

Was hilft bei Kniegelenkarthrose?

Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse und eines Cochrane-Reviews

Die weit verbreitete Gonarthrose schränkt nicht nur die Funktion und die Lebensqualität bei betroffenen Patienten ein, sie verursacht auch hohe Kosten aufgrund von Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung, Medikamenten und Gelenkersatz. Welche medikamentösen und nicht medikamentösen Massnahmen haben sich bei Kniegelenkarthrose als wirksam erwiesen?

Annals of Internal Medicine

Die Kniegelenkarthrose ist eine progrediente Erkrankung, die weltweit über 250 Mio. Menschen betrifft. Arthrose gehört zu den Erkrankungen, die am häufigsten den Einsatz verschreibungspflichtiger Medikamente erfordern, wobei die jährlichen Kosten mit \$ 3000 pro Patient angegeben werden. Da keine effektiven krankheitsmodifizierenden Medikamente zur Verfügung stehen, wird symptomatisch behandelt. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind die bei Arthrose am häufigsten verschriebenen Medikamente, jedoch gehen sie mit einer signifikanten Toxizität einher – gerade in den von Arthrose am häufigsten betroffenen Altersgruppen.

Häufig werden auch intraartikuläre (i.a.) Injektionen verabreicht, wobei deren Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht endgültig geklärt sind.

Um rationale Therapiealgorithmen für die Arthrose erstellen zu können, sind mehr Informationen über Wirksamkeit und Toxizität der einzelnen Substanzen erforderlich. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse fasst den Wissensstand über die relative Wirksamkeit der zur Behandlung der primären Gonarthrose zur Verfügung stehenden Medikamente zusammen. Dabei wurden randomisierte Studien berücksichtigt, an denen erwachsene Patienten mit Kniegelenkarthrose teilnahmen und in denen zwei oder mehr der folgenden Substanzen miteinander verglichen wurden (1):

- ❖ Paracetamol
- ❖ Diclofenac
- ❖ Ibuprofen
- ❖ Naproxen
- ❖ Celecoxib
- ❖ i.a. Kortikosteroide
- ❖ i.a. Hyaluronsäure
- ❖ Plazebo oral und i.a.

Analysiert wurden 137 Studien mit insgesamt 33 243 Teilnehmern. Es wurden die standardisierten durchschnittlichen Differenzen für die Parameter Schmerzen, Funktion und Steifheit nach einem dreimonatigen Follow-up berechnet. Die Netzwerk-Metaanalyse wurde mit Hilfe eines Bayes-Random-effects-Modells durchgeführt (1).

Schmerzen

Alle medikamentösen Interventionen erwiesen sich im Vergleich zu oralem Plazebo als statistisch signifikant besser. Die Effektgrößen reichten von 0,18 (95%-Kredibilitätsintervall [CrI]: 0,04–0,33) für das am wenigsten wirksame Medikament (Paracetamol) bis 0,63 (CrI: 0,39–0,88) für die wirksamste Behandlung (i.a. Hyaluronsäure). Alle Therapien bis auf Paracetamol erfüllten die vorab spezifizierten Kriterien für eine klinisch signifikante Besserung. Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac, i.a. Hyaluronsäure und i.a. Kortikosteroide waren im Vergleich zu Paracetamol statistisch signifikant überlegen. Intraartikulär verabreichtes Plazebo war statistisch signifikant besser als orales Plazebo (Effektgrösse: 0,29 [CrI: 0,04–0,54]). Intraartikuläre Behandlungen erwiesen sich gegenüber oralen Therapien als wirksamer (1).

Funktion

Hinsichtlich der Funktion waren alle Interventionen mit Ausnahme von intraartikulären Kortikosteroiden gegenüber oralem Plazebo statistisch signifikant überlegen, wobei die Effektgrößen zwischen 0,15 und 0,45 lagen. Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac und Celecoxib waren im Vergleich zu Paracetamol statistisch signifikant besser. Intraartikulär verabreichte Hyaluronsäure war statistisch signifikant besser als i.a. Plazebo und i.a. Kortikosteroide. Intraartikulär appliziertes Plazebo war nicht signifikant besser als orales Plazebo (Effektgrösse: 0,15 [CrI: -0,22 bis 0,53]) (1).

