

Lernziele:

- Der Leserin/dem Leser sollen die Möglichkeiten des Schmerzmanagements bei der Arthrose vermittelt werden.
- Der Leserin/dem Leser soll insbesondere der differenzierte Gebrauch von Nicht-Opioid-Analgetika nahe gebracht werden.
- Die Indikationen für die intraartikuläre Therapie werden ausführlich dargestellt.



Jörg Jerosch

Konservative Schmerztherapie bei der Arthrose

Zusammenfassung:

Im vorliegenden Artikel werden die Grundkonzepte der konservativen Arthrosetherapie zusammengefasst. Hierbei ist darauf zu achten, dass aufgrund der multiplen möglichen Ursachen für eine Arthrose sowie der Tatsache, dass Arthrosepatientinnen und -patienten mit Co-Morbiditäten behaftet sind und deshalb in der Regel auch eine Vielzahl von Co-Medikationen erhalten, ein eindimensionaler Therapieansatz fehlschlagen muss. Es ergibt sich vielmehr zwangsläufig die zwingende Notwendigkeit zu einem individuell abgestimmten multimodalen und interdisziplinären Vorgehen.

Schlüsselwörter:

Arthrose, Ursachen, konservative Schmerztherapie

Zitierweise:

Jerosch J: Konservative Schmerztherapie bei der Arthrose
OUP 2023; 12: 236–243
DOI 10.3238/oup.2023.0236-0243

Einleitung

Muskuloskeletale Schmerzen zählen weltweit zu den führenden Ursachen für eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität [30, 31]. Laut der aktuellen Global-Burden-of-Disease-Studie zählen Arthrose, Knorpelschmerz, Kreuzschmerz, Nackenschmerz und andere muskuloskeletale Schmerzen zu den führenden Ursachen einer beeinträchtigten Gesundheit [30]. Weltweit leiden mehr als 500 Mio. Menschen an einer Osteoarthritis.

Die Arthrose ist eine multifaktoriell bedingte, degenerative Erkrankung von Gelenken, die zu schmerzhaften Funktionseinschränkungen bis hin zum weitgehenden Funktionsverlust führt. In Deutschland leiden etwa 5 Mio. Menschen an einer Arthrose; etwa 2 Mio. haben tägliche Schmerzen an den Gelenken. Ab dem 60. Lebensjahr sind etwa die Hälfte der Frauen und ein Drittel der Männer betroffen. Vor dem 30. Lebensjahr sind es unter 2 %. Am häufigsten betroffen sind Hände, Knie

und Hüfte. Bei den Hüftgelenken sind beider Geschlechter etwa gleich betroffen; bei Hand- und Kniearthrosen sind Frauen im Alter jedoch doppelt so häufig betroffen wie Männer. Ein klinisch relevanter Risikofaktor für die Arthrose stellt Übergewicht dar. Der Anteil der Erwachsenen mit dem Risikofaktor Adipositas hat sich in Deutschland zwischen 2000 und 2015 auf knapp 25 % verdoppelt [33, 34]. Bedingt durch die Corona Krise hat sich dieser Trend noch weiter verschärft.

Conservative pain management of osteoarthritis

Summary: The present article presents the basic concepts of OA pain management. Due to the multiple different causes for OA and the fact that OA patients suffer from multiple co-morbidities and take multiple co-medications, the treatment of OA never be unidimensional. There need to be, however, an individual multimodal and interdisciplinary concept for every patient.

Keywords: OA, reasons, pain treatment

Citation: Jerosch J: Conservative pain management of osteoarthritis OUP 2023; 12: 236–243. DOI 10.3238/oup.2023.0236-0243

Leider wird in vielen Publikationen zur Arthrosetherapie zur sehr auf eindimensionalen Therapieansätzen abgehoben. Seit Januar 2018 liegt eine AWMF-Leitlinie (Registernummer: 033-004) für die Behandlung der Gonarthrose vor, welche des aktuellen Wissenstand in der Behandlung der Arthrose gut widerspiegelt [18]

Diese AWMF-Leitlinie unterstreicht durchaus die Notwendigkeit zu einem multimodalen und interdisziplinären Therapieansatz; dieses wird im klinischen Alltag jedoch nicht ausreichend realisiert.

Konservative therapeutische Ansätze bei Knorpelschaden

Aufgrund der oben dargestellten multiplen Ursachen empfiehlt es sich bei Diagnostik und Therapie im Rahmen des Arthrosemagements einen multimodalen und interdisziplinären Ansatz zu wählen. Dieses gilt insbesondere bereits bei der Auswahl medikamentöser Therapieansätze. Die Literatur zeigt, dass die Arthrose in der Regel keine isolierte Erkrankung darstellt [1–7].

Komorbiditäten stellen ein erhebliches Problem dar. Bei ca. 20 % der Bevölkerung besteht eine Hyperurikämie, bei ca. 1–2 % der Erwachsenen eine symptomatische Gicht [57]. Die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz für Diabetes mellitus betrug in 2010 9,9 % der Bevölkerung, Prävalenz und Inzidenz steigen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr stark an [58]. Auch die Niereninsuffizienz ist ein zunehmendes Problem. Bei den über 70-Jährigen weisen ca. 30 % eine GFR < 60 ml/min/1,73m² auf [59].

