

Übersichtsarbeit

Intraartikuläre konservative Therapiemethoden bei Hüft- und Kniegelenksarthrose

Robert Ossendorff, Dominik Thimm, Dieter C. Wirtz, Frank A. Schildberg

Zusammenfassung

Hintergrund: Arthrose ist eine degenerative Erkrankung der Gelenke, die in einer alternden Gesellschaft zunehmend an Bedeutung gewinnt. Die konservativen Therapiemöglichkeiten bei bestehender Hüft- oder Kniegelenksarthrose beschränken sich bisher auf die Schmerzkontrolle. Intraartikuläre Injektionen zur gezielten lokalen Behandlung werden in der klinischen Praxis seit vielen Jahren häufig eingesetzt.

Methode: Es wurde eine selektive Literaturrecherche durchgeführt, die aktuelle Metaanalysen, systematische Reviews, RCTs und aktuelle Leitlinien einschloss.

Ergebnisse: In Deutschland liegt die 12-Monatsprävalenz der Arthrose bei Erwachsenen bei 17,9 %. Konservative Therapieoptionen sind in erster Linie symptomlindernd und können eine Krankheitsprogression nicht aufhalten. Glukokortikoide können zur kurzwirksamen Schmerztherapie bei refraktären Beschwerden eingesetzt werden. Hierbei ist zu beachten, dass bei längerer Anwendung das Risiko eines Knorpelverlustes und damit der Arthroseprogression steigt. Mehrere Leitlinien kommen zu dem Schluss, dass die Evidenz für den Einsatz von Hyaluronsäure gering ist. Es gibt Hinweise, dass hochmolekulare Hyaluronsäure zu besseren Ergebnissen führen könnte als niedermolekulare. Spezifische Therapieansätze wie Anti-Zytokininhibitoren zeigten in den durchgeführten RCTs keine oder nur kurzzeitige klinische Effekte. Weitere Therapieregime beispielsweise mit „platelet rich plasma“, Aspiraten aus Knochenmark oder Fettgewebe oder expandierte mesenchymale Stromazellen (MSC) zeigten bisher keine überzeugenden, längerfristig anhaltenden Therapieeffekte.

Schlussfolgerung: Aufgrund der begrenzten Evidenz sind weitere standardisierte randomisierte kontrollierte Studien notwendig, um ein umfassenderes Bild zur Wirksamkeit intraartikulärer Therapeutika bei Hüft- und Kniegelenksarthrose zu erhalten.

Zitierweise

Ossendorff R, Thimm D, Wirtz DC, Schildberg FA: Methods of conservative intra-articular treatment for osteoarthritis of the hip and knee.

Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 575–81. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0154

Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Bonn: Dr. med. Robert Ossendorff, Univ.-Prof. Dr. med. Dieter C. Wirtz, PD Dr. rer. nat. Frank A. Schildberg

Pharmazeutisches Institut, Pharmazeutische & Medizinische Chemie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn: Dr. Dominik Thimm

cme plus +

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die Fragen zu diesem Beitrag finden Sie unter <http://daebl.de/R95>. Einsendeschluss ist der 03.09.2024.

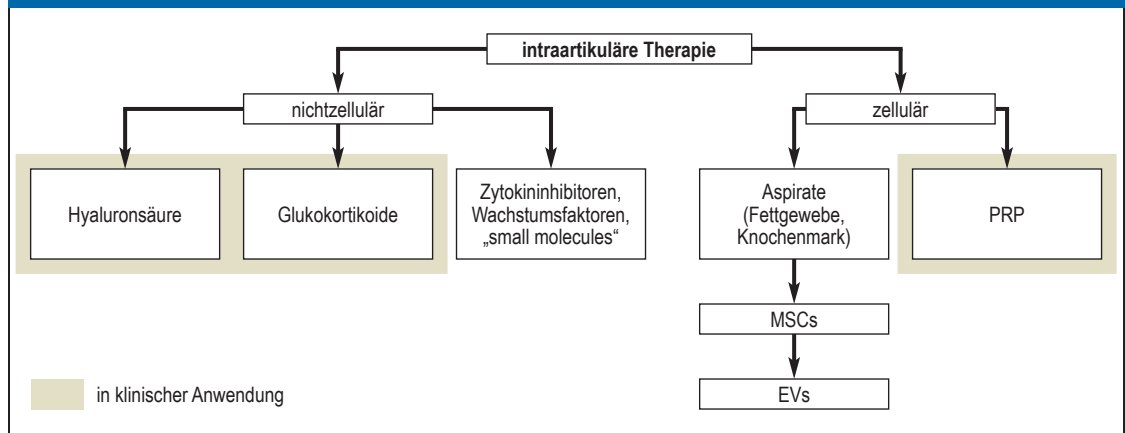
Die Teilnahme ist möglich unter cme.aerzteblatt.de

Die Arthrose ist eine chronisch degenerative Erkrankung des Gelenks mit persistierender Inflammation, die im Verlauf zu Schmerz, Bewegungseinschränkung und Verlust von Lebensqualität führt. Aufgrund der demografischen Entwicklung mit zunehmender Alterung der Gesellschaft nimmt die Prävalenz der Arthrose weltweit jährlich zu (e1). In Deutschland beträgt die 12-Monats-Prävalenz der Arthrose nach der Studie GEDA 2014/2015 des Robert Koch-Instituts bei Erwachsenen 17,9 % und steigt mit zunehmenden Alter deutlich an (≥ 65 Jahre: Frauen 48,1 %; Männer 31,2 %) (e2). Typische Lokalisationen der Arthroseentstehung sind Kniegelenk, Hüftgelenk, Sprunggelenk, Gelenke der Hände und Füße sowie die Wirbelsäule (e3). Risikofaktoren der Entwicklung einer Arthrose sind insbesondere weibliches Geschlecht, Adipositas und intraartikuläre Verletzungen (e3). Aktuelle konservative Therapiemöglichkeiten nach der aktuellen Gonarthrose-/Coxarthrose-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sind in erster Linie symptommodifizierend, können jedoch das Fortschreiten der Krankheit nicht aufhalten (1, 2). In diesem Kontext wird aktuell häufig der Begriff „Orthobiologika“ verwendet, für den es jedoch keine einheitliche Definition gibt, stattdessen wird der Ausdruck „intraartikuläre Injektionstherapie“ benutzt.

