

Jürgen Steinmeyer<sup>1</sup>, Fritjof Bock<sup>2,3</sup>, Johannes Stöve<sup>4</sup>, Jörg Jerosch<sup>5</sup>, Johannes Flechtenmacher<sup>6,7</sup>

# Medikamentöse Therapie der Gonarthrose – besondere Aspekte der neuen Leitlinie

*Pharmacological therapy of knee osteoarthritis – special aspects of the new guideline*

**Zusammenfassung:** Die medikamentöse Therapie der Gonarthrose stellt eine rein symptomatische Behandlung dar, die häufig erfolgreich den Erhalt der Mobilität der Patienten ermöglicht. Der vorliegende Beitrag nimmt Bezug auf die Empfehlungen und Stellungnahmen zur Pharmakotherapie der Gonarthrose der neuen deutschen AWMF-Leitlinie, hebt besonders wichtig erscheinende Aspekte hervor und stellt die zugrunde liegenden Entscheidungsdimensionen transparent dar. Der Artikel möchte dazu beitragen, dass die Wirkungsstärken realistisch eingeschätzt werden, Risiken für Medikationsfehler und vermeidbare Nebenwirkungen gesenkt und hilfreiche Maßnahmen bedacht werden.

**Schlüsselwörter:** Arthrose, Knie, medikamentöse Therapie, Leitlinie

## Zitierweise

Steinmeyer J, Bock F, Stöve J, Jerosch J, Flechtenmacher J: Medikamentöse Therapie der Gonarthrose – besondere Aspekte der neuen Leitlinie.

OUP 2018; 7: 374–380 DOI 10.3238/oup.2018.0374–0380

**Summary:** The pharmacological therapy of knee osteoarthritis is purely symptomatic which often preserves effectively the mobility of patients. The present article refers to the recommendations and statements for the pharmacotherapy of knee osteoarthritis of the new German AWMF-guideline, emphasises especially important appearing aspects and describes the underlying decision-making dimensions. This article would like to contribute that the effect strengths are estimated realistically, risks for medication errors and avoidable side effects are lowered and helpful measures be considered.

**Keywords:** osteoarthritis, knee, pharmacotherapy, guideline

## Citation

Steinmeyer J, Bock F, Stöve J, Jerosch J, Flechtenmacher J: Pharmacological therapy of knee osteoarthritis – special aspects of the new guideline.

OUP 2018; 7: 374–380 DOI 10.3238/oup.2018.0374–0380

## Einleitung

Für die Behandlung der Volkskrankheit Arthrose [1, 2] stehen mehrere nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung, die einzeln oder kombiniert zur Anwendung kommen. Nur ein Teil der Patienten mit radiologisch nachweisbaren Arthrosen haben klinisch relevante Beschwerden [1, 2]. Sofern die Arthrose schmerzt, kann eine medikamentöse Therapie sinnvoll

sein. Arzneimittel stellen eine wesentliche Therapiesäule dar, wobei ein breit gefächertes Spektrum ganz unterschiedlicher Medikamente, vor allem nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) und Komedikamente (z.B. Protonenpumpeninhibitoren), aber auch Opioidanalgetika, potenziell knorpelaktive Medikamente und Phytopharmaka angewendet werden. Topika sind aufgrund geringerer systemischer Nebenwirkungen beliebt und erfreuen sich einer hohen Akzep-

tanz bei Patienten. Als Medikamente für die intraartikuläre Arthrosetherapie sind vor allem Glukokortikoide und Hyaluronsäurepräparate zu nennen.

Multimorbide, meist ältere Patienten gemäß Leitlinien zu behandeln, stellt eine besondere Herausforderung dar, denn in vielen, den Leitlinien zugrunde liegenden Studien werden betagte, mehrfach vorerkrankte Patienten nicht mit untersucht. Gründe hierfür sind neben der Multimorbidität alters-

<sup>1</sup> Labor für Experimentelle Orthopädie, Orthopädische Universitätsklinik, Justus-Liebig-Universität Gießen

<sup>2</sup> Orthopädie am grünen Turm, Ravensburg

<sup>3</sup> Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische/unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie, Ravensburg

<sup>4</sup> Orthopädische und Unfallchirurgische Klinik, St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen

<sup>5</sup> Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sportmedizin, Johanna-Etienne-Krankenhaus, Neuss

<sup>6</sup> Ortho-Zentrum – Orthopädische Gemeinschaftspraxis am Ludwigplatz, Karlsruhe

<sup>7</sup> Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie, Berlin

bedingte Unterschiede in Bezug auf Pharmakokinetik und -dynamik. Neuere Studien zeigen, dass die Anzahl an verordneten Medikamenten ab dem 65. Lebensjahr auf mehr als das Doppelte und nach dem 74. Lebensjahr um weitere 50 % der vorherigen Werte ansteigen [3]. Als Konsequenz einer leitliniengerechten Behandlung jeder einzelnen Erkrankung eines multimorbiden älteren Patienten ergibt sich eine größere Anzahl an verordneten Arzneimitteln. Daraus können sich potenziell schwerwiegende Interaktionen und Nebenwirkungen ergeben [2, 4]. Eine einzelne Erkrankung wird daher bei multimorbiden Patienten nicht jeweils für sich alleine behandelt, sondern die Therapie der jeweiligen Erkrankung mit mehreren Medikamenten sollte untereinander passend sein. Eine Abstimmung zwischen Hausarzt und Facharzt sowie die Kenntnis aller, einschließlich der nichtverordneten Arzneimittel sollten das Risiko für Medikationsfehler und vermeidbare Nebenwirkungen senken und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen. Zudem hilft eine Reihe von Maßnahmen wie z.B. Dosisanpassung an die Nierenfunktion, Einsatz von Checklisten wie z.B. die PRISCUS-Liste für ein optimiertes Medikationsmanagement im Alter. Seit dem 1. Oktober 2016 haben zudem gemäß dem E-Health-Gesetz Patienten, die 3 oder mehr Medikamente erhalten, einen hilfreichen Anspruch auf einen vom Arzt zu erstellenden Medikationsplan, der den Informationsaustausch vereinfacht.

