

#### Redaktion

J. Wollenhaupt, Hamburg (Leitung)  
O. Distler, Zürich  
M. Fleck, Bad Abbach  
J. Grifka, Bad Abbach



#### 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

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.

#### Kontakt und weitere Informationen

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

# CME Zertifizierte Fortbildung

L.M. Wildi

Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich

## Medikamentöse Therapie der Arthrose

### Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie der Arthrose umfasst reine Analgetika, entzündungshemmende Medikamente und Substanzen, die den Gewebeunterhalt unterstützen und den Knorpelabbau verlangsamen können. Welche Produkte für welchen Patienten eingesetzt werden sollen, richtet sich nach dem betroffenen Gelenk, dem Schweregrad der Arthrose, dem Ausmaß und der Frequenz der entzündlichen Flares sowie dem Risikoprofil des Patienten. Dieser Beitrag gibt eine Übersicht über die aktuellen Behandlungsmodalitäten mit ihren Vor- und Nachteilen.

### Schlüsselwörter

Analgetika · Entzündungshemmung · Viskosupplementation · Therapie · Regeneration

Das Ziel der medikamentösen Therapie der Arthrose ist in erster Linie eine Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzreduktion

Als erstes systemisches Analgetikum wird von den Fachgesellschaften Paracetamol empfohlen

Die Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika ist derjenigen von Paracetamol klar überlegen

## Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages ist Ihnen bekannt, dass die medikamentöse Therapie der Arthrose

- verschiedene therapeutische Ansätze umfasst einschließlich Unterstützung des Gewebsumsatzes von Knorpel und Knochen (Regeneration), Entzündungshemmung und reiner Analgesie,
- die Schmerzen gut kontrolliert, wenn auf die Schmerzquelle und die Schmerzentstehung fokussiert wird,
- strukturmодifizierende Effekte besitzt,
- Opioide nur in Ausnahmefällen umfasst und deren Indikation bei nicht tumorbedingten Schmerzen sehr zurückhaltend gestellt werden sollte,
- intraartikuläre Lokalanästhetika nur zu diagnostischen Zwecken mit einbezieht unter zurückhaltendem Einsatz.

## Einführung

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 Ziel der medikamentösen Therapie der Arthrose ist in erster Linie eine Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzreduktion. Daneben rücken jedoch zunehmend strukturmодifizierende Ansätze in den Vordergrund, welche die Progression der Arthrose verlangsamen können und im Idealfall sogar umkehren sollen.

## Analgesie

### Systemische und topische Analgetika

Hier stehen uns die klassischen Analgetika gemäß der WHO-Einstufung zur Verfügung. Als erstes systemisches Analgetikum wird von den Fachgesellschaften nach wie vor Paracetamol empfohlen, obwohl wiederholt gezeigt wurde, dass der Effekt auf die Arthrose ausgesprochen gering ist. Die „effect-size“ (ES) als Maß der klinischen Relevanz liegt bei 0,14 [1] und ist damit unbedeutend (ES nach Cohen 0,2–0,5: schwach, 0,5–0,8: mittel, >0,8: stark [2]).

Die Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist derjenigen von Paracetamol klar überlegen, und zwar in systemischer (ES =0,29) wie auch in topischer Form (ES =0,44; [1]). Der vielleicht überraschend gute Effekt der topischen NSAR im Bereich der Kniegelenke erklärt sich durch eine gute Zugänglichkeit der im Rahmen der Arthrose oft schmerzhaften periartikulären Strukturen wie Pes anserinus und begleitenden Schleimbeutel oder Seitenbänder. An den Fingergelenken wurde die Wirksamkeit der topischen Form ebenfalls belegt, die Datenlage ist aber spärlicher [3]. Die Eindringtiefe und Gewebekonzentration können bei topischer Applikation gemäß Tierstudien durch

## Pharmacological therapy of arthrosis

### Abstract

The pharmacological management of osteoarthritis includes pure analgesia, anti-inflammatory drugs and substances supporting tissue maintenance in osteoarthritic joints. The decision for the treatment modality is made depending on the affected joint, the stage of the disease, the extent and frequency of inflammatory flares and the patient risk profile. This article gives an overview of the current treatment modalities including the advantages and disadvantages.

### Keywords

Analgesics - Inflammation inhibition - Viscosupplementation - Treatment - Regeneration

Iontophorese etwas gesteigert werden. Sowohl die systemische wie die topische Anwendungsform zielen direkt auf den Ort und Mechanismus der Schmerzentstehung ab, indem sie die leichte Entzündung bei Aktivierungszuständen hemmen können, was Paracetamol nicht gelingt. 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 stammen hierzu vorwiegend aus Tiermodellen. Den NSAR werden sowohl knorpelschädigende als auch chondroprotektive Eigenschaften nachgesagt. Eine abschließende Beurteilung kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abgegeben werden. Ein klinisch relevanter Einfluss scheint aber nicht vorzuliegen, sodass aus diesem Blickwinkel die NSAR bedenkenlos eingesetzt werden können. Viel bedeutender sind hier die internistischen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen, denen es speziell bei der Arthrosepopulation Rechnung zu tragen gilt.

