

Redaktion:

H. Lehnert, Lübeck
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
J. Meyer, Mainz
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)
A. Neubauer, Marburg



3 Punkte sammeln auf...

**springermedizin.de/
eAkademie**

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt. Der Internist ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin mit 0,5 Credits pro Modul anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

L. Wildi

Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich

Arthrose

Was der Internist wissen sollte

Zusammenfassung

Die Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung. Sie beeinträchtigt die Lebensqualität der betroffenen Personen ganz wesentlich und führt als altersassoziierte Erkrankung entsprechend der demografischen Entwicklung zu einer zunehmenden finanziellen Belastung des Gesundheitswesens. Das Gelenk ist von der Arthrose in all seinen Strukturen betroffen. Der Schlüssel zum Therapieerfolg ist die Identifikation der Quelle der Beschwerden. Neben nichtmedikamentösen Therapieansätzen werden reine Analgetika, entzündungshemmende Substanzen und Chondroprotektiva eingesetzt. Die therapeutische Endstrecke besteht in operativen Therapieverfahren (Endoprothese, Umstellungsosteotomie, Arthrodese). Diese Übersicht konzentriert sich auf die medikamentöse Therapie. Klinik und nichtmedikamentöse Therapieoptionen streift sie nur am Rande.

Schlüsselwörter

Lokalanästhetika · Entzündungshemmer · Arthroskopie · Viskosupplementation · Vitamin D

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte und neu bearbeitete Fassung von: Wildi LM (2013) Medikamentöse Therapie der Arthrose. Z Rheumatol 72:885–895. DOI 10.1007/s00393-013-1280-0.

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages ist Ihnen bekannt,

- welche Strukturen des Gelenks von der Arthrose betroffen sind.
- wie die primäre und sekundäre Arthrose definiert sind.
- welche Risikofaktoren es gibt.
- an welchen Gelenken sich die primäre Arthrose typischerweise manifestiert.
- welche strukturellen Veränderungen als sichere Arthrosezeichen gelten.
- wann eine Magnetresonanztomographie indiziert ist und welche Aussagekraft sie hat.
- durch welche Mechanismen die Beschwerden bei Arthrose hervorgerufen werden.
- wie Therapieerfolg und Patientenzufriedenheit von der Identifikation der Beschwerdeursache abhängen.
- welche nichtmedikamentösen und medikamentösen Maßnahmen die Therapie umfasst.
- welche Medikamente zur Analgesie, Entzündungshemmung und Strukturmodifikation eingesetzt werden.
- welchen Stellenwert Opioide in der Therapie nicht-tumorbedingter Schmerzen haben.
- welche Rolle intraartikulären Lokalanästhetika in Diagnostik und Therapie zukommt.

Einteilung und Pathophysiologie

Die sekundäre Arthrose geht auf einen gelenkschädigenden Mechanismus zurück

Pathophysiologisch steht eine Reduktion des Gewebeunterhalts am Beginn der Erkrankung

Die Arthrose wird weitläufig in die klassische primäre und die sekundäre Form unterteilt. Unter der sekundären Arthrose versteht man eine Gelenkerkrankung, die in ihrer klinischen Präsentation der primären Arthrose gleicht, aber durch einen gelenkschädigenden Mechanismus hervorgerufen worden ist, z. B. durch eine Fraktur in die Gelenkfläche hinein, durch eine Zerstörung der Gelenkinnenstrukturen durch eine bakterielle Gelenkinfektion oder durch eine metabolische Störung.

Als Risikofaktoren der primären Arthrose gelten

- Alter,
- Übergewicht (durch Adipokine vermittelt wahrscheinlich auch in nicht-gewichttragenden Gelenken [1, 2, 3]),
- Achsabweichungen,
- Gelenkdysplasien,
- eine familiäre Neigung und
- weibliches Geschlecht.

Pathophysiologisch steht der mit dem Alter zusehends reduzierte Gewebeunterhalt am Beginn der Erkrankung, sowohl qualitativ als auch quantitativ. Es kommt zur mechanischen Verletzlichkeit der Gewebe, insbesondere der Knorpelstruktur, die aufbricht und mikroskopisch kleine Gewebefragmente an die Umgebung abgibt. Die Synovialmembran als Gelenkinnenhaut reagiert im Rahmen

Osteoarthritis · What internists should know

Abstract

Osteoarthritis is the most frequent joint disorder and substantially affects patient quality of life. As an age-related disease it leads to an increasing financial burden for the healthcare system due to the current demographic changes. Osteoarthritis affects every single tissue in the joint. The identification of the source of disease symptoms is the key to a successful management. Therapeutic approaches include non-pharmacological and pharmacological treatment. Surgery is the therapeutic end stage (e.g. total joint replacement, high tibial osteotomy and arthrodesis). This overview focuses on the pharmacological treatment whereas the clinical manifestations and non-pharmacological approaches are only briefly dealt with.

Keywords

Anesthetics, local · Anti-inflammatory agents · Arthroscopy · Viscosupplementation · Vitamin D

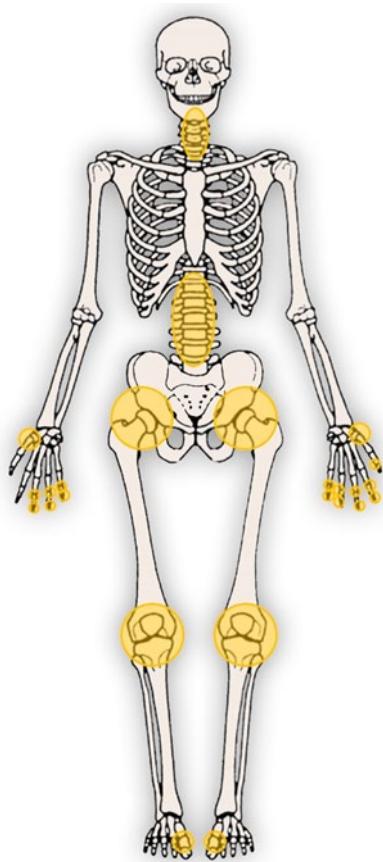


Abb. 1 ▲ Typische Lokalisation der primären Arthrose



Abb. 2 ▲ Röntgenbild (Frontalebene) einer fortgeschrittenen Koxarthrose mit fokaler apikaler Gelenkspaltverschmälerung (Pfeile), Osteophyten am lateralen Pfannendach und kranzförmig am Femurkopf (Pfeilspitzen), subchondrale Sklerose (#) und subchondralen Zysten (*)

des Abbauprozesses dieser Fragmente mit einer milden **Entzündungsreaktion**, die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Der subchondrale Knochen reagiert auf die veränderte mechanische Belastung mit **schmerhaften Knochenödemzonen**, schlecht mineralisierter subchondraler Sklerose und schließlich mit Knochenzysten. Am Gelenkrand formieren sich **Osteophyten**. Die zunehmende Instabilität und die rezidivierenden Entzündungsphasen beschleunigen den Prozess im Sinne eines Teufelskreises.

Die primäre Arthrose befällt klassischerweise

- die großen Gelenke Knie und Hüfte;
- die kleinen Gelenke der Extremitäten mit typischem Verteilungsmuster (**Abb. 1**):

 - proximale und distale Interphalangealgelenke der Hände,
 - Daumensattelgelenke,
 - Großzehengrundgelenk;

- die Facettengelenke der zervikalen und lumbalen Wirbelsäule.

Manifestieren sich arthroseähnliche Symptome und Befunde an anderen Gelenken ist eine sekundäre Ursache auszuschließen.

Bildgebung

Röntgenuntersuchung

Die Diagnose lässt sich allein klinisch anhand der typischen Symptomatik und der Befunde der körperlichen Untersuchung stellen. Konventionelle Röntgenbilder geben Aufschluss über das Stadium der Arthrose, sind in der Frühphase aber wenig sensitiv. Die klassische **Kellgren-Lawrence-Einteilung** von 1957 ist auch heute noch aktuell. Sie umfasst 5 Stufen und reicht von „0= normal“ über „1= fraglich“, „2= definitiv, aber minimal“ und „3= moderat“ bis „4= schwer“ [4]. Die klassischen Befunde umfassen (**Abb. 2**)

- die Gelenkspaltverschmälerung,
- Osteophyten,
- die subchondrale Sklerose und
- subchondrale Zysten.

Es ist zu beachten, dass das Bild in belastetem Zustand angefertigt werden muss. Im Liegen kann der Gelenkspalt in Knie und Hüfte normal erscheinen, obwohl er im Stehen fast vollständig aufgehoben ist. Das Röntgenbild kann auch wichtige Hinweise auf sekundäre Ursachen liefern, z. B. eine Kalziumpyrophosphatdihydrat(CPPD)-Ablagerungserkrankung, die oft mit der Arthrose vergesellschaftet ist und sich in einer bandförmigen Knorpelverkalkung äußert, der sog. Chondrokalzinose.