Der chronische Verlauf ohne Aussicht auf Heilung sowie der verständliche Wunsch nach Erhalt der vollen Mobilität bedeuten eine große Herausforderung, wobei eine Beurteilung der verschiedenen Pharmakotherapien nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin hilfreich ist. Die neue AWMF-Leitlinie Gonarthrose [5], die unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie entstand, will praktikable Empfehlungen und klare Stellungnahmen abgeben, die auf der derzeit verfügbaren Literatur basieren. Die 5 Autoren waren Mitglieder der Kommission, die die neue S2k-Leitlinie als aktuellen, völlig neu entwickelten Ersatz für die aus dem Jahr 2002 stammende alte Leitlinie erstellte. Medizinische Leitlinien wollen transparent informieren und

praktikabel sein, sind aber nicht bindend, und eine kritische Auseinandersetzung im Einzelfall ist weiterhin notwendig. Der vorliegende Beitrag zur medikamentösen Therapie der Arthrose orientiert sich an dieser neuen Leitlinie und weist auf besonders wichtige und interessant erscheinende Aspekte hin.

## Analgetika

### Paracetamol

Paracetamol ist das am häufigsten eingesetzte und frei verkäuflich erhältliche Analgetikum, das auch bei Arthrose eingesetzt wird. Inwiefern Paracetamol überhaupt zu einer Symptomverbesserung bei Gonarthrose beiträgt, war bislang unklar, da aussagekräftige Studien hierzu fehlten. Einige Leitlinien [6, 7] haben bisher den Einsatz von Paracetamol als First-Line-Analgetikum bei Arthrose empfohlen, wobei aktuelle Metaanalysen [8, 9, 10] zu einer anderen Evidenz-basierten Einschätzung führten. So kommen 3 aktuelle Metaanalysen unabhängig voneinander zu dem Schluss, dass Paracetamol selbst bei hohen täglichen Dosen von bis zu 4 g zwar eine geringe, aber keine klinisch relevante analgetische Wirkung bei Kniearthrose entfaltet. Die aktuelle AWMF-Leitlinie Gonarthrose empfiehlt daher nicht mehr den Einsatz von Paracetamol bei Gonarthrose.

### Metamizol

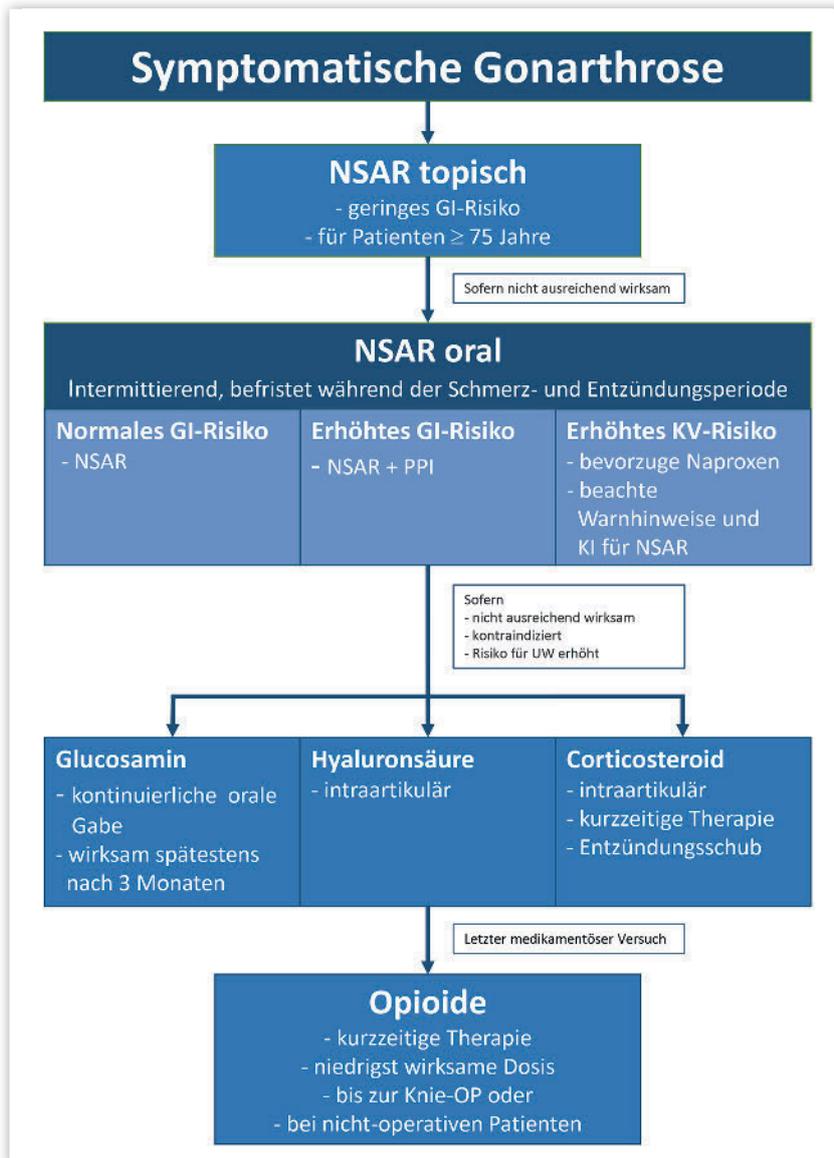
Als verschreibungspflichtiges Analgetikum mit zusätzlich antipyretischer Wirkung besitzt Metamizol eine analgetische Potenz in der Größenordnung von schwach wirksamen Opioiden wie Tramadol, Tilidin oder Codein. Die Arthrose stellt per se keine Indikation für Metamizol dar, weil es nicht entzündungshemmend wirkt. Metamizol wird insgesamt gut vertragen, kann aber in sehr seltenen Fällen gravierende lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Agranulozytose sowie allergische Reaktionen mit im schlimmsten Falle anaphylaktischem Schock hervorrufen [11]. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfiehlt die Anwendung nur innerhalb der Zulassung und nach ausführlicher Aufklärung des Patienten über das Risiko und