Die typische Patientin/der typische Patient ist älter als 45 Jahre, hat mehr als eine Komorbidität, nimmt in der Regel multiple Medikationen und hat darüber hinaus noch andere altersbedingte muskuloskeletale Veränderungen. Vom Grundsatz gelten nach wie vor die EULAR-Richtlinien, wie sie bereits im Jahr 2005 aufgestellt wurden. Diese sind nach wie vor vergleichbar in den aktuellen AWMF-Leitlinien enthalten. Vom Grundsatz her sind im konservativen Bereich des Arthrosemagements eine nicht medikamentöse Basisbehandlung sowie die medikamentöse Therapie zu berücksichtigen.

Nicht medikamentöse Basisbehandlung

Patientinnen-/Patienteninformation und -schulung

Patientinnen und Patienten sollen über die Erkrankung, Vorbeugung der Krankheitsprogression, Verbesserung der Lebensqualität und Mobilität aufgeklärt werden. Dieses beinhaltet vor allen Dingen eine intensive Beratung hinsichtlich der Modifikation der Aktivitäten des täglichen Lebens (motivationale Beratung).

Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten

Bei einer Gewichtsreduktion von wenigstens 5 % innerhalb von 6 Monaten ist eine messbare Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Gelenkfunktion zu erwarten. Bei einem Gewichtsverlust von 10 % zeigt sich eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome. Ebenso finden sich

eine Verbesserung der Qualität und der Dicke des medialen femoralen Gelenkkompartiment-Knorpels. Konsequenterweise muss eine **ökotrophologische Beratung** mit in das Arthrosemagement eingebaut werden.

Übungsprogramme/ Sportliche Aktivität

Die Patientinnen-/Patientenschulung sollte insbesondere zu gezielten Übungsprogrammen und zu Möglichkeiten sportlicher Aktivitäten informieren. Beides hat in unterschiedlichen Modellen (individuell, Gruppentraining, Home Exercises) einen positiven Effekt auf Schmerz und Funktion. Die meisten Autorinnen und Autoren empfehlen ein gemischtes Programm, das Muskelkräftigung, Verbesserung der aeroben Kapazität sowie Verbesserung der Flexibilität und der Beweglichkeit beinhaltet. Auch für Tai Chi gibt es eine positive Empfehlung. Sport- und Physiotherapeutische Ansätze sind mit zu integrieren. Einen positiven Aspekt hat insbesondere auch die Bewegungs- und Sporttherapie. Hier ist neben Dehnung und Koordination vor allem aber auch die Muskelkräftigung hervorzuheben. Verschiedene Studien zeigen, dass insbesondere muskelkräftigende Konzepte zu einer Reduktion des Schmerzempfindens der betroffenen Gelenke führt [25].

Bell et al. [56] zeigen in einem systemischen Review mit Metaanalyse eine geringe Evidenz dafür, dass landbasierte Trainingsprogramme bei Patientinnen und Patienten mit Gonarthrose kurzfristig zu einer Steigerung der Aktivität führen. Krafttraining ist mittelfristig erfolgreich, jedoch nicht von hoher Evidenz.

Hilfsmittel

Varus- und Valgus-Malalignment stellen einen Risikofaktor für die Kniearthrose dar. Hierbei besteht die Indikation zu Schuhranderrhöhungen, Pufferabsätzen oder Braces. Ideale Patientinnen und Patienten für ein Bracing sind jüngere Patientinnen und Patienten, die körperlich aktiv sind, kein relevantes Übergewicht haben und eine unikompartimentale betonte, symptomatische, tibiofemorale Arthrose mit entsprechendem Malalignment aufweisen. Günstig ist es, wenn das Malalignment durch Varus- oder Valgusstress teilweise korrigierbar ist. Es kann auch sinnvoll sein, Braces mit Fußorthesen und entsprechendem Schuhwerk zu kombinieren. Verschiedene Studien zeigen, dass bei einer medialen Gonarthrose eine laterale Schuhaußenranderrhöhung eine Verbesserung herbeiführt. Es besteht keine ausreichende Evidenz, inwieweit Braces oder andere Schutzvorrichtungen die Progression der Arthrose verlangsamen. In den EULAR-Richtlinien finden sich z. B. keine positiven Empfehlungen für die Schuhszurichtungen bei der Kniearthrose, da durchaus auch negative Effekte auftreten können. Leitlinien oder RCTs finden sich bezüglich Schutzvorrichtungen auch nicht bei Hand-, Finger- oder Sprunggelenkarthrosen. Eine klinisch erfahrene Orthopädiotechnikerin oder ein klinisch erfahrener Orthopädiotechniker wird jedoch durchaus auch für derartige Patientinnen und Patienten entsprechende Hilfsmittel empfehlen können. Ein entsprechendes Schuhwerk generell (schockabsorbierende Sohlen, Fußgewölbeunterstützungen), eine Pronationskontrolle sowie die Vermeidung von hochhackigen Schuhen werden durchaus empfohlen. Hilfsmittel wie Schuhaußenranderrhöhung, Unloader-Braces oder Pufferabsätze haben sich über Jahrzehnte bewährt und finden auch in der AWMF-Leitlinie ihren Niederschlag. In diesem Bereich ist eine orthopädiotechnische Unterstützung bei der individuellen Patientinnen-/Patientenberatung zu integrieren.