Die Diagnose lässt sich allein klinisch anhand der typischen Symptomatik und der Befunde der körperlichen Untersuchung stellen

Das Röntgenbild des Gelenks muss in belastetem Zustand angefertigt werden

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt zusätzlich die Beurteilung

- der Knorpelschicht,
- der Synovialmembran,
- der Menge an Synovialflüssigkeit,
- der Bänder,
- der Menisken und
- des subchondralen Knochens.

Die Interpretation ist indes nicht einfach, gerade im Bereich der Menisken, die bei Arthrose fast universell mehr oder weniger schwere degenerative Veränderungen aufweisen. Auf der Suche nach der Schmerzquelle können dabei auffällige asymptomatische Befunde von der eigentlichen Schmerzquelle ablenken. Eine MRT ist damit immer nur im klinischen Kontext zu interpretieren und ersetzt keinesfalls die gründliche klinische Untersuchung. Ein Expertengremium konnte sich zudem nicht darauf einigen, ab welchem Grad der teils subtilen Veränderungen die MR-tomographische Diagnose einer Arthrose gestellt werden darf [5].

Ultraschall

Der Ultraschall erlaubt

- einen frühen Nachweis von Osteophyten;
- die hervorragende Darstellung der Verdickung der Synovialmembran und der Synovialflüssigkeit bei Reizzuständen;
- den Nachweis von Enthesiopathien:
 - Partialrupturen,
 - Hyperperfusion und
 - Verkalkungen sowie
- am Knie die Darstellung von Meniskusextrusionen und allenfalls Meniskusganglien.

Die Knorpelschicht ist allerdings nur sehr begrenzt einsehbar und der subchondrale Knochen lässt sich gar nicht beurteilen.

Symptome und Befunde

Klassischerweise ist der auftretende Schmerz belastungsinduziert

Mit zunehmender Krankheitsdauer kommt es zu strukturellen Schäden mit Vergrößerung der Gelenkkontur und Inkongruenz der Gelenkpartner

Im subchondralen Knochen lassen sich MR-tomographisch schmerzhafte Ödemzonen mit lokalem Überdruck nachweisen

Der Schmerz ist das führende Symptom. Klassischerweise handelt es sich um einen belastungsinduzierten Schmerz, der in den gewichtstragenden Gelenken betont beim Anlaufen auftritt und sich mit zunehmender Gehstrecke in Form eines Ermüdungsschmerz manifestiert. Knorpel- und Knochenabrieb führen intermittierend zur sog. aktivierte Arthrose durch eine Entzündungsreaktion in der Synovialmembran mit Ergussbildung, Überwärmung und Ruheschmerzen nach Belastung. Morgensteifigkeit, wie sie bei primär entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoïden Arthritis vorliegt, ist bei der Arthrose schwächer ausgeprägt und nur kurzzeitig über einige Minuten vorhanden. Mit zunehmender Krankheitsdauer kommt es zu strukturellen Schäden mit Vergrößerung der Gelenkkontur und Inkongruenz der Gelenkpartner. Die Schäden beeinflussen die Stabilität des Gelenks und limitieren den Bewegungsumfang bis hin zur **mechanischen Dekompensation**.

Schmerzen können nur in innerviertem Gewebe entstehen, also nicht im hyalinen Gelenkknorpel. Auch kleinere Risse in den zwei avaskulären und aneuralen inneren Dritteln der faserknorpeligen Menisken sind keine Schmerzquelle. Die Schmerzquellen müssen damit primär im Knochen, den Bändern, dem äußeren Drittel der Menisken und der Gelenkkapsel liegen (► Abb. 3). Im subchondralen Knochen lassen sich MR-tomographisch schmerzhafte Ödemzonen mit lokalem Überdruck nachweisen, aus denen schließlich die subchondralen Zysten und die Sklerose entstehen. Zu grunde liegt ein histologisch buntes Bild mit Mikrofrakturen, Gefäßinsprossung und Ödem. In der Synovialmembran und der unmittelbar angrenzenden Gelenkkapsel kommt es zu Schmerzen durch die Entzündungsreaktion auf Gewebeabrieb und zu Spannungsschmerzen bei voluminösem Gelenkerguss. Die Instabilität führt schließlich zu schmerhaften Überlastungszonen in den Bändern, Sehnen, Schleimbeuteln und der angrenzenden Muskulatur.

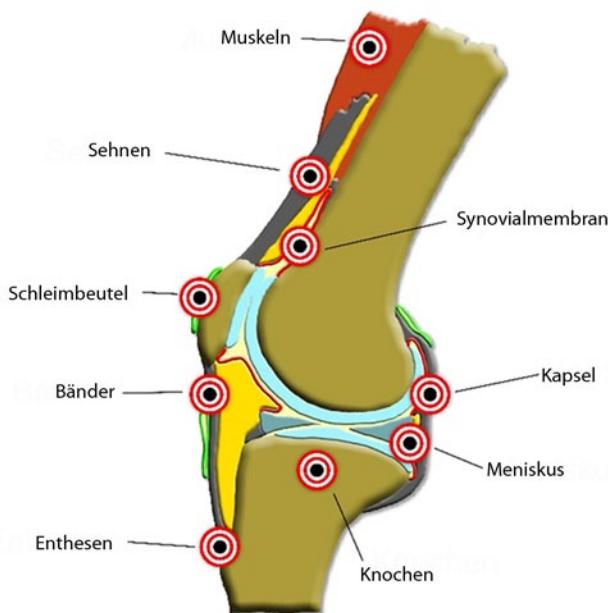


Abb. 3 ▲ Schema der Schmerzquellen beim Arthrosegelenk

Eine eingehende Anamnese und sorgfältige klinische Untersuchung erlauben eine gute Eingrenzung der Beschwerden auf eine führende Quelle, die Ziel der therapeutischen Bemühungen sein muss. Die Anamnese umfasst die 7 Dimensionen der Symptome:

- Lokalisation
- Qualität
- Quantität
- Zeitlicher Ablauf
- Umstände
- Beeinflussbarkeit
- Begleitphänomene

Die klinische Untersuchung beinhaltet:

- Inspektion:
 - Schwellung
 - Konturvergrößerung
 - Achsabweichung
- Palpation:
 - Überwärmung
 - Erguss
 - Druckdolenz
- Funktionsprüfung:
 - Krepitation
 - Instabilität
 - Bewegungsumfang
 - Kompressionsschmerz
 - Aufklappschmerz
 - Meniskustest

Nichtmedikamentöse konservative Therapie

Patienteninformation

Das Wissen des Patienten um die Natur der Erkrankung ist von zentraler Bedeutung hinsichtlich der Krankheitsbewältigung. Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine nichtlineare Erkrankung mit schmerhaften und schmerzfreien Phasen handelt. Insgesamt besteht eine

Die Arthrose ist eine nichtlineare Erkrankung mit schmerhaften und schmerzfreien Phasen

Regelmäßige moderate körperliche Aktivität ist in diesem Zusammenhang essenziell

Das ACR empfiehlt in den aktuellen Leitlinien als physiotherapeutische Maßnahmen nur Wassergymnastik und aerobes Training

Einfach und effektiv ist bei Hüft- und Kniearthrose die Stockentlastung

Trotz des geringen Effekts wird als erstes systemisches Analgetikum unverändert Paracetamol empfohlen

sehr langsame Progression über Jahre. Ein Gelenkersatz, eine Umstellungsosteotomie oder eine Arthrodese sind meist nicht nötig. Die Entscheidung zu einem dieser Eingriffe muss vom Patienten unter Berücksichtigung des Leidensdrucks und der verbleibenden therapeutischen Optionen gefällt werden. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass der Gewebeunterhalt eine mechanische Stimulation erfordert. Regelmäßige moderate körperliche Aktivität ist in diesem Zusammenhang essenziell.

Physiotherapie

Die Datenlage ist naturgemäß von fraglicher Verlässlichkeit, da qualitativ hochstehende Kontrollstudien in diesem Bereich schwer durchführbar sind. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit kommt aber zu dem Schluss, dass sich bei der Gonarthrose aerobes Training, Krafttraining, Wassergymnastik und Propriozeptionstraining, d. h. ein Training der Selbstwahrnehmung des Körpers im Raum, positiv auswirken [6]. Mit Wassergymnastik und aerobem Training wird in den neuesten Leitlinien des American College of Rheumatology (ACR) allerdings nur ein Teil dieser Interventionen empfohlen [7]. Zum Kräftigungs- und Gleichgewichtstraining werden explizit keine Empfehlungen abgegeben. Einen großen Stellenwert hat die Physiotherapie aber sicher bei sekundären funktionellen muskulären Leiden, die auf ein schmerz- oder funktionsbedingt verändertes Gangbild oder eine veränderte Körperhaltung zurückgehen, und bei Gelenkinstabilität, die muskulär kompensiert werden soll.