mögliche Warnsignale wie Fieber/Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Halsschmerzen und Entzündungen im Bereich der Mundschleimhäute. Zudem empfiehlt sie bei Verdacht auf eine Agranulozytose und bei längerer Einnahme Blutbildkontrollen [11, 12, 13]. Die Indikationen von Metamizol sind aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen beschränkt auf akute und chronische Schmerzen, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind [14]. Es gibt somit nur wenige Fälle, bei denen der kurzfristige Einsatz von Metamizol zur Therapie der Arthroseschmerzen tatsächlich in Erwägung gezogen werden kann. Die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] enthält daher keine Empfehlung zum Einsatz von Metamizol.

## Opioide

Die in Deutschland geltenden restriktiven gesetzlichen Regelungen und vorhandenen Leitlinien verhindern, dass eine drastische Zunahme von Opioidabhängigen, wie in den USA mit Auslösung eines Gesundheitsnotstands im Jahr 2017, zu befürchten ist. Opioide besitzen zwar ein hohes Abhängigkeitspotenzial, insbesondere wenn sie schnell anfluten wie z.B. bei Injektion oder bei nicht-retardierter Gabe. Die geltende LONTS-Leitlinie empfiehlt daher bei nicht-tumorbedingten Schmerzen eine streng indikationsbezogene Anwendung, wobei die Opioide retardiert, nach festem Zeitschema, niedrig dosiert, zeitlich begrenzt und kontrolliert eingesetzt werden sollen [15]. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS) weist zudem darauf hin, dass der Erhalt von Opioiden restriktiv reglementiert ist und Patienten nur Opioide erhalten, sofern die strengen Regeln der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtmVV) und des Betäubungsmittelgesetzes (BtmG) eingehalten werden. Schätzungen zufolge kommt es trotz dieser Maßnahmen unter einer Langzeittherapie noch bei ca. 1–3 % der mit Opioiden behandelten Schmerzpatienten zu Abhängigkeits-symptomen.

Bei der Arthrose werden Opioide daher weder langfristig noch routinemäßig eingesetzt. Sie können aber für eine kurzfristige Therapie indiziert sein, wenn andere therapeutische Maßnah-



**Abbildung 1** Algorithmus der medikamentösen Therapie der Gonarthrose gemäß der neuen S2k-Gonarthrose-Leitlinie (AWMF 2018). GI: gastrointestinal; KI: Kontraindikation; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika = traditionelle NSAR + Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Hemmer); PPI: Protonenpumpeninhibitor; UW: unerwünschte Wirkungen. Abdruck aus der S2k-Leitlinie Gonarthrose mit freundlicher Genehmigung der DGOU.

men ausgeschöpft, nicht möglich oder kontraindiziert sind (Abb. 1). Hierbei sollten gemäß der LONTS-Leitlinie zunächst Opioiden der Stufe 2 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie z.B. Tramadol eingesetzt werden, wobei für eine kurzfristige, 1–3-monatige Therapie die Indikation durch Studien gesichert sein sollte [15]. Für die optimale Therapie des Patienten und Klärung möglicher Probleme bei der Verordnung von Opioiden, wie z.B. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Suchtanamnese, kognitive Beeinträchtigung,

gen, kann eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hausärzten/Orthopäden und Schmerztherapeuten hilfreich sein. Ein 2014 publizierter Cochrane-Review ergab, dass andere Nicht-Tramadol-Opioiden wie z.B. Oxycodon, Buprenorphin, Tapentadol, Codein und Morphin bei Arthrose eine geringe, klinisch wenig relevante analgetische Wirkung entfalten [16]. Im direkten Vergleich mit NSAR war Tramadol diesen hinsichtlich Analgesie sogar unterlegen [17].