Sonstige Maßnahmen

Wärmebehandlungen und Ultraschall zeigten in einigen Studien eine gewisse Effektivität. Das gleiche gilt für die

manuelle Therapie in Kombination mit einer Bewegungstherapie sowie ein Patella-Taping. Balneotherapie und Akupunktur zeigten in Metaanalysen die höchste Evidenz aller physikalischen Therapiemaßnahmen. In den ACR-Guidelines findet sich eine Empfehlung dahingehend, dass TENS und Akupunktur reserviert sind als nichtpharmakologische Alternative zur Operation, wenn die Operation kontraindiziert ist oder die Patientin/der Patient dieser nicht zustimmt. Auch eine Blutegel-Behandlung zeigt in verschiedenen Studien einen nachweisbaren Effekt, so dass durchaus auch naturheilkundliche Ansätze mit integriert werden sollten.

Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie ist insbesondere auf Komorbiditäten und Komedikation zu achten. In Deutschland kommt es bei ca. 42 % der über 65-Jährigen zu einer Polypharmazie mit steigender Tendenz [60].

Die Wahrscheinlichkeit für Interaktionen wächst mit der Zahl gleichzeitig eingenommener Medikamente [66]:

- Bei 2 eingenommenen Wirkstoffen ergibt sich 1 mögliche Interaktion,
- bei 5 Wirkstoffen 10,
- bei 10 Wirkstoffen 45 mögliche Probleme
- Formel: Medikament x Medikament - 1 : 2

Nicht-Opioid-Analgetika (NOPA)

Die Auswahl der NOPA richtet sich nach Effektivität (NSAR/COXIBE und Metamizol sind deutlich effektiver als Paracetamol) und individuellen Kontraindikation. Bei der Verwendung von NOPAs sind verschiedene Aspekte zu bedenken.

Paracetamol

Paracetamol wird in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen. Die analgetische Wirkung ist zu gering und die freie Verfügbarkeit für die Patientin/den Patienten führt schnell dazu, dass die Patientin/der Patient mit seiner Dosierung in einen hepatotoxischen Bereich kommt.

Metamizol

Metamizol ist ein nicht opioides Analgetikum und Antipyretikum aus der Gruppe der Pyrazolone; das Präparat

ist insgesamt gut verträglich und ein in Deutschland sehr verbreitetes Präparat zur Schmerzlinderung und Fiebersenkung. In Deutschland ist Metamizol mit strengen Auflagen hinsichtlich der Indikation versehen:

- akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- schmerzhafte Koliken
- Tumorschmerzen
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen kontraindiziert sind
- hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

In den vergangenen 20 Jahren sind im Rahmen einer sogenannten Spontanerfassung in Deutschland etwa 400 Fälle von Metamizol-induzierten Agranulozytosen berichtet worden. Allgemein wird das Risiko einer Agranulozytose geschätzt mit etwa 1:30.000. Darüber hinaus sind als Nebenwirkungen bekannt anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock, Blutdruckabfall, Hautexantheme und Verschlechterung der Nierenfunktion.

Metamizol ist als Schmerzmittel auch und gerade im Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie weit verbreitet, hat jedoch kein Label für die Erstanwendung bei der Arthrose. Die primäre Indikation liegt im Bereich der perioperativen Schmerztherapie sowie bei Schmerzzuständen, die anders schon frustriert gehandelt wurden. Daneben ist dringend eine Risiko- und Sicherheitsaufklärung zu beachten [21].

NSAR

NSAR stellen eine weitgehend heterogene Gruppe dar, welche eine nicht-selektive und reversible Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) bewirken. Hierbei unterscheiden sie sich von den Coxiben, die hoch-selektiv COX-2 hemmen. COX-1 und COX-2 katalysieren die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen. Durch die Inhibition von COX-1 und COX-2 wird die Prostaglandin-Synthese vermindert, was entscheidend ist für die antiinflammatorische und analgetische Wirkung von NSAID [36].