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 („chronic non cancer pain“, CNCP) ist aber äußerst umstritten und gerät zunehmend unter Beschuss, da die 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 [4]. Die Daten mehrten sich zudem, dass als direkte Folge der Opiattherapie die oft betagten Patienten häufiger stürzen, antriebslos und depressiv werden, an kognitiver Leistung verlieren und sogar häufiger sterben, insbesondere wegen schwerwiegender Anwendungsfehler oder Komedikation mit Sedativa (Benzodiazepine, sedierende Antidepressiva etc.). Opiate haben zudem antiandrogene Nebenwirkungen die unter anderem zur sekundären Osteoporose beim Mann führen können. Und schließlich kommt es in einzelnen Fällen zur opioidinduzierten Hyperalgesie. Opiate haben damit in der Arthrosetherapie einen nur sehr begrenzten Stellenwert z. B. zur Überbrückung bis zu einem operativen Therapieverfahren. Bei chronischen Schmerzen stellen zentral wirkende schmerzmodulierende Substanzen eine in der Regel gut verträgliche Zweitlinienmedikation dar. Die Datenlage ist hier am besten für die kombinierten Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), wie z. B. Duloxetin [5] oder Venlafaxin [6].

## Intraartikuläre Lokalanästhetika

Bei der Identifikation der Schmerzquelle sind Lokalanästhetika diagnostisch äußerst hilfreich. Gerne werden sie ihres analgetischen Soforteffektes wegen auch therapeutisch zusammen mit Kortikosteroiden intraartikulär verabreicht. In-vitro-Studien haben aber wiederholt und eindrücklich den zelltoxischen Effekt auf die Chondrozyten gezeigt [7, 8] und stellen deshalb deren Anwendung bei der Arthrose infrage. Dabei besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Expositionszeit und Konzentration des Lokalanästhetikums. Es kommt schon nach sehr kurzzeitiger Exposition über 15 min mit Bupivacain 0,5% in Chondrozytenkulturen zur Nekrose von annähernd 90% gegenüber 20% in den Kontrollkulturen [9]. Theoretisch kann davon ausgegangen werden, dass die in die Knorpelmatrix eingebetteten Chondrozyten vor dem direkten Kontakt geschützt sind und bei einmaliger intraartikulärer Gabe einer kleinen Menge an Lokalanästhetikum allenfalls höchstens kurzzeitig exponiert werden. In schon vorgeschädigten 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 Entfernen der obersten Knorpelschicht die Verhältnisse bei der Arthrose und beobachtete einen Chondrozytentod in den angrenzenden 0,5–1 mm, was in einem Überleben von lediglich 25% der Chondrozyten nach 30-minütiger Exposition mit 0,5% Bupivacain resultierte [9]. Diese Daten müssen allerdings relativiert werden, da bisher keine klinische Studien zu diesem Thema durchgeführt wurde [10]. Bis weitere Daten verfügbar sind, muss sich der Praktiker deshalb fragen, ob er sich den wenige Stunden dauernden Soforteffekt von Lokalanästhetika mit einer potenziellen Progression des Knorpelverlusts erkaufen will [10].

## 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 sog.

**NSAR sollten zyklisch angewendet werden, um das Behandlungsrisiko zu minimieren**

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

**Bei chronischen Schmerzen stellen zentral wirkende schmerzmodulierende Substanzen eine in der Regel gut verträgliche Zweitlinienmedikation dar**

**Bei der Identifikation der Schmerzquelle sind Lokalanästhetika diagnostisch äußerst hilfreich**

**In-vitro-Studien haben wiederholt und eindrücklich einen zelltoxischen Effekt auf die Chondrozyten gezeigt**

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

Glukokortikoide werden seit Jahrzehnten mit gutem Erfolg eingesetzt

Ein kurzzeitiger Einsatz von Glukokortikoiden ist Erfolg versprechend, eine systemische Steroiddauertherapie oder hochrepetitive Gelenkinfiltrationen sind jedoch nicht indiziert

Eine entzündungshemmende intraartikulär anzuwendende Alternative zum Glukokortikoid ist der autologe IL-1Ra

„Aktivierung“ eines arthrotischen Gelenkes verläuft phasenweise und ist in der Frequenz weitgehend unberechenbar. Eine chronische immunsuppressive Therapie, wie sie bei eher linear verlaufenden klassischen autoimmun-entzündlichen Arthritiden sehr erfolgreich eingesetzt wird, zielt damit über große Strecken 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 bedenkenlos nach der Aktivierungsphase wieder abgesetzt werden.

## Glukokortikoide

Intraartikulär applizierbare Glukokortikoide entsprechen weitgehend oben erwähnten idealen Charakteristika und werden seit Jahrzehnten mit gutem Erfolg eingesetzt. Die systemischen Nebenwirkungen sind dabei oft marginal und vernachlässigbar. Im Rahmen des grundsätzlich katabolen Effektes bestanden Zweifel bezüglich der Langzeitsicherheit bei wiederholten Gelenkinfiltrationen. Eine kleine randomisierte kanadische Studie mit Knieinjektionen von 40 mg Triamcinolon alle 3 Monate über 2 Jahre [11] ergab aber keine vermehrte Arthroseprogression gegenüber Placebo, sodass diese Frequenz der Applikation als sicher betrachtet werden kann. Die orale Antikoagulation stellt im üblichen therapeutischen Bereich keine absolute Kontraindikation dar [12].