Auch aufgrund der zentralnervösen Wirkungen mit Müdigkeit, vermehrter

Sturzneigung, Schwindel und Gleichgewichtsstörung unterscheiden sich Opioiden nachteilig von den NSAR [18]. So ist die Rate an Frakturhäufigkeit, Hospitalisation und Mortalität 2–4-mal so häufig wie nach Gabe der traditionellen NSAR [18]. Zudem verursachen Opioiden bei jedem 2. Patienten eine Obstipation, wobei keine Toleranzentwicklung besteht und die im Verlauf der Therapie somit nicht verschwindet. Verantwortlich gemacht werden  $\mu$ -Opioidrezeptoren im enterischen Nervensystem, die die Darmperistaltik verringern und zu einer verstärkten Absorption von Wasser führen, sowie die Hemmung der gastrointestinalen Sekretion. Die Applikationsart scheint hierbei eine untergeordnete Rolle zu spielen. Zu Beginn der Opioidtherapie ist es daher notwendig, die Patienten auch über das häufige Auftreten von Obstipation zu informieren und bei den meisten Patienten bereits prophylaktisch ein Laxativum z.B. Makrogolpräparat zu verordnen. Da ballaststoffhaltige Nahrung häufig alleine nicht ausreichend ist, werden Laxantien bei opioid-induzierter Obstipation oft eingesetzt [19]. Auch eine antiemetische Therapie kann zu Beginn der Behandlung notwendig werden, wobei nach 2–4 Wochen aufgrund der Toleranzentwicklung die Indikation überprüft werden sollte. Die LONTS-Leitlinie bietet für die Therapie häufiger Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Erbrechen hilfreiche Praxiswerkzeuge an [15].

## Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), zu denen die traditionellen NSAR und die selektiven COX-2-Hemmer (Coxibe) zählen, wirken nicht nur analgetisch, sondern auch antiphlogistisch. NSAR sind daher beim entzündungsbedingten Arthroseschmerz besonders wirksam und werden häufig eingesetzt [2, 8, 9]. Jedoch ist die orale Applikation von NSAR u.a. mit gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken verbunden [20]. Insbesondere bei Langzeitanwendung bestehen relevante Risiken, die auch erhebliche gesundheitliche Folgen haben können. Die in der neuen AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] erarbeiteten Empfehlungen zum Schutz der Patienten basieren letztlich auf diesen Er-

kenntnissen. Hierbei ist die Risikominimierung das Prinzip, das effektiv zur Verminderung unerwünschter Komplikationen führt und somit den Patienten schützt.

### Topisch eingesetzte NSAR

Eine einfache und effektive Möglichkeit, das Risiko für eine gastrointestinale Nebenwirkung zu verringern, ist die topische Applikation von NSAR. Neuere Untersuchungen belegen, dass systemische Nebenwirkungen einschließlich gastrointestinaler Beschwerden unter topischer Applikation von Diclofenac oder Ketoprofen nicht öfter auftreten als unter Placebo [21]. So liegen die Konzentrationen von topisch applizierten NSAR im Blutplasma zwischen 5–15 % der Werte nach oraler Gabe. Dagegen überwiegen die vorwiegend schwach ausgeprägten lokalen Hautreaktionen wie trockene Haut, Rötungen und Juckreiz nach topischer Gabe von Diclofenac, aber nicht von Ketoprofen im Vergleich zu topisch appliziertem Placebo [21]. Ein um 50 % stark verringerter Schmerz wurde bei 60 % der Arthrosepatienten nach topischer Applikation von Diclofenac und Ketoprofen über einen Zeitraum von 8–12 Wochen gefunden, während die topische Applikation eines Placebos immerhin in 50 % der Fälle wirksam war [21]. Für die eigentliche antiphlogistische Wirkung des Arzneistoffs muss dieser in ausreichenden Konzentrationen an die schmerzverursachenden Strukturen wie Subcutis, Muskulatur, Sehne, Gelenkkapsel und Synovia diffundieren, um die Cyclooxygenase-2 zu hemmen. Die tatsächlich am Wirkort erreichbaren Mengen hängen sowohl von der chemischen Struktur der Substanz, der Konzentration der Zubereitung, der Rezepturgrundlage sowie der Dosierung ab. Die richtige Dosierung sollte somit gemäß Packungsbeilage erfolgen und entspricht häufig einem 3–5 cm langen Gel- oder Cremestrang.

Die topische Applikation eines NSAR ist gerade für ältere Patienten, aber auch für alle übrigen Patienten, insbesondere solche mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen, die sicherere Wahl (Abb. 1). Die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] empfiehlt daher, dass die topische Applikation von NSAR vor deren oralen Applikation in Erwägung gezogen wer-

den sollte. Diese Empfehlung geht somit konform mit einer Reihe von aktuellen Empfehlungen anderer Leitlinien wie NICE [6], AAOS [23], OARSI [7] und ACR [22]. So empfiehlt die American College of Rheumatology (ACR) die bevorzugte Applikation von NSAR gerade bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre).

### Oral applizierte NSAR

Sofern die topische Anwendung nicht genügend schmerzlindernd wirkt, wird die orale Applikation von NSAR hinsichtlich Risikofaktoren und Kontraindikationen geprüft. Eine Reihe von placebokontrollierten Studien belegt die gute Wirksamkeit bei arthrosebedingten Schmerzen aufgrund der antiphlogistischen Wirkung [2, 8, 9]. Diese Wirkung kann jedoch bei Patienten trotz äquieffektiver Dosierung aufgrund interindividueller Unterschiede in Bioverfügbarkeit und Metabolisierung unterschiedlich stark ausgeprägt sein [24]. Auch gibt es Hinweise darauf, dass sich NSAR hinsichtlich ihrer unerwünschten gastrointestinalen, kardiovaskulären und renalen Wirkungen unterscheiden [25, 26]. Das individuelle Risiko für unerwünschte Wirkungen sowie die Komorbiditäten der meist älteren Patienten sind somit bei der Entscheidung zu berücksichtigen, ob und wenn ja welches NSAR verschrieben werden soll.