In der täglichen Praxis sind jedoch die Nebenwirkungen von er-

	Darreichungsform	Dosierungen bei (gesunden) Erwachsenen*	Kontraindikationen
Diclofenac	p.o. supp. i.m./s.c.	3 x 50 mg/d retard: 2 x 75mg/d 25–100 mg; 2–3x/d 75–150 mg einmalig Maximale Tagesdosis: 200 mg (2 mg/kg)	Allergie, Asthma, COPD, Ulzera im Gastrointestinaltrakt, Anamnese chronischer Magen-Darm-Beschwerden, Koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), Z.n. Herzinfarkt oder Apoplex, akute oder chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 30 ml/min), schwere Leberfunktionsstörungen (Albumin < 25 g/l), Volumenmangel, Schock, Porphyrie, Schwangerschaft und Stillzeit
Parecoxib	i.v.	2 x 20–40 mg/d Maximale Tagesdosis: 80 mg	Allergie, Asthma, aktives peptisches Ulkus oder akute gastrointestinale Blutung, koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), Z.n. Herzinfarkt oder Apoplex, akute oder chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 30 ml/min), schwere Leberfunktionsstörungen (Albumin < 25 g/l); Schwangerschaft, Stillzeit, nicht eingestellter Hypertonus (relativ)
Ibuprofen	p.o. supp. i.v./s.c.	2–3 x 200–800 mg/d retard: 2–3 x 800 mg/d 2–4 x 600 mg/d 2–3x/400–600 mg Maximale Tagesdosis: 2400 mg	Allergie, Asthma, COPD, Ulzera im Gastrointestinaltrakt, Anamnese chronischer Magen-Darm-Beschwerden, schwere Leber-, Nieren- oder Herzinsuffizienz, Volumenmangel, Schock, Schwangerschaft (3. Trimenon) und Stillzeit (bei unreifen Neugeborenen bzw. ductusabhängigen Vitien)
Metamizol	p.o. supp. i.v.	4 x 500–1000 mg/d 3–4 x 20–40 Trpf. 20 Trpf. = 500 mg 3–4 x 1000 mg 1 g/2,5 g Maximale Tagesdosis: 5–6 g	Allergie, Asthma, Volumenmangel, Schock, Hämatopoesestörungen (Leuko-, Granulozytopenie), Porphyrie, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, schwere Leber- und Niereninsuffizienz Schwangerschaft, Stillzeit
Paracetamol	p.o. supp. i.v.	3–4 x 500–1000 mg Maximale Tagesdosis: 4 g	bekannte Unverträglichkeit, schwere Leber- und Niereninsuffizienz, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Alkoholabusus, chronische Mangelernährung

*bei älteren Patientinnen/Patienten ggf. reduzieren

Tabelle 1 NOPA zur perioperativen Schmerztherapie [26]

heblicher Relevanz. Dieses gilt für den Gastrointestinaltrakt (z.B. Obstruktion, Blutung, Magengeschwür-Perforation) sowie die kardiovaskulären Risiken [63]. Hierbei wurde die Hemmung von COX-2 insbesondere mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [36], weshalb diese bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko kontraindiziert sind. Hier bietet die topische Applikation von NSAID in Form von Gelen oder Pflastern eine sehr gute Alternative. Aufgrund der zu erwartenden geringeren systemischen Exposition gegenüber einer oralen Gabe ist das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen bei dieser Applikationsform deutlich verringert bei vergleichbarer Wirksamkeit [37].

Pharmakokinetik der topischen NSAID

Mit der Entwicklung von Pflastern, Gelen und Sprays gibt es verschiedene Strategien, um eine gewünschte lokale Wirkstoffexposition zu erreichen [38–46]. Gondolf-Zink et al. [46] zeigten bei 23 Patientinnen und Patienten mit prothesenpflichtiger Gonarthrose, dass bei einer kutanen Applikation von Diclofenac Diethylamin 1,16 % Gel (dreimal täglich 80 mg) eine therapeutisch wirksame Konzentration sowohl in oberflächennahen Kompartimenten als auch im periartikulären Gewebe erreicht wurde. Seefried et al. [43] zeigten mit Diclofenac Diethylamin 2,32 % Gel (zweimal täglich 4 g Gel entsprechend 74,4 mg Wirkstoff) bei Patientinnen und Patienten mit

einer Gonarthrose, dass bei einer 7-tägigen kutanen Applikation auch noch nach 12–15 Stunden eine Wirkstoffkonzentration im Synovialgewebe und in der Synovialflüssigkeit oberhalb der Nachweisgrenze gemessen werden konnte.

Evidenz topischer NSAID

Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Piroxicam und Ketoprofen sind Vertreter der nicht verschreibungspflichtigen topischen NSAID. Zu diesen Substanzen liegen Studien vor [32, 37, 45, 47]. Ein Cochrane-Review hat die in der Regel placebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Studien dokumentiert und ausgewertet. Eingeschlossen wurden in diesen Studien vornehmlich Patientinnen

und Patienten mit akuten Schmerzen aufgrund von Zerrungen, Verstauchungen und Überbeanspruchung. Die topische Behandlung begann innerhalb von wenigen Stunden oder Tagen und dauerte zwischen 5 Tagen und 3 Wochen an. Die Auswertung erfolgte nach etwa 7 Behandlungstagen mit dem Endpunkt der erfolgreichen Behandlung, definiert durch eine mindestens 50-prozentige Reduktion des Schmerzes. Der Cochrane-Review belegte bei diesem Patientinnen-/Patientenkollektiv einen therapeutischen Effekt. Auch für chronische Schmerzen gibt es ein Cochrane-Review mit guter Übersicht über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von topischen NSAID [37, 47]. Hierin wurden randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studien bei Patientinnen und Patienten mit Arthroseschmerzen von mindestens 3 Monaten und mindestens moderater Schmerzintensität berücksichtigt. Das Durchschnittsalter lag zwischen 59 und 65 Jahren und die Behandlungsdauer zwischen 2 und 12 Wochen. Auch in diesem Cochrane-Review war der primäre Endpunkt die erfolgreiche Behandlung, die definiert war als mindestens 50-prozentige Reduktion der Schmerzen bzw. eine sehr gute oder exzellente Bewertung oder fehlende bzw. schwache Schmerzen in Ruhe oder in Bewegung.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit erfolgreicher Behandlung betrug bei einer Behandlungszeit von 6–12 Wochen unter Diclofenac 60 % gegenüber 50 % unter Placebo. Unter Ketoprofen erreichten nach 6–12 Wochen 63 % der Patientinnen und Patienten den primären Endpunkt und 48 % unter Placebo.