Sind mehrere Gelenke gleichzeitig von einem entzündlichen Reizzustand betroffen, reduziert sich allerdings die Praktikabilität schnell wegen kumulativer Dosis und multiplen simultanen Gelenkpunktionen mit dem wachsenden Risiko einer iatrogenen septischen Arthritis. Hier stellt sich die Frage, ob eine systemische Glukokortikoidverabreichung nicht bevorzugt werden sollte. Die Datenlage ist hierzu spärlich. Im Bereich der Fingerpolyarthrose zeigte eine kleine randomisierte Studie mit 5 mg Prednison über 4 Wochen keinen Benefit gegenüber Placebo [13]. 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 Benefit bei Einleiten einer Glukokortikoidtherapie in mittelhoher Dosierung verspüren. Diese Erfahrung wird unterstützt durch eine ägyptische Studie, die den Effekt von Prednison bei der Kniearthrose in etwas höherer Dosis von 7,5 mg/Tag über 6 Wochen untersuchte und zum Schluss kam, dass sowohl das Schmerzniveau, die Funktion als auch systemische Entzündungsmarker signifikant reduziert wurden gegenüber Placebo [14].

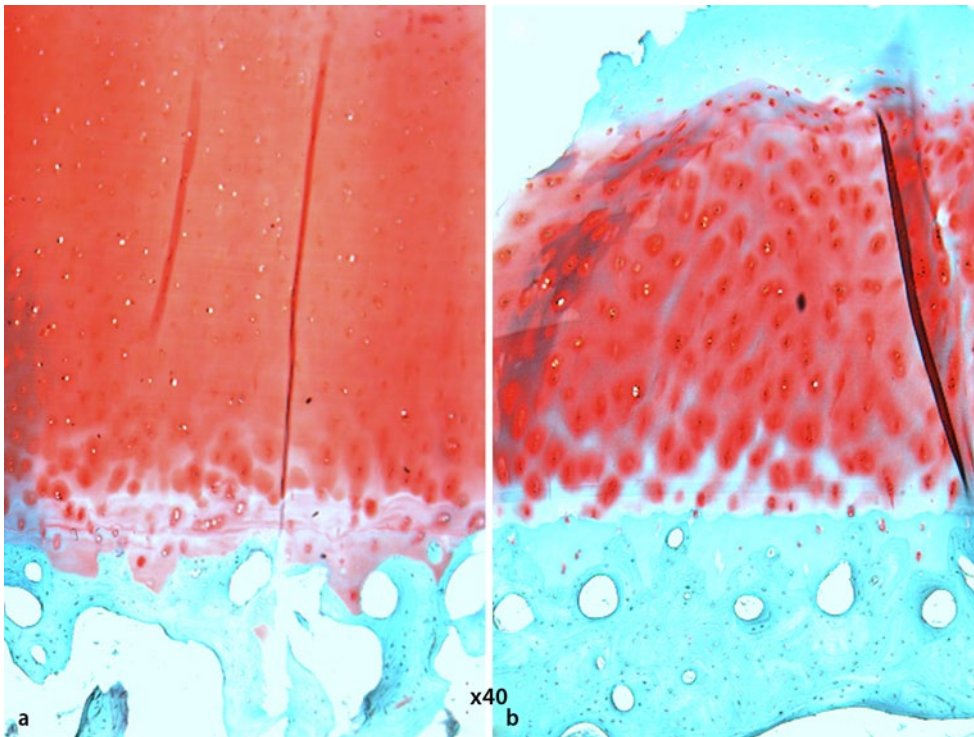
Abschließend kann gesagt werden, dass ein kurzzeitiger gezielter Einsatz Erfolg versprechend ist, eine systemische Steroiddauertherapie oder hochrepetitive Gelenkinfiltrationen jedoch nicht indiziert sind.

## Intraartikuläre Applikation von autologem Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist

Als entzündungshemmende intraartikulär anzuwendende Alternative zum Glukokortikoid darf man den autologen Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) betrachten. Dieses Patienteneigenblutprodukt konnte in 2 klinischen Studien die statistische Überlegenheit gegenüber Placebo belegen, wobei die erste Studie den primären Endpunkt nicht erreichte [15]. Die zweite klinische Studie zeigte eine statistisch überlegene Wirksamkeit betreffend 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 [16]. Den Vergleich mit den intraartikulären Kortikosteroiden muss diese Therapieform aber noch bezüglich Wirksamkeit, Nachhaltigkeit und Wirtschaftlichkeit antreten.

## Radiosynoviorthese

Eine lokale, länger wirkende antientzündliche Alternative zu Steroidapplikationen in hoher Frequenz ist in Einzelfällen die Radiosynoviorthese [17]. Zu Bedenken gilt es 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 [18].



