

Kay Uthoff, Axel Schulz, Dirk-J. Danneberg

Management der Gonarthrose

Die Rolle von Kortison und Hyaluron

Zusammenfassung:

Die Behandlung oder Therapie der Gonarthrose stellt in O&U trotz zahlreicher Empfehlungen und Leitlinien eine große Herausforderung dar – warum eigentlich? Die Diagnose selbst bereitet keine Zweifel, Handlungshinweise zum Management der Gonarthrose beziehen sich überwiegend auf gut vergleichbare Patientenkollektive, oft mit geringen Komorbiditäten und überwiegend im frühen Arthrosestadium. Im klinischen Alltag zeigen sich jedoch zunehmend multimorbide Patienten, welche häufig keine Dauertherapie, z.B. mit NSAR zulassen, sodass intraartikuläre Substanzen eine wertvolle, weil effektive und nebenwirkungsarme Alternative darstellen. Hier sind an erster Stelle Kortikosteroide und Hyaluronsäuren zu nennen, die bei gegebener Indikation ein individuelles und somit auf den jeweiligen Patienten zugeschnittenes Therapieregimen erlauben.

Schlüsselwörter:

Gonarthrose, Ko-Morbiditäten, intraartikuläre Therapie, Kortikosteroide, Hyaluronsäuren

Zitierweise:

Uthoff K, Schulz A, Danneberg D-J: Management der Gonarthrose. Die Rolle von Kortison und Hyaluron.

OUP 2021; 11: 160–164

DOI 10.3238/oup.2021.0160-0164

Einleitung

Die Diagnosestellung ist klar definiert und kann mittels ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren in der Vielzahl der Fälle sauber gestellt und klassifiziert werden. Präventive Empfehlungen wie Bewegungstraining, gelenkschonender Sport und Gewichtsreduktion bei bestehendem Übergewicht sind genauso durch Leitlinien gegeben wie klare Algorithmen zur medikamentösen Therapie. Dennoch stehen Orthopäden/Unfallchirurgen bei zahlreichen Patienten vor Problemen bei der Auswahl der richtigen Therapieoptionen (hier wird bewusst der Plural verwendet), da die meisten Patienten Ko-Morbiditäten (Abb. 1) aufweisen, die zum Beispiel den systemischen Einsatz von Nicht-Steroidalen-Anti-Rheumatika oder Opioiden nicht zulassen, schon gar nicht, wenn man berücksichtigt, dass es sich bei der Arthrose um eine chronische, fortschreitende Erkrankung handelt. In diesem

Kontext sind intra-artikuläre Substanzen, eigentlich Therapieoption der zweiten Wahl, zu betrachten.

Als intra-artikuläre, also lokal wirksame Substanzen stehen uns bewährte Optionen wie Kortikosteroide und Hyaluronsäure, aber auch neuere Therapieoptionen wie PRP, ACS und einige weitere zur Verfügung, deren Wirksamkeit zum Teil noch kontrovers diskutiert wird und daher in der deutschen AWMF-Leitlinie nicht abschließend bewertet sind. Aktuelle Studien bestätigen eine überlegene Wirksamkeit von Kortikosteroiden und Hyaluronsäure vs. PRP, Mesenchymalen Stammzellen [11].

In diesem Beitrag wird daher ein besonderes Augenmerk auf Kortikosteroide und Hyaluronsäuren (Viskosupplementation) gerichtet, zudem werden praxisnahe Empfehlungen zum Einsatz in Kombination mit anderen Therapieverfahren im Rahmen eines patientenorientierten Gonarthrosemanagements vorgeschlagen.

Gonarthrosemanagement – Wen behandeln wir eigentlich wie?

Folgt man Metaanalysen, die die Wirksamkeit von Kortikosteroiden und Hyaluronsäuren betrachten, behandeln wir Patienten mit einem Alter von 45–70 Jahren [18, 23]. Im Gegensatz zu den in diesen Metaanalysen zusammengefassten Studien weist eine Vielzahl an Patienten Parameter, wie Einnahme von Schmerzmedikamenten, Übergewicht, renale oder kardiovaskuläre Erkrankungen auf, die in klinischen Studien als Ausschluss-Kriterien gelten. Es werden Therapieoptionen überwiegend isoliert betrachtet und nicht wie es in der O&U bereits Standard ist im Kontext eines Arthrosemanagementkonzeptes.