Weitere Hinweise zur Wirksamkeit von topischen NSAID bei Arthrose zeigt auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018, die sowohl randomisierte, kontrollierte Studien als auch Beobachtungsstudien berücksichtigte [45]. Erfasst wurde hier als primärer Endpunkt die Schmerzlinderung, als sekundärer Endpunkt war die funktionelle Verbesserung in dem WOMAC-Score (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Hier zeigte Diclofenac als Pflaster eine Effektstärke von $-0,94$, als Gel eine Effektstärke von $-0,3$. Placebokontrol-

lierte Studien zu Ketoprofen ergab einen leichten Wirksamkeitsvorteil gegenüber Placebo. Die Auswertung zu Ibuprofen ergab ebenfalls einen Wirksamkeitsvorteil gegenüber Placebo wie auch die Studien zu Piroxicam.

Die Verträglichkeitsanalyse zur Langzeitanwendung bis 12 Wochen zeigte bei Diclofenac an unerwünschten Ereignissen 14 % gegenüber Placebo 7,8 %. Bei Ketoprofen lagen die unerwünschten Ereignisse bei 15 % im Vergleich zum Placebo bei 13 %. Bei allen NSAID wurden die lokalen unerwünschten Ereignisse als allgemein mild oder nur vorübergehend beschrieben [37]. Die registrierten systemischen unerwünschten Ereignisse wurden allgemein als mild beschrieben.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu der Metaanalyse von Zeng et al. [45]. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen NSAID und Placebo hinsichtlich lokaler Hautreaktionen, gastrointestinaler und kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse.

Im direkten Vergleich zwischen topischen und oralen NSAID zeigte eine explorative Analyse von 5 direkten Vergleichsstudien, welche ebenfalls im Zusammenhang des Cochrane-Reviews von Derry et al. [37] durchgeführt wurde, durchaus vergleichbare Therapieerfolge (topische Applikation 55 %, orale Applikation 54 %). Die Inzidenz systemischer unerwünschter Ereignisse war bei der topischen Applikation signifikant geringer (17 % versus 26 %). Diese Daten von nahezu 900 Patientinnen und Patienten belegen eindeutig den Vorteil von topischer im Vergleich zu systemischer Applikation von NSAID.

Evidenz topisches Capsaicin

Laut OARSI wird bei Patientinnen und Patienten mit geringfügigen Arthroseschmerzen bei Gonarthrose Capsaicin empfohlen. Bei viermal täglicher Applikation von 0,025 % Capsaicin über 12 Wochen vs. 54 % der Placebogruppe [61, 62] wird eine Schmerzbesse- rung von 81 % erreicht.

Für die orale Anwendung mit NSAR gibt es unter oben dargestellten Zusammenhängen (Arthrosepatientin/-patient, üblicherweise älter, mehrfach erkrankt mit großer Anzahl von Begleitmedikation). Diese führt

aufgrund der Vorerkrankung oder der Begleitmedikation zu Kontraindikationen von NSAR.

Insoweit NSAR nicht ausreichend wirksam sind, kontraindiziert sind oder das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöht sind, wird auch nach der AWMF-Gonarthroseleitlinie die Verwendung von Glucosamin oral, Hyaluronsäure intraartikulär oder Corticosteroiden intraartikulär empfohlen.

Glucosamine

Die orale Gabe von Glucosaminen oder vergleichbaren Nahrungsergänzungsmitteln wirkt sehr langsam und zeigen erst nach 4–8 Wochen einen eventuell positiven Effekt [22–24].

Intraartikuläre Corticoidgabe

Die Corticosteroide haben den raschesten Wirkeintritt und sind in der Regel für etwa 3 Monate wirksam [9, 10].

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein entzündlicher Schub einer Gonarthrose (aktivierte Arthrose) im Vordergrund steht, kann die intraartikuläre Applikation eines Steroids in Betracht gezogen werden.

Die Kombination Corticosteroid/Hyaluronsäure kann zu einer schnellen Linderung der Beschwerden führen. Trotz eines potenziell synergetischen Effektes von Steroiden und Hyaluronsäure, sind die vorliegenden Studien noch nicht ausreichend, um hier eine definitive Aussage zu erlauben. Eine Metaanalyse von Bannuru et al. [20] konnte zeigen, dass die alleinige Injektion von Corticosteroid bis zu 4 Wochen hinsichtlich Schmerzreduktion effektiver war, als die Injektion von Hyaluronsäure alleine. Zwischen der 4. und 8. Woche waren die Ergebnisse vergleichbar und nach der 8. Woche zeigte die alleinige Applikation von Hyaluronsäure eine größere Effektivität.