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

## Basistherapeutika

In speziellen Fällen, wo entzündliche Aktivierungsphasen in hoher Frequenz und polyartikulär auftreten und die Steroidnebenwirkungen nicht in Kauf genommen werden möchten – allen voran bei der aggressiv verlaufenden erosiven Fingerarthrose – kann eine herkömmliche Basistherapie in Erwägung gezogen werden, basierend auf kleinen Studien und Fallserien. Vom Nebenwirkungsprofil her wäre **Hydroxychloroquin** eine sehr interessante Verbindung, für die es Hinweise auf Effektivität gibt [19, 20]. Eine große klinische Studie hierzu ist in Planung [21].

**Methotrexat** wurde sowohl bei der Fingerarthrose als auch bei der Gonarthrose mit einigem Erfolg eingesetzt [22, 23, 24]. Die Fallzahlen sind allerdings klein und die Evidenz damit spärlich.

Für **Biologika** gibt es widersprüchliche Resultate [25, 26] Diese Medikamentenklasse kommt aber schon der immensen Kosten wegen als Off-label-Use kaum infrage.

## „Regeneration/disease modifying osteoarthritis drugs“

### „Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis“

Unter dem Begriff „symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis“ (SYSADOA) werden primär die im menschlichen Knorpel ebenfalls vorkommenden Glycosaminoglycane (GAG) zusammengefasst, die zusammen mit weiteren Matrixkomponenten wie der Hyaluronsäure im alternden Knorpel nicht mehr in ausreichender Qualität und Quantität hergestellt werden (■ **Abb. 1**). Sie umfassen Chondroitinsulfat (CS), Glucosaminsulfat (GS) und Glucosaminhydrochlorid (GHC). Studien an Kniearthrosepatienten mit CS und GS konnten wiederholt einen „disease modifying osteoarthritis drugs“ (DMOAD)-Effekt [27, 28, 29, 30, 31] und eine Schmerzlinderung belegen. Die Datenlage ist bezüglich der Anwendung bei Arthrose der anderen Gelenke spärlich. Bei der Fingerpolyarthrose konnte kürzlich eine Verbesserung von Schmerz und Funktion demonstriert werden [32]. Der

Am meisten dürften Patienten mit gesicherter, aber noch früher Form einer Arthrose von GAGs profitieren

Die schmerzstillende Wirkung und Funktionsverbesserung sollen über die Beeinflussung der viskösen Eigenschaften der Gelenkflüssigkeit zustande kommen

Die schmerzstillende Wirkung wurde in diversen Studien am Kniegelenk statistisch belegt

Patienten mit fortgeschrittener Arthrose profitieren weniger gut von dieser Intervention als Patienten mit leichter bis mittlerer Arthrose

Eine gute Option ist die Viskosupplementation dank ihrer ausgezeichneten Verträglichkeit bei Risikopatienten für konventionelle systemische Therapieformen

schmerzlindernde Effekt tritt dabei nicht sofort ein, scheint aber nachhaltiger zu sein und dies bei äußerst günstigem Nebenwirkungsprofil, sodass die Therapie mit diesen GAG ihren Platz in den Empfehlungen der Osteoarthritis Research Society International (OARSI) behauptet [1]. Am meisten dürften Patienten mit gesicherter, aber noch früher Form einer Arthrose profitieren. Die klinische Relevanz von GAGs ist aber in letzter Zeit zunehmend angezweifelt worden [33, 34]. Die nicht von den Arzneimittelbehörden kontrollierten frei zugänglichen Präparate sollten gemäß den neuesten Guidelines der amerikanischen Gesellschaft für Rheumatologie (ACR) nicht eingesetzt werden [35]. Die Datenlage spricht zudem gegen den Einsatz der hydrochlorierten Form von Glucosamin, wie sie häufig in frei zugänglichen Kombinationspräparaten Verwendung findet. Wie lange die Therapie durchgeführt werden soll, ist ebenso noch genauer zu definieren. Die OARSI empfiehlt, eine laufende Therapie nach 6 Monaten abzusetzen, sollte der gewünschte Effekt nicht eingetreten sein. Bei gutem Ansprechen kann die Therapie fortgeführt werden. Die Verlangsamung des Knorpelverlustes ist ab 6 Monaten nachweisbar und bisher für eine 2-jährige Therapie belegt.