Gehhilfen, Orthesen, Einlagen, Taping, Hilfsmittel

Auch in diesem Bereich sind evidenzbasierte Empfehlungen kaum möglich. Auf den Einzelfall abgestimmte Lösungen sind aber durchaus indiziert. Einfach und effektiv ist bei Hüft- und Kniearthrose die Stockentlastung, die von den Patienten aber wegen **Stigmatisierung** oft nur widerwillig umgesetzt wird. Orthesen sind v. a. in Alltagssituationen sinnvoll, die Gelenkstabilität erfordern. Der Tragekomfort ist bei Orthesen, die die Beinachse zu stabilisieren vermögen, jedoch häufig problematisch. In vielen Fällen wird aber schon eine einfache elastische Binde als lindernd empfunden. Schuhelagen zur Beinachsenkorrektur bei Gonarthrose empfiehlt der ACR nur bedingt: bei medial betonter Arthrose einen lateralen subtalaren Keil und umgekehrt bei der lateralen Arthrose einen medialen Keil. Die eingeschränkte Funktion der Hand bei Fingerpolyarthrose lässt sich mit ergonomisch geformten Hilfsmitteln wie Dosenöffnern oder Brotmessern kompensieren.

Gewichtsreduktion

Eine Gewichtsreduktion vermindert die Schmerzen in gewichtstragenden Gelenken signifikant und erreicht mit einer Effektstärke (ES) von 0,2 annähernd den Effekt von nichtsteroidalen Antirheumatischen (NSAR; [8]).

Akupunktur

Die Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit zu 12 kontrollierten Akupunkturstudien bei Arthrose kommen zu dem Schluss, dass eine geringe Wirkung vorliege. Dabei erwähnen sie aber, dass die eingeschlossenen Studien einem hohen Bias unterlagen oder die Biasgefahr anhand der publizierten Daten nicht beurteilt werden konnte [9].

Medikamentöse Therapie

Systemische und topische Analgetika

Paracetamol

Für die systemische und topische Therapie stehen die klassischen Analgetika gemäß der WHO-Einstufung zur Verfügung. Als erstes systemisches Analgetikum wird von den Fachgesellschaften unverändert Paracetamol empfohlen, obwohl wiederholt gezeigt wurde, dass der Effekt auf die Arthrose ausgesprochen gering ist. Die ES als Maß der klinischen Relevanz liegt bei 0,14 [8] und ist damit unbedeutend (ES nach Cohen 0,2–0,5: schwach; 0,5–0,8: moderat; >0,8 stark [10]).

Tab. 1 Vorschlag zum Einsatz von NSAR in Abwägung der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken. (Modifiziert nach [13])

		Gastrointestinales Risiko		
		Gering	Moderat	Hoch
Kardiovaskuläres Risiko	Gering	NSAR	Coxib/(NSAR + PPI) (1–2 RF)	Coxib + PPI (>2 RF)
	Hoch	Naproxen ^a + PPI + Aspirin	Naproxen ^a + PPI + Aspirin	Paracetamol + evtl. Opioid

^aNaproxen sollte 2 h nach Aspirin eingenommen werden. RF: Ulkusamnese, Alter >60 Jahre, hohe NSAR-Dosis, Steroide, Antikoagulation, Aspirin, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, *H.-pylori*-Infekt, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, rheumatoide Arthritis.

NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika; PPI Protonenpumpeninhibitoren; RF Risikofaktoren.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Die Wirkung der NSAR ist derjenigen von Paracetamol klar überlegen, und zwar in systemischer (ES =0,29) wie auch in topischer Form (ES =0,44; [8]). Der gute Effekt der topischen NSAR im Bereich der Kniegelenke ist vielleicht überraschend. Er erklärt sich durch eine gute Zugänglichkeit von peripheralen Strukturen wie Pes anserinus und benachbarten Schleimbeuteln oder Seitenbändern, die im Rahmen der Arthrose oft schmerhaft sind. Belegt ist auch die Wirksamkeit der topischen Form an den Fingergelenken; die Datenlage ist aber spärlicher [11]. Die Eindringtiefe und Gewebekonzentration können bei topischer Applikation gemäß Tierstudien durch Iontophorese etwas gesteigert werden. Sowohl die systemische als auch die topische Anwendungsform zielen direkt auf den Ort und Mechanismus der Schmerzentstehung ab, indem sie die leichte Entzündung bei Aktivierungszuständen hemmen. Mit Paracetamol gelingt dies nicht.

NSAR sollten zyklisch angewendet werden, um das Behandlungsrisiko zu minimieren. Wie weit diese Entzündungshemmung den Knorpelabbau beeinflussen kann, wird immer noch kontrovers diskutiert. Die Daten hierzu stammen vorwiegend aus Tiermodellen. Den NSAR werden sowohl knorpelschädigende als auch chondroprotektive Eigenschaften nachgesagt. Eine abschließende Beurteilung ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Ein klinisch relevanter Einfluss scheint aber nicht vorzuliegen, sodass die NSAR in dieser Hinsicht bedenkenlos eingesetzt werden können. Viel bedeuter sind die renalen, gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken, denen speziell in der Arthrosepopulation Rechnung getragen werden muss. NSAR sollten daher in der geringsten wirksamen Dosis und so kurz wie möglich eingesetzt werden.

Aus kardiovaskulärer Sicht gilt Naproxen als das sicherste NSAR unter den untersuchten Kandidaten [12], da es einen Aspirin-ähnlichen Effekt aufweist. Naproxen hemmt überwiegend die Cyclooxygenase 1 (COX-1). Diclofenac geht dagegen mit einem deutlich erhöhten Herzinfarktrisiko einher, da es bevorzugt die COX-2 hemmt. Je selektiver ein NSAR die COX-2 hemmt, desto größer ist das kardiovaskuläre Risiko. Ibuprofen sollte nicht mit Aspirin kombiniert werden, da es selbst die Plättchen nur ungenügend hemmt und gleichzeitig Aspirin in seiner Wirkung behindert. NSAR sollten aus diesem Grund generell erst 2 h nach Einnahme von Aspirin appliziert werden. Coxibe sind v. a. aus gastrointestinaler Sicht zu bevorzugen. Wie sich der Internist im Spannungsfeld zwischen dem gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiko verhalten soll, wurde von Chan et al. erarbeitet (☞ Tab. 1).

Opiode

Schwache Opioide sind etwas stärker wirksam, aber erst potente Opioide heben sich in der Schmerzstillung deutlich von herkömmlichen Analgetika ab (ES: 0,78). Die Indikation zur Opioidmedikation bei nicht-tumorbedingten Schmerzen ist jedoch äußerst umstritten und gerät zunehmend in die Kritik, da die vorliegenden Studien in der Regel nur auf eine kurze Applikationsdauer von 3 Monaten ausgerichtet waren und der Chronizität der Arthrose und dem fluktuierenden Verlauf nicht gerecht werden [14]. Zudem mehren sich die Belege, dass die oft betagten Patienten als direkte Folge der Opioidtherapie vermehrt stürzen, antriebslos und depressiv werden, an kognitiver Leistung verlieren und sogar häufiger sterben, insbesondere wegen schwerwiegender Anwendungsfehler oder Komedikation mit Sedativa (Benzodiazepine, sedierende Antidepressiva u. a.). Opioide haben des Weiteren antiandrogene Nebenwirkungen, die u. a. zur sekundären Osteoporose führen können. Und schließlich kommt es in einzelnen Fällen zur opioidinduzierten Hyperalgesie. Opioide haben damit in der Arthrosetherapie einen sehr begrenzten Stellenwert, z. B. zur Überbrückung bis zu einem operativen Therapieverfahren.

Topische NSAR zeigen im Bereich der Kniegelenke einen guten Effekt

NSAR sollten zur Minimierung des Behandlungsrisikos zyklisch angewendet werden

NSAR sollten in der geringsten wirksamen Dosis und so kurz wie möglich eingesetzt werden

Ibuprofen sollte nicht mit Aspirin kombiniert werden

Die Indikation zur Opioidmedikation bei nicht-tumorbedingten Schmerzen ist äußerst umstritten

Opioide haben in der Arthrosetherapie einen sehr begrenzten Stellenwert

Bei der Identifikation der Schmerzquelle sind Lokalanästhetika diagnostisch äußerst hilfreich

In-vitro-Studien haben wiederholt einen zytotoxischen Effekt von Lokalanästhetika auf die Chondrozyten gezeigt

Ein für die Arthrose ideales entzündungshemmendes Medikament ist sofort wirksam und zeigt keine systemischen oder lokalen Nebenwirkungen

Sind mehrere Gelenke betroffen, reduziert sich die Praktikabilität der intraartikulären Glukokortikoidapplikation

Schmerzmodulierende Substanzen

Bei chronischen Schmerzen stellen zentral wirkende schmerzmodulierende Substanzen eine in der Regel gut verträgliche Zweitlinienmedikation dar. Am besten ist die Datenlage für kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wie Duloxetin [15] oder Venlafaxin [16].

Intraartikuläre Lokalanästhetika

Bei der Identifikation der Schmerzquelle sind Lokalanästhetika diagnostisch äußerst hilfreich. Ihres analgetischen Soforteffekts wegen werden sie auch gern therapeutisch zusammen mit Kortikosteroi- den intraartikulär verabreicht.

In-vitro-Studien haben aber wiederholt und eindrücklich den zytotoxischen Effekt auf die Chondrozyten gezeigt [17, 18] und stellen deshalb deren Anwendung bei der Arthrose infrage. Dabei besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Expositionzeit und Konzentration des Lokalanästhetikums. Schon nach sehr kurzer Exposition über 15 min mit Bupivacain 0,5% kommt es in Chondrozytenkulturen zur Nekrose von annähernd 90% gegenüber 20% in den Kontrollkulturen [19]. Theoretisch ist vorstellbar, dass die in die Knorpelmatrix eingebetteten Chondrozyten vor dem direkten Kontakt geschützt sind und bei einmaliger intraartikulärer Gabe einer kleinen Menge an Lokalanästhetikum allenfalls kurzzeitig exponiert werden. In schon vorgesägten Knorpelzonen, die sich arthroskopisch faserig-lose darstellen und vom Lokalanästhetikum durchtränkt werden, dürften aber die in direkter Umgebung noch lebenden Chondrozyten dennoch in Mitleidenschaft gezogen werden. Eine Studie, die diese Hypothese unterstützt, simulierte an gesundem Rinderknorpel nach Entfernung der obersten Knorpelschicht die Verhältnisse bei der Arthrose. Nach 30-minütiger Exposition mit 0,5% Bupivacain war ein Absterben von Chondrozyten in den angrenzenden 0,5–1 mm zu beobachten, lediglich 25% der Chondrozyten überlebten [19]. Diese Daten müssen allerdings kritisch gesehen werden, da bisher keine klinische Studien zu diesem Thema durchgeführt wurde [20]. Bis weitere Daten verfügbar sind, muss sich der Praktiker deshalb fragen, ob er für einen wenigen Stunden dauernden Soforteffekt von Lokalanästhetika eine potenzielle Progression des Knorpelverlusts hinnehmen will [20].

Entzündungshemmung

Entzündungshemmende Substanzen sind naturgemäß in Fällen einer entzündlichen Aktivierung der Arthrose sinnvoll, d. h., wenn es durch Herauslösung von Knorpelbestandteilen in der angrenzenden Synovialmembran zu einer schmerzhaften Entzündungsreaktion gekommen ist. Diese „Aktivierung“ eines arthrotischen Gelenks verläuft phasenweise, ihre Frequenz ist weitgehend unberechenbar. Eine dauerhafte immunsuppressive Therapie, wie sie bei eher linear verlaufenden klassischen autoimmun-entzündlichen Arthritiden sehr erfolgreich eingesetzt wird, schließt in den oligo- bis asymptomatischen Arthrosephasen über das Ziel hinaus. Ein für die Arthrose ideales entzündungshemmendes Medikament ist sofort wirksam, zeigt keine systemischen oder lokalen Nebenwirkungen und kann nach einer Aktivierungsphase bedenkenlos wieder abgesetzt werden.

Glukokortikoide

Intraartikulär applizierbare Glukokortikoide entsprechen weitgehend den o. g. idealen Charakteristika und werden seit Jahrzehnten mit gutem Erfolg eingesetzt. Die systemischen Nebenwirkungen sind dabei oft marginal und vernachlässigbar. Im Rahmen des grundsätzlich katabolen Effekts bestanden Zweifel bezüglich der Langzeitsicherheit bei wiederholten Gelenkinfiltrationen. Eine kleine randomisierte Studie aus Kanada mit Knieinjektionen von 40 mg Triamcinolon alle 3 Monate über 2 Jahre [21] ergab aber keine vermehrte Arthroseprogression gegenüber Placebo, sodass diese Frequenz der Applikation als sicher betrachtet werden kann.

Sind mehrere Gelenke gleichzeitig von einem entzündlichen Reizzustand betroffen, reduziert sich allerdings die Praktikabilität schnell wegen kumulativer Dosis und multiplen simultanen Gelenkpunktionen, mit denen das Risiko einer iatrogenen septischen Arthritis steigt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine systemische Glukokortikoidverabreichung nicht bevorzugt werden sollte. Die Datenlage ist spärlich. Im Bereich der Fingerpolyarthrose zeigte eine kleine randomisierte Studie mit 5 mg Prednison über 4 Wochen keinen Nutzen gegenüber Placebo [22]. Die klinische Erfahrung aus dem Formenkreis der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wo höhere Dosen von

Glukokortikoiden eingesetzt werden, zeigt aber, dass die Patienten durchaus auch in ihren vorbekannt arthrotisch aktivierten Gelenken einen Nutzen verspüren, wenn eine Glukokortikoidtherapie in mittelhoher Dosierung eingeleitet wird. Diese Erfahrung wird durch eine ägyptische Studie gestützt, die den Effekt von Prednison bei der Kniearthrose in etwas höherer Dosis von 7,5 mg/Tag über 6 Wochen untersuchte. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Schmerzniveau, die Funktion und auch die systemischen Entzündungsmarker gegenüber Placebo signifikant reduziert wurden [23].

Abschließend lässt sich sagen, dass ein kurzzeitiger gezielter Einsatz erfolgversprechend ist, eine systemische Steroiddauertherapie oder hochrepetitive Gelenkinfiltrationen jedoch nicht indiziert sind. Letztere sollten maximal 4-mal jährlich erfolgen. Sie können auch mit relativ geringem Risiko unter oraler Antikoagulation durchgeführt werden [24].

Autologe intraartikulär verabreichte Entzündungsmodulatoren

Plättchenreiches Plasma. Das Therapieprinzip von plättchenreichem Plasma [“platelet-rich plasma” (PRP)] besteht darin, dass körpereigene konzentrierte Blutplättchen und Plasma direkt intraartikulär verabreicht werden. Die Plättchen können damit die Gesamtheit ihres Sekretoms – etwa 300 aktive Moleküle – in der Gelenkhöhle selbst freisetzen, einem Ort, den sie normalerweise nicht erreichen. Die freigesetzten Botenstoffe und Enzyme sollen den durch Gelenkabrieb ausgelösten Entzündungsprozess positiv modulieren, die Chondrozyten zur Matrixsynthese anregen und allenfalls Stammzellen rekrutieren.

Wie das Zusammenspiel der 300 Moleküle genau erfolgt, vermag bislang niemand detailliert wiederzugeben. In der Zusammenschau überwiegen aber die anabolen antiinflammatorischen Eigenschaften die katabolen proinflammatorischen, die den Blutplättchen ebenfalls eigen sind [25]. Weitere eventuell wesentliche unbekannte Wirkungen kommen hinzu, da es sich bei PRP nicht um ein eindeutig spezifiziertes Bluteigenprodukt handelt. Verschiedene Klassifikationssysteme geben einen Einblick in die Vielfalt [26–28].

Andia et al. [25] und Pourcho et al. [29] haben kürzlich die Evidenz für PRP bei der aktivierte Arthrose zusammengetragen. Sie stützt sich neben diversen unkontrollierten Untersuchungen auf 4 randomisierte, kontrollierte Studien bei der Kniearthrose, wobei nur eine placebokontrolliert war [30]. Die 3 weiteren Arbeiten stellen PRP der intraartikulär verabreichten Hyaluronsäure gegenüber [31–33]. Die Sicherheit dieser Therapieform gilt als ausgezeichnet. Die leukozytenreichen Präparate führten allerdings vermehrt zu einem kurz dauernden und leicht zu beherrschenden postinterventionellen Reizzustand. Für den routinemäßigen klinischen Einsatz sind folglich eine wissenschaftlich noch besser fundierte Indikation und ein homogeneres Studiendesign wünschenswert.

Konditioniertes Patientenserum. Als entzündungshemmende intraartikulär applizierte Alternative zu Glukokortikoiden wird Patientenserum propagiert, das durch einen Stimulations- und Inkubationsprozess konditioniert wurde. Dieses Patienteneigenblutprodukt war in 2 klinischen Studien bei 6 intraartikulären Applikationen im Wochenabstand Placebo statistisch überlegen, wobei die erste Studie den primären Endpunkt nicht erreichte. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Einsatz für die Arthrose nicht empfohlen werden könnte [34]. Die zweite klinische Studie zeigte eine statistisch überlegene Wirksamkeit in Bezug auf Schmerzen und Funktion nicht nur gegenüber Placebo, sondern auch gegenüber Hyaluronsäure während eines Beobachtungsintervalls von 26 Wochen und auch bei der Verlaufskontrolle nach 2 Jahren [35]. Die Datenlage ist damit spärlich und widersprüchlich. Eine breitere wissenschaftliche Basis ist wünschenswert.

Radiosynoviorthese

Eine lokale, länger wirkende antientzündliche Alternative zu Steroidapplikationen in hoher Frequenz ist in Einzelfällen die Radiosynoviorthese [36]. Zu bedenken ist hier speziell, dass der in der Regel schon vorgeschädigte subchondrale Knochen empfindlich auf die Bestrahlung reagieren könnte. So wurden bei Risikopatienten in einer retrospektiven Analyse vermehrt postinterventionelle Osteonekrosen beobachtet [37]. Ob die Chondrozyten durch die Bestrahlung ebenfalls geschädigt werden und eine Radiosynoviorthese zum Zusammenbruch der Knorpelhomöostase führt, ist in der Literatur nicht beschrieben. Dieses potenzielle Risiko muss aber gegen den chondrolytischen Teufelskreis der chronischen Entzündung abgewogen werden.

Eine systemische Steroiddauertherapie oder hochrepetitive Gelenkinfiltrationen sind nicht indiziert

PRP wird direkt intraartikulär verabreicht

Die anabolen antiinflammatorischen Eigenschaften des PRP überwiegen die katabolen proinflammatorischen

Die Sicherheit der PRP-Therapie gilt als ausgezeichnet

Als entzündungshemmende intraartikulär applizierte Alternative zu Glukokortikoiden wird konditioniertes Patientenserum propagiert

Vorgeschädigter subchondraler Knochen könnte bei der Radiosynoviorthese empfindlich auf die Bestrahlung reagieren

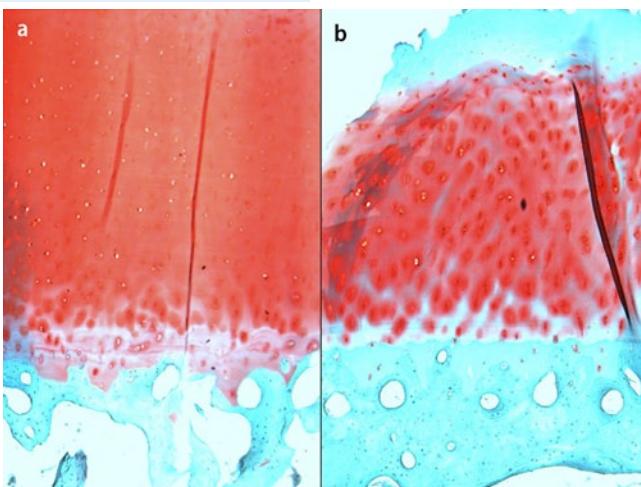


Abb. 4 ▲ a Gesunder Knorpel mit homogenem Proteoglykangehalt (rot) und subchondraler Knochen mit filigranen Trabekeln (hellblau). b Arthrose: vollständiger Verlust des Proteoglykans in der obersten schon aufgebrochenen Knorpelschicht (hellblau). Interterritorialer Proteoglykanverlust mit verbleibenden proteoglykanreichen Inseln in der Umgebung der Chondrozyten. Verdickung des subchondralen Knochens. (Safranin-O-Färbung; Vergr. 40:1). (Aus [46]; Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. D. Lajeunesse und Dr. E. Abed, Universität Montréal, Kanada)

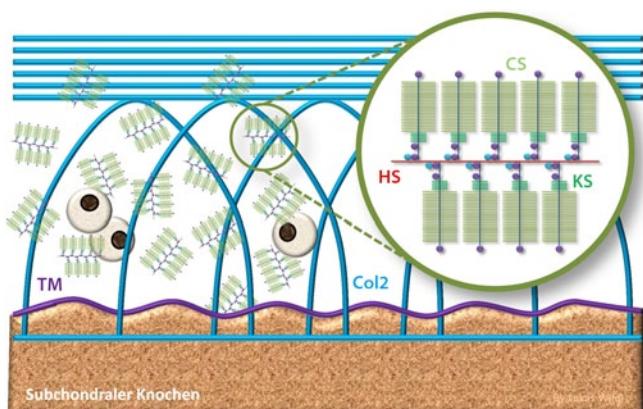


Abb. 5 ▲ Schematische Darstellung des hyalinen Gelenkknorpels. Die Kollagen-Typ-2-Fasern erstrecken sich arkadenförmig aus dem subchondralen Knochen durch den verkalkten Knorpel, der sich durch die sog. „tidemark“ (TM) oder Linea limitans, einer histologisch sichtbaren Linie, vom nichtverkalkten Knorpel abgrenzt. Die Fasern durchziehen dann die tiefe Knorpelschicht und erreichen schließlich mit ihrem Bogen die mittlere Schicht. Darauf liegt die oberflächliche horizontale Schicht. Zwischen dem starren Kollagenfasernetz finden sich die Chondrozyten. Diese produzieren die Proteoglykane und Hyaluronsäure, die den Knorpel aufquellen lassen und elastisch machen. Col2 Kollagen Typ 2; CS Chondroitinsulfat; HS Hyaluronsäure (Disaccharidketten aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-Glukosamin); KS Keratansulfat; TM „tidemark“. (Aus [46])

Basitherapeutika

In speziellen Fällen treten die entzündlichen Aktivierungsphasen in hoher Frequenz und polyartikulär auf – allen voran bei der aggressiv verlaufenden erosiven Fingerarthrose. Sollen die Steroidnebenwirkungen vermieden werden, kann eine herkömmliche Basitherapie in Erwägung gezogen werden. Diese Empfehlung basiert auf kleinen Studien und Fallserien. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wäre **Hydroxychloroquin** eine sehr interessante Substanz, für die es Hinweise auf Effektivität gibt [38, 39]. Eine große klinische Studie hierzu ist in Planung [40].

Methotrexat wurde sowohl bei der Fingerarthrose als auch bei der Gonarthrose mit einem Erfolg eingesetzt

Methotrexat wurde sowohl bei der Fingerarthrose als auch bei der Gonarthrose mit einem Erfolg eingesetzt

Methotrexat wurde sowohl bei der Fingerarthrose als auch bei der Gonarthrose mit einem Erfolg eingesetzt

„Disease-modifying osteoarthritis drugs“ (DMOAD)

„Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis“ (SYSADOA)

Unter dem Begriff SYSADOA werden primär die Glykosaminoglykane (GAG) zusammengefasst, die auch im menschlichen Knorpel vorkommen und zusammen mit weiteren Matrixkomponenten wie der Hyaluronsäure im alternden Knorpel nicht mehr in ausreichender Qualität und Quantität hergestellt werden (► Abb. 4, 5). Sie umfassen

- Chondroitinsulfat (CS),
- Glukosaminsulfat (GS) und
- Glukosaminhydrochlorid (GHCl).

Studien an Kniearthrosepatienten mit CS und GS konnten wiederholt einen DMOAD-Effekt [47–52] und sekundär eine nachhaltige Schmerzlinderung belegen. Dabei wird der Knorpelabbau lediglich verlangsamt, ein Knorpelaufbau konnte nicht beobachtet werden. Die Datenlage bezüglich der Anwendung bei Arthrose anderer Gelenke ist spärlich. Bei der Fingerpolyarthrose konnte kürzlich eine Verbesserung von Schmerz und Funktion demonstriert werden [53]. Am meisten dürften Patienten mit gesicherter, aber noch früher Form einer Arthrose profitieren.

Die klinische Relevanz von GAG ist in letzter Zeit zusehends angezweifelt worden [54, 55]. Die neuesten Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften wurden in diese Richtung angepasst. Die

Am meisten dürften Patienten mit noch früher Form einer Arthrose von DMOAD profitieren

Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ist in ihren Empfehlungen von 2014 unsicher bezüglich des schmerzlindernden Effekts und betrachtet den Einsatz zum Knorpelschutz als unangemessen [56]. Die nicht von den Arzneimittelbehörden kontrollierten, frei zugänglichen Präparate sollten gemäß den neuesten Leitlinien des ACR nicht eingesetzt werden [7]. Die Datenlage spricht zudem gegen den Einsatz der hydrochlorierten Form von Glukosamin, wie sie häufig in frei zugänglichen Kombinationspräparaten Verwendung findet.

Die neueste industrieunabhängige Studie aus Australien, die in diese Empfehlungen noch nicht Eingang gefunden hat, stellt die GAG wieder in ein besseres Licht: Die Kombination von GS 1500 mg/Tag mit CS 800 mg/Tag führte zu einem Knorpelerhalt, während die Monotherapiegruppen und die Placebogruppe einen relevanten Knorpelverlust erlitten. Die „number needed to treat“ (NNT) zur Vermeidung einer Gelenkprothese innerhalb von 5 Jahren wurde für eine 2-jährige Therapie mit 14 angegeben – ein beeindruckender Wert. Zum Vergleich stehen die breit eingesetzten Statine zur Kardioprotektion diesem Resultat hinten nach.