Intraartikuläre Hyaluronsäure

Hyaluronsäure (HA) wird seit mehreren Jahrzehnten bei der symptomatischen Behandlung von Arthrosen unterschiedlicher Gelenke eingesetzt. Trotz einer Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen ist die Wirksamkeit dieser Therapieform in der Literatur nach wie vor umstritten. Eine klinisch relevante

Schmerzhemmung wird in neueren und hochwertigen Metaanalysen beschrieben.

Die ESCEO-Gruppe formuliert eine praxisorientierte Argumentation und beschreibt Patientinnen und Patienten, die besonders von einer HA-Therapie profitieren können. Die intraartikuläre Applikation von Hyaluronsäure stellt aufgrund anderer Nebenwirkungen eine Behandlungsalternative zu NSAR dar, insbesondere bei Patientinnen und Patienten, für die es Kontraindikationen für NSAR gibt. Auch kann die intraartikuläre Hyaluronsäure-Applikation zu einem verminderten Verbrauch an NSAR führen. Während Rutjes et al. [64] relevante Nebenwirkungen bei der Verwendung von Hyaluronsäure sahen, stellten Bannuru et al. [20] weniger Studienabbrüche bei Hyaluronsäure aufgrund von unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu oralen Therapien (NSAR, Paracetamol) fest. Auch hat die intraartikuläre Hyaluronsäure Applikation andere unerwünschte Wirkungen als die oralen Behandlungsoptionen wie beispielsweise NSAR, Opioide und Paracetamol. So sind Gelenkreaktionen nach intraartikulärer Hyaluronsäure-Applikation normalerweise mild und moderat mit nur geringem Knieschmerz, welcher durch Schonung, Eis und Analgetika gut zu behandeln ist. Die Beschwerden dauern üblicherweise nur wenige Tage an. Eine lokale oder allgemeine Überempfindlichkeitsreaktion ist selten.

Hyaluronsäure-Präparate haben eine Wirkdauer von 6–12 Monaten. Auf der biochemischen Seite gibt es Rezeptoren, die (auch) Hyaluronan binden, wie CD44 (Cluster Designation 44), TLR4 (Toll-Like Rezeptor 4) und RHAMM (Receptor for Hyaluronan mediated mobility). Die Effektgröße hinsichtlich Schmerz in Metaanalysen liegt zwischen 0,34 (0,22–0,46) und 0,63 (0,36–0,88); Effektgröße nach 4 Wochen ist besser als bei anderen pharmakologischen Behandlungen (Cox-2, NSAIDs, i.a. Corticoid und Paracetamol) [65]. Insgesamt gibt es mehr als 100 vermarktete HA-Produkte weltweit. Diese differieren erheblich hinsichtlich des Ursprungs (tierische oder bakterielle Fermentation), des Molekulargewichtes (von 0,7–3 MDa), der molekularen Struktur (linear, cross-linked, mixed

oder beides), der Methode der cross-link Konzentration (0,8–30 mg/ml), dem rheologischen Verhalten (Gel oder flüssig). Einige sind assoziiert mit anderen Molekülen (Mannitol, Sorbitol, Chondroitin Sulfat) mit unterschiedlichen Konzentrationen. Auf Grund dieser Rahmenbedingungen gibt es keine einzelne Klasse von HA-Produkten. Metaanalysen zeigen jedoch eine Überlegenheit von Hyaluronsäuren mit hohem Molekulargewicht [11–13, 29].

Hinsichtlich der Molekularität zeigen sich hochmolekulare HA klinisch effektiver [27, 28]. Altman et al. verglichen die Gabe von niedrigmolekularer intraartikulärer Hyaluronsäure (< 750 kDa) (LMW IAHA) mit Gabe von hochmolekularer intraartikulärer Hyaluronsäure (= 6000 kDa) (HMW IAHA). Als Parameter wurde die MCID (Minimally Clinically Important Improvement) als geringste Veränderung, die eine Patientin/ein Patient als klinisch relevant empfindet, gewählt. HMW IAHA ist als „possibly clinically significant“ (zweithöchste Bewertung) eingestuft worden. LMW IAHA führt nicht zu einer signifikanten Verbesserung versus IA-Placebo. HMW IAHA sind auch in der Lage, Entzündungsmediatoren bei der Kniearthrose zu unterdrücken [27].

Durch eine gute Wahl des Injektionszeitpunktes, Berücksichtigung der Kellgren-Lawrence-Situation, der Ko-Medikation sowie der Ko-Therapie wird man den Effekt von Hyaluronsäuren auch optimieren können [14].