## Viskosupplementation

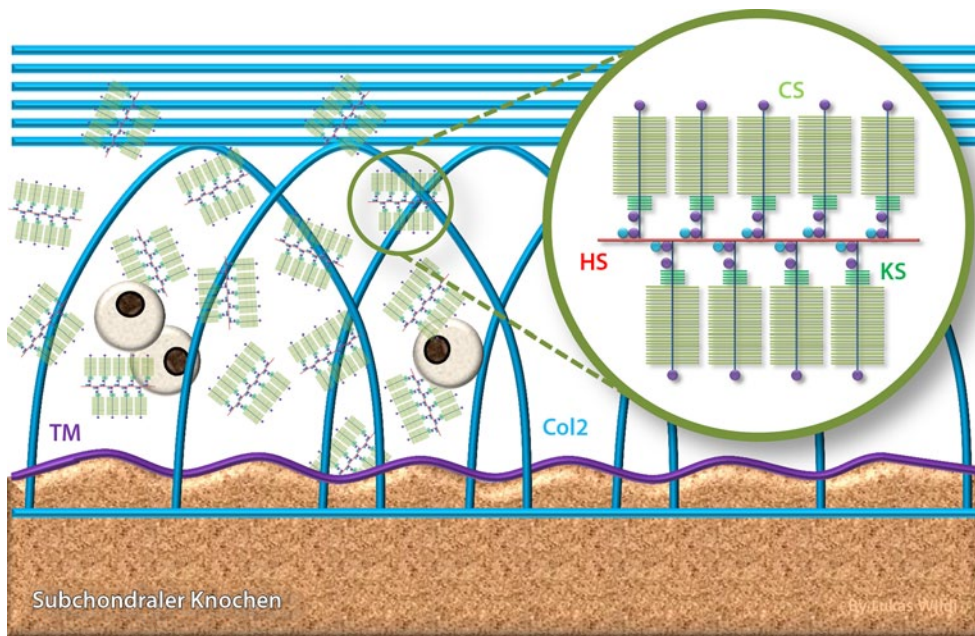
Die Produkte der Viskosupplementation werden seit Einführung in den 1960er-Jahren nach wie vor als pharmakologisch inertes Medizinalprodukt (CE) vertrieben. Die schmerzstillende Wirkung und Funktionsverbesserung sollen dabei primär über die Beeinflussung der viskösen Eigenschaften der Gelenkflüssigkeit im Sinne einer Gelenkschmiere 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 und zusätzlich durch Reizergüsse verdünnt ihre natürliche Eigenschaft verlieren [36]. Auf dem Markt sind vorwiegend fermentativ gewonnene Hyaluronsäure/Na<sup>+</sup>-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 von etwas vermehrten lokalen Reaktionen begleitet zu sein.

Die schmerzstillende Wirkung wurde in diversen Studien am Kniegelenk statistisch belegt. Der Einsatz an weiteren Gelenken wurde nur begrenzt untersucht [37, 38, 39]. Der Effekt beginnt etwas später im Vergleich zu intraartikulären Kortikosteroiden, ist aber nachhaltiger [40] und dauert scheinbar weit über die im Gelenk nachweisbare Persistenz des Produktes hinaus an, was sich durch den propagierten Effekt der Verbesserung der Viskosität nur schwierig erklären lässt [41]. **Hyaluronsäure** ist aber ein ganz zentraler Bestandteil des Gelenkknorpels (■ **Abb. 2**), 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, bleibt zu untersuchen. Es gibt neben in Tierstudien belegten strukturmodifizierenden Eigenschaften [42] diesbezüglich auch beim Menschen einige, wenn auch spärliche Hinweise bei längerfristiger Anwendung, die in weiteren Studien bestätigt werden müssen [43, 44].

Die Anwendung von Nidhyaluronsäurepräparaten stützt sich zurzeit noch auf sehr wenig 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 gut von dieser Intervention profitieren als Patienten mit leichter bis mittlerer Arthrose. Die längste Beobachtungsperiode mit total 20 Knieinjektionen in 5er-Serien eines niedermolekularen Hyaluronsäurepräparates lag in einer spanischen Studie bei 40 Monaten [45]. Dabei wurden keine Infekte oder sonstige relevante Nebenwirkungen verursacht. Einen strukturellen Endpunkt gab es leider nicht. Im klinischen Alltag gilt es, den verzögerten moderaten, aber nachhaltigen Effekt gegenüber den Injektionsrisiken und vor allem auch gegenüber den nicht unwesentlichen Kosten abzuwägen [46], 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 [47] bei Risikopatienten für konventionelle systemische Therapieformen dar, z. B. bei Polymedikation und internistischen fortgeschrittenen Grundleiden.



**Abb. 2** ▲ Schematische Darstellung des hyalinen Gelenkknorpels. Die Kollagen-Typ-2-Fasern erstrecken sich archenförmig aus dem subchondralen Knochen durch den verkalkten Knorpel, der sich durch die Tidendemark (TM) vom nicht verkalkten Knorpel abgrenzt, durch die tiefe Knorpelschicht, und schließlich erreichen sie mit ihrem Bogen die mittlere Schicht. Darüber liegt die oberflächliche horizontale Schicht. Zwischen dem starren Kollagenfasernetz finden sich die Chondrozyten, die die Proteoglykane und Hyaluronsäure produzieren, die den Knorpel aufquellen lassen und elastisch machen. HS Hyaluronsäure (Disaccharidketten aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin), CS Chondroitinsulfat, KS Keratansulfat, Col2 Kollagen Typ 2