Steifheit

Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac und Celecoxib waren statistisch signifikant besser als orales Plazebo oder Paracetamol. Intraartikulär verabreichte Hyaluronsäure erwies sich als statistisch signifikant besser gegenüber i.a. Plazebo. Intraartikulär appliziertes Plazebo war nicht signifikant besser als orales Plazebo (Effektgrösse: 0,10 [CrI: -0,26 bis 0,46]) (1).

Sicherheit

Orale, nichtselektive NSAR führten zu mehr gastrointestinalen Nebenwirkungen und zu mehr Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen als orales Plazebo oder Paracetamol,

MERKSÄTZE

- ❖ Im Hinblick auf die Schmerzen waren alle in dieser Metaanalyse untersuchten Interventionen signifikant besser als oral verabreichtes Plazebo.
- ❖ Mit Ausnahme von Celecoxib erwiesen sich alle aktiven Interventionen gegenüber Paracetamol als signifikant besser.
- ❖ Am effektivsten halfen in dieser Metaanalyse intraartikuläre Therapien gegen die Gonarthroseschmerzen.
- ❖ Der Effekt einer Bewegungstherapie bei Gonarthrose ist als mässig (unmittelbar nach Therapieende) bis gering (nach 2–6 Monaten) einzustufen.

Bewegungsübungen bei Kniegelenkarthrose

Internationale Leitlinien empfehlen als wichtige nicht medikamentöse Massnahme bei Arthrose eine Bewegungstherapie. Ein kürzlich publizierter Cochrane-Review untersuchte, welche Effekte eine Übungsbehandlung bei Gonarthrose hat (3).

Die Autoren berücksichtigten für ihren Review 54 Studien mit insgesamt 3913 Teilnehmern, wovon die meisten an einer leicht bis mässig symptomatischen Kniegelenkarthrose litten. Die meisten Teilnehmer absolvierten Übungsprogramme im Trockenen, die übliches Krafttraining, funktionelles Training sowie aerobe Fitnessprogramme umfassten. Die Bewegungstherapie fand entweder einzeln oder in Gruppen statt. Diese Patienten wurden mit Personen verglichen, die keine Bewegungsübungen absolvierten. Unmittelbar nach der Behandlung wurden folgende Resultate beobachtet:

- ❖ **Schmerzen:** Zugrunde gelegt wurde eine Schmerzskala von 0 bis 100 (je niedriger die Punktzahl, desto geringer die Schmerzen). Körperlich aktive Patienten gaben einen Schmerz-Score von 32 Punkten an, inaktive Patienten einen von 44 Punkten.
- ❖ **Körperliche Funktion:** Auch diese wurde anhand einer Skala von 0 bis 100 bewertet (je niedriger die Punktzahl, desto besser die körperliche Funktion). Körperlich aktive Patienten stufte ihre körperliche Funktion mit 28 Punkten ein, inaktive Patienten mit 38 Punkten.
- ❖ **Lebensqualität:** Ebenso wurde die Lebensqualität mithilfe einer Skala von 0 bis 100 eingestuft (je höher die Punktzahl, desto besser die Lebensqualität). Körperlich aktive Patienten brachten es im Hinblick auf ihre Lebensqualität auf 47 Punkte, inaktive Patienten dagegen nur auf 43 Punkte.

Eine Bewegungstherapie bringt demnach einen kurzfristigen Nutzen hinsichtlich einer Schmerzreduktion, die mindestens zwei bis sechs Monate anhält. Zudem kommt es zu einer Besserung der körperlichen Funktion. Der Behandlungseffekt ist als mässig (unmittelbar nach Therapieende) bis gering (nach 2–6 Monaten) einzustufen, aber mit demjenigen vergleichbar, der für NSAR angegeben wird, fassen die Autoren zusammen (3).

während diese Ereignisse unter Paracetamol und Celecoxib ähnlich häufig auftraten.