Während die oben genannten Therapieansätze rein als Schmerzreduktion anzusehen sind (SYSADOA), ergeben sich bei hochmolekularen Hyaluronsäuren durchaus auch Hinweise auf eine Beeinflussung des Knorpelstoffwechsels an sich (DMOAD). Insbesondere französische rheumatologische Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass bei der intraartikulären Gabe von hochmolekularen Hyaluronsäuren eine Reduzierung des CTX-II nachweisbar ist und somit der Knorpelstoffwechsel an sich positiv beeinflusst wird [15, 16]. Der DMOAD-Effekt wird in der Zukunft zunehmend interessanter werden [17]. Aus den o.g. Gründen sind Hyaluronsäuren zwischenzeitlich in vielen internationalen Arthrose-Leitlinien als positiv bewertet worden.

PRP

Plättchenreiches Plasma (PRP) sowie vergleichbare Präparate (APC = Autologes Plättchenkonzentrat, ACS = Autologes konditioniertes Serum auch BCS genannt (blood clot secretom)) werden im Rahmen der Injektionstherapie zunehmend im klinischen Alltag verwendet und die Literatur evaluiert. PRP ist jedoch nicht gleich PRP; die Zubereitungsformen sind je nach Firma sehr unterschiedlich. PRP zeigt im Rahmen knorpelregenerativer Maßnahmen in Grundlagenarbeiten einen Vorteil bezüglich der Chondrozytenproliferation und der Produktion von extrazellulärer Matrix. Ein fraglicher Effekt besteht auch in der klinischen Anwendung nach Mikrofrakturierung.

Ein Konsensuspapier der ESSKA (European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery & Arthroscopy) von 2022 fasst die Ergebnisse von klinischen Studien der Stufen I und II sowie zusätzliche prospektive Studien zusammen [67]. Es belegt die Wirksamkeit von PRP bei der Behandlung von Kniearthrose. Die Konsensusgruppe kommt zu dem Schluss, dass es genügend präklinische und klinische Belege gibt, um die Verwendung von PRP bei Kniearthrose zu empfehlen bzw. zu unterstützen. Die Überlegenheit von Präparaten einzelner Hersteller ist aufgrund der Datenlage noch nicht möglich.

Infiltrationskombinationstherapien

In der Literatur und im klinischen Alltag haben sich unterschiedliche Infiltrationskombinationstherapien entwickelt und teilweise bereits etabliert.

Cortison mit Lokalanästhesie

Diese Kombination führt aufgrund der Lokalanästhesiekomponente zu einer raschen Schmerzlinderung. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Lokalanästhesie auch eine schädigende Wirkung auf Knorpelzellen haben, dieses insbesondere in experimentellen Studien. Durch das Cortison kommt es zu einer Reduktion der entzündlichen Komponente im Gelenk. Es ist jedoch auch ein proapoptotischer Effekt auf Knorpelzellen bekannt (Zelltod).

Cortison mit Hyaluronsäure

Die Kombination von Cortison mit Hyaluronsäure wird im klinischen Alltag schon lange verwendet. Auch in experimentellen und klinischen Studien zeigen sich hier vielversprechende Ergebnisse [49]. Sie konnten zeigen, dass bei kultivierten Knorpelzellen mit 3 verschiedenen Lokalanästhetika (Lidocain, Bupivacain, Ropivacain) und mit Cortison/Hyaluronsäure sowie der Kombination von Cortison und Hyaluronsäure, die Kombination mit der Hyaluronsäure zu einer geringeren Knorpelschädigung führt, als wenn Cortison und Lokalanästhetikum alleine verwendet werden. Bauer et al. [50] zeigten in einer experimentellen Untersuchung, dass Cortison gemeinsam mit Hyaluronsäure sowohl einen antiinflammatorischen Effekt als auch gleichzeitig einen knorpelschonenden Effekt zeigt.

Hangody et al. [51] untersuchten in einer multizentrischen RCT-Studie den klinischen Effekt von Hyaluronsäure in Kombination mit Cortison bei der Gonarthrose. Als Placebo wurde Kochsalz verwendet. Hier zeigte sich, dass die Kombinationstherapie von Cortison und Hyaluronsäure dem Placebo in den ersten Wochen klinisch überlegen war.

Hyaluronsäure und PRP

Die Hyaluronsäure mit PRP ist in den letzten Jahren verschiedentlich evaluiert worden [52–55]. Es zeigte sich in Metaanalysen, dass PRP gemeinsam mit Hyaluronsäure sowohl beim WOMAC-Score als auch beim VAS-Score nach 12 Monaten bessere Ergebnisse zeigte als die alleinige Hyaluronsäuregabe.

Opiode

Für Patientinnen und Patienten mit chronischem Arthroseschmerz sind Opiode gemäß LONTS [19] nur nach dem Versagen nicht-medikamentöser Therapie und/oder der Wirkungslosigkeit bzw. Kontraindikation anderer Analgetika und/oder einem nicht durchführbaren bzw. nicht gewünschten Gelenkersatz indiziert. Allgemein scheint jedoch gerade bei älteren Patientinnen und Patienten eine Opioidgabe nur mit geringer analgetischer Wirkung und funktionaler Verbesserung bei gleichzeitig erhöhtem Nebenwirkungsrisiko beim Arthroseschmerz einherzu-



Abbildung 1 Interdisziplinäres Arthrosemangement und Gatekeeper-Funktion des Facharztes für Orthopädie und Unfallchirurgie

Abb. 1: Jörg Jerosch

gehen [35]. In vergleichbarer Weise äußert sich auch die deutsche AWMF-S2-Leitlinie zur Gonarthrose.