### „Platelet rich plasma“

Plättchen-angereichertes Plasma oder „platelet rich plasma“ (PRP) wird mittels unterschiedlicher Separationsverfahren aus Blut des Patienten hergestellt. Blutplättchen enthalten als erste Einsatzkräfte bei Gewebeerletzungen in ihren Vesikeln eine Vielfalt von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, deren Gesamtwirkung aus proinflammatorischen, katabolen, aber auch anabolen Mediatoren bei der Arthrose einen positiven Effekt auf die Symptome und hypothetisch auch auf die Struktur erreichen soll. PRP wurde beim Menschen an periartikulären aber auch artikulären Strukturen ausgetestet. Die Evidenz ist aber zurzeit noch sehr gering, wenn auch die Grundidee und Fallberichte vielversprechend sind. Ganz neue klinische Daten aus einer kleinen randomisierten kontrollierten indischen Studie belegen die schmerzlindernde Wirksamkeit bei der Gonarthrose über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten [48]. Ein strukturmodifizierender Effekt wurde bisher nicht untersucht. Auch wenn die Methodologie stimmt, so verlangt die geringe Probandenzahl nach weiteren Arbeiten vor einem routinemäßigen Einsatz. Speziell auch hinsichtlich der Sicherheit bleiben noch einige Fragen offen, auch wenn bisher keine schweren Nebenwirkungen beobachtet wurden. Die Entzündung, die durch die Plättchen ausgelöst werden könnte, würde im schlimmsten Fall die schon vorgeschädigten Gewebe der arthrotischen Gelenke wesentlich schädigen und die Arthrose gar beschleunigen. Ein solches Ereignis wurde allerdings in dieser aktuellen Studie nicht beobachtet. Die Herstellung eines Präparates in der eigenen Praxis, das intraartikulär appliziert wird, muss auf jeden Fall unter streng sterilen Kautelen erfolgen.

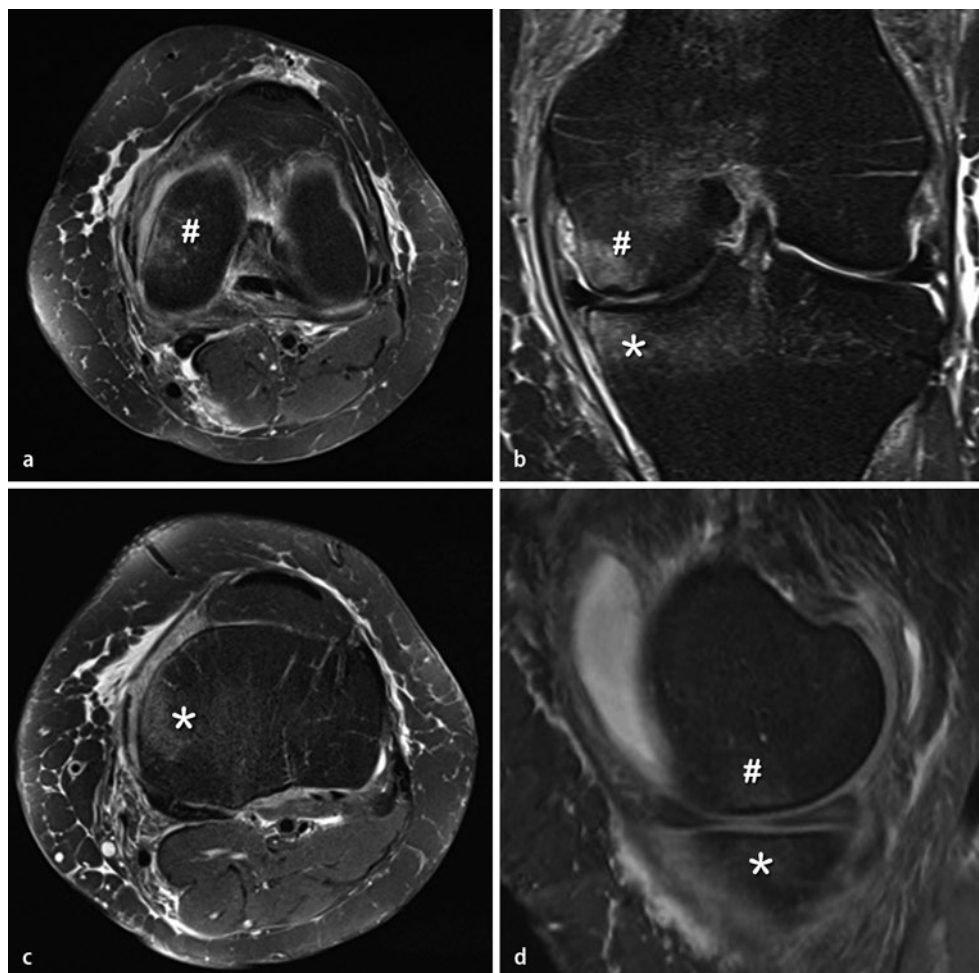
### Strontium Ranelat

Strontium Ranelat hat sich als Medikament gegen die postmenopausale Osteoporose etabliert. In Post-hoc-Analysen fanden sich zudem Hinweise, dass auch die Arthrose von einer Therapie profitieren könnte [49], insbesondere, da der subchondrale Knochen zusehends als wesentliches Element der Pathogenese erkannt wird. Nun konnte in einer 3-jährigen Gonarthrosestudie gezeigt werden, dass mit Strontium Ranelat in der für die Osteoporose üblichen Dosis der Gelenkspaltverlust sowie

PRP wird mittels unterschiedlicher Separationsverfahren aus Blut des Patienten hergestellt

Neue klinische Daten belegen die schmerzlindernde Wirksamkeit bei der Gonarthrose

Mit Strontium Ranelat können der Gelenkspaltverlust sowie die Schmerzen signifikant vermindert werden



**Abb. 3** ▲ 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

die Schmerzen gegenüber Placebo signifikant vermindert werden können [50]. Dementsprechend wurde bei den europäischen Arzneimittelbehörden die Indikation für Arthrose beantragt, der Entscheidung ist ausstehend. Als relevante Nebenwirkungen sind ein Risiko für thrombotische Ereignisse und eine erhöhte Rate für kardiale Ereignisse zur erwähnen. Und schließlich kann es in seltenen Fällen zu einer toxischen Epidermolyse kommen.