Weniger als 50 Prozent der Studien mit NSAR und Celecoxib berichteten über kardiovaskuläre Nebenwirkungen, was möglicherweise an der kurzen Expositions-dauer von zwei bis drei Monaten in diesen Studien lag. Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen wurden unter den oralen Therapien (Paracetamol, nichtselektive NSAR und Celecoxib) häufiger beobachtet als unter den intraartikulären Therapien. Zu den Nebenwirkungen, die unter den i.a. Therapien am häufigsten auftraten, zählten vorübergehende lokale Reaktionen wie Schmerz, Schwellung und Arthralgie, die sich in der Regel innerhalb weniger Tage zurückbildeten. Diese Nebenwirkungen waren unter verschiedenen intraartikulären Therapien (Kortikosteroide und Hyaluronsäure) ähnlich.

29 Studien berichteten über das Auftreten von septischen Arthritiden: Dabei entwickelte ein Patient, der ein i.a. Placebo erhielt, ein septisches Gelenk. Insgesamt hatten 3152 Patienten unge-

fähr 9500 intraartikuläre Injektionen erhalten (1).

Limitationen

Die Autoren geben verschiedene Limitationen ihrer Untersuchung an, nämlich das Fehlen von Langzeitdaten, die inadäquate Angabe von Sicherheitsdaten, einen möglichen Publikationsbias sowie die geringe Anzahl von Head-to-Head-Vergleichen (1).

Fazit

Diese Netzwerk-Metaanalyse ermöglichte einen Vergleich verschiedener, bei Kniegelenkarthrose häufig eingesetzter Medikamente entsprechend ihrer relativen Wirksamkeit. Intraartikulär applizierte Therapien waren im Vergleich zu NSAR überlegen, möglicherweise aufgrund eines «integrierten» intraartikulären Placeboeffekts.

Die Autoren beobachteten kleine, aber robuste Unterschiede zwischen den aktiven Therapien. Alle Substanzen mit Ausnahme von Paracetamol zeigten eine klinisch signifikante Besserung der Ausgangsschmerzen.

Diese Informationen, die Angaben zu den Sicherheitsprofilen sowie die relativen Kosten der in dieser Metaanalyse berücksichtigten Medikamente tragen zu einer individuellen, patientenzentrierten Therapieentscheidung bei (1).

Gonarthroseschmerzen: viele offene Fragen

Das Lebenszeitrisko für eine Kniegelenkarthrose wird auf 14 Prozent geschätzt und dürfte in Zukunft noch weiter ansteigen, heisst es in einem begleitenden Editorial (2). Dafür gibt es verschiedene Gründe, wie die gestiegene Lebenserwartung, die Adipositasepidemie und das häufigere Vorkommen von Rupturen des vorderen Kreuzbands bei sportlich aktiven Menschen. Vor diesem Hintergrund ist eine Zusammenfassung der vorhandenen Evidenz, wie sie in der beschriebenen Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt wurde, sehr zu begrüssen. Doch sehen die Editoria-listen rund um die Gonarthrose weiterhin viele offene Fragen, wie beispielsweise die folgenden:

- ❖ Welche Vorgänge sind an der Entstehung des Arthroseschmerzes beteiligt? Welche Rolle spielen periphere nozizeptive und entzündliche Trigger, welche Bedeutung kommt der zentralen Sensibilisierung zu?
- ❖ Welche Rolle spielt der Placeboeffekt? Warum scheint intraartikuläres Placebo besser zu wirken als oral verabreichtes?
- ❖ Wie dauerhaft ist der Behandlungserfolg, der mit den verfügbaren Mitteln bei den einzelnen Patienten zu erzielen ist? Gonarthrose führt oft zu chronischen Schmerzen, doch die meisten bisher durchgeführten Studien erstrecken sich lediglich über einen Zeitraum von sechs Monaten oder weniger (2). ❖

Andrea Wülker

Quellen:

1. Bannuru RR et al.: Comparative effectiveness of pharmacological interventions for knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 46–54.
2. Mandl LA, Losina E: Relative efficacy of knee osteoarthritis treatments: are all placebos created equal? *Ann Intern Med* 2015; 162: 71–72.
3. Marlene Fransen et al.: Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD004376.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren hat Stipendien oder Honorare von Institutionen oder Firmen erhalten.