

Arthrosen

Therapien bei der «Erkrankung der vielen Ursachen»

POSTGRADUATE MEDICINE

Arthrosen sind je nach provozierenden Ursachen, Lokalisation und Begleitumständen schillernde Krankheitsbilder, die ein individualisiertes Vorgehen erfordern, bei dem Patientenschulung und enger Patientenkontakt nicht zu kurz kommen dürfen.

Pathogenese

Die Arthrose wurde lange als Resultat eines Altersprozesses gesehen, bei dem der anhaltende Gebrauch der Gelenke zur Knorpelerosion führt. Mit den wachsenden Kenntnissen über die molekulare Struktur und Funktion des Knorpels lässt sich dieses einfache Bild nicht mehr aufrechterhalten, schreiben Kerstin Morehead und Kenneth E. Sack, Rheumatologen an der Universität von Kalifornien in San Francisco. Es sei vielmehr von einem komplexen Wechselspiel zwischen mechanischen, zellulären und biochemischen Kräften auszugehen. Kollagenfasern sorgen für die Spannkraft, die die Scherkräfte unter Belastung während der Gelenkbewegung auffängt. Eingelagert dazwischen sind supramolekulare Aggregate von Proteoglykanen, welche die Schwellkraft produzieren, die dem Gelenkknorpel die Elastizität und den Widerstand

gegen Kompression verleihen. Unter sehr starker Belastung können die Proteoglykane aber Wasser abgeben und sorgen so für die hydrostatische Gelenkschmierung beziehungsweise bei schwachen Scherkräften für erhöhte Viskosität. Mit der normalen Knorpelalterung nimmt der Wassergehalt ab, und die Link-Proteine werden fragmentiert. Auch die Anteile weiterer Komponenten wie Glykosaminoglykane, Hyaluronsäure, Keratan- und Chondroitinsulfat ändern sich (Tabelle). Insgesamt behält der alternde Knorpel aber die meisten seiner funktionellen Fähigkeiten. Im Gegensatz dazu ist beim arthrotischen Knorpel der Wassergehalt erhöht, und die Abnahme von Glykosaminoglykanen, Keratansulfat und Hyaluronsäure führt zu einer Abnahme der makromolekularen Aggregate in der Knorpelmatrix. Zusätzlich erfahren auch die Kollagenfasern deutliche strukturelle Änderungen. Diese messbaren Veränderungen sind Spiegelbild eines gestörten Gleichgewichts zwischen Knorpelaufbau und -abbau. Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-1, Lipidmediatoren, freie Radikale und auch Knorpelfragmente bringen die Chondrozyten

dazu, sich zu entdifferenzieren. So produzieren sie abweichende Typen von Kollagen und erhöhen die Produktion von Metalloproteinasen, die den Abbau von Proteoglykanen besorgen. Das komplexe Geschehen im arthrotischen Knorpel wird noch ergänzt durch eine Abnahme der Proteinaseinhibitoren und Wachstumsfaktoren.

Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für Arthrosen gehören Traumata, mechanischer Stress, Erbfaktoren und veränderte Östrogenspiegel sowie einige metabolische Störungen (z.B. Hämochromatose, Gicht, Amyloidose) und endokrine Leiden (Diabetes mellitus, Akromegalie). Wegen seiner beschränkten Gefässversorgung ist der Knorpel zwar zur Aufrechterhaltung seiner normalen metabolischen Funktion auf regelmässige Belastung und Bewegung angewiesen. Etliche Beobachtungen weisen jedoch darauf hin, dass eine exzessive Krafteinwirkung oder unpassende Belastung die Knorpelstruktur schädigen und die Chondrozytenhomöostase beeinträchtigen kann. So sind hohe

Tabelle: **Chemische Zusammensetzung von alterndem und arthrotischem Knorpel**

Komponenten	alternder Knorpel	arthrotischer Knorpel
Wasser	↓	↑
Glykosaminoglykane	normal oder ↓	↓
Keratansulfat	↑	↓
Chondroitinsulfat	↓	=
Hyaluronsäure	↑	↓
Proteoglykane	Extrahierbarkeit ↓	Extrahierbarkeit ↑
Link-Proteine	Aggregation normal fragmentiert	Aggregation ↓ normal

Arthrosen

Arthroseraten bei gewissen Berufen und Sportarten bekannt, und repetitive feinmotorische Aufgaben der Hände scheinen mit der Ausbildung von Heberden- und Bouchardknoten der Interphalangealgelenke assoziiert zu sein. Starkes Übergewicht und Krankheiten mit erhöhter Knochendichte führen zu Arthrosen gewisser Gelenke, während Gelenkfehlstellungen und Beinlängendifferenzen eine Arthrose früher beginnen und rascher verlaufen lassen können. Auch neuromuskuläre Defizite können zu Knorpelschäden prädisponieren.