Aspekte der intraartikulären Injektionstherapie

Gelenke sind von einer Gelenkkapsel umgeben, die von einer Synovialmembran ausgekleidet ist. Die Synovialis spielt eine wichtige Rolle als Produzent der Synovialflüssigkeit, die sich im Gelenkspalt befindet. Dabei erfolgt ein stetiger Austausch der Synovialflüssigkeit. Dieser Austausch muss bei entsprechender intraartikulärer Gabe berücksichtigt werden, da innerhalb kurzer Zeit der zu injizierende Wirkstoff nicht mehr in wirksamer Konzentration vorliegt. So wurde für Hyaluronsäure eine Halbwertszeit (HWZ) von circa 26 Stunden festgestellt, während die HWZ für die lokale Gabe von Glukokortikoiden nur wenige Stunden beträgt (e4). Darüber hinaus besteht generell bei jeglicher intraartikulären Injektionstherapie unabhängig vom eingesetzten Medikament ein geringes Infektionsrisiko, das jedoch maßgeblich vom Allgemeinzustand der Patientin/des Patienten mit bestehenden Komorbiditäten (zum Beispiel Diabetes mellitus, im-

GRAFIK 1



Schematische Übersicht der intraartikulären lokalen Injektionstherapiemethoden unterteilt in zelluläre und nicht zelluläre Verfahren. „In klinischer Anwendung“ bedeutet, der Wirkstoff ist zugelassen und wird aktuell angewendet (on label). EVs, extrazelluläre Vesikel; MSCs, mesenchymale Stromazellen; PRP, „platelet-rich plasma“

munsuppressive Behandlung, Erkrankung mit Schwächung des Immunsystems) abhängt (3). Eine entsprechende Risikoaufklärung wird daher vor jeder Injektionstherapie empfohlen (Grafik 1).

Nichtzelluläre Therapieoptionen

Glukokortikoide

Nach den Empfehlungen der aktuell gültigen AWMF-Leitlinien Gonarthrose (2018) und Coxarthrose (2019) werden Glukokortikoide zur kurzwirksamen Schmerztherapie in der kleinstmöglichen wirksamen Dosis bei refraktären Beschwerden unter Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika empfohlen (1, 2). Neuere internationale Leitlinien der American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS; 2021), der Osteoarthritis Research Society International (OARSI; 2018) und der European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO; 2019) geben aufgrund der Evidenzlage eine limitierte bis moderate Empfehlung, während die internationale Leitlinie des American College of Rheumatology/Arthritis eine starke Empfehlung bei Hüft- und Kniegelenksarthrose ausspricht (4–6, e5).

Zwischen den verfügbaren Glukokortikoidpräparaten konnte kein Unterschied in der Effektivität der lokalen Wirkung bei Arthrose festgestellt werden. Typische Dosierungen und der Vergleich von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu verschiedenen Präparaten finden sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Neumann et al. (7). Eine aktuelle Metaanalyse von 15 randomisierten kontrollierten Studien konnte zeigen, dass die Wirkung von Glukokortikoiden im Vergleich zu Placebo als kurz einzustufen ist (< 6 Wochen) (8). Auch die Anwendung von Mehrfachdosen (2–8 Injektionen) bringt nach aktueller Studienlage, die sich aus den Ergebnissen einer Metaanalyse von sechs RCTs ergibt, keinen Vorteil gegenüber der Placebogruppe (9). Das Risiko eines Glukokortikoid-induzierten Knorpelverlusts und einer damit einhergehen-

den beschleunigten Progression der Arthrose ist jedoch signifikant erhöht. In einer RCT mit insgesamt 140 Patientinnen und Patienten führte die Gabe von Triamcinolon (Injektionsdosis 40 mg) in dreimonatigen Intervallen über zwei Jahre im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem signifikanten Knorpelverlust (–0,21 versus 0,1 mm [–0,2; 0,03 mm]) (10).

Zeng et al. (11) stellten in einer Kohortenstudie über 48 Monate von 648 Patientinnen und Patienten mit Gonarthrose im Vergleich zwischen einer Gruppe mit Kortikosteroid-Behandlung (n = 148) und einer Kontrollgruppe (n = 536) fest, dass neben einer deutlich erhöhten Arthroseprogression mit zunehmender Gelenkspaltverschmälerung (Hazard Ratio [HR]: 3,02; 95%-Konfidenzintervall [2,25; 4,05]) ein erhöhtes Risiko der Implantation einer Endoprothese auftrat (HR 2,54 [1,81; 3,57]). Der Einsatz von Glukokortikoiden sollte daher zurückhaltend und nur bei entsprechender Symptomatik mit ergussproduzierender Synovialitis erfolgen und die Patientin/der Patient sollte über das Risiko einer Arthroseprogression und der Beschleunigung der Notwendigkeit eines Gelenkersatzes aufgeklärt werden. Zudem ist zu beachten, dass Glukokortikoide aufgrund ihrer lokal immunsuppressiven Wirkung das Infektrisiko erhöhen (12). Dies ist insbesondere vor der Implantation einer Hüft- oder Kniegelenksendoprothese von Bedeutung, da nach Daten einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit bis zu drei Monate nach intraartikulärer Glukokortikoid-Injektion das Risiko eines Protheseninfekts im Vergleich zur nicht mit Glukokortikoiden behandelten Kontrollgruppe signifikant erhöht ist (Odds Ratio [OR]: 1,52 [1,37; 1,67]; p < 0,01) (13).