Viskosupplementation

Die Produkte der Viskosupplementation werden seit ihrer Einführung in den 1960er-Jahren als pharmakologisch inerte Medizinprodukte (CE) vertrieben. Die schmerzstillende Wirkung und Funktionsverbesserung soll dabei primär über die Beeinflussung der viskösen Eigenschaften der Gelenkflüssigkeit im Sinne einer Gelenkschmierung zustande kommen. Die physiologische Synovialflüssigkeit, die vorwiegend mithilfe der körpereigenen Hyaluronsäure bei langsamer Gelenkbewegung Scherkräfte vermindert und bei schneller Bewegung „pseudoplastisch“ als Puffer wirkt, soll bei der Arthrose qualitativ minderwertig sein. Zudem soll sie durch Reizergüsse verdünnt ihre natürliche Eigenschaft verlieren [57]. Auf dem Markt sind vorwiegend fermentativ gewonnene Hyaluronsäure-Natrium-Salze erhältlich, aber auch verlinkte, modifizierte, hochmolekulare Hyaluronsäureprodukte und Polynukleotide tierischen Ursprungs. Eine Überlegenheit hochmolekularer Hyaluronsäureprodukte gegenüber niedermolekularen konnte bisher nicht überzeugend belegt werden. Produkte tierischen Ursprungs scheinen aber aufgrund ihrer allogenen Eigenschaft etwas häufiger von lokalen Reaktionen begleitet zu sein.

Die schmerzstillende Wirkung von Hyaluronsäure wurde in diversen Studien am Kniegelenk statistisch belegt, der klinische Effekt aber infrage gestellt [58]. Der Einsatz an weiteren Gelenken wurde nur begrenzt untersucht [59–61]. Der Effekt beginnt etwas später im Vergleich zu intraartikulären Kortikosteroiden, ist aber nachhaltiger [62] und dauert scheinbar weit über die im Gelenk nachweisbare Persistenz des Produkts hinaus an, was sich mit dem propagierten Effekt einer Verbesserung der Viskosität nur schwer erklären lässt [63]. Hyaluronsäure ist allerdings ein ganz zentraler Bestandteil des Gelenkknorpels, der mit zunehmendem Alter beim Gewebeumsatz in geringerer Qualität und Quantität gebildet wird. Wie weit nun die zugeführte Hyaluronsäure direkt in den aufgeweichten Arthroseknorpel eingebaut wird und damit über eine Art Strukturmodifikation ihre Überlegenheit und den viel zitierten Carry-over-Effekt gegenüber Placebo erreicht, muss noch untersucht werden. Neben strukturmodifizierenden Eigenschaften in Tierstudien [64] gibt es diesbezüglich auch beim Menschen einige, wenn auch spärliche Hinweise bei längerfristiger Anwendung, die in weiteren Studien bestätigt werden müssen [65, 66].

Die Anwendung von Nichthaluronsäurepräparaten stützt sich zurzeit noch auf eine sehr geringe Evidenz.

Bei welchen Patienten, in welcher Frequenz und wie lange eine Viskosupplementation durchgeführt werden soll, ist ebenso offen. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit fortgeschrittener Arthrose weniger von dieser Intervention profitieren als Patienten mit leichter bis mittlerer Arthrose. Die längste Beobachtungsperiode lag in einer spanischen Studie bei 40 Monaten; insgesamt wurden hier 20 Knieinjektionen eines niedermolekularen Hyaluronsäurepräparats in 5 Gaben im Wochenabstand mit 6-monatigem Intervall durchgeführt [67]. Dabei kam es weder zu Infekten noch zu sonstigen relevanten Nebenwirkungen. Einen strukturellen Endpunkt gab es leider nicht. Im klinischen Alltag gilt es, den verzögerten moderaten, aber nachhaltigen Effekt gegen die Injektionsrisiken und v. a. auch gegen die nicht unwesentlichen Kosten abzuwagen [58], die der Patient selbst zu tragen hat, da es sich nicht um eine Pflichtleistung der Krankenkassen handelt.

Eine gute Option stellt die Viskosupplementation dank ihrer ausgezeichneten Verträglichkeit [68] bei Risikopatienten für konventionelle systemische Therapieformen dar, z. B. bei Polymedikation und fortgeschrittenen internistischen Grundleiden.

Die nicht von Arzneimittelbehörden kontrollierten Präparate sollten gemäß den neuesten ACR-Leitlinien nicht eingesetzt werden

Die Wirkung der Viskosupplementation soll primär auf eine veränderte Viskosität der Gelenkflüssigkeit zurückzuführen sein

Die schmerzstillende Wirkung von Hyaluronsäure wurde in diversen Studien am Kniegelenk statistisch belegt

Patienten mit fortgeschrittener Arthrose profitieren von der Viskosupplementation vermutlich weniger als Patienten mit leichterer Arthrose

Eine gute Option stellt die Viskosupplementation bei Risikopatienten für konventionelle systemische Therapieformen dar

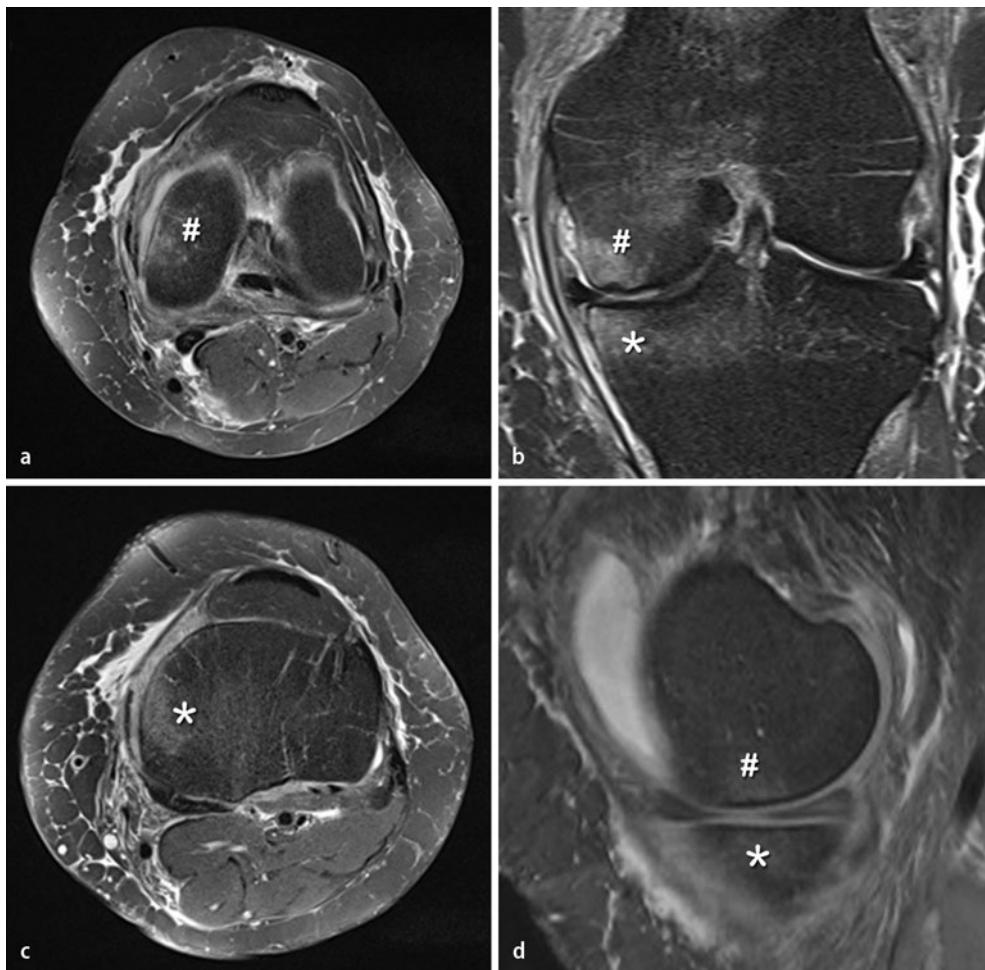


Abb. 6 ▲ Gonarthrose links. Hyperintense Areale in flüssigkeitssensitiver fettsupprimierter Sequenz im medialen Femurkondylus und Tibiaplateau benachbart zu Läsionen im angrenzenden Knorpel. **a** Transversaler Schnitt durch die Femurkondylen. **b** Frontaler Schnitt durch das linke Kniegelenk. **c** Transversaler Schnitt durch das Tibiaplateau. **d** Sagittaler Schnitt durch das mediale linke Knie. * Hyperintensität im medialen Tibiaplateau; # Hyperintensität im medialen Femurkondylus. Diese hyperintensiven Zonen entsprechen histologisch einem bunten Bild aus Mikrofrakturen, Hypervaskularisierung, Entzündung und Ödem. (Aus [46])

In einer Gonarthrosestudie konnten der Gelenkspaltverlust sowie die Schmerzen mit Strontiumranelat signifikant vermindert werden

Strontiumranelat

Strontiumranelat ist als Medikament in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose etabliert. In Post-hoc-Analysen fanden sich zudem Hinweise, dass auch die Arthrose von einer Therapie profitieren könnte [69], insbesondere da der subchondrale Knochen zusehends als wesentliches Element der Pathogenese erkannt wird. Nun konnte in einer 3-jährigen Gonarthrosestudie gezeigt werden, dass mit Strontiumranelat in der für die Osteoporosebehandlung üblichen Dosis der Gelenkspaltverlust sowie die Schmerzen gegenüber Placebo signifikant vermindert werden können [70]. Dementsprechend wurde bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA die Zulassung für die Indikation Arthrose beantragt. Das Gesuch wurde im März 2014 wieder zurückgezogen, da die Sicherheitsbedenken und Zweifel an den Messmethoden mit den vorliegenden Daten nicht ausgeräumt werden konnten. Als relevante Nebenwirkungen sind ein Risiko thrombotischer Ereignisse und eine erhöhte Rate kardialer Ereignisse zu erwähnen. In seltenen Fällen kann es auch zu einer toxischen Epidermolyse kommen.

