschmerz, Hämatom und Beweglichkeitseinschränkung

unter Gabe von Bromelain schneller als unter physikalischer Therapie allein verbessert werden. Unter im Tierversuch möglichen, standardisierten Verletzungsbedingungen kann das funktionelle und morphologische Ausmaß der Muskelverletzung durch die Gabe von Bromelain abgeschwächt werden (72). Auch beim Menschen soll die prophylaktische Gabe von Proteasen die Rekonvaleszenzzeiten in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis verkürzen. Es wurde daher vermutet, dass unter dem Einfluss der Enzyme verletzungsbedingte Schwellungen und Schmerzen erst gar nicht in dem sonst üblichen Maße auftauchen. Entsprechend wird mit dieser Erwartung Bromelain gerne bei verletzungsintensiven Kontaktsportarten wie Eishockey und Fußball als Prophylaktikum und Therapeutikum eingesetzt (19, 74).

Ergebnisse aus sportmedizinisch relevanten Studien und eigene Ergebnisse

Aktuell wurden in Übersichtsarbeiten die Ergebnisse und Erfahrungen aus klinischen Studien zum therapeutischen Einsatz von proteolytischen Enzymen vorrangig bei rheumatischen Erkrankungen zusammengestellt (28, 33). Ne-

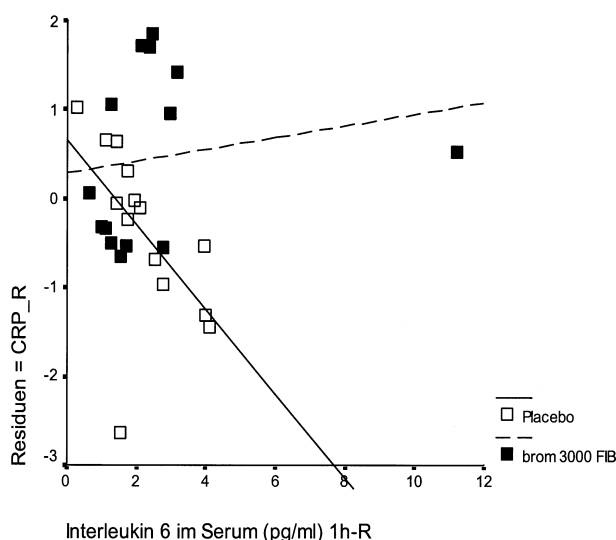


Abbildung 2: Darstellung der gruppenweisen Korrelation zu den berechneten Residuen der Regressionsgleichung: $\Delta\text{CRP}_{24\text{h n.Bel.}} = f(\Delta\text{IL6}_{1\text{h n.Bel.}})$; Placebogruppe: offene Quadrate; Bromelaingruppe: gefüllte Quadrate. In der Abbildung wird sichtbar, dass die Residuen für die beiden Gruppen nicht homogen sind und sich die Varianz für den belastungsinduzierten CRP-Anstieg unter Bromelain-Gabe öffnet, d.h. jetzt deutlich erhöhte CRP-Werte nach Belastung möglich sind

ben den bereits angesprochenen Wirkungen auf die Regulation von Immun- und Entzündungsprozessen, stehen hier auch Phänomene der Schmerzreduktion und Schmerzentstehung im Wirkspektrum der Enzymtherapie zur Diskussion. Es wird dabei angenommen, dass zusätzlich zur entzündungshemmenden und ödemmindernden Wirkung von Bromelain auch ein direkter analgetischer, nozizeptorisch vermittelter Wirkmechanismus besteht, der über die Schmerzreduktion eine Unterbrechung der Schmerzspirale und Verbesserung des Krankheitsverlaufs möglich macht (28). In der aus sportmedizinischer Sicht

konzipierten und nach Maurer zusammengestellten Übersicht (Tab. 1) sind die aus kontrollierten Studien vorliegenden Ergebnisse zur Wirkung von Enzympräparaten, im speziellen auch von Bromelain, im Sinne einer anti-inflammatorischen und anti-ödematösen Therapie bei Sport- und Weichteilverletzungen zusammengefasst (38). In ihrer Ganzheit unterstützen diese Ergebnisse die allgemeine Aussage, dass die perorale Gabe von Enzympräparaten eine spezifische, therapeutische Wirkung bei Weichteilverletzungen mit Begleitödemen besitzt. Für diese therapeutische Wirkung werden, wie bereits erwähnt, unterschiedliche Mechanismen, allem voran immunmodulatorische Effekte und darüber gesteuerte Beeinflussungen in der Gefäßpermeabilität am Verletzungsort diskutiert.