Hyaluronsäure

Sowohl nach den AWMF-Leitlinien Gonarthrose (2018) und Coxarthrose (2019), den Leitlinien der ESCEO (2018) und des ACR (2019) als auch nach der OARSI-Empfehlung (2018) ist die Wirksamkeit von

TABELLE 1

Übersicht klinischer Ergebnisse (RCTs) arthrospezifischer intraartikulärer Therapiemethoden

Studie [PMID]	Wirkstoff	Wirkmechanismus (Teilnehmer)	primärer Endpunkt (sekundärer Endpunkt)	Kontrolle	KL-Grad	Beobachtung (Wochen)	Hauptergebnis (primärer Endpunkt)
Chevalier et al. 2009 (20) [19248129]	Anakinra (50 mg, 150 mg)	IL-1β-Rezeptor-antagonist (170)	WOMAC 4 Wo. (HRPQ, EQ-5D, SF-36)	Trägerlösung	4	12	keine Verbesserung im Vergleich zu Placebo zu allen Zeitpunkten (WOMAC-Differenz zu Baseline 50 mg: -407 vs. -475,4; p = 0,67; 150 mg: -407 vs. -475,1; p = 0,77)
Ohtori et al. 2015 (21) [26256983]	Etanercept (10 mg)	TNF-α Rezeptor-antagonist (39)	WOMAC and VAS 4 Wo.	Hyaluronsäure	2-4	4	Verbesserung WOMAC (HA 50,4 ± 11,1 vs. Etanercept 42,0 ± 7,0; p = 0,038); kein Unterschied im VAS (HA 5,8 ± 2,6 vs. Etanercept 4,2 ± 2,0; p = 0,054)
Wang 2018 (22) [28840750]	Adalimumab (10 mg)	Anti-TNF-α Antikörper (56)	VAS 4 Wo. (WOMAC, PGA, PhGA)	Hyaluronsäure	2-3	4	Verbesserung VAS (p < 0,05), (keine Daten verfügbar)
Lohmander et al. 2014 (24) [24740822]	Sprifermin (FGF-18) (10 µg, 30 µg, 100 µg)	Wachstumsfaktor (192)	Knorpeldicke (TFTJ) nach 6 und 12 Mo. (WOMAC)	Placebo (nicht näher bezeichnet)	2-3	52	knorpelaufbauender Effekt für 100 µg im Vergleich zu Placebo 6 Mo; (Placebo -0,06 mm [0,14; 0,02]; 100 µg Sprifermin 0,01 mm [0,00; 0,03]; p = 0,0394); 12 Mo: (Placebo -0,04 mm [-0,1; 0,02]; 100 µg Sprifermin 0,04 mm [0,01; 0,07]; p = 0,0072)
Eckstein et al. 2021 (23) [33962962]	Sprifermin (FGF-18) (100 µg, 30 µg)	Wachstumsfaktor (442)	Knorpeldicke nach 2 Jahren (TFTJ) (WOMAC)	Placebo (nicht näher bezeichnet)	2-3	104-260	knorpelaufbauender Effekt für 100 µg um 0,05 mm nach 2 Jahren mit Erhalt über 5 Jahre (0,049 mm; 95 %-KI [0,00; 0,10]; p = 0,015) Reduktion der Schmerzen über 5 Jahre (WOMAC) im Vergleich zur Kontrolle mit SMD -1,29 [-9,01; 6,43]
Schwappach et al. 2017 (25) [27684085]	LMWF-5A (4 mL)	Humanes Serumalbumin RCT (40)	WOMAC-Schmerz nach 20 Wochen	NaCl	2-4	20	Schmerzreduktion im Vergleich zu Baseline (WOMAC) (LMWF-5A -1,41 [SD 0,81] vs. -0,85 [SD, 0,64]; p = 0,02)
Yazici et al. 2021 (26) [33588087]	Lorecivinit (0,03 mg, 0,07 mg, 0,15 mg, 0,23 mg)	WNT-Signalweg-Modulator (695/700)	NRS, WOMAC, Gelenkspaltbreite in Woche 24	Trägerlösung Dry Needle Sham	2-3	13	Verbesserung in NRS für 0,07 mg (SMD -0,70 [-1,34; -0,06] p = 0,031) und 0,23 mg (SMD -0,82 [-1,51; -0,12], p = 0,022), Verbesserung im WOMAC für 0,23 mg (Schmerz -7,36 [-14,03; -0,69], p = 0,031; Funktion: -7,99 [-14,54; -1,45], p = 0,017), kein Unterschied in Gelenkspaltbreite
Stevens et al. 2019 (28) [30888737]	CNTX-49975 (0,5 mg, 1 mg)	Capsaicin-Rezeptor-Agonist Trans-Capsaicin (172)	WOMAC-Schmerz nach 12 Wochen	Trägerlösung mit 2 % Lidocain	2-4	12-24	Verbesserung im WOMAC-Schmerz Score für 1 mg nach 12 Wochen ([LSMD] -1,6, p < 0,0001) und 24 Wochen ([LSMD] -1,4, p = 0,0002)

CNTX, „high-purity synthetic trans-capsaicin“; EQ-5D, European Quality of Life 5 Dimensions; FGF, „fibroblast growth factor“; HA, Hyaluronsäure; HRPQ, „health-related productivity“; KL-Grad, Kellgren-Lawrence-Grad; LSMD, „least square mean difference“; LMWF-5A, „low molecular weight fraction of 5% human serum albumin“; NRS, numerische Rating-Skala; PGA, „patient global assessment“; PhGA, „physician global assessment“; PMID, Identifizierungsnummer der Datenbank PubMed; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; SF-36, Short Form 36; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz; TFTJ, „total femoral joint“; VAS, visuelle Analogskala; WN 1, „wingless“; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