In Praxis und Klinik stehen uns neben den intraartikulären Optionen Maßnahmen zur Beeinflussung des Lebenswandels, Physiotherapie, Sporttherapie, biomechanische Al-

Kay Uthoff: Orthopädische Praxis Hannover-Kleefeld, Hannover

Axel Schulz: Orthopädische Praxis, Lüdenschied

Dirk-J. Danneberg: Privatpraxis für Orthopädie & Sportmedizin, Darmstadt

Management of knee osteoarthritis (KOA)

The role of hyaluronic acid and corticosteroids

Summary: Despite existing guidelines, KOA treatment remains challenging. Diagnostic pathways and treatment recommendations for those patients with mild to moderate KOA without comorbidities are clear. However, clinically, an increase of patient age and comorbidities is limiting the continuous use of oral NSAIDs and other oral drugs. For this reason, intra-articular treatment options are suggested alternatives. Hyaluronic acid and corticosteroids are established and evidence-based agents being strong tools for early use in the management of KOA in patients with comorbidities and increased risk profiles. Therefore, it is recommended to establish more individualized treatment regimen in the hand of the experienced health care professional (HCP).

Keywords: knee OA, co-morbidities, intra-articular treatment, corticosteroids, hyaluronic acid

Citation: Uthoff K, Schulz A, Danneberg D-J: Management of knee osteoarthritis. The role of intra-articular corticosteroids and hyaluronic acid.

OUP 2021; 11: 160–164. DOI 10.3238/oup.2021.0160–0164

ternativen (Einlagen, Unloader-Orthesen) und nicht zuletzt topische & orale medikamentöse Therapien zur Verfügung, die als „therapeutischer Blumenstrauß“ zu werten sind. In der Regel werden hieraus verschiedene Maßnahmen kombiniert, um ganz individuell und unter Berücksichtigung etwaiger Ko-Morbiditäten eine erfolgreiche Behandlung einleiten zu können. So gilt es vor allem bei Vorliegen von mehr als einer Neben-erkrankung (z.B. kardiovaskuläre, renale Diabetes oder auch lumbaler Rückenschmerz) den schmerzverstärkenden Effekt bei Gonarthrose durch eine individualisierte Therapiestrategie zu attenuieren [1, 21].

Gemein mit den meisten der klinischen Studien ist in der Praxis, dass Patienten mit endgradiger Gonarthrose häufig einer operativen Therapie in Form einer Endoprothese zugeführt werden. Über diese Patientengruppe gibt es daher keine/wenige Daten bezüglich der Wirksamkeit von Kortikosteroiden oder Hyaluronsäuren. Die individualisierte Gonarthrosetherapie ist zudem bedürfnisorientiert, klagende betroffene Patienten doch häufig über Nebenwirkungen der klassischen Arthrosebehandlung, die gerade einer beabsichtigten Aktivitätssteigerung entgegenstehen. Die „Last“ der Arthrose, aber auch der Arthrosetherapie (Burden of disease and treatment) führt so häufig eher zu einer

weiteren Abnahme der Mobilität, ggf. zur Steigerung der Sarkopenie und weiterer Gewichtszunahme [1, 21].

Patienten und Behandlern stellen sich häufig folgende Fragen:

- Wie kann die in Leitlinien geforderte Basistherapie (Anpassung Lebenswandel & Steigerung der Aktivität) erreicht werden, wenn Patienten schmerzgeplagt sind und empfohlene Medikation zum Teil kontra-indiziert sind?
- Muss es immer erst eine systemische Behandlung sein, oder besser gleich intraartikulär lokal?
- Ist eine intraartikuläre Injektion mit Kortison beliebig oft wiederholbar und soll diese zusammen mit einem Lokalanästhetikum erfolgen?
- Wann ist die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (noch) sinnvoll?
- Sind Hyaluronsäuren vergleichbar bzw. austauschbar?
- Wie viele Injektionen sind erforderlich?
- Wie verfahren wir bei Risikopatienten?

Im Folgenden wird versucht, diese Fragen praxisnah zu beantworten und Empfehlungen für die tägliche Behandlung von Gonarthrosepatienten jenseits von Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien mit einem Fokus auf Kortikosteroide und Hyaluronsäuren zu geben.

Intraartikuläre Kortikosteroide

Ziel einer intraartikulären Injektion von Kortikosteroiden ist, eine vorhandene Synovitis +/- Gelenkerguss zu adressieren. In der täglichen Praxis hat sich eine Injektion von z.B. 40 mg Triamcinolon zum Teil in Kombination mit einem Lokalanästhetikum etabliert. Dabei ist die Kombination mit einem Lokalanästhetikum aufgrund der potentiellen Chondrotoxizität durchaus kritisch zu sehen. Die zur Verfügung stehenden Substanzen unterscheiden sich in nicht-kristalline Präparate wie z.B. Dexamethason und kristalline Substanzen wie z.B. Triamcinolon. Kristalline Glukokortikoide weisen gegenüber den nicht-kristallinen eine längere Wirkdauer auf, können jedoch eine kristallinduzierte Synovitis auslösen.

Da eine Arthrose zumindest partiell auf ein entzündliches Geschehen zurückzuführen ist, liegt es nahe, dem anti-inflammatorischen Effekt auch eine chondro-protective Wirkung zuzuordnen, diese Theorie wird sogar durch Nachweis von verminderten CTX-II Konzentrationen, einem Biomarker für die Knorpeldegradation, 3 Wochen nach einer Injektion von 40 mg Triamcinolon vs. Baseline gestützt [14]. Jedoch zeigt eine längerfristige Untersuchung (RCT), in der Triamcinolon in 3-monatigen Intervallen intraartikulär injiziert wurde, in der MRT-Untersuchung nach 2 Jahren eine mäßige Reduktion

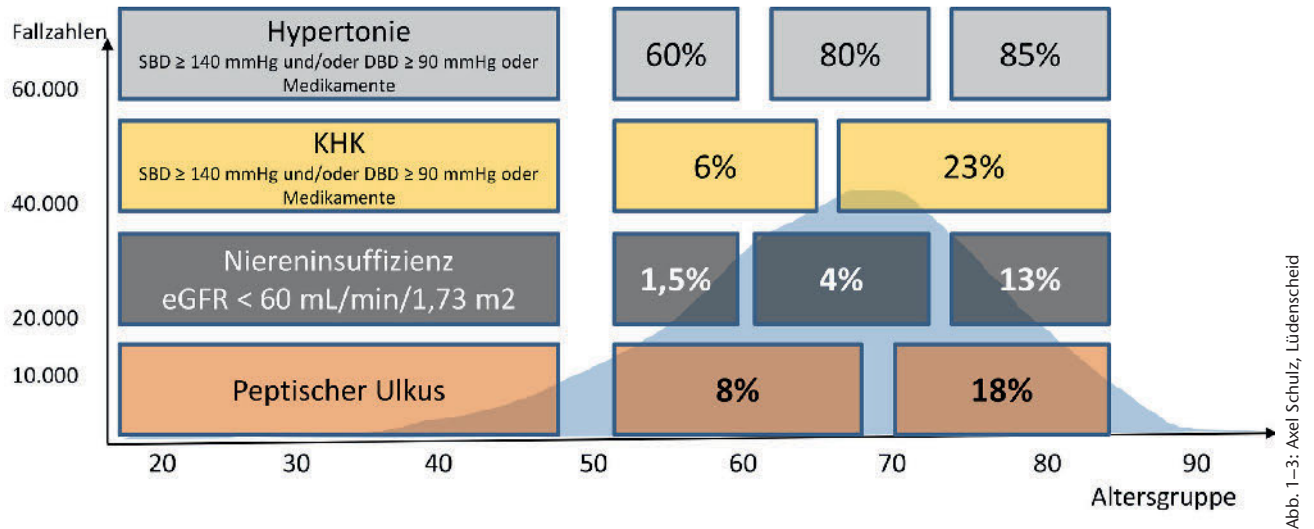


Abbildung 1 Darstellung der Altersgruppen-bezogenen stationären Fallzahlen von Patienten in deutschen Krankenhäusern mit der Hauptdiagnose Arthrose und relevanter Ko-Morbiditäten (Auftreten in Prozent zur Gesamtbevölkerung in Deutschland (Quelle: Statistisches Bundesamt))

des Knorpelvolumens/der Knorpeldicke, die in der Kontrollgruppe, behandelt mit NaCl 0,9 % nicht beobachtet wurde. Interessanterweise fanden sich zu keinem der Untersuchungszeitpunkte Unterschiede der Schmerzscores VAS pain und WOMAC pain, ebenso wurden zu den Untersuchungszeitpunkten nach 3 Monaten ff. keine Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung von Gelenkergüssen beobachtet [17]. Es mag daran liegen, dass der erste Zeitpunkt der Nachuntersuchung 3 Monate nach der Injektion stattfand. Vergleicht man die Wirksamkeit von Kortikosteroiden und Hyaluronsäuren, so zeigt sich in den ersten Wochen nach Injektion eine höhere Schmerzreduktion nach Kortikoidinjektion als nach intraartikulärer Hyaluronsäure Injektion [12]. Dieses ist gerade im Hinblick auf eine kurzfristige Beschwerdelinderung bei Patienten mit unzureichender Wirksamkeit von topischen und systemischen NSAR relevant.

In der Praxis hat es sich bewährt, bei vorliegendem Gelenkerguss in Verbindung mit einer symptomatischen Gonarthrose zunächst eine Punktion des betroffenen Kniegelenkes und einzeitig eine Injektion von ausreichend dosierten Kortikosteroiden durchzuführen. Häufig werden hier auch nur 10–20 mg Triamcinolon intraartikulär injiziert, um nega-

tive Effekte bei Diabetikern oder Nebenwirkungen wie dem temporären Flush zu minimieren.

Kortikosteroide mit verzögertem Abgabemechanismus (extended release) können ggf. zukünftig eine Alternative zu Standard KS darstellen. Phillips et al. [19] zeigten in ihrer Metaanalyse gute Effektgrößen für die Wirksamkeit dieser Galenik bezogen auf Schmerz und Funktion. Bisher wird jedoch keine starke Empfehlung, z.B. in den USA abgegeben. Überlegene Wirksamkeiten lagen erst bei einer Dosis von 40 mg i.a. vor. Somit ist davon auszugehen, dass insbesondere bei Risikopatienten mit Begleiterkrankungen diese Darreichung mit der gleichen Skepsis wie bei herkömmlichen Kortikosteroiden zu sehen ist. Im deutschsprachigen Raum sind diese Präparate (noch?) nicht zugelassen.

Intraartikuläre Hyaluronsäuren

Intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektionen (IAHS) gehören seit mehr als 30 Jahren zum Standard der Arthrotherapie. Lange gab es widersprüchliche Angaben über die Wirksamkeit der Substanz. Aus heutiger Perspektive ist diese Einschätzung immer noch gerechtfertigt. Warum?

Die wissenschaftliche Literatur fußte wesentlich auf der Beurteilung sog. Outcomeparameter wie Schmerz, Funktion und der Alltagsfähigkeit der Patienten. Metaanalysen verglichen

unterschiedlichste Hyaluronderivate mit unterschiedlichen Molekulargewichten, Hyaluronsäurekonzentrationen und differenten Injektions-schemata miteinander, was zu einer sehr unentschiedenen und undifferenzierten Beurteilung der Therapie der Gonarthrose mit IAHS führte. Diese Kontroverse führte in der Vergangenheit zu einer sehr ambivalenten Empfehlungsstärke für IAHS in den internationalen Behandlungsleitlinien für die Gonarthrosetherapie. Gleichwohl wurden starke Empfehlungen für Patientenselbstmanagement, medikamentöse (NSAR und Opioide) und operative Optionen propagiert (ACR Guidelines (2020), AAOS Guidelines (2018) ESCEO Recommendations (2019), AWMF Leitlinie Gonarthrose (2018)).

Der Wirkeintritt von Hyaluronsäuren tritt im Vergleich zu intraartikulären Kortikosteroiden im Allgemeinen später ein. Kortikosteroide zeigen in den ersten 3 Wochen nach Injektion eine überlegene Effektivität, in der 4.–8. Woche post-injectionem zeigt sich gemäß der Analyse von Bannuro et al. [4] eine vergleichbare Wirksamkeit. Ab der 9. Woche sind Hyaluronsäuren gegenüber intraartikulären Kortikosteroiden überlegen.

Zur Beurteilung von kommerziell erhältlichen Hyaluronsäuren (HS) hilft es, zunächst das gesunde Kniegelenk zu betrachten: Drei endogene HS Syn-

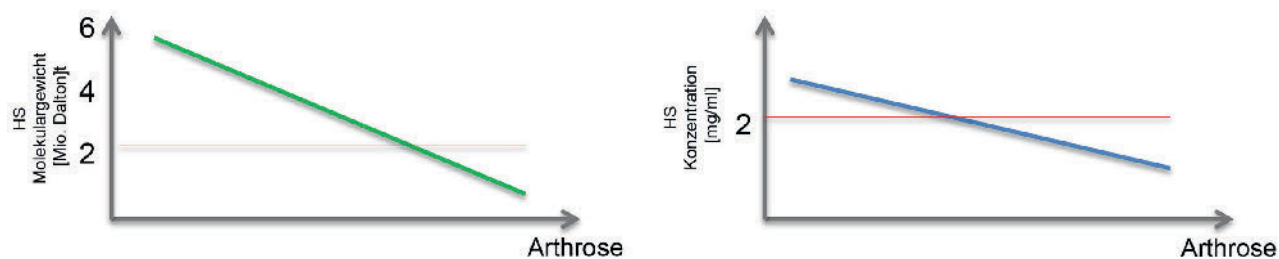


Abbildung 2 Veränderungen des Molekulargewichtes und der Hyaluronsäurekonzentration im Gelenk bei fortschreitender Arthrose

thetasen bilden Hyaluronsäure, die tierexperimentell untersucht in Gelenken eine Halbwertszeit von 15–17 Stunden besitzt [16]. Im jungen, gesunden Gelenk liegt das Molekulargewicht endogener, also körpereigener Hyaluronsäure bei etwa 4–6 Mio. Dalton. Dieses Molekulargewicht nimmt bei fortschreitender Arthrose auf Werte unter 2 Mio. Dalton ab. Die Hyaluronsäurekonzentration liegt im gesunden Gelenk bei über 2 mg/ml, hier wurden in arthrotisch veränderten Gelenken Konzentrationen von weit unter 2 mg/ml gemessen [10]. Diese Veränderungen erklären den im Punktat fühlbaren Verlust der Viskosität (Abb. 2).

Diese Parameter-Molekulargewicht und HS-Konzentration können bei der Auswahl der zu HS-Präparate als ein Auswahlkriterium betrachtet werden. Unterschiede zwischen Hyaluronsäure gibt es zudem in der Art und Weise der Herstellungsverfahren: a) entweder fermentativ aus Bakterien oder aviane Herkunft (Extraktion aus Hahnenkämmen), b) unvernetzt oder vernetzt; c) mit oder ohne Radikalfänger (z.B. Sorbitol).

In klinischen Studien und konsolidiert in Metaanalysen wurde eine überlegene Wirksamkeit hoch-molekularer Hyaluronsäurepräparate (> 3 Mio. Dalton) vs. Hyaluronsäuren mit niedrigem

oder mittlerem Molekulargewicht (< 3 Mio. Dalton) demonstriert [2, 20].

Wie viele Injektionen sind in welchen Injektionsintervallen sinnvoll?

Generell gilt: Je weniger Injektionen, desto geringer das Risiko für Injektionsbezogene Komplikationen. Jedoch ist festzustellen, dass z.B. das Infektionsrisiko bei Einhaltung der empfohlenen Hygienemaßnahmen bei etwa 1:25.000 liegt (Bundesgesundheitsblatt 2011) - aber jede Infektion nach intraartikulärer Injektion ist eine Infektion zu viel ... Daher sollte man die bekannten Argumente für das jeweilige Injektionsregimen von Fall zu Fall sorgsam abwägen.

Concoff et al. [7] führten eine Metaanalyse unter Berücksichtigung von insgesamt 30 RCTs (4 Studien mit Single Injektion-Therapie (n = 1196 Patienten) und 16 RCTs mit 2–4 Injektionen/Behandlung (n = 2865 Patienten) und 11 RCTs mit Injektionsregimen > 5 Injektionen (n = 1847 Patienten) durch und schlussfolgerten, dass Injektionsregimen mit 2–4 bessere klinische Ergebnisse nach 3 Monaten zeigt. Zu beachten ist jedoch, dass der mögliche Einfluss des Molekulargewichtes der verwendeten Präparate (47 %

niedrig, 10 % mittleres MG und 43 % hohes Molekulargewicht) nicht berücksichtigt wurde. Vincent und De Lucia et al. [9, 23] fanden demgegenüber in Metaanalysen eine vergleichbare Wirksamkeit von Einzelinjektionen (mittleres bis hohes Molekulargewicht) mit multiplen Injektionsregimen nach 3 und 6 Monaten, ja sogar 12 Monaten. Dosisfindungsstudien hochmolekularer Hyaluronsäuren zeigen ebenso vergleichbare klinische Outcomes von Single Injektionsregimen (1 x 6 ml) vs. 3-Injektionsregimen (3 x 2 ml) des gleichen Präparates [8].

In der klinischen Praxis sind intraartikuläre Hyaluronsäuren und Kortikosteroide gemäß der AWMF-Leitlinie Gonarthrose erst dann einzusetzen, wenn die Verordnung von NSAR (topisch, systemisch) aufgrund von Kontraindikationen, ausbleibender/unzureichender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen nicht (länger) möglich sind (Tab. 1).

Epidemiologische Studien zeigen die Koexistenz von Osteoarthrose und anderen chronischen Komorbiditäten als relevantes Problem der systemischen analgetischen Therapie zunehmend alternder Arthrosepatienten-Kollektive auf: Ganz im Vordergrund werden hier Schlaganfall, gastrointes-

| Symptomatische Gonarthrose und: | Kortikosteroide | Hyaluronsäure | Kommentar |
|---------------------------------|-----------------|---------------|--|
| kein Gelenkerguss | | + | |
| Gelenkerguss < 5ml | + | + | |
| Gelenkerguss > 5ml | + | Δ | Δ = in zweiter Sitzung nach Abklingen des Ergusses |
| Vorliegende Poplitealzyste | + | + | Zyste, wenn möglich punktieren |

Tabelle 1 Etabliertes Regime in unserer Praxis bei vorliegendem Gelenkerguss

| | Konzentration < 2 mg/ml | Konzentration ≥ 2 mg/ml | Herkunft (fermentativ/ avian) | Radikalfänger mit/ohne | Single- Injektion | Multiple- Injektionen |
|--|---|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|
| Niedrig- molekular (N) (MG < 1 Mio. Dalton) | rot | rot | rot | rot | rot | rot |
| Mittel- molekular (M) (MG 1-3 Mio Dalton) | rot | grün | grau | grau | gelb | grün |
| Hoch- Molekular (H) (MG > 3 Mio Dalton) | grau | grün | grau | schwarz | grün | grün |
| Andere | Formulierungen HS & Kortikosteroide; Kombinationstherapie mit Hyaluronsäuren versch. MGs. | | | | | |

Abbildung 3 Beispielhafte Bewertung von Hyaluronsäure-Präparaten anhand der in dieser Arbeit dargestellten Parameter. Farbcodierung: rot: nicht empfehlenswert; gelb: eingeschränkt empfehlenswert, grau: ohne Relevanz; schwarz: trifft nicht zu.

tinale Ulzerationen und das metabolische Syndrom im Zusammenhang mit Arthrose aufgeführt [22]. Das Arthrosemangement stellt in solchen Kollektiven der Multimorbidität zunehmend eine große Herausforderung dar. So formulierte bereits der Arthritis Research Report UK (2018) einen großen Bedarf nach einem patientenzentriertem Arthrosemangement bei morbidem und (unseren in der Regel) älteren Patienten. Eine engere Koordination mit hausärztlichen Kollegen ist ein wünschenswertes Ziel, um solchen alten/morbiden Patienten außerhalb der geltenden Leitlinien maßgeschneiderte Arthrosetherapie mit Risikominimierung anbieten zu können. Hier gilt der Grundsatz „nicht medikamentöser Therapie vor medikamentöser Therapie“ und im Hinblick auf die medikamentöse Therapie „lokale vor systematischer Therapie“,

sodass der intraartikuläre Therapieansatz, wo möglich, früher und entschlossener im Rahmen eines Therapiekonzeptes in Betracht gezogen werden sollte. Mit Kortikosteroiden und Hyaluronsäuren stehen uns effektive und sichere Therapiealternativen zur Verfügung, die in der Hand erfahrener Fachärzte in O&U im Kontext eines individuell zugeschnittenen konservativen Therapiekonzeptes eingesetzt werden sollten.

Interessenkonflikte:

Kay Uthoff: Medizinisch wissenschaftlicher Berater der Fa. Bioventus; Wissenschaftlicher Leiter von Spine Intervention Trainings der Fa. Arthrex

Axel Schulz: Mitarbeit bei der Firma Ösur B.V., Niederlande

Dirk-Jonas Danneberg: Medizinisch wissenschaftlicher Berater der Fa. Bioventus

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



Foto: Kay Uthoff

Korrespondenzadresse
Dr. med. Kay Uthoff
Orthopädische Praxis Hannover/
Kleefeld
Scheidestraße 21
30625 Hannover
k.uthoff@htp-tel.de