Vitamin D

Wie oben erwähnt gewinnt der subchondrale Knochen pathogenetisch an Bedeutung. Die mit Knorpelläsionen einhergehenden, in der MRT ersichtlichen Knochenmarkläsionen (► Abb. 6) sind mit Schmerzen und einer Progression der Arthrose assoziiert. Histologisch handelt es sich u. a. um Mikrofrakturen des trabekulären Knochens.

Es ist also naheliegend, dass ein Vitamin-D-Mangel im Sinne einer Osteomalazie solche Lösionen begünstigt und dass sich die Therapie dieses Mangels positiv auswirkt. Hinweise hierfür liefert eine aktuelle Studie, die gleichzeitig aber auch zeigt, dass ohne Mangel kein Nutzen zu erwarten ist [71]. Im klinischen Alltag ist immer wieder ein hervorragendes Ansprechen der Belastungsschmerzen nach Substitution eines schweren bis mittelschweren Mangels zu beobachten. Bei leichtem Vitamin-D-Mangel bleibt ein klinisch fassbarer Nutzen oft aus. Erfahrungsgemäß führt eine zögerliche Substitution, mit welcher der Zielspiegel von meist 30–56 µg/l bzw. 75–140 nmol/l (cave: laborabhängig) verfehlt wird, nicht zum Ziel und kann einen sekundären Hyperparathyreoidismus nicht zurückdrängen.

Der Vitamin-D-Mangel ist in unseren Breitengraden bei der alternden Bevölkerung endemisch, da die Fähigkeit, Vitamin D in der Haut zu synthetisieren, mit dem Alter abnimmt. Patienten mit Arthrose sollte deshalb auf einen Mangel hin geprüft werden.

Operative Therapieverfahren

An dieser Stelle seien zwei wichtige Studien kurz erwähnt, die dem arthroskopischen Débridement [72] und der Teilmeniskektomie [73] bezüglich der Therapie des arthrotischen Gelenks jegliche Legitimität absprechen. Solche Eingriffe sollten nicht mehr durchgeführt werden. Der Internist ist als Zuweiser mitverantwortlich für die trotz negativer Evidenz steigende Zahl an arthroskopischen Eingriffen am Arthrosegelenk. Dagegen erfährt die Umstellungsosteotomie eine Wiederbelebung. Sie kann bei jüngeren Patienten die Gelenkprothese oft um mehrere Jahre hinauszögern.

Fazit für die Praxis

- Die Identifikation der Beschwerdequelle am arthrotischen Gelenk ist der Schlüssel zum Erfolg.
- Das medikamentöse Management der Arthrose muss auf den Einzelfall abgestimmt werden. Zu berücksichtigen sind dabei das Arthrosegelenk, die Schmerzquelle und das Risikoprofil des Patienten.
- Im Bereich der konventionellen Analgetika sind die NSAR Paracetamol klar überlegen.
- Topische NSAR zeigen eine sehr gute Effektivität bei begleitenden periarthritären Beschwerden.
- Opioide sollten nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.
- Die intraartikuläre Applikation von Glukokortikoiden ist sehr erfolgreich bei entzündlichen Reizzuständen, sollte aber nicht häufiger als 4-mal jährlich durchgeführt werden.
- Die Unterstützung des Gewebeunterhalts mit enteral verabreichten GAG sowie die intraartikuläre Verabreichung von Hyaluronsäure können den Knorpelverlust verlangsamen und die Symptome lindern. Fortgeschritten arthrotisch veränderte Gelenke dürften nicht mehr profitieren.
- Basitherapeutika können eingesetzt werden, wenn polyartikulär entzündliche Reizzustände in hoher Frequenz auftreten und Steroidnebenwirkungen zu befürchten sind.
- Ein Vitamin-D-Mangel trägt zum ossären Schmerz im subchondralen Knochen bei und sollte suffizient substituiert werden (Zielspiegel 30–56 µg/l oder 75–140 nmol/l).
- Die arthroskopische Teilmeniskektomie und das arthroskopische Débridement sind beim arthrotischen Gelenk obsolet.

Korrespondenzadresse



Dr. L. Wildi
Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich
Gloriastr. 25, 8091 Zürich
lukas.wildi@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Wildi gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Ein Vitamin-D-Mangel im Sinne einer Osteomalazie könnte Knochenmarkläsionen begünstigen

Ohne Mangel ist kein Nutzen einer Vitamin-D-Substitution zu erwarten

Das arthroskopische Débridement und die Teilmeniskektomie sollten nicht mehr durchgeführt werden

Literatur

1. Filková M et al (2009) Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 68(2):295–296
2. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD (1996) The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 23(7):1221–1226
3. Yusuf E et al (2011) Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 70(7):1282–1284
4. Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 16(4):494–502
5. Hunter DJ et al (2011) Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise. *Osteoarthritis Cartilage* 19(8):963–969
6. Wang SY et al (2012) Physical therapy interventions for knee pain secondary to osteoarthritis: a systematic review. *Ann Intern Med* 157(9):632–644
7. Hochberg MC et al (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(4):455–474
8. Zhang W et al (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 18(4):476–499
9. Manyanga T et al (2014) Pain management with acupuncture in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 14:312
10. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. L. Erlbaum Associates, Hillsdale/NJ, S xxi, 567
11. Altman RD, Barthel HR (2011) Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs* 71(10):1259–1279
12. Kearney PM et al (2006) Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 332(7553):1302–1308
13. Chan FK (2006) Primer: managing NSAID-induced ulcer complications – balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3(10):563–573
14. Freyhagen R, Geisslinger G, Schug SA (2013) Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 346:f2937
15. Chappell AS et al (2011) A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 11(1):33–41
16. Sullivan M et al (2009) A single-blind placebo run-in study of venlafaxine XR for activity-limiting osteoarthritis pain. *Pain Med* 10(5):806–812
17. Chu CR et al (2008) The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 90(6):814–820
18. Baker JF, Mulhall KJ (2012) Local anaesthetics and chondrotoxicity: what is the evidence? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(11):2294–2301
19. Chu CR et al (2006) In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Arthroscopy* 22(7):693–699
20. Hepburn J, Walsh P, Mulhall KJ (2011) The chondrotoxicity of local anaesthetics: any clinical impact? *Joint Bone Spine* 78(5):438–440
21. Raynauld JP et al (2003) Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 48(2):370–377
22. Wenham CY et al (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oral prednisolone for treating painful hand osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 51(12):2286–2294
23. Abou-Raya A et al (2012) Effect of low dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial (Abstract). *Ann Rheum Dis* 71(Suppl 3):97
24. Ahmed I, Gertner E (2012) Safety of arthrocentesis and joint injection in patients receiving anticoagulation at therapeutic levels. *Am J Med* 125(3):265–269
25. Andia I, Maffulli N (2013) Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 9(12):721–730
26. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD (2012) Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy* 28(7):998–1009
27. Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen L, Albrektsson T (2009) Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 27(3):158–167
28. Mishra A et al (2012) Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol* 13(7):1185–1195
29. Pourcho AM et al (2014) Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *Am J Phys Med Rehabil* 93(11 Suppl 3):S108–S121
30. Patel S et al (2013) Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med* 41(2):356–364
31. Sánchez M et al (2012) A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 28(8):1070–1078
32. Cerza F et al (2012) Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 40(12):2822–2827
33. Filardo G et al (2012) Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 13:229
34. Yang KG et al (2008) Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 16(4):498–505
35. Baltzer AW et al (2009) Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 17(2):152–160
36. Rau H et al (2004) Multicenter study of radiosynoviorrhesis. Clinical outcome in osteoarthritis and other disorders with concomitant synovitis in comparison with rheumatoid arthritis. *Nuklearmedizin* 43(2):57–62
37. Kisielinski K et al (2010) Complications following radiosynoviorrhesis in osteoarthritis and arthroplasty: osteonecrosis and intra-articular infection. *Joint Bone Spine* 77(3):252–257
38. Bryant LR, Rosier KF des, Carpenter MT (1995) Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 22(8):1527–1531
39. Robertson C, Rice J, Allen N (1993) Treatment of erosive osteoarthritis with hydroxychloroquine (Abstract). *Arthritis Rheum* 36(Suppl):167
40. Kingsbury SR et al (2013) Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis (HERO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14(1):64
41. Pavelka K, Olejarova M, Pavelkova A (2006) Methotrexat in the treatment of erosive osteoarthritis of the hands (Abstract). *Ann Rheum Dis* 65(Suppl II):402