KASTEN

Regulatorische Aspekte

Bei der intraartikulären Anwendung der zellulären Verfahren wie PRP wird der Anwender bei der Verwendung der Produkte zum Hersteller und muss dies entsprechend den lokalen Behörden anzeigen (e14). Hierzu gehören nach deutschem Arzneimittelgesetz (AMG) die Anzeigepflicht (§ 67 AMG) der Arzneimittelherstellung, die Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG), Entnahme- und Verarbeitungserlaubnis (§ 20 b,c AMG) durch die zuständige Regierungsbehörde. Der behandelnde Arzt kann sich jedoch von der Herstellererlaubnis durch die zuständige Behörde befreien lassen (§ 13 Abs. 2b beziehungsweise § 20 d AMG), wenn dieser unmittelbar selbst die Anwendung verantwortet und die Produkte nicht für die klinische Prüfung bestimmt sind. Hierbei ist es entscheidend, ob die gewonnenen Zellen homolog (zum Gewebe gehörig) eingesetzt werden und ob eine minimale oder substanzielle Veränderung am gewonnenen Gewebe vorgenommen wurde. Liegt eine nicht-homologe und/oder substanzielle Veränderung des Gewebes vor, unterliegt das Produkt den Regularien eines ATMP („advanced therapy medicinal products“ – Arzneimittel für neuartige Therapien), für die keine Befreiung der Herstellererlaubnis beantragt werden kann.

Hyaluronsäure nach der vorliegenden Evidenz umstritten (4–6, 14). Aufgrund der nachgewiesenen guten Verträglichkeit wird Hyaluronsäure häufig eingesetzt (15). Eine aktuelle Metaanalyse von RCTs zeigte jedoch eine schwache Wirksamkeit hinsichtlich Schmerz und Funktion im Vergleich zu zellulären Therapieformen bei intraartikulärer Injektion (16). Hier wurde in einer Netzwerkmetaanalyse der Vergleich mit „platelet rich plasma“ (PRP), Stammzellderivaten und Placebo (Kochsalzlösung) durchgeführt. Nach 12 Monaten offenbarte sich kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo in den Verlaufsparemtern „Schmerz“ der visuellen Analogskala (VAS) und „Funktion“ nach dem International Knee Documentation Committee (IKDC). Migliorini et al. (17) verglichen in einer Netzwerkmetaanalyse von insgesamt 30 RCTs die Wirksamkeit von Hyaluronsäure, PRP, Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo. In dieser Arbeit zeigte die Behandlung mit Hyaluronsäure keine Überlegenheit gegenüber einem intraartikulärem Placebo in Bezug auf Schmerz (VAS) und Funktion (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) in der 12-monatigen Nachbeobachtung. Die geringe Wirksamkeit von Hyaluronsäurepräparaten ohne Überlegenheit zu Placebo konnte auch im kürzeren Beobachtungsintervall (2–6 Monate) durch Metaanalysen von RCTs demonstriert werden (18). Jedoch ist anzumerken, dass die Heterogenität der eingesetzten Hyaluronsäureprodukte eine Rolle bei den festgestellten Studienergebnissen spielen kann. Hummer et al. (19) untersuchten die Wirk-

samkeit von Hyaluronsäure nach Molekulargewicht in einer Metaanalyse von RCTs. Sie konnten zeigen, dass niedermolekulare Hyaluronsäure (< 750 kDa) in Bezug auf den Schmerz (VAS) keinen signifikanten Unterschied zu Placebo zeigte (standardisierte Mittelwertdifferenz, SMD –0,23 [–0,67; 0,20]), während hochmolekulare Hyaluronsäure einem Placebo überlegen war (SMD –0,57 [–1,04; –0,11]). Zu beachten ist jedoch, dass diese Studie von einem Pharmaunternehmen gesponsort wurde und daher nicht als frei von Interessenkonflikten bewertet werden kann.

Zytokininhibition, Wachstumsfaktoren und weitere „small molecules“

Proinflammatorische Zytokine sind entscheidend bei der Arthroseprogression (e6). Hierbei spielen synoviale Makrophagen eine Schlüsselrolle in der bestehenden Inflammation (e7). Ein Therapiekonzept zielt auf die Behandlung der Zytokinelevation durch die intraartikuläre Applikation entsprechender Anti-Zytokin-Antikörper. Allerdings zeigte die lokale intraartikuläre Applikation des IL-1 β -Rezeptorantagonisten Anakinra in einer Dosierung von 50 und 150 mg in einem multizentrischen RCT keinen Unterschied bezüglich Schmerz und Funktion bei bestehender Kniegelenksarthrose im Vergleich zu Placebo (Tabelle 1) (20). Die therapeutische Antagonisierung des proinflammatorischen Zytokins TNF α führte mit den Antikörpern Etanercept und Adalimumab in durchgeführten RCTs nur zu kurzzeitigen klinischen Effekten (< 4 Wochen) (21, 22). Eine mögliche Erklärung für den geringen oder kurzwirksamen Effekt ist hierbei die kurze Halbwertszeit in der Synovia, sodass ein klinischer Effekt nicht eintreten kann.

Wachstumsfaktoren tragen als Stimulus zum Knorpelaufbau bei. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Dosisfindungsstudie zeigte Sprifermin (rekombinantes FGF 18) in einer Dosierung von 100 μ g alle sechs Monate bei dreimal wöchentlicher intraartikulärer Gabe über einen Zeitraum von 18 Monaten bei vorliegender symptomatischer Kniegelenksarthrose (Kellgren-Lawrence-Score [KL-Score] 2–3) eine signifikante Schmerzreduktion nach fünf Jahren (WOMAC-Schmerz gegenüber einem Placebo fünf Jahre SMD –1,29 [–9,01; 6,43]). Die Schmerzreduktion entsprach etwa 50 % gegenüber dem Ausgangswert („dose response“: $p = 0,673$). Es ist jedoch anzumerken, dass die Schmerzreduktion auch in der Placebogruppe beobachtet wurde und der korrigierte Effekt daher als gering zu bewerten ist. In der durchgeführten Magnetresonanztomografie (MRT) zeigte sich ein signifikanter knorpelaufbauender Effekt (Mittelwert 0,05 mm [0,0; 0,1]; $p = 0,015$) im Vergleich zu Placebo (23, 24). Keine Person in dieser Gruppe musste im Verlauf mit einer Kniegelenksendoprothese versorgt werden (Sprifermin 0 von 33; Placebo: 3 von 34). Unerwünschte Ereignisse traten gleichermaßen in der Behandlungs- und Placebogruppe auf.

