

Moderne konservative Arthrosetherapiekonzepte in der Praxis

Der fehlende Reparaturmechanismus des einmal zerstörten Knorpels wurde bereits im 18. Jahrhundert von W. Hunter festgestellt.

Die Ursache hierfür ist größtenteils im Aufbau und der Funktion des Knorpels zu suchen: Nur 5% der Knorpelmasse sind Chondrozyten, bei den übrigen 95% handelt es sich um extrazelluläre Matrix. Diese enthält einen Wasseranteil von 70% und 30% feste Stoffe. Unter Letzteren befinden sich Kollagen II, Proteine und Proteoglykane (Glukosaminoglykan, z. B. Chondroitinsulfat).

Bei der Arthrose, gleich welcher Genese (primär, posttraumatisch, aufgrund von Achsfehlstellungen, aufgrund von Knorpel- oder Bandverletzungen usw.), kommt es immer wieder zu einem monomanen Mechanismus, bei dem Interleukine und Zytokine freigesetzt werden. Über Proteinase werden Kollagen II und Proteoglykan abgebaut.

Therapieoptionen

Sie wurden von der EULAR (European League against Rheumatism) im Jahr 2005 so festgelegt, dass an allererster Stelle die Anpassung des Lebenswandels durch den Patienten selbst erfolgen sollte. Anschließend oder gleichzeitig sollten konservative und medikamentöse Verfahren greifen. Erst wenn diese nicht erfolgreich sind, folgt die operative Therapie mit Umstellungsoperation oder sogar Endoprothesen. Während des gesamten konservativen Ansatzes können so genannte Chondroprotektiva die Therapie begleiten.

Ein ganz entscheidender Faktor ist zweifelsfrei der Lebenswandel. Es hat sich gezeigt, dass eine sehr hohe Korrelation zwischen Übergewicht und Arthrose besteht, bei Zunahme des Körpergewichts um 5 kg erhöht sich das Arthroserisiko um 35% [17]. Felson et al. [11] konnten bei einer Reduktion des BMI um 2 Punkte bei Frauen eine Reduktion des Arthroserisikos von bis zu 50% beobachten.

Die EULAR hat evidenzbasierte Therapieempfehlungen für das Arthrosemangement an der Hüfte herausgegeben. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es immer eine Kombination von nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapieansätzen geben muss und dass die Therapieoptionen immer maßgeschneidert auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt werden müssen.

Als primäres Schmerzmittel wurde von der EULAR Paracetamol angegeben. Bei Arthrosepatienten liegt bekanntermaßen eine sehr hohe inflammatorische Komponente vor („degenerative osteoarthritis“!), sodass am Haltungs- und Bewegungsapparat erfahrene Schmerztherapeuten primär zu nichtsteroidalen Antirheumatika greifen. Die jüngere Diskussion ergab, dass auch bei den modernen selektiven COX-II-Hemmern die Nebenwirkungsrate im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems der der traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika vergleichbar ist, sodass in diesem Anwendungsbereich voraussichtlich eine gewisse Renaissance der COX-II-Hemmer eintreten wird.

Ebenfalls auf der Liste der EULAR-Therapieempfehlungen finden sich die SYSADOA („symptomatic slow acting

drugs in osteoarthritis“), z. B. Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat oder Glukosaminsulfat. Sie stellen bei Auswahl geeigneter Patienten eine effektive und sichere Alternative dar. Ebenso von der EULAR empfohlen werden intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen bei Patienten mit Reizerguss und Beschwerdepersistenz trotz Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika.

Statistische Erhebungen zeigten, dass insgesamt leider nur etwa 7% der Patienten ihren Lebenswandel anpassen, 19% eine medikamentöse Arthrosetherapie durchführen und 74% einer operativen Maßnahme zugeführt werden. Die medikamentöse Therapie teilt sich dabei auf folgende Substanzen auf:

- Paracetamol
- nichtsteroidale Antirheumatika
- Opioide
- SYSADOA
- Hormone
- Salben
- Intraartikuläre Injektionen (z. B. Hyaluronsäure, Kortikoide)

In den EULAR-Empfehlungen aus dem Jahr 2003 finden sich die SYSADOA, Glukosamine und Chondroitin aufgrund einer evidenzbasierten Literaturrecherche in Stufe 1a gelistet [21].

SYSADOA

Bei den Glukosaminen handelt es sich um grundlegende Bausteine von Glukosaminoglykan und Hyaluronan, die in den Chondrozyten synthetisiert werden. Die orale Galenik ist seit den 1960er Jahren bekannt und verfügbar. In den USA

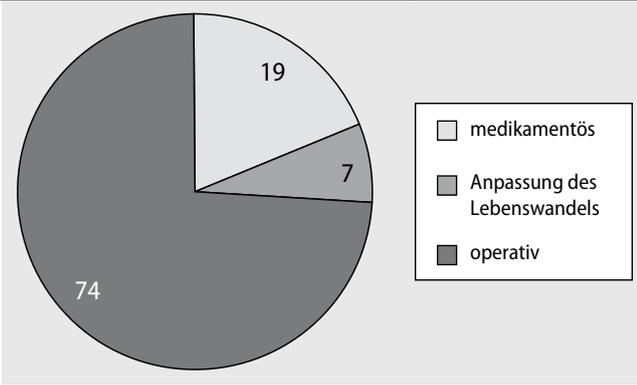


Abb. 1 ◀ Prozentuale Verteilung der Therapien bei Hüftarthrose



Abb. 2 ▲ Angebot an Glucosamin-, Chondroitin- und Hyaluronsäuretablets in den USA