Zu den individuellen Risikofaktoren für NSAR-induzierte gastrointestinale Komplikationen zählen u.a. Alter über 60 Jahre, anamnestisch bekannte Magen-Darm-Erkrankungen, hohe Dosierung, lange Therapiedauer, Gabe von 2 und mehr NSAR, *Helicobacter-pylori*-Infektion, unregelmäßiges Essen und Alkoholismus [2, 24, 26, 27, 28, 29]. Einzelne dieser Risikofaktoren lassen sich einfach minimieren. Hier empfiehlt die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung. So soll die Einzeldosis ausreichend, aber möglichst niedrig sein, nur ein NSAR bis zum Abklingen der Entzündungssymptome wie Ruheschmerz, Schwellung und Wärme (in der Regel bis zu 2 Wochen) appliziert werden und bei erhöhtem Risiko ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) gegebenenfalls kombiniert mit einem COX-2-Hemmer verordnet werden [30, 31].

Ältere Patienten sollten zum Schutz vor NSAR-induzierten gastrointestina-

len Komplikationen einen PPI zur Hemmung der Magensäureproduktion erhalten [5, 32]. Zudem werden bei älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) NSAR mit kurzer Halbwertszeit und eine altersadaptierte Reduktion der Tagesdosis bei gleichzeitiger Überwachung des Gastrointestinaltrakts, des Blutdrucks und der Nierenfunktion empfohlen. Auch sollte der Patient über das Auftreten gastrointestinaler Symptome wie Oberbauchbeschwerden, Sodbrennen, Dyspepsie oder Teerstuhl aufgeklärt werden, da dann die Therapie abzubrechen und der behandelnde Arzt aufzusuchen ist. Hierbei erfolgt die weitere Abklärung und ggfs. Behandlung der gastrointestinalen Symptome sowie Ersatztherapie der Arthrose. Hervorzuheben ist, dass die PPI nur einen eingeschränkten Schutz gegenüber den gastrointestinalen Komplikationen gewähren, da sie nicht im Dün- und Dickdarm wirksam sind [27]. Eine generelle Verordnung von PPI bei gleichzeitiger Gabe von NSAR wird nicht empfohlen, da PPI selbst unerwünschte Wirkungen verursachen können.

Für NSAR wird auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben. Bei insgesamt positiver Nutzen-Risiko-Bilanz steigt die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen abhängig von Dosis und Applikationsdauer leicht an [20, 25, 33]. Diclofenac weist bei langfristig hoher Dosierung (150 mg pro Tag) ein den Coxiben vergleichbares kardiovaskuläres Risiko auf. Daher hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfohlen, dass Diclofenac nicht Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall in der Vorgeschichte) erhalten sollen; auch ist besondere Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren geboten [35, 36]. Interessant ist jedoch auch eine neuere Untersuchung, die zeigte, dass Naproxen kein erhöhtes Risiko für akuten Myokardinfarkt besitzt [20, 26, 36]. Naproxen zeigt jedoch ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Beschwerden bzw. Komplikationen und wird in Deutschland bisher eher selten verordnet. Die neue Gonarthrose-Leitlinie empfiehlt daher, dass Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie nur nach strenger Indikationsstellung NSAR so niedrig und so kurz wie nötig erhalten

sollen, wobei die Verordnung von Naproxen ggfs. zusammen mit einem PPI zu prüfen ist. Alternativ kann auch die Applikation von Hyaluronsäure oder sogar von schwach wirksamen Opioiden bei diesen Patienten eine zu bevorzugende therapeutische Option darstellen.

### Intraartikuläre Therapie

Die Dringlichkeit einer intraartikulären Injektion zur Therapie der Arthrose ist aufgrund des invasiven Charakters zu relativieren. Voraussetzung zur Durchführung der intraartikulären Injektion ist die sichere Beherrschung der atraumatischen Injektionstechnik und die Beachtung der in den Leitlinien für intraartikuläre Punktionen und Injektionen beschriebenen Hygienevorschriften [37]. So birgt trotz sorgfältiger Durchführung jede intraartikuläre Injektion die Gefahr einer iatrogenen Infektion, meist mit Staphylokokken. Als Medikamente für die intraartikuläre Arthrotherapie sind vor allem Glukokortikoide und Hyaluronsäurepräparate zu nennen.

#### Glukokortikoide

Intraartikuläre Glukokortikoid-Injektionen haben seit den 50er- und zunehmend in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts eine enorme Verbreitung gefunden. Anfänglich wurden sie nur bei der rheumatoiden Arthritis, heute aber bei fast allen nicht-infektiösen Gelenkschwellungen eingesetzt. Nach hohen Erwartungen und sehr großzügiger Anwendung hat sich heute eine restriktive Indikationsstellung durchgesetzt.