Insgesamt sind die ersten Ergebnisse zu Sprifermin vielversprechend, eine gesicherte Aussage zur Wirk-

samkeit ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht möglich. Humanes Serumalbumin LMWF-5A bewirkte in einer Phase-3-Studie über 20 Wochen eine Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo (Tabelle 1) (25). Es wurden jedoch keine anschließenden Langzeitstudien durchgeführt. Darüber hinaus fehlt für diesen Therapieansatz bislang der Nachweis struktureller Veränderungen am arthrotischen Knorpel. Lorecivivint (SM05690) als CLK2/DYRK1A-Inhibitor und Wnt-Pathway-Modulator (26) konnten in der 24-wöchigen Verlaufskontrolle eine Reduktion im VAS- (Schmerz) und arthrosespezifischen WOMAC-Score erzielen (Tabelle 1). Eine knorpelaufbauende Wirkung konnte bisher jedoch nur präklinisch im Rattenmodell nachgewiesen werden (27). Ein weiterer innovativer Ansatz zur Schmerztherapie bei Arthrose ist die Blockade des TRPV1-Rezeptors mit CNTX-4975 (Trans-Capsaicin). Hierbei konnte in einer RCT eine signifikante Schmerzreduktion bei einer Dosis von 1 mg über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (Tabelle 1) (28). Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-1-Studie zum Angiopoietin-like-3-(ANGPTL3-)Derivat LNA043 zeigte nach einmaliger Injektion bei 28 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer Kniegelenksarthrose vor Kniegelenktotalendoprothese über 21 Tage neben einer guten Verträglichkeit auf die Knorpelzellen eine direkte Wirkung auf das Transkriptom. Dies führte zu knorpelaufbauenden Prozessen und Suppression von arthrosotypischen Mediatoren (e8). Mit LNA043 wurde bereits eine Phase-2b-Studie begonnen. Hier bleibt abzuwarten, ob sich der histologisch nachgewiesene krankheitsmodifizierende Effekt auch in der langfristigen Verlaufsbeobachtung in klinischen Studien bestätigt. Insgesamt sind alle Produkte im Bereich Zytokininhibition, Wachstumsfaktoren und weiteren „small molecules“ bisher nur im Rahmen von Studien eingesetzt worden und nicht als kommerzielles Produkt verfügbar. Das zukünftige therapeutische Potenzial ist jedoch als hoch einzuschätzen.

Zelluläre Therapieoptionen – Patientennahe Produkte „Platelet rich plasma“

„Platelet rich plasma“ (PRP) enthält neben Thrombozyten auch Wachstumsfaktoren, Chemokine und Zytokine, die antientzündliche und anabole Effekte im arthrotischen Milieu hervorrufen können (e9). Die aktuelle Leitlinie der AAOS (2021) (e5) spricht jedoch eine eingeschränkte Empfehlung aus, während ACR (2019) (6) und OARSI (2019) (4) keine Empfehlung für den Einsatz von PRP bei Hüft- und Kniegelenksarthrose geben, da die Datenlage zur Wirksamkeit derzeit kontrovers ist. In den von der AAOS untersuchten 15 Studien zeigte sich keine Überlegenheit von PRP gegenüber Hyaluronsäure. Zudem werden in einer Studie adverse Effekte mit Hypertension und Proteinurie berichtet (29). In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von Level-1- und Level-2-RCTs zwischen PRP und Hyaluronsäure zeigten beide Therapie-

GRAFIK 2

Glukokortikoide	+	– Inflammation ↓ – Schmerz ↓
	–	– Arthroseprogression ↑
Hyaluronsäure	+	– Inflammation ↓ – Druck- und Scherkräfte ↓
	–	– schwache Wirksamkeit – hohe Heterogenität der Produkte
Zytokininhibition Wachstumsfaktoren „small molecules“	+	– spezifischer Wirkmechanismus
	–	– in Entwicklung
PRP	+	– einfache Handhabung – breites Wirkspektrum
	–	– fehlende Standardisierung – Unklare Evidenzlage
Aspirate	+	– minimale Manipulation (außer SVF)
	–	– Entnahmemorbidität Ø homolog
MSC	+	– Charakterisierung möglich – parakriner Effekt
	–	– ATMP Ø krankheitsmodifizierend

Übersicht der intraartikulären Therapieformen zur Behandlung der Arthrose mit den wichtigsten bekannten Wirkmechanismen, Vor- und Nachteilen der einzelnen Verfahren.

ATMP, „advanced therapy medicinal products“ – Arzneimittel für neuartige Therapien; MSC, mesenchymale Stromazellen; PRP, „platelet rich plasma“; SVF, stromale vaskuläre Fraktion

optionen über eine 12-monatige Dauer bei der Therapie der Hüftgelenksarthrose keinen signifikanten Unterschied in den klinischen Parametern WOMAC, VAS und Harris Hip Score (30). Chou et al. (31) konnten feststellen, dass im kurzfristigen Verlauf (3 und 6 Monate) eine dreimalige Gabe der einmaligen und zweimaligen Applikation hinsichtlich der klinischen Scores WOMAC und VAS überlegen war. Nach 12 Monaten trat jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf. In einer Metaanalyse zum Vergleich alternativer intraartikulärer Therapieoptionen (Hyaluronsäure, Glukokortikoide) und Placebo erwies sich PRP bei klinisch funktionellen Parametern im WOMAC-Score als überlegen. Es konnten jedoch keine strukturellen Änderungen, die auf krankheitsmodifizierende Effekte hinweisen, in den MRT-Nachuntersuchungen nachgewiesen werden (32). Insgesamt bestehen als Limitation des Therapieverfahrens große Unterschiede zwischen den Anwendungsprotokollen, sodass bei fehlender Standardisierung der Vergleich verschiedener Studien und daher eine allgemeine Empfehlung zum klinischen Einsatz derzeit nicht möglich ist (33).