Eigene kontrollierte, klinische Untersuchungen zur Wirkweise und zum Einsatz von Bromelain bei Sportverletzungen (49) hatten zum Ziel, die mögliche Bromelain-induzierte systemische oder periphere Änderung der Immunantwort zu dokumentieren. So wurden in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie bei Sportlern als primäre Zielvariablen die Verläufe für Interleukin-6 (IL-6) und CRP als Regulationsgrößen für die belastungsinduzierte Entzündungsreaktion (7) in den Mittelpunkt einer möglichen, Bromelain-induzierten Immunmodulation gestellt. Anders als zunächst erwartet, kam es in der Regenerationsphase nach erschöpfender Ausdauerbelastung unter Bromelain-Gabe, hier als Bromelain-POS®, für diese Parameter nicht zu einem beschleunigten Absinken. Bei deskriptiver Betrachtung weicht dieser Befund vom dem für NSAR-Präparate beschriebenen und üblicherweise angenommenen Wirkmuster für antiphlogistische Präparate ab. Es scheint somit auch nicht gerechtfertigt, in Analogie zur Therapie mit NSAR von einer Bromelain-induzierten Entzündungshemmung zu sprechen. Bei Wertung der vorliegenden Literatur und vor allem bei dem therapeutischen Anspruch für Bromelain, den lokalen Reparaturprozess zu steuern (28) oder sogar zu optimieren und vermutlich zeitlich zu beschleunigen, d.h. im Ablauf zu verkürzen, ist unter Bromelaingabe anders als unter NSAR-Therapie ein im Akutstadium aktivierter, im Zeitverlauf aber verkürzter Heilungs- und Stoffwechselprozess von Weichteilverletzungen denkbar. So sprechen die eigenen Ergebnisse (Abb. 2) eher für eine vermehrte als für eine gebremste Expression von Reparaturmechanismen unter Bromelaingabe. Es konnte nämlich über die berechneten CRP-Residuen gezeigt werden, dass die belastungsinduzierte Ausschüttung von IL-6 unter Bromelain zu einem erhöhten CRP-Anstieg nach dem Wettkampfeignis beiträgt. Es besteht damit eine signifikante Wechselwirkung zwischen Bromelain und IL-6, die zu einem signifikant unterschiedlichen kinetischen Verhalten von CRP in den hier untersuchten, primär allerdings gesunden und unverletzten Sportlern führt (Abb. 2). Interpretierend bedeutet dieses Phänomen, dass es unter Bromelain bei gesunden Sportlern zu einer Aufhebung der unter muskulärer Belastung anscheinend vorliegenden, physiologischen Hemmung oder Gegenregulation der hepatotropen Wirkung von IL-6 kommt (9). Diese Hemmung scheint für

den gesunden Sportler ohne Nachteile bleiben, da für ihn unter und unmittelbar nach Belastung die metabolische, nicht aber die entzündungsregulierende Wirkung von IL-6 im Vordergrund steht (26, 48). Diese Eigenschaft, die als entzündungsregulierende, nicht aber als entzündungshemmende Wirkung von Bromelain verstanden werden sollte, eröffnet eine neue und interessante Sichtweise zum Verständnis der Bromelainwirkung bei Sportverletzungen. Die so beschriebene Eigenschaft zeigt allerdings auch auf, dass zwischen gesunden und verletzten Sportlern unterschieden werden und eine prophylaktische Gabe von Bromelain als problematisch angesehen werden muss. In jedem Fall sollte angestrebt werden, die hier im experimentellen Design dokumentierte Bromelainwirkung in weiteren kontrollierten klinischen Studien zur Indikation Weichteilverletzungen konfirmatorisch zu bestätigen.