Die intraartikuläre Injektion eines Glukokortikoids bei akuten Entzündungserscheinungen einer aktivierten Arthrose kann eine sinnvolle Maßnahme sein. Ziel der Behandlung ist die Reduzierung des Schmerzes und die Wiederherstellung der Beweglichkeit. Randomisierte und placebokontrollierte Studien konnten zeigen, dass die intraartikuläre Injektion eines Glukokortikoids in ein arthrotisches Kniegelenk die Symptome über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche signifikant vermindern kann [38, 39, 40]. Interessanterweise wurde auch bei den intraartikulär mit einem Placebo behandelten Patienten eine deutliche Schmerzlinderung beobachtet, wobei jedoch eine

stärkere Abnahme der Schmerzen in der mit Glukokortikoiden behandelten Gruppe beobachtet wurde. Eine gleichzeitig durchgeführte Gelenkpunktion entfernt Entzündungsmediatoren und Knorpeldetritus aus dem Gelenk und trägt somit wahrscheinlich zum therapeutischen Erfolg einer intraartikulären Glukokortikoid-Injektion bei. Gelegentlich wird in der Praxis jedoch eine längere, 16–24 Wochen anhaltende Wirkung nach intraartikulärer Applikation von Glukokortikoiden beobachtet [39, 40]. Dies deutet darauf hin, dass noch andere Faktoren wie funktionelle, psychosoziale und krankheitsbezogene Symptome das Ansprechen beeinflussen [41].

Eine genaue Auflistung der Wirkstärke der einzelnen intraartikulär eingesetzten Glukokortikoiden (ähnlich der sogenannten Äquivalenzdosen bei den systemisch angewandten Kortikoiden) ist aufgrund des Fehlens von exakten vergleichenden Untersuchungen der einzelnen Präparate nur schwer möglich. Die Häufigkeit der früher gelegentlich beobachteten kristallinduzierten Nebenwirkungen wie z.B. akute Kristallsynovitis, periartikuläre Weichteilverkalkungen oder Weichteilatrophien nahm durch den Einsatz mikrokristalliner Substanzen und Lipidmikrosphären deutlich ab. Intraartikuläre injizierte Glukokortikoide können in hoher Dosierung den Knorpelstoffwechsel hemmen und sogar die Knorpelmasse vermindern [42]. Die aktuelle AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] empfiehlt daher, dass intraartikulär applizierte Glukokortikoide in einer möglichst niedrigen, aber wirksamen Dosierung kurzfristig bei schmerzhafter Gonarthrose angewendet werden können, die auf andere therapeutische Maßnahmen nicht anspricht. Dies kann z.B. bei entzündeten Arthrosen mit akuter Schmerzexazerbation der Fall sein (Abb. 1). Während die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] einen restriktiven Einsatz von Glukokortikoide ähnlich wie die OARS [7] für hilfreich erachtet, kann die AAOS [23] weder eine positive noch negative Empfehlung abgeben.

#### Hyaluronsäure

Die Synovialflüssigkeit eines gesunden Gelenks besitzt eine Hyaluronsäure-Konzentration von 2–4 mg/ml mit Molekülmassen in einem breiten Bereich bis ma-

ximal 4–6 MDa [43]. Die Therapie der Arthrose mit intraartikulär injizierter Hyaluronsäure (HA) wird unter der Vorstellung verwendet, dass sie die im Rahmen arthrotischer Vorgänge sowohl in Konzentration wie in Molekülgröße reduziert vorliegende physiologische Synovia-HA substituiert. Synovia-HA trägt neben anderen Bestandteilen zur Lubrication der Gelenkoberflächen und zur Schockabsorption bei. Das Konzept, physiologische HA zu ergänzen, wird auch „Viskosupplementation“ genannt und wird inzwischen in vielen Ländern einschl. Deutschland als Arzneimittel bzw. meistens als Medizinprodukt eingesetzt.

Die einzelnen HA-Produkte unterscheiden sich bezüglich der Herstellung (Hahnenkamm, fermentativ), ihrem Molekulargewicht (0,5–6 MDa), dem Grad der Quervernetzung, der Viskosität und der Häufigkeit der Applikation (1–5 intraartikuläre Injektionen pro Serie). Die Halbwertszeit der HA-Präparate ist von der molekularen Masse der Präparate abhängig und liegt im Bereich von 17 und 60 Stunden. Die Heterogenität der klinischen Studien, in denen HA-Präparate mit einem hohen bzw. niedrigen Molekulargewicht miteinander verglichen werden, lassen keine Empfehlungen für das ein oder das andere Präparat zu.

Trotz einer Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen ist die Wirksamkeit dieser Therapieform in der Literatur nach wie vor umstritten. Obwohl präklinische Ergebnisse und erste explorative Studien teilweise ermutigend sind, liegen keine umfangreichen mit einer allgemein anerkannten standardisierten Methodik durchgeführten Studien vor, die eine strukturmodifizierende bzw. chondroprotektive Wirksamkeit belegen. Eine relevante Schmerzhemmung wird in neueren und hochwertigen Metaanalysen beschrieben [8, 44, 45]. Die schmerzlindernde Wirkung tritt verzögert ein und kann mit einem Maximum nach 2 Monaten bis zu 6 Monate anhalten [44]. Die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] sieht auch aufgrund der invasiven Applikationsart eine Indikation für die intraartikuläre HA-Injektion erst dann, wenn die Verordnung von NSAR aufgrund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend wirksam sind.