TABELLE 2

Empfehlungen von Fachgesellschaften

Therapiemethode	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS 2021) (e5)	Osteoarthritis Research Society International (OARSI 2019) (4)	American College of Rheumatology/Arthritis (ACR 2019) (6)	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO 2019) (5)	AWMF-Leitlinie Gonarthrose/Coxarthrose (2018/2019) (1, 2)
Glukokortikoide	moderate Empfehlung (++)	moderate Empfehlung (++)	starke Empfehlung (+++)	limitierte Empfehlung (+)	moderate Empfehlung (++)
Hyaluronsäure	moderate Empfehlung (++)	moderate Empfehlung (++)	keine Empfehlung (-)	limitierte Empfehlung (+)	moderate Empfehlung (++)
PRP	limitierte Empfehlung (+)	keine Empfehlung (-)	keine Empfehlung (-)	keine Aussage	keine Aussage bei aktueller Evidenzlage

PRP, „platelet rich plasma“

Aspirate

Aspirate werden aus Knochenmark oder Fettgewebe gewonnen und häufig als Stammzelltherapie beworben. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass der Anteil an mesenchymalen Stromazellen (MSC) in diesen Produkten mit 0,001–0,01 % sehr gering ist (e10).

Knochenmarkaspirate

Knochenmarkaspirate (BMAC, „bone marrow aspirate concentrate“) werden meist aus dem Becken entnommen. Ähnlich wie bei der Gewinnung von PRP ist ein Vergleich des klinischen Effekts verschiedener Studien durch die Heterogenität von Studienprotokollen erschwert (34, 35). Gaul et al. (34) verglichen in einer systematischen Übersichtsarbeit die Studienprotokolle kommerziell eingesetzter Produkte zur Gewinnung von Knochenmarkkonzentraten. In die Analyse der produktspezifischen Studien wurden Parameter wie Thrombozytenzahl, Hämatokrit sowie die Konzentration mesenchymaler Stromazellen einbezogen. Dabei zeigte sich, dass neben einer Vielzahl von Zentrifugationsprotokollen auch die Qualitätsanalyse nicht einheitlich durchgeführt wurde. Eine Festlegung zur einheitlichen Charakterisierung der Produkte wäre für eine konkrete Vergleichbarkeit essenziell. In einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von BMAC und PRP in der Therapie der Kniegelenksarthrose mit 90 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten konnte keine Überlegenheit für BMAC gezeigt werden (36). Kritisch anzumerken ist, dass die Entnahme von Knochenmark mit einer Morbidität einhergeht, die gegen den Nutzen der Behandlung abgewogen werden muss.

Lipoaspirate/Fettgewebe

Lipoaspirate werden überwiegend aus dem Fettgewebe der Unterhaut gewonnen und für die weitere Verwendung aufbereitet. Bei der intraartikulären Injektion handelt es sich zwar um eine autologe, aber nicht um eine homologe Anwendung, weshalb diese den Regularien eines „advanced therapy medicinal product“ (ATMP) unterliegt. Die Einordnung als ATMP bei Applikation von Fettaspiraten in den Hoffa Fettkörper wird kontrovers diskutiert. Hinsichtlich der Be-

arbeitung unterscheiden sich die mechanische Zerkleinerung (Mikrofragmentation, Zentrifugation) von der enzymatischen Verdauung. Insgesamt besteht jedoch eine sehr hohe Heterogenität der Isolierungsprotokolle, deswegen ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien limitiert (e11). Zudem wird in aktuellen Metaanalysen der therapeutische Einsatz von Fettaspiraten und expandierten MSCs gemeinsam betrachtet, sodass eine isolierte Aussage zur Wirksamkeit von Fettaspiraten nicht möglich ist (37). Bezüglich des Risikoprofils zeigen die bisher vorliegenden Studienergebnisse kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei der Verwendung von Lipoaspiraten (37).

Zelluläre Therapieoptionen – Stamm-/Stromazelltherapie (expandierte MSCs)

Die Behandlung der Arthrose mit mesenchymalen Stamm-/Stromazellen wird in der aktuellen Literatur sehr kontrovers diskutiert (e12). Dies liegt insbesondere an den großen Unterschieden zwischen den Isolationsprotokollen, der MSC-Charakterisierung und der Verwendung von MSCs verschiedener Quellen (Fettgewebe, Knochenmark, Nabelschnurblut und anderen) (e13). Insgesamt weisen die aktuell verfügbaren Metaanalysen klinischer Studien (Level 1 und 2) symptommodifizierende Effekte der MSC-Therapie im kurzzeitigen Verlauf von 6–12 Monaten aus. Ein krankheitsmodifizierender Einfluss auf die Arthroseprogression konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden (38–40). Aufgrund der hohen regulatorischen Hürden durch substanzielle Bearbeitung (in-vitro-Zellkultur), die die MSC-Therapie als ATMP einstuft, wird diese Therapieform außerhalb von Studien im deutschsprachigen Raum nicht eingesetzt.