42. Wenham CY et al (2013) Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 52(5):888–892
43. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Sal-lam N (2012) Methotrexate: a therapeutic option in symptomatic knee osteoarthritis: randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 71(Suppl 3):415
44. Magnano MD et al (2007) A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 34(6):1323–1327
45. Verbruggen G et al (2012) Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 71(6):891–898
46. Wildi LM (2013) Medikamentöse Therapie der Arthrose. *Z Rheumatol* 72:885–895
47. Michel BA et al (2005) Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 52(3):779–786
48. Kahan A et al (2009) Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 60(2):524–533
49. Wildi LM et al (2011) Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 70(6):982–989
50. Pavelka K et al (2002) Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 162(18):2113–2123
51. Reginster JY et al (2001) Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357(9252):251–256
52. Fransen M et al (2014) Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* (im Druck)
53. Gabay C et al (2011) Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 63(11):3383–3391
54. Clegg DO et al (2006) Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 354(8):795–808
55. Wandel S et al (2010) Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 341:c4675
56. McAlindon TE et al (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 22(3):363–388
57. Balazs EA, Denlinger JL (1993) Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 39:3–9
58. Rutjes AW et al (2012) Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 157(3):180–191
59. Van Den Bekerom MP et al (2006) Viscosupplementation in symptomatic severe hip osteoarthritis: a review of the literature and report on 60 patients. *Acta Orthop Belg* 72(5):560–568
60. Merolla G et al (2011) Efficacy of Hyylan G-F 20 versus 6-methylprednisolone acetate in painful shoulder osteoarthritis: a retrospective controlled trial. *Musculoskelet Surg* 95(3):215–224
61. Ingegnoli F, Soldi A, Meroni PL (2011) Power Doppler sonography and clinical monitoring for hyaluronic acid treatment of rhizarthrosis: a pilot study. *J Hand Microsurg* 3(2):51–54
62. Bannuru RR et al (2009) Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 61(12):1704–1711
63. Guidolin DD et al (2001) Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 9(4):371–381
64. Kim NH et al (1991) Effect of sodium hyaluronate on prevention of osteoarthritis. *Yonsei Med J* 32(2):139–146
65. Wang Y et al (2011) Effects of Hyylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 12:195
66. Goldberg VM, Buckwalter JA (2005) Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 13(3):216–224
67. Navarro-Sarabia F et al (2011) A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis* 70(11):1957–1962
68. McAlindon TE, Bannuru RR (2012) Osteoarthritis: is viscosupplementation really so unsafe for knee OA? *Nat Rev Rheumatol* 8(11):635–636
69. Bruyere O et al (2008) Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 67(3):335–339
70. Reginster JY et al (2013) Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 72(2):179–186
71. McAlindon T et al (2013) Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(2):155–162
72. Kirkley A et al (2008) A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 359(11):1097–1107
73. Sihvonen R et al (2013) Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 369(26):2515–2524

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

- ?** Welcher der folgenden Faktoren gilt als Risiko für eine primäre Arthrose?
- Männliches Geschlecht.
 - Adipositas.
 - Zustand nach Fraktur des Gelenks.
 - Hypercholesterinämie.
 - Osteoporose.

- ?** Welches der folgenden Gelenke wird klassischerweise *nicht* von der primären Arthrose betroffen?
- Daemensattelgelenk.
 - Distales Interphalangealgelenk der Langfinger.
 - Proximales Interphalangealgelenk der Langfinger.
 - Hüftgelenk.
 - Oberes Sprunggelenk.

- ?** Welcher der folgenden radiologischen Befunde passt am ehesten zur primären Arthrose?
- Subchondrale Sklerose.
 - Gelenkspaltverbreiterung.
 - Synovialödem.
 - Kalziumpyrophosphatdihydrat-Ablagerungserkrankung (CPPD).
 - Ankylose.

- ?** Sie betreuen einen 68-jährigen Patienten, bei dem keine kardialen Risikofaktoren vorliegen, der allerdings eine positive Ulkusanamnese hat und aufgrund einer Depression einen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer einnimmt. Sie möchten ihm nun aufgrund einer primären Arthrose eine Schmerztherapie zukommen lassen. Welche Medikation sollten Sie am ehesten wählen?

- NSAR.
- Naproxen, Protonenpumpeninhibitor, Aspirin.
- Coxib + Protonenpumpeninhibitor.
- Paracetamol + ggf. Opioid.
- Aspirin + Opioid.

- ?** Aus welchem Grund sollte die intraartikuläre Lokalanästhetikatherapie kritisch gesehen werden?
- Vermehrte systemische Effekte (Rhythmusstörungen) bei aktiverter Arthrose.
 - Fehlender anästhetischer Effekt.
 - Hohes Allergierisiko.
 - Toxischer Effekt auf Chondrozyten.
 - Möglicher proinflammatorischer Effekt.

- ?** Welches Medikament gehört zu den DMOAD?
- Glukosaminsulfat.
 - Naproxen.
 - Vitamin D.
 - Prednisolon.
 - Alendronat.

- ?** Sie betreuen einen Patienten, der bei primärer Arthrose erstmalig mit Glukokortikoiden intraartikulär behandelt wurde und klinisch sehr gut darauf angesprochen hat. Der Patient möchte wissen, wie häufig die Therapie durchgeführt werden kann. Welche Antwort sollten Sie ihm am ehesten geben?

- 4-mal im wöchentlichen Abstand, danach mindestens 6 Monate Pause.
- 6-mal im monatlichen Abstand, danach klinische Reevaluation.
- Maximal 4-mal im Jahr.
- Nur nach Bedarf, wenn die Schmerzen wieder zunehmen.
- Intraartikuläre Therapien sind der oralen Gabe unterlegen und nicht mehr indiziert.

- ?** Welche Patienten mit primärer Arthrose sollten mit Vitamin D behandelt werden?
- Alle Patienten, bei denen keine Kontraindikationen bestehen.
 - Patienten mit gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz.
 - Patienten ab 60 Jahren.
 - Patienten, bei denen ein Vitamin-D-Mangel nachgewiesen ist.
 - Patienten, die unter intraartikulärer Glukokortoidtherapie stehen.

- ?** Welche der folgenden invasiven Interventionen hat heutzutage einen hohen Stellenwert und kann den Langzeitverlauf der primären Arthrose positiv beeinflussen?
- Diagnostische Arthroskopie.
 - Arthroskopie zum Débridement („Gelenktoilette“).
 - Meniskusteilresektion.
 - Umstellungsosteotomie.
 - Arthroskopie zur Gelenkspülung.

➤ Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

① Die „number needed to treat“ (NNT) für eine 2-jährige Kombinationstherapie der frühen Arthrose mit 800 mg CS und 1500 mg GS täglich zur Verhinderung einer Gelenkprothese nach 5 Jahren beträgt gemäß der australischen LEGS-Studie ...

- 4.
- 14.
- 40.
- 100.
- 140.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.

e.Curriculum Innere Medizin

Interaktive Onlinefortbildung in der DGIM e.Akademie



Vertiefen Sie mit der neuen interaktiven Fallserie Ihr internistisches Fachwissen und lernen Sie anhand von Fallbeispielen die aktuellen Leitlinienempfehlungen praxisnah kennen.

Das Modul **Zöliakie** ist:

- mit 3 CME-Punkten zertifiziert,
- interaktiv und multimedial,
- fallbasiert und leitlinienorientiert,
- exklusiv für DGIM-Mitglieder und e.Med-Abonnenten.

 Springer Medizin



Jetzt
punkten!

So nehmen Sie teil:

1. Anmelden: Bitte melden Sie sich mit Ihrem Springer Medizin Account an. Sollten Sie noch nicht angemeldet sein, können Sie sich hier registrieren: <https://registrierung.springer-medizin.de/>
2. Kurs wählen: Wählen Sie den Kurs, den Sie bearbeiten möchten.
3. Fortbildung bearbeiten: Klicken Sie auf „Kurs starten“. Sie können nun die Fortbildung bearbeiten und die MC-Fragen des Fragebogens beantworten.

www.springermedizin.de/ecurriculum-innere-medizin

