

## Zusammenfassung der Fortbildung und Empfehlungen bzgl. Infiltrations-Therapie von Prof. Dr. Frank Klenke

- In der Tat sind **sowohl Kortikosteroide als auch Lokalanästhetica chondrotoxisch**. Die **Chondrotoxizität hängt primär von der Dosis und der Dauer / Wiederholung** der Anwendung ab. Ausserdem scheinen sich die Substanzen innerhalb ihrer Klasse in der Toxizität zu unterscheiden (z.B. Betamethasone > Triamcinolon, Mepivacain > Ropivacain)

- Es gibt **keine Studie, die eine signifikante chondrotoxische Wirkung bei niedrigen Konzentrationen Bupivacaine (0.0625%), Ropivacaine (0.1 and 0.2%), and Mepivacaine (0.5%)** zeigen könnte (Kreuz PC, Steinwachs M, Angele P. Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: a systematic review of the current literature. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018 Mar;26(3):819-830. doi: 10.1007/00167-017-4470-5. Epub 2017 Mar 13.)

- **Ropivacain in Konzentrationen von 0,5 % oder weniger scheint in vitro am wenigsten chondrotoxisch zu sein.**
- **Bupivacain in Konzentrationen von 0,5 % oder höher scheint in vitro am stärksten chondrotoxisch zu sein.**
- **Lidocain hat eine signifikante Chondrotoxizität gezeigt, insbesondere bei Dosen von 1 % oder mehr in vitro.**
- **Die Gabe von Kortikosteroiden in Verbindung mit Lokalanästhetika scheint in vitro stärker chondrotoxisch zu sein als Lokalanästhetika isoliert.**

(Holder EK, Christolias G, Saffarian M, et al, Chondrotoxicity: Which Local Anesthetics are Safest for Intraarticular Injection? SPINE INTERVENTION SOCIETY FACTFINDERS FOR PATIENT SAFETY)

- Der **potenziell chondroprotektive Effekt von HA wurde bisher nur in vitro Studien an Chondrozytenkulturen** nachgewiesen.

- **Klinische Studien konnten den chondroprotektiven Effekt bisher nicht sicher nachweisen**. Eine klinische Studie konnte lediglich eine verminderte Freisetzung von Coll2-1 als indirektes Zeichen einer verminderten Degradation von Knorpel nach HA im Vergleich zu NaCl Injektionen zeigen (Henrotin Y, Berenbaum F, Chevalier X, Marty M, Richette P, Rannou F. Reduction of the Serum Levels of a Specific Biomarker of Cartilage Degradation (Coll2-1) by Hyaluronic Acid (KARTILAGE® CROSS) Compared to Placebo in Painful Knee Osteoarthritis Patients: the EPIKART Study, a Pilot Prospective Comparative Randomized Double Blind Trial. BMC Musculoskelet Disord. 2017 May 26;18(1):222. doi: 10.1186/s12891-017-1585-2. PMID: 28549430; PMCID: PMC5446742.). Dagegen hat eine kürzlich erschienen Studie gezeigt, dass **HA-Injektionen bei Marathonläufern keinen chondroprotektiven Effekt besitzt** (Nathani A, Gold GE, Monu U, Hargreaves B, Finlay AK, Rubin EB, Safran MR. Does Injection of Hyaluronic Acid Protect Against Early Cartilage Injury Seen After Marathon Running? A Randomized Controlled Trial Utilizing High-Field Magnetic Resonance Imaging. Am J Sports Med. 2019 Dec;47(14):3414-3422. doi: 10.1177/0363546519879138. Epub 2019 Oct 21. PMID:31634003.)

- Vor dem o.g. Hintergrund scheint es **fraglich, warum HA, protektiv gegen die Chondrotoxizität von Kortikoiden** wirken sollte. Hierzu ist uns keine Studie bekannt und wir haben auch keine bei der erneuten Recherche gefunden.

- Die **Wirksamkeit von HA muss kritisch gesehen** werden. Eine **grosse Metaanalyse** aus dem letzten Jahr (Pereira T V, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis, BMJ 2022; 378:e069722doi:10.1136/bmj-2022-069722) hat gezeigt, dass **HA keine signifikanten Effekt auf Knieschmerzen und Kniefunktion im Vergleich zu Placebo Injektionen mit NaCl** hat.

- Vor diesem Hintergrund muss auch die **Kombination von HA und Cortison kritisch hinterfragt** werden. Wieso sollte HA, welches für sich keinen signifikanten Effekt hat, die Wirksamkeit von Kortikoiden verbessern?

- In der Tat liegen **klinische Studien (RCTs) zur Kombination von HA und Kortikoiden** vor (u.a. Chun-Ping Wang, Wen-Chung Lee, Ru-Lan Hsieh. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial, The American Journal of Medicine, Volume 135, Issue 5, 2022). Diese Studien haben aber **jeweils nur die Infiltration mit HA allein gegen die Infiltration von HA plus Kortikoide verglichen**. Somit **fehlt der Vergleich mit Kortikoiden als Monotherapie**. Dies wäre aber eine entscheidende Kontrollgruppe in den jeweiligen Studien gewesen. Somit kann **aus diesen Studien auch nicht geschlossen werden, dass HA die Wirksamkeit von Kortikoiden verbessert sondern nur, dass Kortikoide die Wirksamkeit von HA verbessern**. Dies ist wesentlich bei der Analyse der vorliegenden Studien und ist auf Basis der o.g. Kenntnisse zur Wirksamkeit von HA auch logisch.

Die Interpretation der Evidenz ist schlüssig aus den vorliegenden Daten.

Gerne **fasse ich auch meine Aussagen, sie ich im Rahmen des Fortbildungstages gemacht habe zusammen:**

- Auf Basis der aktuell vorliegenden Studien ist **PRP sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch das Nebenwirkungsprofil allen anderen Infiltration Behandlungen (HA, Kortikoide, LAs und Kombinationen derselben) überlegen**.
- Insofern müsste **PRP eigentlich der Vorzug vor Kortison oder HA** gegeben werden. Dies ist jedoch aufgrund der Kostensituation nicht immer möglich, da nicht alle Patienten die Zuzahlung übernehmen können. Da PRP jedoch mit fast gleichen Kosten für die Patienten wie HA verbunden ist empfehle ich PRP wenn eine zuzahlungspflichtige Behandlung gewählt wird.

#### **Fazit für die Praxis:**

- Da die **Chondrotoxizität von Kortikoiden / LA von der Therapiedauer bzw. der Wiederholung der Anwendung abhängt, ist eine einmalige Injektion bzw. die Injektion in grossen Abständen wenig bedenklich**.
- **Regelmässige Wiederholungen, insbesondere in kurzen Abständen sollten aber vermieden werden**.
- **Bei Notwendigkeit wiederholter Infiltrationen sollte PRP als therapeutische Option vorgeschlagen werden**.