Resümee

Intraartikuläre Injektionstherapien bei Knie- und Hüftgelenksarthrose konnten bisher keine langfristige Wirksamkeit mit krankheitsmodifizierenden Effekten nachweisen. Weitere Studien mit einheitlichen Protokollen, insbesondere zu den zellulären Therapieverfahren, sind notwendig, um ein umfassenderes Bild zu erhalten.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 01.02.2023, revidierte Fassung angenommen: 13.06.2023

Literatur

- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU): S2k-Leitlinie Gonarthrose. https://register.awmf.org/assets/guidelines/033-004i_S2k_Gonarthrose_2018-01_1-verlaengert_01.pdf (last accessed on 6 July 2023).
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC): S2k-Leitlinie Koxarthrose. https://register.awmf.org/assets/guidelines/033-001i_S2k_Koxarthrose_2019-07_1_01.pdf (last accessed on 6 July 2023).
- Hynes JP, Kavanagh EC: Complications in image-guided musculoskeletal injections. *Skeletal Radiol* 2022; 51: 2097–104.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al.: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27: 1578–89.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al.: An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 337–50.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al.: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 220–33.
- Neumann TR, Schrock SD, Sorell R, Vogeler T: Which intra-articular corticosteroid is most effective? *EBPR* 2020; 23: 31–2.
- Najm A, Alunno A, Gwinnett JM, Weill C, Berenbaum F: Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 2021; 88: 105198.
- Ayub S, Kaur J, Hui M, et al.: Efficacy and safety of multiple intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 1629–39.
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al.: Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 1967–75.
- Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, et al.: Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27: 855–62.
- McGarry JG, Daruwalla ZJ: The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 1649–54.
- Baums MH, Aquilina J, Pérez-Prieto D, Sleiman O, Geropoulos G, Totlis T: Risk analysis of periprosthetic knee joint infection (PJI) in total knee arthroplasty after preoperative corticosteroid injection: a systematic review A study performed by the Early-Osteoarthritis group of ESSKA-European Knee Associates section. *Arch Orthop Trauma Surg* 2023; 143: 2683–91.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE: Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 611–9.
- Miller LE, Block JE: US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013; 6: 57–63.
- Di Zhao, Pan JK, Yang WY, et al.: Intra-articular injections of platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stem cells, and bone marrow mesenchymal stem cells associated with better outcomes than hyaluronic acid and saline in knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Arthroscopy* 2021; 37: 2298–2314.e10.
- Migliorini F, Driessen A, Quack V, et al.: Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2021; 141: 1473–90.
- Gazendam A, Ekhtiari S, Bozzo A, Phillips M, Bhandari M: Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2021; 55: 256–61.
- Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al.: High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 702.
- Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al.: Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 344–52.
- Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, et al.: Efficacy of direct injection of etanercept into knee joints for pain in moderate and severe knee osteoarthritis. *Yonsei Med J* 2015; 56: 1379–83.
- Wang J: Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Int Med Res* 2018; 46: 326–34.
- Eckstein F, Hochberg MC, Guehring H, et al.: Long-term structural and symptomatic effects of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: 5-year results from the FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1062–9.
- Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, et al.: Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1820–31.
- Schwappach J, Dryden SM, Salottolo KM: Preliminary trial of intra-articular LMWF-5A for osteoarthritis of the knee. *Orthopedics* 2017; 40: e49–e53.
- Yazici Y, McAlindon TE, Gibofsky A, et al.: A Phase 2b randomized trial of lorecivint, a novel intra-articular CLK2/DYRK1A inhibitor and Wnt pathway modulator for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2021; 29: 654–66.
- Deshmukh V, Hu H, Barroga C, et al.: A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2018; 26: 18–27.
- Stevens RM, Ervin J, Nezzar J, et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intraarticular trans-capsaicin for pain associated with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1524–33.
- Huang R, Li W, Zhao Y, Yang F, Xu M: Clinical efficacy and safety of stem cell therapy for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19434.
- Belk JW, Houck DA, Littlefield CP, et al.: Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis yields similarly beneficial short-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of level I and II randomized controlled trials. *Arthroscopy* 2022; 38: 2035–46.
- Chou S-H, Shih C-L: Efficacy of different platelet-rich plasma injections in the treatment of mild-moderate knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14068.
- Sax OC, Chen Z, Mont MA, Delanois RE: The efficacy of platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis symptoms and structural changes: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty* 2022; 37: 2282–90.e2.
- Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, et al.: A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99: 1769–79.
- Gaul F, Bugbee WD, Hoenecke HR, D'Lima DD: A review of commercially available point-of-care devices to concentrate bone marrow for the treatment of osteoarthritis and focal cartilage lesions. *Cartilage* 2019; 10: 387–94.
- Bowen JE: Technical issues in harvesting and concentrating stem cells (bone marrow and adipose). *PM R* 2015; 7(4 Suppl): S8–S18.
- Anz AW, Plummer HA, Cohen A, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG: Bone marrow aspirate concentrate is equivalent to platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis at 2 years: a prospective randomized trial. *Am J Sports Med* 2022; 50: 618–29.
- Agarwal N, Mak C, Bojanic C, To K, Khan W: Meta-analysis of adipose tissue derived cell-based therapy for the treatment of knee osteoarthritis. *Cells* 2021; 10: 1365.
- Ding W, Xu Y-Q, Zhang Y, et al.: Efficacy and safety of intra-articular cell-based therapy for osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis. *Cartilage* 2020; 1947603520942947.
- Tan SHS, Kwan YT, Neo WJ, et al.: Intra-articular injections of mesenchymal stem cells without adjuvant therapies for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2021: 363546520981704.
- Kim SH, Djaja YP, Park YB, Park JG, Ko YB, Ha CW: Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells without adjuvant surgery in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2019: 363546519892278.