Während die AAOS [23] und NICE [6] den Einsatz von HA-Präparate nicht

	Naproxen	Ibuprofen	Diclofenac	Etoricoxib	Celecoxib
Gastrointestinale Erkrankungen	KI: bestehende oder anamnestisch bekannte rezidivierende peptische Ulzera/Blutungen; GI-Blutungen oder Perforation unter NSAR in der Anamnese			KI: aktive peptische Ulzera oder aktive GI-Blutungen; entzündliche Darmerkrankungen	
Herzinsuffizienz	KI: NYHA III-IV			KI: NYHA II-IV	
Kardiovaskuläre Erkrankungen				KI: KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung, nicht ausreichend kontrollierte Hypertonie	
Niereninsuffizienz	KI: schwere NI (KrCl < 30 ml/min; keine DA: leichte bis mäßige NI)				
Lunge	KI: Asthma				
Dosierung, Dauer	Vorsichtsmaßnahme: ausreichende, möglichst niedrige Dosis bis zum Abklingen der Entzündungssymptome, bei erhöhtem GI Risiko ggfs. noch ein Protonenpumpenhemmer				

**Tabelle 1** Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen insbesondere zu gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken von traditionellen NSAR und Coxiben.

KrCl: Kreatinin-Clearance; DA: Dosisanpassung; GI: Gastrointestinal; KI: Kontraindikation; NI: Niereninsuffizienz; NYHA: New York Heart Association

empfehlen, geht die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] mit der praxisorientierten Argumentation der ESCEO-Gruppe [46, 47] konform. Diese beruft sich auf die Tatsache, dass intraartikuläre HA andere, häufig weniger schwerwiegende unerwünschte Effekte hervorruft als NSAR, Opiode oder Kortikosteroide und somit für einen differenzierten Einsatz in Erwägung gezogen werden kann. Zu den unerwünschten Wirkungen von HA gehören Gelenkreaktionen, die normalerweise mild und moderat sind und nur geringe Knieschmerzen, Rötungen und Schwellungen im Gelenkbereich verursachen. Sie sind durch Schonung, Auflegen eines Eisbeutels für 5–10 Minuten und Schmerzmittel gut zu therapieren. Die Beschwerden bestehen normalerweise nur einige Tage. Selten sind örtliche oder allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen.

### SADOA

Glucosamin und Chondroitinsulfat werden in die Gruppe der Slow Acting Drugs in Osteoarthritis (SADOA) eingruppiert. Aufgrund eines möglichen, langsamen symptomlindernden Wirkungseintritts werden die beiden SADOAs auch als Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis (SYSADOAs) bezeichnet [2]. Während die Studienlage zur symptomlindernden Wirkung beider Substanzen widersprüchlich ist, hat die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie erstmalig

eine Empfehlung für Glucosamin formuliert [5].

Einige Leitlinien geben Empfehlungen bzw. Stellungnahmen zur Therapie mit Glucosamin ab, wobei auf die widersprüchliche Datenlage Bezug genommen wird [6, 7, 22, 23, 46, 49]. So wird die Applikation von Glucosamin von der ACR unter bestimmten Umständen empfohlen [22], während weder das englische NICE [6] noch die AAOS [23] den Einsatz von Glucosamin bei Gonarthrose empfehlen. Die Leitlinie der OARSI von 2014 [7] wiederum bezeichnet ihre Empfehlung zum Einsatz von Glucosamin als unsicher („uncertain“) aufgrund der geringen Effektivität und der Heterogenität zwischen den Studien.

Trotz dieser widersprüchlichen Datenlagen zur symptomlindernden Wirkung gibt es gemäß der neuen AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] wie auch gemäß aktueller Publikationen einige wenige Indikationen, bei denen die Gabe von Glucosamin in Erwägung gezogen werden kann [46, 49]. So kann bei Patienten mit Kontraindikationen für NSAR oder mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale und/oder kardiovaskuläre Risiken der Einsatz von oral zu applizierendem Glucosamin als Behandlungsversuch geprüft werden, bevor invasive und mit mehr unerwünschten Wirkungen verbundene Therapien durchgeführt werden. Häufig betrifft dies ältere Patienten. Auch dem Wunsch des Patienten nach einem nebenwirkungsarmen Therapieversuch sollte

Rechnung getragen werden. Falls keine Besserung auftritt, sollte die Therapie jedoch spätestens nach 3 Monaten abgebrochen werden. Somit empfiehlt die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] nicht eine generelle Hintergrundtherapie, sondern den differenzierten Einsatz von Glucosamin zumindest in Erwägung zu ziehen.

Inwiefern Glucosamin und Chondroitinsulfat zur Gruppe der DMOADs (Disease Modifying OsteoArthritis Drugs) zählen und daher strukturmodifizierend bzw. chondroprotektiv wirken, wird kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich, und der sichere klinische Nachweis fehlt. Während einige Studien und Metaanalysen für Glucosamin und/oder Chondroitinsulfat alleine oder kombiniert angewendet eine strukturmodifizierende Wirkung feststellten [50, 51, 52, 53], konnten andere dies nicht bestätigen [54, 55].

### Ausblick

Eine Arthrose wird heute nicht mehr als Tribut an das Altern und als Schicksal hingenommen, vielmehr will der alternde Mensch bis ins hohe Alter körperlich voll leistungsfähig und mobil bleiben. Dieser verständliche Wunsch bedeutet für die Arzneimitteltherapie der Arthrose die Erfüllung hoher Anforderungen: So soll unter der Vielzahl der Arzneimittel das zu dem einzelnen Patienten opti-

mal passende Arzneimittel verordnet werden, wobei dieses möglichst kausal wirkt und nur geringe oder am besten keine Nebenwirkungen hervorruft.