### Vitamin D

Wie oben erwähnt, gewinnt der subchondrale Knochen zusehends an Bedeutung. Die mit Knorpel-läsionen einhergehenden im MRI ersichtlichen „bone marrow lesions“ (■ **Abb. 3**) sind assoziiert mit Schmerzen und mit der Progression der Arthrose. Es handelt sich histologisch gesehen unter anderem um Mikrofrakturen des trabekulären Knochens. Es ist also naheliegend, dass ein Vitamin-D-Mangel im Sinne einer Osteomalazie solche Läsionen begünstigen könnte und sich eine Therapie eines Mangels positiv auswirken dürfte. Hierfür gibt es Hinweise aus einer kürzlichen Studie, die gleichzeitig aber auch zeigte, dass ohne Mangel auch kein Benefit zu erwarten ist [51].

Ein Vitamin-D-Mangel im Sinne einer Osteomalazie könnte „bone marrow lesions“ begünstigen



## Fazit für die Praxis

- Das medikamentöse Management der Arthrose muss auf den Einzelfall abgestimmt werden unter Einbezug des Arthrosestadiums, der Schmerzquelle und des Risikoprofils des Patienten.
- Im Bereich der konventionellen Analgetika sind die NSAR Paracetamol klar überlegen.
- Topische NSAR zeigen eine sehr gute Effektivität bei begleitenden periartikulären Beschwerden.
- Opioide sollten nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.
- Die intraartikuläre Applikation von Glukokortikoiden ist sehr erfolgreich bei entzündlichen Reizzuständen, sollte aber nicht mehr als 4-mal/Jahr durchgeführt werden. Sie kann auch mit relativ geringem Risiko unter Antikoagulation im therapeutischen Bereich erfolgen.
- Die Unterstützung des Gewebeunterhaltes mit enteral verabreichten Glycosaminoglykanen wie Chondroitinsulfat und Glucosaminsulfat sowie die intraartikuläre Verabreichung von Hyaluronsäure können den Knorpelverlust verlangsamen und die Symptome lindern. Fortgeschritten arthrotisch veränderte Gelenke dürften nicht mehr profitieren. Über die klinische Relevanz des chondroprotektiven und analgetischen Effektes wird immer noch debattiert.
- Basistherapeutika können in Einzelfällen mit guten Erfolgsaussichten eingesetzt werden, wenn polyartikulär entzündliche Reizzustände in hoher Frequenz auftreten und Steroidnebenwirkungen zu befürchten sind. Ein typisches Beispiel wäre die aggressiv verlaufende erosive Fingerarthrose.
- Mit Strontium Ranelat steht ein vielversprechendes DMOAD kurz vor der Zulassung. Es handelt sich um ein Medikament mit analgetischem wie strukturellem Effekt, das allerdings ein etwas erhöhtes kardiovaskuläres und thrombotisches Risiko aufweist.
- PRP scheint ein interessanter Kandidat zu sein mit nachhaltigem analgetischem Effekt. Die Evidenz ist aber noch spärlich.

## Korrespondenzadresse

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

**Einhaltung ethischer Richtlinien.** *Interessenkonflikt.* L.M. Wildi gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. 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
2. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, S xxi, 567
3. Altman RD, Barthel HR (2011) Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs* 71(10):1259–1279
4. Freynhagen R, Geisslinger G, Schug SA (2013) Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 346:f2937
5. 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
6. 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
7. Chu CR et al (2008) The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 90(6):814–820
8. Baker JF, Mulhall KJ (2012) Local anesthetics and chondrotoxicity: What is the evidence? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(11):2294–2301
9. Chu CR et al (2006) In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Arthroscopy* 22(7):693–699
10. Hepburn J, Walsh P, Mulhall KJ (2011) The chondrotoxicity of local anaesthetics: any clinical impact? *Joint Bone Spine* 78(5):438–440
11. 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
12. 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
13. 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