Anschrift des korrespondierenden Verfassers

PD Dr. rer. nat. Frank Alexander Schildberg
Universitätsklinikum Bonn
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
frank.schildberg@ukbonn.de

Zitierweise

Ossendorff R, Thimm D, Wirtz DC, Schildberg FA: Methods of conservative intra-articular treatment for osteoarthritis of the hip and knee. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 575–81. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0154

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial**eLiteratur:**

www.aerzteblatt.de/m2023.0154 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Intraartikuläre konservative Therapiemethoden bei Hüft- und Kniegelenksarthrose

Robert Ossendorff, Dominik Thimm, Dieter C. Wirtz, Frank A. Schildberg

Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 575–81. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0154

eLiteratur

- e1. Jin Z, Wang D, Zhang H, et al.: Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1014–22.
- e2. Robert Koch-Institut (RKI): 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland. RKI-Bib1 2017.
- e3. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM: Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2022; 30: 184–95.
- e4. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsness CT: Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 77–90.
- e5. Brophy RH, Fillingham YA: AAOS Clinical Practice Guideline Summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty), third edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2022; 30: e721–9.
- e6. Mabey T, Honsawek S: Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop* 2015; 6: 95–105.
- e7. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, Lane NE, Guma M: Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18: 258–75.
- e8. Gerwin N, Scotti C, Halleux C, et al.: Angiopoietin-like 3-derivative LNA043 for cartilage regeneration in osteoarthritis: a randomized phase 1 trial. *Nat Med* 202; 28: 2633–45.
- e9. Kennedy MI, Whitney K, Evans T, LaPrade RF: Platelet-rich plasma and cartilage repair. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018; 11: 573–82.
- e10. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143–7.
- e11. Oberbauer E, Steffenhagen C, Wurzer C, Gabriel C, Redl H, Wolbank S: Enzymatic and non-enzymatic isolation systems for adipose tissue-derived cells: current state of the art. *Cell Regen* 2015; 4: 7.
- e12. Ossendorff R, Walter SG, Schildberg FA, Khoury M, Salzmann GM: Controversies in regenerative medicine: should knee joint osteoarthritis be treated with mesenchymal stromal cells? *Eur Cell Mater* 2022; 43: 98–111.
- e13. Toyserkani NM, Jørgensen MG, Tabatabaeifar S, Jensen CH, Sheikh SP, Sørensen JA: Concise review: a safety assessment of adipose-derived cell therapy in clinical trials: a systematic review of reported adverse events. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1786–94.
- e14. Rackwitz L, Pullig O, Nöth U: Stammzelltherapie in Deutschland. *Arthroskopie* 2022; 35: 359–64.

Fragen zu dem Beitrag aus Heft 35–36/2023:

Intraartikuläre konservative Therapiemethoden bei Hüft- und Kniegelenksarthrose **cme plus+**

Einsendeschluss ist der 03.09.2024. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich.

Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wie hoch liegt in Deutschland die 12-Monats-Prävalenz der Arthrose bezogen auf die erwachsene Bevölkerung?

- a) ca. 0,4 %
- b) ca. 5 %
- c) ca. 9 %
- d) ca. 18 %
- e) ca. 25 %

Frage Nr. 2

Welches der folgenden Gelenke wird nicht als typische Lokalisation für die Entstehung einer Arthrose genannt?

- a) Kniegelenk
- b) Hüftgelenk
- c) Sprunggelenk
- d) Wirbelsäule
- e) Schultergelenk

Frage Nr. 3

Welcher der folgenden patientenbezogenen Parameter stellt einen besonderen Risikofaktor für die Entwicklung einer Arthrose dar?

- a) Adipositas
- b) Niereninsuffizienz
- c) Nikotinkonsum
- d) hoher Fleischkonsum
- e) hoher Alkoholkonsum

Frage Nr. 4

Wie lang ist die Halbwertszeit von Hyaluronsäure im Gelenkspalt nach erfolgter intraartikulärer Injektion?

- a) ca. 12 Stunden
- b) ca. 26 Stunden
- c) ca. 50 Stunden
- d) ca. 76 Stunden
- e) ca. eine Woche

Frage Nr. 5

Im Text wird für einen zurückhaltenden Einsatz von Glukokortikoiden plädiert. Welcher Grund wird dafür genannt?

- a) das Risiko eines Gewöhnungseffekts
- b) das Risiko zur Entwicklung eines Morbus Cushing
- c) das Risiko eines Glukokortikoid-induzierten Knorpelverlusts
- d) das Risiko der Gelenkspaltverbreiterung
- e) das Risiko psychischer Nebenwirkungen

Frage Nr. 6

Bei der Behandlung mit „platelet rich plasma“ wird der/die behandelnde Arzt/Ärztin zum Hersteller. In welcher Situation kann sich der/die behandelnde Arzt/Ärztin von der Herstellererlaubnis befreien lassen?

- a) bei Verwendung homologer und nicht substanziiell veränderter Zellen
- b) wenn die Zellen zwischenzeitlich kryokonserviert werden
- c) bei Verwendung substanziiell veränderter Zellen
- d) wenn der Plasmaspender aus der Familie des Patienten stammt
- e) bei Verwendung von Plasma aus einer Blutbank

Frage Nr. 7

Wofür steht die im Text verwendete Abkürzung ATPMP?

- a) „advanced therapeutic murine platelets“
- b) „arthrosis therapy medicinal product“
- c) „arthrosis therapy marrow product“
- d) „advanced therapy medicinal products“
- e) „arthrosis therapy medicinal platelets“

Frage Nr. 8

Welche der folgenden Wirkstoffe wird als zelluläre intraartikuläre Therapie bei Arthrose in Deutschland angewandt und ist auch zu diesem Zweck zugelassen?

- a) Hyaluronsäure
- b) Glukokortikoide
- c) Zytokininhibitoren
- d) „platelet rich plasma“
- e) Aspirate

Frage Nr. 9

Welcher der folgenden Rezeptoren dient als Angriffspunkt für eine arthrosespezifische intraartikuläre Therapie?

- a) Acetylcholin-Rezeptor
- b) Angiotensin-Rezeptor
- c) TNFalpha-Rezeptor
- d) NMDA-Rezeptor
- e) Kainat-Rezeptor

Frage Nr. 10

Welche der folgenden Substanzen wird durch Fraktionierung aus humanem Serumalbumin gewonnen?

- a) LMWF-5A
- b) Adalimumab
- c) CNTX-49975
- d) Anakinra
- e) Etanercept