Spezifische genetische Defekte sind nur für eine Minderheit der Arthrosefälle verantwortlich, schreiben Morehead und Sack. Nach gewissen Studien zeigt die generalisierte Arthrose mit Heberdenknoten ein Vererbungsmuster, welches für ein autosomales Gen typisch ist, dass bei Frauen dominant, bei Männern rezessiv

Merkmale (1)

- Arthrosen sind mehr als die Folge des normalen Alterungsprozesses, vielmehr Folge eines komplexen Wechselspiels zwischen mechanischen, zellulären und biochemischen Kräften.
- Starkes Übergewicht und Krankheiten mit erhöhter Knochendichte führen zu Arthrosen gewisser Gelenke, während Gelenkfehlstellungen und Beinlängendifferenzen eine Arthrose früher beginnen und rascher verlaufen lassen können.
- Zurzeit gibt es keinen Weg, um geschädigten Knorpel zu ersetzen oder zu reparieren, daher sehen die primären Behandlungsziele es vor, den Patienten zu helfen, ihre Krankheit zu verstehen, ihre Schmerzen zu lindern und die Progression der Krankheit einzudämmen.

vererbt wird. Dagegen ist jedoch der Einwand geäußert worden, dass diese Studien Berufs- und Freizeitaktivitäten der Hände nicht berücksichtigten. Verschiedene weitere bekannte Gene dürften bei

typischen Arthroseerkrankungen immerhin eine mitgestaltende Rolle spielen, räumen die Autoren ein.

Knorpel enthält auch Östrogenrezeptoren, und Östrogen beeinflusst viele entzündli-

Arthrosen

che Erkrankungen. Perimenopausale Frauen scheinen eher zu schweren und entzündlichen Arthrosen zu neigen. Frauen unter Hormonersatztherapie scheinen weniger an Arthrosen zu leiden. Tierexperimentelle Studien zur Beziehung zwischen Östrogen und Arthrose haben aber widersprüchliche Ergebnisse gebracht.

Symptome und Befunde

Bewegungsschmerz ist das Hauptsymptom der Arthrose. Der Beginn der Schmerzen ist zunächst schleichend, bei fortgeschrittener Erkrankung können Ruhe- und Nachtschmerz hinzukommen. Morgensteifigkeit ist häufig, dauert aber selten länger als 30 Minuten.

Arthrosen können alle beweglichen Gelenke betreffen. Im Bereich der Hände sind bevorzugt die proximalen und distalen Interphalangealgelenke sowie das

Merkmale (2)

- Paracetamol bleibt angesichts von Wirksamkeit und Sicherheitsprofil die Therapie erster Wahl beim Arthroseschmerz.
- Opioid-Analgetika sind bei schweren Schmerzen gelegentlich notwendig und auch eine effektive Option bei Patienten, die andere Medikamente nicht vertragen.
- Entzündung kann zum Arthroseschmerz beitragen. NSAR sind auch eine effektive Therapie bei Patienten, die auf einfache Analgetika nicht angesprochen haben. NSAR-bedingte Toxizitäten sind jedoch nicht ungewöhnlich.
- Bei Arthrosepatienten, die langfristig NSAR einnehmen, sind Blutdruck, Hämatokrit sowie die Leber- und Nierenwerte regelmässig zu überwachen; dies gilt auch für die deutlich teureren selektiven COX-2-Hemmer.

Karpometalarpalgelenk des Daumens betroffen. Eine Beteiligung des Handgelenks soll an eine andere Diagnose (rheumatoide Arthritis, Pseudogicht) denken lassen, erinnern Morehead und Sack.

Auch der Ellbogen ist – ausser nach Trauma oder bei metabolischen Leiden – eine ungewöhnliche Arthroselokalisation. Bei der häufigen Akromioklavikulararthrose bleibt das Schultergelenk meist frei. Aller-

Arthrosen

dings können Rotatorenmanschettenschäden oder Hydroxyapatiteinlagerungen zu einer Schultergelenksarthrose beitragen. Die Wirbelsäule neigt besonders im zervikalen und lumbalen Abschnitt zu degenerativen Veränderungen. Hüftgelenksarthrosen sind bei Männern häufiger. Die Kniegelenksarthrose ist assoziiert mit Alter, Übergewicht und Fehlstellungen. Am Fuss ist die Schwellung des Grosszehengrundgelenks charakteristisch, die übrigen Fussgelenke bleiben jedoch in der Regel von Arthrosen verschont.

Die Diagnose einer Arthrose wird man gewöhnlich anhand der klinischen Präsentation stellen. Die Blutsenkungsreaktion (BSR) sollte normal oder höchstens leicht erhöht sein. Eine deutlich erhöhte BSR muss an Polymyalgia rheumatica, ein neoplastisches Geschehen oder eine chronische Infektion denken lassen. Eine Chondrokalzinose im Röntgenbild ruft nach der Bestimmung von Kalzium, Phosphor, Magnesium und Thyreotropin (TSH). Die Gelenksflüssigkeit ist frei von abnormen Befunden, allenfalls können leichte Entzündungszeichen (Leukozyten bis max. 200/µl) vorliegen. Im Röntgenbild sind bei Arthrose eine gelenksnahe Knochenproliferation und asymmetrische Gelenkspaltverschmälerung zu sehen – Befunde, die mit der Symptomatik nicht parallel zu gehen brauchen. Eine Osteoporose und Knochenerosionen gehören nicht zur typischen Arthrose. Die Magnetresonanztomographie (MRI) kann zwar den Knorpel direkt darstellen und ist für den Nachweis von Knorpelverlust, Osteophyten und subchondralen Zysten sensitiver, aber für den Routineeinsatz zu kostspielig.

Behandlung

«Zurzeit gibt es keinen Weg, um geschädigten Knorpel zu ersetzen oder zu reparieren», schreiben Kerstin Morehead und Kenneth E. Sack, «daher sind die primären Behandlungsziele, den Patienten zu helfen, ihre Krankheit zu verstehen, ihre Schmerzen zu lindern und die Progression ihrer Krankheit einzudämmen». Da es sich meistens um ältere Menschen mit Komorbiditäten und grösserer Empfindlichkeit

Merkmale (3)

- Von Glucosamin und Chondroitinschwefelsäure darf man sich eine gewisse strukturelle Schutzwirkung und symptomatische Wirksamkeit erwarten.
- Intraartikuläre Glukokortikosteroide können auch bei Arthrose Schmerzen und Entzündung verringern; unbegründet sind Bedenken, dass solche Injektionen die Knorpeldestruktion noch fördern könnten.
- Hyaluronsäure ist ein Glykosaminoglykan, dessen intraartikuläre Applikation zur Gelenkschmierung Tradition hat. Der Wirkmechanismus bleibt unklar, aber Berichte sprechen von einer Effektivität der Injektionen, die bis zu einem Jahr anhält.

gegenüber Nebenwirkungen handelt, muss die Therapie aufgrund der Patientenbedürfnisse individualisiert werden.

Nichtpharmakologische Interventionen

Patientenschulung, Selbsthilfe und häufige Patientenkontakte sind bei Arthrose sehr wirkungsvolle und zuwenig genutzte Interventionen. Hier leisten die Rheumaligen wertvolle Hilfe.

Die Langzeitprognose der Arthrose ist trotz der chronischen Natur der Erkrankung keineswegs katastrophal. Trotz Schmerzen und Steifigkeit bleibt die Handfunktion meist erhalten, und die Schmerzen in Knie oder Hüfte können trotz Krankheitsprogression im Verlauf sogar abnehmen. «Überraschenderweise können einfache Massnahmen wie ein monatlicher Telefonanruf ein kosteneffektiver Weg zur Symptomlinderung sein», schreiben die Autoren mit Hinweis auf eine randomisierte, kontrollierte Studie. Gewichtsverlust bei Übergewicht kann vor allem die Wahrscheinlichkeit, an einer

Kniegelenksarthrose zu erkranken, sehr eindrücklich senken. Nicht belegt ist bisher, dass eine Reduktion des Körpergewichts bei schon etablierter Arthrose die Symptome lindern und die Progression verlangsamen kann.

Den Wert von Diätinterventionen beurteilen die amerikanischen Rheumatologen eher zurückhaltend. Zwar scheinen im Tierexperiment hohe Anteile von ungesättigten Fettsäuren zur Knorpelzerstörung beizutragen und bei einer sekundären Arthroseform (Kashin-Bek-Erkrankung) ein Spurenelementmangel massgeblich zu sein. Anhand der Framingham-Daten lässt sich aber höchstens sagen, dass eine Ernährung mit adäquater Zufuhr von Vitamin C, Vitamin E und Betakarotin das Progressionsrisiko leicht senken und eine tiefe Vitamin-D-Zufuhr es erhöhen kann. Die physikalische Therapie und Übungsprogramme vermögen einiges zu leisten, wozu neben der Erhaltung der Gelenkbeweglichkeit und Muskelkraft auch Gewichtskontrolle und aerobe Kraft indirekt beitragen. Vorzuziehen sind wenig stossbelastende Aktivitäten wie Gehen, Radfahren oder Schwimmen. Die Compliance fällt bei einfachen Trainingsplänen, spezifischen Behandlungszielen, abwechslungsreichen Techniken und sozialen Interaktionen am besten aus.

Hilfsmittel, Instruktionen zum Gelenkschutz und Gehhilfen können die Standfestigkeit verbessern und Schmerzen lindern. Wärme oder Kälte können die Schmerzschwelle herabsetzen und eine Lokalanästhesie bewirken. Vor zu langer Wärmeapplikation sind die Patienten jedoch zu warnen (Timer am Heizkissen empfehlen).

Pharmakologische Therapien

Analgetika: Paracetamol (z.B. Dafalgan®) bleibt nach Auffassung von Morehead und Sack angesichts von Wirksamkeit und Sicherheitsprofil die Therapie erster Wahl beim Arthroseschmerz. Zwar werde die Potenz von Paracetamol im Vergleich zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kontrovers diskutiert, es läge jedoch keine Studie vor, die die ursprünglichen Beobachtungen der Schmerzlinderung und

Arthrosen

Funktionsverbesserung definitiv widerlegen konnte. Allerdings könne es notwendig sein, eine regelmässige Dosierung von 4 g Paracetamol pro Tag aufrechtzuerhalten, um zuverlässige Behandlungsergebnisse zu erzielen. Das Risiko der Hepatotoxizität von Paracetamol ist ausser bei vorbestehenden Leberschädigungen und massivem Alkoholkonsum gering.

Opioid-Analgetika (z.B. Oxycontin®) sind bei schweren Schmerzen gelegentlich notwendig und auch eine effektive Option bei Patienten mit Komorbiditäten, die den Einsatz anderer Medikamente verunmöglichen.

Nichtsteroidale Antirheumatika: Entzündung kann zum Arthroseschmerz beitragen. NSAR sind auch eine effektive Therapie bei Patienten, die auf einfache Analgetika nicht angesprochen haben. NSAR-bedingte Toxizitäten sind jedoch nicht ungewöhnlich. Die Liste der unerwünschten NSAR-Wirkungen ist lang: Exanthem, ZNS-Störungen, Gastroduodenalulzera und -blutungen, Hepatotoxizität, Nierentoxizität, Plättchendysfunktion, erhöhter Blutdruck, Exazerbation bei kongestiver Herzinsuffizienz. Auf welches NSAR die Wahl fällt, sollte von den bekannten Daten des Patienten und seinen Dosierungspräferenzen abhängen. Nicht-acetylierte Salicylate führen tendenziell zu weniger gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen, schreiben die Autoren. Sie befürworten überdies einen langsamen Therapiebeginn mit der niedrigstmöglichen NSAR-Dosis während der ersten zwei bis vier Wochen und nur langsamer Steigerung bis zur Maximaldosis. Ist der Behandlungserfolg noch immer ungenügend, kann der Wechsel zu einer anderen Wirkstoffklasse gelegentlich hilfreich sein. Bei Arthrosepatienten, die langfristig NSAR einnehmen, sind Blutdruck, Hämatokrit sowie Leber- und Nierenwerte regelmässig zu überwachen, mahnen Morehead und Sack.

«Die *selektiven COX-2-Hemmer* haben in der Behandlung der Arthrose eine ähnliche Wirksamkeit wie die nichtselektiven NSAR, sind aber beträchtlich teurer als die nichtselektiven NSAR oder Paracetamol», schreiben die Autoren und fügen hinzu:

«Anfängliche industriegesponserte Studien schlossen Hochrisikopatienten aus und zeigten, dass selektive COX-2-Hemmer im Vergleich zu anderen NSAR schwer wiegende gastrointestinale Ereignisse reduzierten, aber keineswegs eliminierten.» Sie sehen daher im Einsatz der selektiven COX-2-Hemmer bei Patienten mit anamnestic Ulkusbelastung ebenso wenig einen Vorteil wie hinsichtlich Leber- und Nierenfunktion oder Blutdruck. Morehead und Sack erwähnen auch die Kontroverse um die Frage, ob selektive COX-2-Hemmer bei Patienten mit Koronarerkrankung vaskuläre Ereignisse begünstigen können, und fordern, dass alle Patienten mit kardialen Risikofaktoren, die COX-2-Hemmer einnehmen, gleichzeitig niedrig dosiertes Aspirin erhalten sollen (womit man aber den protektiven gastrointestinalen Effekt der selektiven Hemmer preisgibt). Auch seien Patienten unter den COX-2-Hemmern weit gehend gleich zu überwachen wie unter den nichtselektiven NSAR.

Glucosamin und **Chondroitinschwefelsäure** (Condrosulf®, Structum®) werden in der Veterinärmedizin routinemässig eingesetzt. Positiv verlaufene Studien haben auch in den Medien viel Beachtung gefunden. Aus ihrer US-amerikanischen Sicht weisen die Autoren auf die mangelhafte Qualitätskontrolle der in ihrem Land frei verkäuflichen Präparate und auch auf mehrere negativ verlaufene Studien hin. Dabei berücksichtigen sie eine kürzlich erschienene Metaanalyse nicht, die den beiden Knorpelderivaten bei oraler Verabreichung im Vergleich zu Placebo eine in gleichem Ausmass signifikant bessere symptomatische Wirksamkeit und Glucosamin auch eine signifikante, geringe bis mässige strukturelle Wirksamkeit zubilligte (wir berichteten in AM 23/03, S. 1181–1183, darüber). Ebenfalls unberücksichtigt bleiben die Ergebnisse der bisher nur an EULAR-Symposien vorgestellten Zurich Study, die für Chondroitinschwefelsäure bei Kniegelenksarthrose radiologisch eine strukturelle Schutzwirkung sowie eine (die Signifikanz nicht erreichende) symptomatische Wirkung gegen Steifigkeit und Schmerzen fand (AM 17/02, S. 772 ff.).

Intraartikuläre Glukokortikosteroide können auch bei Arthrose Schmerzen und Entzündung verringern, wobei der genaue Wirkungsmechanismus unklar bleibt. Sehr wichtig ist die Injektion unter sterilen Kautelen, unbegründet sind hingegen die Bedenken, dass solche Injektionen die Knorpeldestruktion noch fördern könnten, schreiben Morehead und Sack. **Hyaluronsäure** (z.B. Sinovial®, Suplasyn®, Ostenil®) ist ein Glykosaminoglykan, dessen intraartikuläre Applikation zur Gelenkschmierung Tradition hat. Der Wirkmechanismus bleibt unklar, aber Berichte sprechen von einer Effektivität der Injektionen, die bis zu einem Jahr anhält. Ein Review der entsprechenden Studien aus dem Jahr 2000 sah jedoch keinen Unterschied zu Placeboinjektionen.

Chirurgische Eingriffe

Zwar können nichtpharmakologische und pharmakologische Interventionen den meisten Arthrosepatienten gute Behandlungseffekte bieten, einige bleiben aber auf chirurgische Eingriffe angewiesen. Bei therapierefraktären Schmerzen und starken Funktionseinbussen kann der Gelenkersatz erfolgreich sein. Perioperative Todesfälle und Kurzzeitkomplikationen sind heute selten, die Versagerrate korreliert am stärksten mit der Dauer des Einsatzes der Gelenkendoprothese.

Die arthroskopische Lavage wird heute als potenzielle Therapie untersucht. Anfänglich wurde sie als den intraartikulären Kortikoid-Injektionen ebenbürtig beschrieben, inzwischen haben randomisierte kontrollierte Studien dahinter ein Fragezeichen gesetzt, da die Wirksamkeit derjenigen von Placeboeingriffen gleich war.

Kerstin Morehead, Kenneth E. Sack (Division of Rheumatology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco/USA): Osteoarthritis. Postgraduate Medicine 2003; 114: 11–17. ●

Halid Bas

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.