Zwar wurden in den letzten Jahrzehnten bereits erhebliche universitäre, aber vor allem industrielle Forschungsanstrengungen unternommen, um besser verträgliche Antiphlogistika sowie neue antiarthrotisch wirksame Basistherapeutika zu entwickeln. Jedoch hat bis heute weder in Europa noch in den USA ein chondroprotektiv wirksamer Arzneistoff eine entsprechende Zulassung erhalten. Eine mögliche Ursache ist hierbei die zu späte Diagnose der Arthrose, wobei aufgrund der bereits vorliegenden Knorpelschädigung rein mechanisch mögliche chondroprotektive Effekte eines Arzneistoffs umgehend zunichte gemacht werden. Derzeit bereitet die Diagnose des Arthrosebeginns, der frühen symptomlosen Phasen des Degenerationsprozesses sowie der Intensität und Progression der Arthrose noch erhebliche Schwierigkeiten. Zudem ist auch noch die quantitative objektive Bewertung von arthrotischen Knorpelschäden problematisch. Diese drängenden Forschungsprobleme müssen jedoch noch gelöst werden, bevor eine kausale Therapie der Arthrose möglich ist.

Um die heute möglichen Therapieoptionen zu optimieren, sind weitere Studien notwendig. Studien, in denen ältere Patienten bewusst mit untersucht werden, sollten angesichts des hohen Arzneimittelverbrauchs im Alter die Regel werden. Auch fehlen Studien, in denen die Salze Glucosaminsulfat direkt mit Glucosaminhydrochlorid verglichen werden. Ebenso ist es für die praktische Verordnung sehr hilfreich zu wissen, welche intraartikuläre Injektionshäufigkeit von HA bei welchem Patienten tatsächlich notwendig ist. Für die Versorgungspraxis ist ebenfalls äußerst interessant zu erforschen, wie stark und wie lange verschiedene HA-Präparate bei direktem Vergleich innerhalb einer Studie wirken. Die Durchführung direkter vergleichender Studien sollte jedoch nur durch öffentliche Gelder finanziert werden ähnlich wie z.B. die GAIT-Studie durch das NIH [56], wodurch vor allem die Akzeptanz der Ergebnisse erhöht wird.

Zur Therapie der Arthrose werden Präparate angeboten, die Teufelskralle, Brennesselkrautextrakt oder Weihrauch [57] enthalten. Die bis heute vorliegenden, zum Teil offenen und/oder kleinen Studien und Anwendungsbeobachtungen können aufgrund metho-

discher Mängel nicht als Nachweis für eine Wirksamkeit angesehen werden [57]. Hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. Die neue AWMF-Gonarthrose-Leitlinie [5] konnte nur für Beinwelleextrakt-Gel eine ausreichende Evidenzlage finden für eine schmerzlindernde Wirkung. Angesichts der großen Beliebtheit von Phytopharmaka sowie ihres Potenzials, den Verbrauch an NSAR zu senken, sind weiterführende, hochwertig durchgeführte, durch öffentliche Gelder finanzierte, klinische Studien dringend notwendig. Hierdurch werden Phytopharmaka erst objektiv klinisch pharmakologisch bewertet und können dann solide evidenzbasiert in den pharmakotherapeutischen Algorithmus der Arthrose eingeordnet werden. 

**Interessenkonflikt:** Keine angegeben.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer  
Labor für Experimentelle Orthopädie  
Orthopädische Universitätsklinik  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Paul-Meimberg-Str. 3  
35392 Giessen  
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

## Literatur

- Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C: Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 678–86
- Steinmeyer J, Konttinen YT: Oral treatment options for degenerative joint disease—presence and future. Adv Drug Deliv Rev 2006; 58: 168–211
- Grandt D, Schubert I: Arzneimittelreport 2016. Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit. In: Barmer GEK (Hrsg.): Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Berlin: Asgard Verlagsservice GmbH, 2016, Bd. 39
- Beglinger C: Ethics related to drug therapy in the elderly. Dig Dis 2008; 41: 1411–1426
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S2k-Leitlinie Gonarthrose. Registernummer 033–004, Stand 18.01.2018, unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/033-004.html> (abgerufen am 20.03.2018)
- NICE National Institute for Health and Care Excellence: Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline. Publiziert am 12.02.2014, unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/osteoarthritis-care-and-management-35109757272517> (abgerufen am 20.03.2018)
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al.: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 363–88
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM et al.: Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis. A systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 152: 46–54
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al.: Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet 2016; 387: 2093–105
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al.: Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2014; 350: h1225
- Stamer, UM, Gundert-Remy U, Biermann E et al.: Metamizol – Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. Schmerz 2017; 31: 5–13
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. Dtsch Arztebl 2011; 108: A-1758
- Jerosch J, Breil-Wirth A: Worauf müssen wir beim Einsatz von Metamizol achten? OUP 2017; 6: 577–81
- Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte: Metamizol (Novalgin, Berlosin, Novaminsulfon, etc.): BfArM weist auf richtige Indikationsstellung und Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen hin. Publiziert 28.05.2009, unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2009/RI-metamizol.html> (abgerufen am 20.03.2018)

Die vollständige Literatur finden Sie auf [www.online-oup.de](http://www.online-oup.de), auf der Startseite rechts unter dem Tagungskalender.