14. 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
15. 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
16. Baltzer AW et al (2009) Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 17(2):152–160
17. Rau H et al (2004) Multicenter study of radiosynoviorthesis. Clinical outcome in osteoarthritis and other disorders with concomitant synovitis in comparison with rheumatoid arthritis. *Nuklearmedizin* 43(2):57–62
18. Kisielinski K et al (2010) Complications following radiosynoviorthesis in osteoarthritis and arthroplasty: osteonecrosis and intra-articular infection. *Joint Bone Spine* 77(3):252–257
19. Bryant LR, Rosier KF des, Carpenter MT (1995) Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 22(8):1527–1531
20. Robertson C, Rice J, Allen N (1993) Treatment of erosive osteoarthritis with hydroxychloroquine (Abstract). *Arthritis Rheum* 36(Suppl):167
21. 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
22. 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
23. Wenham CY et al (2013) Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 52(5): 888–892
24. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Salam N (2012) Methotrexate: a therapeutic option in symptomatic knee osteoarthritis: randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 71(Suppl3):415
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Wildi LM et al (2011) Chondroitin sulfate 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. Balazs EA, Denlinger JL (1993) Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 39:3–9
37. 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
38. Merolla G et al (2011) Efficacy of Hyal-G-F 20 versus 6-methylprednisolone acetate in painful shoulder osteoarthritis: a retrospective controlled trial. *Musculoskelet Surg* 95(3):215–224
39. 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
40. 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
41. 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
42. Kim NH et al (1991) Effect of sodium hyaluronate on prevention of osteoarthritis. *Yonsei Med J* 32(2):139–146
43. Wang Y et al (2011) Effects of Hyal-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 Musculoskelet Disord* 12:195
44. 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
45. 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
46. Rutjes AW et al (2012) Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 157(3):180–191
47. McAlindon TE, Bannuru RR (2012) Osteoarthritis: is viscosupplementation really so unsafe for knee OA? *Nat Rev Rheumatol* 8(11):635–636
48. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal 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
49. Bruyere O et al (2008) Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 67(3):335–339
50. 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
51. 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

# CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

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

**? In welchem der Fälle ist die intraartikuläre Verabreichung von Depotsteroiden der praktikabelste Weg?**

- Frühe Arthrose mit nur leichten Belastungsschmerzen
- Arthrose in der Endphase mit vorwiegend belastungsabhängigen Schmerzen
- Polyartikuläre aktivierte erosive Fingerpolyarthrose
- Monoartikuläre aktivierte Arthrose
- Periartikuläre Begleitschmerzen

**? Opioide sind potente Analgetika, sollten aber bei nicht tumorbedingten Schmerzen wie dem Arthroseschmerz nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Welcher der folgenden Opioideffekte ist nicht zu erwarten?**

- Reduzierte kognitive Leistung
- Schwere Anwendungsfehler mit Todesfolge
- Sturzneigung
- „Opioid induced androgen deficiency“
- Carry-over-Effekt der Analgesie

**? Topische NSAR wirken am besten ...**

- an tief gelegenen Gelenken wie der Hüfte.
- im Bereich der Lumbalwirbelsäule.
- an oberflächlichen und periartikulären Strukturen wie überlasteten Enthesen, Bändern und Bursitiden.
- bei Daueranwendung.
- in Kombination mit systemischen NSAR.

**? Folgendes für die Behandlung der Osteoporose zugelassene Medikament zeigt einen DMOAD-Effekt und gleichzeitig eine Schmerzlinderung:**

- Strontium Ranelat
- Risedronat
- Teriparatide

- Calcium
- Denosumab

**? Für welche der folgenden Substanzen ist kein DMOAD-Effekt belegt?**

- Chondroitinsulfat
- Glucosaminsulfat
- Hyaluronsäure
- Strontium Ranelat
- Vitamin D

**? Welche Therapie ziehen Sie bei hochfrequent rezidivierenden polyartikulären Arthroseflares in Ausnahmefällen in Betracht?**

- Herkömmliche Basistherapie, wie sie für die klassischen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen verwendet wird
- Repetitive intraartikuläre Stereoidinfiltrationen von mehr als 4-mal/Jahr
- Steroiddauertherapie
- Biologika
- Analgesie mit lang wirksamen Opioiden

**? Der längste Anwendungs- und Beobachtungszeitraum für intraartikuläre Hyaluronsäure-Verabreichung liegt bei ...**

- 6 Monaten.
- 1 Jahr.
- 40 Monaten.
- 10 Jahren.
- 5 Jahren.

**? Welche der folgenden Substanzen wird in der Arthrotherapie derzeit nicht eingesetzt?**

- Analgetika
- Kollagenderivate
- Viscosupplementa
- Glycosaminoglykane
- Entzündungshemmende Substanzen

**? Platelet-rich-Plasma konnte in einer klinischen Studie am Menschen Wirksamkeit beweisen bezüglich ...**

- Schmerzreduktion bei der Coxarthrose.
- Verminderung des „joint space narrowing“ bei der Gonarthrose.
- Reduktion der chronischen Synovitis bei der Gonarthrose.
- Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung bei der Gonarthrose.
- Knorpelverdickung bei der Gonarthrose.

**? Durch den Einsatz von Chondroprotektiva (Glycosaminoglykane und Hyaluronsäure) wird folgender Effekt erreicht:**

- Gute Wirksamkeit im Endstadium der Arthrose
- Nach Ende der Behandlung ist kein Carry-over-Effekt zu erwarten
- DMOAD-Eigenschaften
- Schlechte Verträglichkeit, insbesondere bei Vorliegen von Vorerkrankungen
- Interaktionen mit anderen Medikamenten

**Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf [springermedizin.de/](http://springermedizin.de/) verfügbar.**

**Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmechluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.**

**> Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei**