

Wenn die Gelenke schmerzen! Neues aus der Knorpeltherapie

Univ. Prof. Dr. Stefan Nehrer

Zentrum für Regenerative Medizin, Donau-Universität Krems

stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

Arthrose geht uns alle an!

Die Arthrose (Arthrosis deformans, Osteoarthrose, Oosteoarthritis) bezeichnet die letztendlich idiopathische, progrediente Degeneration der Knorpel- und Knochenstrukturen, die mit Deformierung des Gelenkes und Dekompensation der Gelenkfunktion endet. Die Osteoarthritis- wie sie im angloamerikanischen Bereich bezeichnet wird- umschließt den entzündlichen Reizzustand des Gelenkes, der den schmerzgeplagten Patienten dann zum Arzt führt. Knorpelschäden kommen sowohl beim jüngeren Patienten nach Trauma oder Osteonekrosen vor, als auch beim älteren Patienten wo die Knorpeldegeneration in verschiedenen Gelenken altersabhängig bis zu 70-80 % der über 70 Jährigen erfasst. Wohl ist der isolierte Knorpelschaden am Beginn, und die Arthrose, als Dekompensation der gesamten Gelenkfunktion, am Ende dieser Krankheitsentwicklung, doch erscheint es sinnvoll diesen Prozess einheitlich zu betrachten und nicht als generell verschiedenen Entitäten zu betrachten. So fanden sich bei der Analyse von 31.516 Kniearthroskopien bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren bei 62 % Knorpelläsionen, 20 % konnten als tiefe Knorpelläsionen identifiziert werden, wobei die Häufigkeit über dem 40 Lebensjahr deutlich zunahm. (Curl et al., 1997). Sehen wir die Arthrose insgesamt so leiden in USA, Europa und Japan ca. 34 Millionen Patienten an Arthroseproblemen, die bis 2012 auf 38,6 Millionen ansteigen werden (Elders et al., 2000). In den letzten Jahrzehnten sind die Kosten dieser Erkrankung in vielen Ländern auf 1-2,5% des Bruttonationalproduktes angestiegen. Am Kniegelenk- als das größte Gelenk am menschlichen Körper- zeigen 10% aller Menschen älter als 55 Jahre einschränkende Symptome, wovon ein Viertel massiv in ihrer Mobilität eingeschränkt sind. Besonders am Kniegelenk erscheint bei der weiblichen Patientin das Problem deutlich häufiger wie beim Mann und liegt bei den Frauen im Bereich der herzassozierten Einschränkung an vierter Stelle der Krankheitsbedingen Einschränkungen.

Die Schmerzhaftigkeit ist mit dem entzündlichen Reizzustand assoziiert , der wechselnd sein kann und nur etwa 10-30 % der Patienten mit Knorpelschäden betrifft. Die Schmerzentstehung in der Arthrose und die Ursachen des entzündlichen Reizzustandes ist im Wesentlichen noch unverstanden, da der Knorpel selbst aneural ist und rein chondrale Defekte schmerzlos bleiben. Erst die im Krankheitsverlauf zunehmende Einbeziehung von sekundären Gelenkstrukturen, wie Synovialmembran, Band- und Sehnenansätze und des subchondralen Knochens bewirken das Auftreten von relevanten Symptomen und erscheint aber auch der entscheidende Punkt im Krankheitsverlauf. In klassischer Weise werden die Ursachen der Knorpeldegeneration als primär degenerativ oder sekundär bei anatomisch bedingter biomechanischer Überlastung oder mit anderen Erkrankungen assoziiert, angenommen. Immer mehr rücken aber genetische Disposition, Körpergewicht, Belastungsgewohnheiten und Sport, sowie Ernährung als wichtige Faktoren der progressiven Knorpeldegeneration in den Vordergrund der pathogenetischen Überlegungen.

Tab 1: Klassifikation der Arthrose

1. Primär idiopathisch (lokalisiert, generalisiert)
2. Sekundär
 - a. Traumatisch- Fehlheilung, Gelenkfrakturen, Flakefractures,...
 - b. Strukturell – Achsenfehlstellung, Instabilität, Meniskusverlust,...
 - c. Kongenital, entwicklungsassoziiert- Dysplasie, Perthes, Multiple epiphyseale Dysplasie, Morquio Syndrom, Ehlers-Danlos,...
 - d. Entzündlich- infektiös, rheumatoid, psoriatisch,...
 - e. Endokrin- Akromegalie, Diabetes, Hypothyroidismus, Hyperparathyroidismus
 - f. Metabolisch- Hyperuricämie, Hemochromatose, Ochronose, Chondrocalcinose
 - g. Systemisch- Hämophilie, M. Gaucher, M. Wilson...
 - h. Neuropathisch (M Chacot)
 - i. Vaskulär- avasculäre Nekrosen, Osteochondrosis discans

Gelenkknorpel

Die Knorpelzellen in der Matrix sehr immobil, bradytroph und amitotisch sind und im Vergleich zur Masse der Grundstruktur der Knorpelmatrix nur einen kleinen Prozentsatz des Gesamtvolumens betragen (5%) und zeigt daher nur ein sehr eingeschränktes heilungspotential. Der Knorpeldefekt wird also von narbengewebe-bildenden Fibroblasten repariert, wobei dieses Gewebe minderwertig ist und bei größeren Defekten bald versagt. Zu wenige Knorpelzellen können in den Defekt einwandern um eine Regeneration zu erlauben; zu wenig an Knorpelsubstanzen wie Gylkosaminglykane, Hyaluronsäure und Kollagen ist vorhanden um eine strukturierte Matrix aufzubauen. Neben der Fähigkeit Knorpelmatrix zu synthetisieren haben Knorpelzellen auch die Fähigkeit Metalloproteasen zu produzieren die den eigenen Knorpel auch gleich wieder abbauen. Entsteht also ein entzündliche Reizzustand im Gelenk, so wird Knorpelabbau durch Cytokine, wie IL-1, TNF-alpha stimuliert; somit nicht nur kein neuer Knorpel gebildet sondern auch der vorhandene durch die Knorpelzellen über die so genannte Metalloproteasen (Kollagenasen, Stromelysin, Aggrekanasen,...) selbst abgeräumt; und das ist der Punkt wo sich der Knorpeldefekt und die Osteoarthrose, bzw. Osteoarthritis treffen. Die Beherrschung dieses entzündlichen Reizzustandes erscheint daher vordringlich, damit dieser Selbstzerstörungsmechanismus nicht eingeleitet wird. Damit erscheint eine rasche medikamentöse Behandlung von solchen Zuständen sinnvoll, aber auch aufwendige Operationen, wie die Knorpelzelltransplantation, um umschriebene Defekten frühzeitig zu behandeln .

Symptomatik des Knorpelschadens und der Arthrose

Wichtig erscheint die Erkenntnis das Knorpelschäden- posttraumatisch oder degenerativ- lange klinisch stumm verlaufen können. Erst wenn die Dämpfungseigenschaft des Gelenkknorpels absinkt und der subchondrale Knochen vermehrt biomechanischen Stress ausgesetzt wird, kommt es zum Belastungsschmerz als erstes Symptom. In der Folge entwickelt sich ein morgendlicher Anlaufschmerz, Ergussbildung und Schmerzen während der alltäglichen Belastung als Zeichen des beginnenden synovialen Reizzustandes. Im weiteren Verlauf kommt es Ausbildung von Osteophyten als Folge der zunehmenden Gelenkinstabilität durch den Höhenverlust der Knorpels und damit verbundenen veränderten Biomechanik, die in einer Veränderung der Beinachse, osteophytärer Auswulstungen und chronischer Synovitis endet. Aber gerade im Kniegelenk ist der arthrotische Prozess nicht

nur auf den Knorpel beschränkt, sondern ist immer im Zusammenhang mit den sekundären Gelenkstrukturen, wie Meniskus, Bänder und Sehnenansätze zu sehen. Hier kommt es zu degenerativen Veränderungen am Meniskus mit zunächst intrameniskaler Zerschichtung (1-2 gradige Veränderungen im MRT), in der Folge Rissbildung und Zerreißung der Meniskusanteile zwischen den zunehmend degenerierten Knorpeloberflächen. Mit dem Knorpel- und Meniskusverlust leidet auch die ligamentäre Stabilisierung, was den Rollgleitmechanismus des Kniegelenkes zunehmend aufhebt und in einer progredienten irreversiblen Zerstörung der gesamten Gelenkstruktur endet. Daher müssen vor allem beim arthrotischen Kniegelenk die radikale Resektion des Meniskus soweit möglich vermieden, und die muskuläre Stabilisierung des Gelenkes gefördert werden.

Für den klinischen Verlauf ist entscheidend, dass der Reizzustand des Kniegelenkes immer wieder in eine funktionelle Balance kommen kann und die Beschwerden daher zunächst wechselnd sind und erst bei Dekompensation des Gesamtsystems in einem persistierenden Schmerz-Schwellung-Reizzustand endet: hier ist das Kniegelenk oft auch überwärmt, deutlich bewegungseingeschränkt und nicht belastbar.

Differenzialdiagnose

Der Reizzustand muss klinisch und radiologisch abgeklärt werden, weiters müssen bakterielle Entzündungen durch Blutlabor und Punktion des Kniegelenkes mit Synovialanalyse und Gramfärbung ausgeschlossen werden. Jeder eindeutige Keimnachweis oder überproportionale Anstieg der Entzündungs- und Sepsisparameter (CRP Erhöhung, Fibrinogenanstieg, Fieber, Schüttelfrost,...) muss bei entsprechendem Lokalbefund zur chirurgischen Intervention mit Synovektomie (offen oder arthroskopisch) und Spüldrainage führen. Oft ist diese Trennlinie aber schwierig zu ziehen, besonders bei den so genannten kristallinduzierten Arthropathie (z.B. Gicht) oder monarthritischen rheumatischen Erkrankungen. Eine verschleppte bakterielle Entzündung kann über kurze Zeit zum vollständigen Verlust der Knorpeloberfläche führen und letztendlich auch einem lebensgefährlichen Sepsiszustand nachsichziehen, der von der Gelenkresektion mit Arthrodesse bis zur Amputation führen kann. Manchmal ist auch eine Osteonekrose des Femurkondyls als Morbus Ahlböck für die Schmerzen im Kniegelenk verantwortlich; dieser ist oft mit einer Arthrose vergesellschaftet und aggraviert die Beschwerden und zeichnet sich durch ein ausgeprägtes Knochenödem im MRT aus. Auch Tumoren und Osteomyelitis sollten bei chronischen Schmerzen um das Kniegelenk immer differenzialdiagnostisch abgeklärt werden. Leider sind Knie-Örntgen oft in sehr kurzem Format, zu fordern wäre das mindestens ein Drittel der angrenzenden Diaphysen mitdargestellt ist (so genannte lange Knieaufnahme). Sind Achsabweichungen assoziiert empfiehlt es sich ein Ganzbeinröntgen anzufertigen, um die genauen biomechanischen Verhältnisse zu evaluieren, bei Knorpeloperationen ist das als obligat anzusehen. Die MRT Untersuchung sollte schon mit spezifischen Fragestellungen an den Radiologen erfolgen, um die zu untersuchenden Sequenzen abzustimmen. So eignen sich für Fragestellungen am Knorpel besonders die hochauflösenden fettunterdrückten Gradienten-Echo und Fast-spin Echo Sequenzen.

Behandlungsprinzipien

Das Ziel der Arthrosebehandlung ist die Eliminierung von Schmerzen, Verbesserung der Mobilität und die Verzögerung der Progression der Gelenkdegeneration. Der Behandlungsplan muss sich am aktuellen Befund des Patienten orientieren, sollte aber immer alle grundlegenden Ansätze von nicht-medikamentösen Maßnahmen, medikamentöse Therapien und operatives Vorgehen umschließen. Es kann durchaus sinnvoll sein einen jungen Patienten frühzeitig zu operieren (z.B.: Knorpelzelltransplantation; Mikrofrakturierung; Umstellungsosteotomie) um die langfristige Krankheitsentwicklung zu verhindern. Leider werden viele Patienten über diese Möglichkeiten nicht aufgeklärt und kommen nach

jahrelanger Medikamenteneinnahme zu spät zur Abklärung, wo dann nur mehr ein Gelenkersatz möglich ist.

Der entzündliche Reizzustand verursacht den Schmerz, der den Patienten zum Arzt führt, somit erscheinen schmerzorientierte, antientzündlichen Therapien und Schutztherapie von Knorpel in den nachfolgend beschriebenen Therapienansätzen durchaus sinnvoll (Tabelle 2)

Tabelle 2: Prinzipielle Therapieansätze in der Behandlung von Knorpelschäden und Arthrose

1. Veränderung des Lebensstiles hinsichtlich Ernährung, Sport- und Belastungsgewohnheiten
2. Reduktion der inflammatorischen Reaktion
3. Einbringen und Bereitstellen von substantiellen Bestandteilen des Knorpels, wie Glucosamin, Chondroitin und Hyaluronat
4. Direkter operativer Knorpelbehandlung durch Debridement und Mikrofrakturierung, osteochondraler Transplantation (Mosaikplastik) oder Einbringen von kultivierten Knorpelzellen mit/ohne Unterstützung eines Biomaterials
5. Die Umstellungsosteotomie zur Korrektur der Gelenkachsen
6. Gelenkersatz durch Teil- oder Totalendoprothesen

1. Veränderung des Lebensstiles hinsichtlich Ernährung, Sport- und Belastungsgewohnheiten

Die Veränderung des Lebensstiles hinsichtlich Ernährung, Sport- und Belastungsgewohnheiten ist ein wichtiger Pfeiler in der Behandlung der Kniearthrose. Die Einhaltung des Normalgewichtes und Vermeidung von Adipositas erscheint der wichtigste Faktor in der Prävention der Arthrose am Kniegelenk (Felson, 1988, Framinghamstudie). Die Erhaltung der muskulären Balance und Stabilisierung, Koordination und Gelenkbeweglichkeit sind besonders am Kniegelenk von besonderer Bedeutung. Auch externe Hilfsmittel wie Einlagen mit Aussenkeilung bei Varusfehlstellungen oder Pufferabsätze und andere Dämpfungselemente im Schuh können eingesetzt werden. Oft muss eine vorübergehende Entlastung durch die Verwendung von Stützkrücken durchgeführt werden, um eine gereiztes Kniegelenk wieder zu beruhigen

2. Reduktion der inflammatorischen Reaktion auf Degeneration und/oder Traumatisierung des Knorpels

Die Symptommodifikation bei Knorpelschäden durch Analgetika, NSAIDs (Non steroidal antiinflammatory drugs), und Coxibe erscheint gesichert, da sie den Reizzustand des Gelenkes reduzieren und damit der Behandlung des Schmerzes dienen. Als Analgetika wird im angloamerikanischen Raum Paracetamol (Acetaminophen) als Erstbehandlung von Arthroseschmerz empfohlen, wobei NSAIDs in Studien als effektiver angesehen werden und auch hierzulande eher NSAIDs gegeben werden. Opoide stellen bei sonst unbehandelbaren Schmerzen sicher eine Ergänzung dar, vor allem wenn es Kontraindikationen gegen die angeführten Medikamente gibt. Am häufigsten sind hier milde Opoide wie Tramadol indiziert. Genauer erforscht erscheint die Wirkung auf arthrotische Symptome bei den NSAIDs. Der Wirkmechanismus geschieht über die Prostaglandinsynthese durch Beeinflussung der Cyclooxygenase (COX). Da die Nebenwirkungen (z.B. : gastrointestinal) der unspezifische Beeinflussung der COX verursacht, wurden selektive COX Hemmer –die Coxibe- entwickelt, die ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil haben sollten. Wobei Coxibe durch die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Rofecoxib etwas negativ belegt sind, obwohl andere

Substanzen (z.B.: Celecoxib) sehr positive Nutzen-Risiko Profile zeigen. Einige dieser Coxibe (Luniracoxib, Valdecoxib,...) sind noch in klinischer Erprobung, versprechen aber einfachere und effizientere und komplikationsärmere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten. Sowohl bei den NSAIDs als auch Coxiben findet kein Knorpelaufbau statt, wohl aber Schmerzreduktion und dadurch verbesserte Gelenkbeweglichkeit und Mobilität. Bei den NSAIDs ist entsprechend des Risikoprofiles des Patienten die Verordnung Magenschutz notwendig. Die gastrointestinale Komplikationsrate wird meist unterschätzt, so werden in Deutschland pro Jahr ca. 11000 Patienten wegen dieser Nebenwirkungen behandelt, ca. 2000 Patienten erleiden gastrointestinale Blutungen und 1 Patient von 8000 verstirbt unter NSAIDs Therapie an einer solchen Komplikation. Auch die nephrologischen Komplikationsmöglichkeiten vor allem bei älteren Patienten lassen zur Vorsicht bei langjähriger Arthrosemedikation mahnen. Unter diesem Aspekt muss auch die Beurteilung der der so genannten Chondroprotektiva (Glukosamin, Chondroitinsulfat) gesehen werden, da sie deutlich besser verträglich sind und in allen Vergleichsstudien im Bereich der Placebomedikation liegen. Im Übrigen kann auch bei NSAIDs mit ca. 15 % Therapieversagen und Nichtansprechen gerechnet werden, weiters nimmt der Therapieeffekt bei Langzeitgabe ab.

Intraartikulär verabreichtes Kortison- meist in Kombination mit einem Lokalanästhetikum stellt eine häufige Intervention bei der entzündlichen Reizzustandes des Kniegelenkes dar. Kortikoide haben in den fünfziger Jahren Einzug in die Therapie gehalten und sind seitdem konstanter Bestandteil der konservativen Behandlung in der Arthrose (Hollander 1951). Gelenksreizzustände, meist durch Knorpelschäden, beginnende Arthrose oder andere Binnenschäden verursacht, sprechen meist sehr gut auf diese Behandlung an. Die Kortikoide werden meist als Gemisch mit Lokalanästhetika appliziert und verbinden so das reflextherapeutische Konzept der topischen Lokalanästhesie mit der lokal pharmakologischen Behandlung des Reizzustandes. Die Verweildauer des Medikamentes und der lokale Wirkspiegel sind mit der Löslichkeit dieser Substanzen verbunden, je unlöslicher, desto länger besteht ein lokaler Spiegel der Substanz. Besonders hinsichtlich der Dopingproblematik muss hingewiesen werden, dass bei Spitzensportlern solche Injektionen nur nach vorherigem Einholen entsprechender Bewilligungen möglich sind. Empfehlungen hinsichtlich des Mischungsverhältnisses, der Injektionstechnik und des Therapieplanes sind, obwohl Infiltrationen oft angewendet werden, kaum in der Literatur vorhanden. Zweifach-Wiederholungen sind wahrscheinlich problemlos, Sportpause von 24–48 Stunden nach Injektionen wird empfohlen. In das Kniegelenk können 5–10 ml im Gemisch von LA and Kortison eingebracht werden, wobei sterile Kaudelen mit Sterilhandschuhen, Abdeckung und Mundschutz eingehalten werden sollten, das Unterschreiben eines Behandlungsreverses wäre sinnvoll.

Neben den entzündungshemmenden Effekten gibt es auch negative Auswirkungen sowohl am Knorpel als auch vor allem an Weichteilen und Sehnen, die oft mit abruptem Gewebsuntergang und Nekrose enden. Wenige intraartikuläre Injektionen zeigten aber keine akuten Veränderungen der biomechanischen Belastbarkeit (Noyes 1977), intratendinöse Infiltrationen können aber zum akuten Gewebeuntergang führen mit Sehnenrupturen (Kennedy 1976, Wiggins 1994). Trotz oft widersprüchlicher Diskussion bleibt in vielen Fällen bei akut schmerzhaftem Reizzustand die lokale Kortikoidgabe ein wichtiger Pfeiler in der Therapie der Arthrose, wobei eine bakterielle Infektion sicher ausgeschlossen sein muss.

So genannte Biologicals, wie IL-1 (Orthokin) Rezeptorantagonisten als modernes Therapiekonzept können zwar potentiell die negative Stimulation der Knorpelzellen verhindern, erscheinen aber derzeit nicht durch größere Studien abgesichert. Diacherin stellt als Interleukin 1-hemmer noch ein kausales Konzept der Behandlung dar, hat aber einige für den Patienten zwar ungefährliche aber doch unangenehme Nebenwirkungen mit vermehrten Stuhlgang und Urinverfärbung. In einer Studie (Dougados et al, Clin Exp Rheumatol, 2003) an Coxarthrosepatienten konnte die klinische Wirksamkeit bestätigt werden und auch eine Verzögerung der Gelenkspaltverschmälerung nachgewiesen werden, aber langfristige Studien stehen noch aus.

Natürlich sind auch viele physikalische Maßnahmen in der Lage den Reizzustand zu behandeln und was sich in der verbesserten Gelenkfunktion auswirkt, aber nicht einem Gewinn an Gelenkknorpel entspricht. Im aktivierten Zustand muss hier eher beruhigend, kühlend eingewirkt werden, während chronische Beschwerden auch aktivierend behandelt werden können. Die Therapiepraxis ist hier mannigfaltig und oft auch nur empirisch unterlegt und die Wirkmechanismen ungeklärt und hypothetisch. Zu erwähnen sind hier auch die topischen Anwendungen von NSAIDs (Salben, Depotpflaster mit NSAIDs) die klinisch oft gute Wirksamkeit zeigen. Obwohl die gemessenen Wirkspiegel im Gelenk niedrig sind können sie aber durchaus den Bedarf an oraler Medikation verringern.

Auch von den physikalischen Anwendungen, die spezifisch die Knorpelregeneration stimulieren sollen, wie die pulsierende Signaltherapie oder Magnetfeld erscheint der Beweis der kausalen Wirksamkeit am Knorpel nicht erbracht. Das die Knorpelzellen nach Beruhigung des Reizzustandes wieder beginnen Knorpelmatrix zu synthetisieren und damit indirekt einen Knorpelaufbau ermöglichen erscheint eine mögliche Hypothese, ist aber nicht belegt.

3. Einbringen und Bereitstellen von substantiellen Bestandteilen des Knorpels, wie Glucosamin, Chondroitin und Hyaluronat zur Protektion des (noch vorhandenen) Gelekknorpels

Chondroitinsulfat, Glucosamin

Die Bereitstellung von wichtigen Knorpelbausteinen wie Glucosamin, Chondroitinsulfat und Hyaluronate erscheint als ein wichtiger Faktor im Wiederaufbau von Knorpel. Obwohl alle diese Substanzen direkt ins Gelenk gespritzt werden könnten, werden Glucosamin und Chondroitinsulfat oral verabreicht und nur Hyaluronate intraartikulär verabreicht. Glucosamin steht schon lange im Blickpunkt der Knorpeltherapie und hat seine klinische symptomatische Wirksamkeit in vielen auch sehr gut geführten Studien belegt. Der Beweis des Knorpelaufbaus wurde meist durch die Unterschiede in der Dynamik der Gelenkspaltverschmälerung gestellt; was oft kritisiert wurde, da im Standröntgen auch eine vermehrte Streckfähigkeit den Gelenkspalt weiter erscheinen lässt, was alleine durch die verminderte Schmerzhaftigkeit bedingt sein kann. Neue Studien mit standardisierten Röntgen (Semiflex) und auch MRT Kontrollen werden eingesetzt um den knorpelprotektiven Effekt zu beweisen. Ähnliches gilt für Chondroitinsulfat, wo ebenfalls in kontrollierten Studien die klinische Wirksamkeit in gut geführten Metaanalysen (Leeb et al. 2000) die klinische Wirksamkeit festgestellt wurde, und zuletzt auch hier die Verminderung der Gelenkspaltverschmälerung gezeigt werden konnte. Chondroitinsulfat zeigt eine schlechter Bioverfügbarkeit als Glucosamin und der intraartikuläre Wirkspiegel ist eher niedrig. Die Wirksamkeit wird hier teilweise durch einen antiphlogistischen Effekt erklärt, neuerdings konnte auch die Reduktion der Produktion von Metalloproteasen durch Chondroitinsulfat nachgewiesen werden, was die verminderte Gelenkspaltverschmälerung erklärbar macht. Praxisorientierte Publikationen in den USA von Theodosakis (The Arthritis Cure) empfehlen eine Kombination aus Glucosamin und Chondroitinsulfat als optimal, um sowohl eine Schmerzverbesserung als auch eine Verminderung des Knorpelabbaus zu erreichen. Eine vom NIH in Auftrag gegebene Studie (GAIT) an Gonarthrosepatienten konnte zeigen, dass bei mittleren und schweren Schmerzen eine Kombination von Glucosamin und Chondroitinsulfat klinisch wirksam war, im Gesamtkollektiv unter Einbeziehung der leichten Arthrosefälle konnte diese Wirksamkeit aber nicht dargestellt werden.

Hyaluronate

Intraartikulär verabreichtes Hyaluronat wirkt einerseits durch die Verbesserung der Gleiteigenschaften von geschädigten Knorpel im Sinne einer Viscosupplementierung als auch durch pharmakologische Wirkung auf die Synovialzellen und Knorpelzellen über einen Zellrezeptor (CD44), aber auch als auch Mediator des Entzündungsprozesses im gereizten Arthrosegelenk. Auch hier erscheint der symptomatische Effekt im mittelfristigen Verlauf

nachhaltig, wobei der Knorpelaufbauende Effekt kritisch diskutiert wird. Zuletzt wurde aber auch in renommierten Journalen (Goldberg und Buckwalter, 2006) der Nachweis des morphologischen Knorpelaufbaus positiv beurteilt und folgendermaßen begründet: 1. biochemische Effekte von HA auf Synovia, extrazelluläre Matrix und Knorpel, 2. die nachgewiesene Wirksamkeit von HA im Tiermodell 3. die Ergebnisse klinischer Studien mit Gelenkspaltmessungen, Kontrollarthroskopien und histologischen Biopsien. Auch der letzte Cochran Report (April 2005) bestätigt neben anderen Metaanalysen HA die Wirksamkeit bei leichten und mittelgradigen Arthrosen bei einem ausgezeichneten Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die medikamentöse Therapie des geschädigten Knorpels durchaus gesicherte klinische Erfolgsraten nachweisen kann, wobei histologische und arthroskopische Absicherung mit vorher-nachher Vergleichen fehlen. Chondroitinsulfat und Glucosamin zeigen eine ausgezeichnete Verträglichkeit und sollten in Dosierungen von 1000-1500mg Glucosamin und 600-1000mg Chondroitinsulfat verabreicht werden. Leider ist in Österreich nur Chondroitinsulfat in entsprechende Dosierung erhältlich, wo bei aus Amerika entsprechende Kombinationspräparate importierbar sind und zunehmend auf den Markt kommen. Da diese Substanzen nicht mehr schützbar sind, hat die Arzneimittelindustrie wenig Interesse hier in Zulassungen zu investieren und das Gesundheitssystem verweigert angesichts der Massen an bedürftigen Patienten die Bezahlung, so dass diese Medikamente derzeit nur auf eigene Kosten erstanden werden können. Bezüglich dieser SYSADOA (Symptomatic slow acting drug of Osteoarthritis) wie Chondroitin, Glucosamin, Hyaluronate zeigen viele Literaturstellen den wissenschaftlichen Hintergrund dieser Substanzen, hier seien nur einige erwähnt: Michel, et al., Arthritis and Rheumatism, 2005; Übelhardt et al., Osteoarthritis and Cartilage, 2004, Pavelka, et al. Arch Intern Med, 2002, Reginster et al., Lancet, 2001, Wang, J Bone Joint Surg, 2004. Besonders zu empfehlen zur oralen Knorpeltherapie ist der Übersichtsartikel von Prof Steimeyer in Advanced Drug Delivery Reviews, 2006

Der Nachweis der Knorpelregeneration ist durch diese Publikationen nur indirekt gezeigt und steht damit noch aus. Sicher kann die Arthrose mit diesen Medikamenten nicht geheilt sondern nur verzögert werden, aber die Rückkehr zu Kortisoninjektionen und NSAR als alleinig finanzierte Behandlungsmodalität ist angesichts der Nebenwirkungen dieser Substanzen nicht verständlich und erscheint langfristig auch nicht die billigere Lösung, schon gar nicht bezüglich des Nutzen-Risiko Profils für den einzelnen Patienten.

4. Operativer Knorpelaufbau durch Blutungsinduktion mit Mikrofrakturierung, osteochondraler Transplantation (Mosaikplastik) oder Einbringen von kultivierten Knorpelzellen mit/ohne Unterstützung eines Biomaterials

Als weiteres Therapiekonzept erscheint die direkte chirurgische Sanierung des Defektes sinnvoll, vor allem beim umschriebenen Defekt in einem sonst intaktem Gelenk, da hier die oben beschriebenen Reaktionen noch nicht stattgefunden haben, und durch eine primäre Knorpelregeneration der Beginn des arthrotischen Prozesses erst gar nicht induziert wird. An operativer Knorpeltherapie steht zunächst die Mikrofrakturierung, vor allem bei kleineren Defekten im Vordergrund. Hier wird durch Frakturierung der subchondralen Lamelle eine Blutung induziert, die Stammzellen aus dem Knochenmark in den Defekt bringt und damit den Defekt fibrocartilaginär füllt. Die Methode ist aber im Ausgang wenig steuerbar und endet in meist inkompletter Füllung mit minderwertigem Gewebe. Neue Studien haben gezeigt, dass die Ergebnisse im Verlauf nach 2 Jahren deutlich schlechter werden. Insgesamt kann kein hyaliner Knorpel regeneriert werden. Die Transplantation von osteochondralen Zylindern kann natürlich Knorpel im Defekt aufbauen, hinterlässt aber eine Entnahmestelle im selben Gelenk, deren Langzeitverlauf, derzeit noch ungeklärt ist. Auch das Überleben des oft unterschiedlich dicken Knorpels und der angrenzenden Gelenkfläche ist nicht sicher, da die mechanisch Irritation und das Ausschneiden der Implantationsstelle Apoptose der Knorpelzellen induzieren kann, sodass diese Konzept für großflächige Defekte

nicht angewendet werden kann. Das Einbringen von Knorpelzellen in der Autologen Chondrozytentransplantation (ACT) ist ein kausales Prinzip in der Behandlung von Defekten in der Gelenkoberfläche. Brittberg publizierte 1994 die Knorpelzelltransplantation als Therapiekonzept bei umschriebenen Defekten. Eine kleine Knorpelbiopsie wird enzymatisch zersetzt und Knorpelzellen isoliert, die in der Folge kultiviert werden. In einer zweiten Operation wird der Defekt debridiert und ein Periostlappen aufgenäht unter den dann die Zellsuspension eingespritzt wird. Für isolierte Defekte konnten klinische Erfolgsraten bis 92 % nachgewiesen werden, wobei in vielen Studien sowohl MR-tomographisch als auch bioptisch eine Knorpelwiederherstellung bestätigt werden konnte. In Europa wurden in der Folge verschiedenen Biomaterialien anstatt des Periostlappens entwickelt um die Knorpelzellen sicher in den Defekt zu verpflanzen in der so genannten Matrix Assistierte Chondrozyten Transplantation (MACT); Kollagene, Hyaluronate, Fibrin oder PLA wurden dazu verwendet. Die mittelfristigen Studien bis 3-4 Jahre zeigen vergleichbare Ergebnisse zur ACT mit dem Periostlappen, wobei die Biomaterialien eine geringere Operationsmorbidität –da Wegfall der Periostentnahme und raschere Rehabilitation und kleine Operationszugänge- erlauben. In vielen Studien wurde zumindest ein Teil der Patienten nacharthroskopiert und der gelungene Knorpelaufbau dokumentiert. Für die ACT und MACT ist der morphologische Beweis des gelungenen Knorpelaufbaus in Fallstudien gelungen, wobei hier umschriebene Defekte im Vordergrund stehen und die Osteoarthritis zurzeit noch ausgeschlossen ist. Für die Periostlappentechnik liegen bis zu 14 Jahren Nachuntersuchungszeit auch schon langfristige Studien vor, die zeigen, dass gute Ergebnisse nach zwei Jahren auch nach 7 Jahren noch halten. Ein gelungener Knorpelaufbau bringt also ein dauerhaftes Ergebnis. Weltweit wurde die Methode über 14000-mal angewendet und die Fälle in der USA sind in eine Cartilage Registry gesammelt wobei die Fehlschlagrate bei 3,5 % liegt. Die Biomaterialien sind mit Kollagen und Hyaluronat am häufigsten vertreten. Beide Methoden sind weltweit über 4000-mal angewendet. Bei Hyaluronat sind mehr als 400 Fälle in publizierten Studien in renommierten Journalen erschienen und zeigen Erfolgsraten um die 90 %. Im Vergleich der Methoden Mikrofrakturierung zeigte eine Studie von Knutsen 2004 einen leichten klinischen Vorteil im 2-Jahresergebnis für die Mikrofrakturierung gegenüber der ACT mit Periostlappen, wobei die Histologien der Biopsien im Trend in der Zellgruppe besser waren. Nach fünf Jahren in der Folgestudie waren 9 von 40 Patienten in beiden Gruppen fehlgeschlagen ohne klinische Differenz. Bentley (2003) fand deutliche Vorteile der ACT gegenüber der Mosaikplastik, wobei die meisten ACT bereits mit einer Kollagenmembran gemacht wurden.

5. Die Umstellungsosteotomie ist eine indirekte operative Methode mit Hilfe biomechanisch wirksamer Gelenkachsen- Korrektur

Die Korrektur der Gelenkachse erscheint speziell am Kniegelenk die Voraussetzung um eine erfolgreiche operative Knorpelwiederherstellung durchzuführen. Diese Therapie kommt vor allem in Frage wenn eine Varusfehlstellung besteht und nur das mediale Kompartiment betroffen ist. Im Vordergrund steht die Korrektur der mechanischen Gelenkachse und horizontaler Gelenkebene. Da die häufigsten Fehlstellungen durch eine Varusfehlstellung der Tibia verursacht sind, ist meist eine sogenannte hohe Tibiakopfumstellung notwendig. Dies geschieht, indem entsprechend der Fehlstellungswinkel ein Keil aus dem Tibiakopf oberhalb der Tuberositas herausgesägt wird (Closing wedge) oder der Tibiakopf nach Osteotomie keilförmig aufgespreizt wird (openwedge). Die Fixierung erfolgt mittels Verplattung, wobei neuerdings „winkelstabile“ Implantate verwendet werden, die eine rasche Remobilisation erlauben. Wichtig sind die exakte Korrektur nach einer genauen präoperativen Planung am Ganzbeinröntgen und ein intaktes laterales Gelenkkompartiment, auf das die Last umgelenkt wird. Mit diesen Maßnahmen lassen sich incipiente bis mittlere Arthrosen am medialen Kondylus deutlich klinisch verbessern und der Gelenkersatz hinauszögern. Neue Therapiekonzepte die Umstellung mit knorpelaufbauenden Methoden zu kombinieren sind in klinischer Erprobung

6. Gelenkersatz durch Teil oder Totalendoprothesen

Bei frustraner konservativer Therapie, eingeschränkter Mobilität und chronischen Schmerzen wird die Entscheidung zum Ersatz des Gelenkes durch eine Teil (nur mediales Kompartiment) oder Totalendoprothese. Dabei werden die Oberflächen von Tibia und Femur (und Patella, falls geschädigt) mit entsprechenden Scheidlehren zugeschnitten und mittels Metallimplantate ersetzt. Die Verankerung erfolgt entweder mittels Zapfen die pressfit in den Knochen geschlagen werden und ein langsames Anwachsen des Knochens erlauben, oder es wird mittels Knochenzement eine Verankerung der Metallteil durchgeführt, was eine sofort feste Verbindung gewährleistet. Die Gleitfläche bildet ein aus Polyethylen geformtes Tibiaplateau, das meist in Rotation etwas beweglich ist, um die Kniebeweglichkeit zu erhöhen und Reibung zu vermindern. Die Gestaltung der Implantate ist vielfältig und kann bei schweren Deformierungen auch echte Gelenkachsen beinhalten, vor allem wenn die Seitenbänder nicht mehr intakt sind. Der Gelenkersatz sollte nach entsprechender konservativer Vorbehandlung durchgeführt werden und muss mit dem Patienten geplant und besprochen werden; die Wahl des richtigen Zeitpunktes und richtigen Implantates und die nachfolgende Operation sollte durch eine erfahrenen chirurgisch versierten Orthopäden erfolgen.

Auf jeden Fall können Ärzte derzeit auf eine Fülle von Behandlungsmöglichkeiten bei Knorpelschäden und Arthrose zurückgreifen, wobei alle Therapiemaßnahmen in eine generelle Änderung des Lebensstils eingebunden werden müssen; so ist Gewichtsreduktion, Erhalt der Gelenkbeweglichkeit und ein Mindestmass an körperlicher Ertüchtigung Voraussetzungen zum Erfolg. Auch wenn das Problem der Schmerzentstehung, sowie auch die Regeneration von organärem Knorpel- als restitutio ad integrum-noch nicht immer vollständig gelingt, so wird das Problem der Knorpeldegeneration und Arthrose weiterhin im Focus der orthopädischen Forschung stehen, denn angesichts der Bevölkerungsentwicklung wird diese Problem größer und auch in Zukunft eine große auch gesundheitspolitische Herausforderung.