Dosierung, Toxizität, Nebenwirkung

Offizielle Angaben zu Eigenschaften, Anwendung und Nebenwirkungen, Dosierung und Toxizität finden sich in der Bromelain-Monographie im Bundesanzeiger vom 10.3.1994 (11). Ausser einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen Bromelain bzw. Ananas sind hier für die Anwendung von Bromelain keine Gegenanzeigen oder besonderen Vorsichtshinweise genannt. Nebenwirkungen von Proteasen sind erfahrungsgemäß selten, vorübergehend und geringgradig (38, 39). Es empfiehlt sich, Proteasen zwischen und nicht zu den Mahlzeiten einzunehmen. Zur einschränkenden Verwendung bei Schwangerschaft oder Laktation liegen keine Angaben vor; tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise für embryotoxische oder teratogene Effekte (64). Als medikamentöse Wechselwirkung wird auf die mögliche Verstärkung der Blutungsneigung bei gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern hingewiesen; auch können unter Einnahme von Bromelain die Plasma- und Urinspiegel von Tetrazyklinen erhöht sein. Die American Cancer Society rät in Verbindung von Bromelain zur unterstützenden Therapie bei Mamma-Ca auf ihrer Homepage (www.cancer.org) zur Vorsicht bei Hypertonie-Patienten. Als vorübergehende Nebenwirkungen werden neben allergischen Reaktionen gelegentlich auftretende gastrointestinale Symptome wie Durchfälle und Magenbeschwerden beschrieben. In der Regel werden aber auch gegenüber der Empfehlung eingesetzte, hohe Dosen von Bromelain (empfohlene Tagesdosierung laut Monographie 80 bis 320 mg Bromelain entsprechend 200 bis 800 F.I.P.-Einheiten über 8-10 Tage) gut toleriert; so wurden selbst bei Dosierungen von bis zu 40 000 F.I.P.-Einheiten nur vorübergehende, intestinale Nebenwirkungen wie Völlegefühl, Blähungen und breiige Stühle beschrieben (38). Bei eigenen Erfahrungen mit Bromelain-POS® für Dosierungen im sporttherapeutischen Bereich (bis zu 15 000 F.I.P.-E.) oder bei klinischen Studien (3 000 F.I.P.-E.) konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Klinische An-

gaben zu Überdosierungsreaktionen beim Menschen sind ebenfalls nicht bekannt; die aus Tierversuchen vorliegenden Angaben zur LD50 bei parenteraler Applikation (39) liegen bei Werten zwischen 20 und 85 mg/kg Körpergewicht (Kaninchen: > 20 mg/kg, Maus: 30-35 mg/kg, Ratte: 85 mg/kg Körpergewicht).

Schlussfolgerung

Ergebnisse aus kontrollierten Studien sprechen für die pharmakologische Wirkung von peroral zugeführten Proteasen, hier insbesondere am Beispiel von Bromelain beschrieben und diskutiert. Dabei stehen die klinischen Befunde in guter Übereinstimmung mit zahlreichen zellbiologischen und tierexperimentellen, biochemischen und physiologischen Effekten von Bromelain. Nebenwirkungen bei peroraler Bromelainapplikation sind selten, vorübergehend und geringgradig. Sportmedizinisch und sporttraumatologisch wichtig ist die Aussage, dass die perorale Gabe von Bromelain eine spezifische, therapeutische Wirkung bei Weichteilverletzungen mit Begleitödem besitzt. Hierfür werden vorallem immunmodulatorische Effekte und Änderungen in der Gefäßpermeabilität am Verletzungsort verantwortlich gemacht. Bei Abwägung von therapeutischen Nutzen und Risiken stellt in der Behandlung von Sportverletzungen mit posttraumatischen Schwellungs- und Ödemzuständen die Bromelaingabe durchaus eine Alternative zur NSAR-Therapie dar. Dazu muss allerdings kritisch bemerkt werden, dass hier oft deutlich höhere Dosierungen im Vergleich zu den Empfehlungen laut Monographie eingesetzt werden. In der aktuellen gesundheitspolitischen Situation darf auch nicht verschwiegen werden, dass alternative Medizin in ihrer Herstellung ihren Preis hat und Bromelain als nicht-rezeptpflichtiges Arzneimittel bis auf weiteres nicht erstattungsfähig ist. Es bedarf also nicht nur eines aufgeschlossenen Arztes, sondern auch eines zahlungswilligen Patienten, wenn Bromelain als Antiphlogistikum bei entzündlichen Weichteilschwellungen eingesetzt werden soll.