Schwach wirkende Opiode können bei nicht operablen Patientinnen oder Patienten, die für kurze Zeit bis zu einer Operation begleitet werden, sinnvoll sein. Hier muss jedoch auf eine adäquate Ko-Medikation geachtet werden, um unerwünschten Wirkungen der Opiode zu begegnen [19].

Bisphosphonate

Bisphosphonate können eventuell einen positiven Effekt auf Schmerzen beim Knochenödem haben, jedoch keinen positiven Effekt auf den Gelenkknorpel [8].

Antikörper

Klinische Studien zeigten die Effektivität von monoklonalen Antikörpern gegen den Nervenwachstumsfaktor (NGF) für die Therapie von Arthroseschmerzen. Hiermit sollte ein neues Behandlungskonzept beim Arthroseschmerz etabliert werden. Statt der regelmäßigen Analgetikagabe sollte der Antikörper in großen Intervallen systemisch appliziert werden. Allerdings wurde dieser Therapie durch die FDA die endgültige Zulassung versagt, weil die Therapie in einzelnen Fällen mit einer rasch progredienten Arthroseentwicklung verbunden war. Den-

noch werden in der Forschung derartige Konzepte weiter evaluiert [48].

Die oben dargestellten Zusammenhänge machen es deutlich, dass das gesamte Arthrosemangement immer multimodal und interdisziplinär sein muss (Abb. 1).

Interessenkonflikte:

Beraterhonorare von den Firmen Corin und Implantcast; Aufwandsentschädigungen für Vorträge und Einsätze als Instruktor von der Firma Corin

Das Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie auf:
www.online-oup.de



Foto: privat

Korrespondenzadresse
 Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Jerosch
 Wissenschaftsbüro
 Grabenstraße 11
 40667 Meerbusch
 info@vsou.de

CME-Fragen:

1. Welche Medikamente gehören nicht zur Gruppe der NOPA?

- Metamizol
- Tilidin
- Paracetamol
- NSAR
- Acetylsalicylsäure

2. Was ist eine typische Komplikation nach Gabe von Metamizol?

- Hypoglykämie
- Hyperkaliämie
- Hypertone Krise
- Hämato poese störungen (Leuko-, Granulozytopenie)
- Extrasystolen

3. Welche Aussage ist richtig?

- In Deutschland leiden etwa 20 Mio. Menschen an einer Arthrose.
- Ab dem 60. Lebensjahr sind etwa 80 % der Frauen betroffen.
- Ab dem 60. Lebensjahr sind etwa 60 % der Männer betroffen.
- Bei den Hüftgelenken sind beide Geschlechter etwa gleich betroffen.
- Bei Hand- und Kniearthrosen sind Frauen ebenso betroffen wie Männer.

4. Typische Risikofaktoren für eine Arthrose sind...

- Adipositas
- Hyperglykämie
- Körpergröße
- Hyperkaliämie
- Hypertonie

5. Welches Medikament ist nicht für die Arthrose geeignet?

- Voltaren
- Paracetamol
- COX 2-Hemmer
- Intraartikuläre Hyaluronsäure
- PRP

6. Welche Hyaluronsäure ist besonders geeignet?

- Niedrigmolekulare Hyaluronsäure
- Hochmolekulare Hyaluronsäure
- Lineare Hyaluronsäuren
- Nichtlineare Hyaluronsäure
- Orale Hyaluronsäure

7. Was ist keine Indikation für Metamizol?

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Schmerzhaftes Koliken
- Tumorschmerzen
- Arthrose
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen kontraindiziert sind

8. Was sind keine typischen Nebenwirkungen von NSAR?

- Obstruktion
- Blutung
- Magengeschwür-Perforation
- Kardiovaskuläre Risiken
- Migräne

9. Welche Aussage bezüglich Antikörper in der Arthrosebehandlung ist falsch?

- Sie sind zugelassen für die Arthrosebehandlung.
- Sie stellen in der Forschung einen interessanten Ansatz dar.
- Die Nebenwirkungen sind geringer als bei der NSAR-Therapie.
- Es gibt bei einzelnen Patientinnen und Patienten ein rasches Voranschreiten der Arthrose.
- Die Applikation erfolgt intraartikulär.

10. Bisphosphonate...

- können eventuell einen positiven Effekt auf Schmerzen beim Knochenödem haben.
- haben einen positiven Effekt auf den Gelenkknorpel.
- haben vergleichbare Nebenwirkungen wie NSAR.
- werden intraartikulär appliziert.
- sind besonders bei fortgeschrittener Arthrose geeignet.

Die Teilnahme an der CME-Fortbildung ist nur online möglich auf der Website: www.onlineoup.de.

www.vsou.de | Vereinigung Süddeutscher Orthopäden und Unfallchirurgen e.V.

Erweitere dein Wissen und tausche dich mit Experten aus!

Entdecke Fortbildungen unter:  vsou.de/fortbildungsveranstaltungen