Literatur

1. Rote Liste - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2003.
2. *Almekinders LC*: Anti-inflammatory treatment of muscular injuries in sports. *Sports Medicine* 15 (1993) 139-145.
3. *Almekinders LC, Temple JD*: Etiology, diagnosis, and treatment of tendonitis: an analysis of the literature. *Med Sci Sports Exerc* 30(1998) 1183-1190.
4. *Balakrishnan V, Hareendran A, Nair CS*: Double-blind cross-over trial of an enzyme preparation in pancreatic steatorrhea. *J Assoc Physicians India* 29 (1981) 207-209.
5. *Batkin S, Taussig SJ, Szekerezes J*: Antimetastatic effect of bromelain with or without its proteolytic and anticoagulant activity. *J Cancer Res Clin Oncol* 114 (1988) 507-508.
6. *Baumüller M*: Therapie der Distorsion des oberen Sprunggelenks mit hydrolytischen Enzymen. *Praktische Sport-Traumatologie und Sportmedizin* 10 (1994) 171-178.
7. *Berg A, König D, Grathwohl D, Frey I, Keul J*: Antioxidantien im Leistungssport. Was ist gesichert? *Dtsch Z Sportmed* 49 Suppl.1 (1998) 86-92.
8. *Berg A, Müller HM, Rathmann S, Deibert P*: The gastrointestinal system - an essential target organ of the athlete's health and physical performance. *Exerc Immunol Rev* 5 (1999) 78-95.

9. Berg A, Northoff H, König D, Weinstock Ch, Grathwohl D, Parnham MJ, Stuhlfauth I, Keul J: Influence of Echinacin (EC31) treatment on the exercise-induced immune response in athletes. *Journal of Clinical Research* 1 (1998) 367-380.
10. Blonstein JL: Control of swelling in boxing injuries. *Practitioner* 203 (1969) 206.
11. Bundesanzeiger: Monographie Bromelainum, 1994, 2335.
12. Cassileth B: The alternative medicine handbook. W.W.Norton & Co., New York, 1998.
13. Castell JV, Friedrich G, Kuhn CS, Poppe GE: Intestinal absorption of undegraded proteins in men: presence of bromelain in plasma after oral intake. *Am J Physiol* 273 (1997) G139-G146.
14. Chandler DS, Mynott TL: Bromelain protects piglets from diarrhea caused by oral challenge with K88 positive enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Gut* 43 (1998) 196-202.
15. Cooreman WM, Scharpe S, Demeester J, Lauwers A: Bromelain, biochemical and pharmacological properties. *Pharm Acta Helv* 51 (1976) 73-97.
16. Desser L, Rehberger A: Induction of tumor necrosis factor in human peripheral-blood mononuclear cells by proteolytic enzymes. *Oncology* 47 (1990) 475-477.
17. Desser L, Rehberger A, Kokron E, Paukovits W: Cytokine synthesis in human peripheral blood mononuclear cells after oral administration of polyzym preparations. *Oncology* 50 (1993) 403-407.
18. Desser L, Rehberger A, Paukovits W: Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Cancer Biother* 9 (1994) 253-263.
19. Doenicke A, Hoerneck R: Wirksame Behandlung von Traumen mit Schwellung und/oder Hämatom im Eishockeysport durch Enzymtherapie. *Dtsch Z Sportmed* 5 (1993) 214-219.
20. Eckert K, Grabowska E, Stange R, Schneider U, Eschmann K, Maurer HR: Effects of oral bromelain administration on the impaired immunocytotoxicity of mononuclear cells from mammary tumor patients. *In Vivo* (1999) 1191-1199.
21. Felton GE: Does kinin released by pineapple stem bromelain stimulate production of prostaglandin E1-like compounds? *Hawaii Med J* 2 (1976) 39-47.
22. Felton GE: Fibrinolytic and antithrombotic action of bromelain may eliminate thrombosis in heart patients. *Med Hypotheses* 6 (1980) 1123-1133.
23. Gardner ML: Gastrointestinal absorption of intact proteins. *Ann Rev Nutrition* 8 (1988) 329-350.
24. Gebert G: Zur enteralen Resorption intakter Eiweißmoleküle. *Allgemeinmedizin* 19 (1990) 125-131.
25. Grillasca G: [Reduction of the time of unavailability during sport training under the action of an oral anti-inflammatory]. *Rev Corps Sante Armees Terre Mer Air* 6 (1965) 395-404.
26. Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA: The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *J Physiol* 546 (1-1-2003) 299-305.
27. Kelly GS: Bromelain: A literature review and discussion of its therapeutic applications. *Alt Med Rev* 1 (1996) 243-257.
28. Klein G, Kullich W: [Reducing pain by oral enzyme therapy in rheumatic diseases]. *Wien Med Wochenschr* 149 (1999) 577-580.
29. Kleine MW: Evidence of the efficacy of an enzyme combination preparation using the method of artificial hematomas in combination with a pressure meter: A placebo controlled, randomised, prospective, double blind study. *Journal of Drug Assessment* 1 (1998) 129-143.
30. Kleine MW, Hoerterer H, Dieter R, Pabst H: Therapie der lateralen Sprunggelenksdistorsion mit hydrolytischen Enzymen. *Dtsch Z f Sportmed* 41 (1990) 435-439.
31. Knill-Jones RP, Pearce H, Batten J, Williams R: Comparative trial of Nutrizym in chronic pancreatic insufficiency. *Br Med J* 4 (3-10-1970) 21-24.
32. Leadbetter WB: Anti-inflammatory therapy in sports injury. The role of nonsteroidal drugs and corticosteroid injection. *Clinics in Sports Medicine* 14 (1995) 353-410.
33. Leipner J, Iten F, Saller R: Therapy with proteolytic enzymes in rheumatic disorders. *Bio Drugs* 15 (2001) 779-789.
34. Luerti M, Vignali M: Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drugs Under Experimental & Clinical Research* 4 (1978) 48.
35. Mai I: Oral bioavailability of bromelain and trypsin after repeated oral administration of commercial polyzym preparation. *Eur J Clin Pharmacol* 50 (1996) 548.
36. Masson M: Bromelain in blunt injuries of the locomotor system. A study of observed applications in general practice. *Fortschritte der Medizin* 113 (1995) 303-306.
37. Maurer A: On the bioavailability of bromelain containing in two different formulas after multiple oral dosage. *Eur J Clin Pharmacol* 50 (1996) 549.
38. Maurer HR: Stellungnahme zur Kritik an Enzymen. *Pharmazeutische Zeitung* 51 (2000) 1-8.
39. Maurer HR: Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 58 (2001) 1234-1245.
40. Metzig C, Grabowska E, Eckert K, Rehse K, Maurer HR: Bromelain proteases reduce human platelet aggregation in vitro, adhesion to bovine endothelial cells and thrombus formation in rat vessels in vivo. *In Vivo* 13 (1999) 7-12.
41. Munzig E, Eckert K, Harrach T, Graf H, Maurer HR: Bromelain protease F9 reduces the CD44 mediated adhesion of human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett* 351 (5-9-1994) 215-218.
42. Nasciuti M, Benini P: Sperimentazione clinica in doppio cieco della bromelina in pazienti con fratture recenti degli arti inferiori. *Gaz Med It* 136 (1977) 535-546.
43. Neubauer RA: A plant protease for potentiation and possible replacement of antibiotics. *Exp Med Surg* 19 (1961) 143-160.
44. Nieper HA: Decrease of the incidence of coronary heart infarct by Mg- and K-orotrate and bromelain. *Acta Med Empirica* 12 (1977) 614-618.
45. Nieper HA: Effect of bromelain on coronary heart disease and angina pectoris. *Acta Med Empirica* 5 (1978) 274-278.
46. Nitzschke E, Leonhardt R: Therapie der postoperativen Vorfußschwellung mit Bromelain: eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Orthop Praxis* 2 (1989) 111-115.
47. Northoff H, Berg A: Countering inflammation, in: Shephard RJ, Åstrand PO (Hrsg.). *Blackwell Science, Oxford*, 2000, 800-810.
48. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P: Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol* 15 (2001) 329-337.
49. Peters MJ: Die Beeinflussung der belastungsinduzierten muskulären und systemischen Begleitreaktionen durch proteolytische Ananas-Enzyme (Bromelain) bei Ausdauersportarten. *Diss. Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg*, 2000.
50. Rahn H-D, Kilic M: Die Wirksamkeit hydrolytischer Enzyme in der Traumatologie. *Allgemeinmedizin* 19 (1990) 183-187.
51. Renzinni G, Varengo M: The absorption of tetracycline in combination with bromelain by oral application. *Arzneimittelforschung* 22 (1972) 410-412.
52. Schafer AI, Adelman B: Plasmin inhibition of platelet function and of arachidonic acid metabolism. *J Clin Invest* 75 (1985) 456-461.
53. Seifert J, Ganser R, Brendel W: Absorption of a proteolytic enzyme originating from plants out of the gastro-intestinal tract into blood and lymph of rats. *Z Gastroenterologie* 17 (1979) 1-8.
54. Seligman B: Oral bromelains as adjuncts in the treatment of acute thrombophlebitis. *Angiology* 20 (1969) 22-26.
55. Seltzer AP: A double-blind study of Bromelains in the treatment of edema and ecchymoses following surgical and non-surgical trauma to the face. *The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly* 43 (1964) 54-57.
56. Shahid SK, Turakhia NH, Kundra M, Shanbag P, Daftary GV, Schiess W: Efficacy and safety of phlogenzym - a protease formulation, in sepsis in children. *J Assoc Physicians India* 50 (2002) 527-531.
57. Stanley KL, Weaver JE: Pharmacologic management of pain and inflammation in athletes. *Clinics in Sports Medicine* 17 (1998) 375-392.
58. Streichhan P, van Schaik W, Stauder G: Bioavailability of Therapeutically Used Hydrolytic Enzymes. 1 (1995) 83-94. Berlin, Heidelberg, Springer.
59. Swenson C, Sward L, Karlsson J: Cryotherapy in sports medicine. *Scand J Med Sci Sports* 6 (1996) 193-200.
60. Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM: Evaluation of a plant proteolytic enzyme for the control of inflammation and pain. *J Dent Med* 19 (1964) 73-77.
61. Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM: A double-blind crossover study of a plant proteolytic enzyme in oral surgery. *J Dent Med* 20 (1965) 51-54.
62. Taussig SJ, Batkin S, Batkin S, Taussig S, Szekeres J, Batkin S, Taussig SJ, Szekeres J: Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol* 22 (1988) 191-203.
63. Taussig SJ, Nieper HA: Bromelain: Its use in prevention and treatment of cardiovascular disease, present status. *J IAPM* 6 (1979) 139-151.

64. *Taussig SJ, Yokoyama MM, Chinen N*: Bromelain: A proeolytic enzyme and its clinical application. *Hiroshima Journal of Medical Science* 24 (1975) 185-193.
65. *Thomson AB, Keelan M, Thiesen A, Clandinin MT, Ropeleski M, Wild GE*: Small bowel review: normal physiology part 1. *Digestive Diseases & Sciences* 46 (2001) 2567-2587.
66. *Tinozzi S, Venegoni A*: Effect of bromelain on serum and tissue levels of Amoxicillin. *Drugs Under Experimental & Clinical Research* 4 (1978) 39-44.
67. *Trillig J*: Behandlung posttraumatischer Entzündungs- und Schwellungszustände - Dolo-Phlogase im Vergleich zu Oxyphenbutazon und Bromelain. *Therapiewoche Karlsruhe* 33 (1983) 4281-4284.
68. *Tsuyama N, Fuchs W*: Einfluß von Serrapeptase auf die Schwellung bei verstauchtem Fuß. *Extracta Orthopaedica* 12 (1989) 45-58.
69. *Uhlig G, Seifert J*: The effect of proteolytic enzymes (traumanase) on post-traumatic edema. *Fortschritte der Medizin* 99 (16-4-1981) 554-556.
70. *Vellini M, Desideri D, Milanese A, Omini C, Daffonchio L, Hernandez A, Brunelli G*: Possible involvement of eicosanoids in the pharmacological action of bromelain. *Arzneimittel-Forschung* 36 (1986) 110-112.
71. *Vinzenz K*: Ödembehandlung bei zahnchirurgischen Eingriffen mit hydrolytischen Enzymen. *Die Quintessenz* 7 (1991) 1053-1063.
72. *Walker JA, Cerny FJ, Cotter JR, Burton HW*: Attenuation of contraction-induced skeletal muscle injury by bromelain. *Med Sci Sports Exerc* 24 (1992) 20-25.
73. *White RR, Crawley FE, Vellini M, Rovati LA*: Bioavailability of 125I bromelain after oral administration to rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 9 (1988) 397-403.
74. *Woerschhauser S*: Konservative Therapie der Sportverletzungen. Enzympräparate für Therapie und Prophylaxe. *Allgemeinmedizin* 19 (1990) 173.
75. *Wrba H, Pecher O*: Enzyme: Wirkstoffe der Zukunft; Stärkung des Immunsystems durch Enzymtherapie; Entzündungen, Rheuma, Viruserkrankungen, Krebs. *ecomed, Landsberg*, 1998.
76. *Ziegler R*: Prophylaktische Enzym-Medikation in der Sportmedizin. *TW Sport + Medizin* 7 (1995) 378-380.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Aloys Berg
Abt. Rehabilitative und Präventive Sportmedizin
Hugstetter Str. 55
79183 Freiburg
E-mail: berg@msm1.ukl.uni-freiburg.de