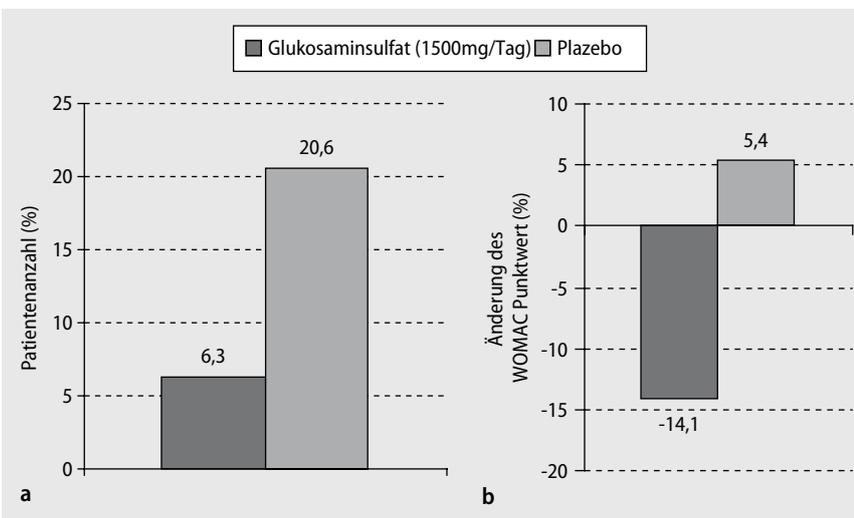


Abb. 3 ▲ a Anzahl der Patienten mit Gelenkspaltverschmälerung $\leq 0,5$ mm, $p=0,0007$; b mittlere Änderung des WOMAC-Werts, $p=0,003$. (Nach [6])

sind diese Substanzen in jedem Drugstore in großer Auswahl erhältlich und werden dort in hohem Maß eingesetzt (■ Abb. 2).

Glucosamine. In Europa wird hauptsächlich Glucosaminsulfat verwendet, das in allen Studien eine deutlich höhere Wirksamkeit als das in Nordamerika verwendete Glucosaminhydrochlorid zeigte. Daneben ist auch eine Galenik als *N*-Acetyl-Glucosamin bekannt.

Hinsichtlich der Glucosamineffekte gibt es vielfältige Informationen in der Fachliteratur: In Zellkultur kommt es unter Zugabe von Glucosaminsulfat zu einer vermehrten Produktion von Glucosaminoglykanen und Kollagen II. Weiterhin zeigte sich eine Reduktion der Metalloproteinasen I und II. Glucosamine regen die Produktion der Hyaluronsäure an, haben anabole Effekte auf Chondrozyten und wirken antiinflammatorisch. Darüber hinaus wird eine immunsuppressive Aktivität diskutiert.

Die struktur- und symptommodifizierende Wirkung von Glucosaminen wurde von Bruyere et al. [6] dokumentiert. In einer Langzeitstudie über 3 Jahre wurden die Gelenkspaltverschmälerung des Kniegelenks sowie der WOMAC-Score dokumentiert. Im Vergleich zu einem Placebo zeigten beide Parameter eine hochsignifikante Verbesserung (■ Abb. 3).

Chondroitinsulfat. Es spielt neben Glucosaminsulfat bei der Arthrosetherapie eine große Rolle. Es unterstützt ebenfalls den Knorpelstoffwechsel und dient als Baustein für Knorpelzellen und den Aufbau von Knorpelbestandteilen in der Synovialflüssigkeit. Entzündungshemmende Wirkungen, die auch durch ω_3 -Fettsäuren erreicht werden, sind in vitro beschrieben. Verschiedene Studien zeigten eine Einsparung von nichtsteroidalen Antirheumatika. Dieser Effekt ist bei der aktuellen Diskussion um deren unerwünschte Wirkungen als besonders positiv herauszustellen. Weiterhin wird ein antioxidativer Effekt diskutiert.

Die Kombination von Glucosamin und Chondroitinsulfat erreicht in der Literatur einen sehr positiven Effekt. So konnten Clegg et al. [7] in einer Langzeitstudie aufzeigen, dass eine Kombinations-

therapie von Glukosamin und Chondroitinsulfat effizienter ist als eine Monotherapie und auch deutlich besser abschneidet als eine Therapie mit einem COX-II-Hemmer (■ **Abb. 4**). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine entsprechend hohe Dosis gewählt wurde. Glukosamin wurde in einer Dosierung von 3-mal 500 mg/Tag und Chondroitinsulfat in einer Dosierung von 3-mal 400 mg/Tag eingenommen.

Kollagenhydrolysat. Es ist ein weiterer wichtiger Wirkstoff dieser Substanzgruppe. Es unterstützt und stimuliert die Biosynthese des Kollagens Typ II und der Proteoglykane. Studien ergaben auch Einsparmöglichkeiten für nichtsteroidale Antirheumatika. Der Effekt bedingt jedoch eine minimale Einnahmedauer von etwa 3 Monaten. Positiv ist anzumerken, dass, wie auch bei anderen SYSADOA, die Langzeiteinnahme bisher keine unerwünschten Wirkungen aufwies.

In einer multizentrischen vergleichenden placebokontrollierten Studie konnte Moskowitz [29] bei 389 Gonarthrosepatienten und einer 24-wöchigen Kollagenhydrolysattherapie aufzeigen, dass in der Verumgruppe der WOMAC-Score signifikant besser war als in der Placebogruppe. Zudem konnte eine signifikante Reduktion der Schmerzen beobachtet werden.

Weitere Substanzen. Weitere Präparate, die eine antioxidative Wirkung haben und Schutz vor freien Radikalen bieten, sind:

- Vitamin A, C und E,
- gemischte Karotinoide,
- Zitrusbioflavonoide,
- Selen,
- Kupfer,
- Zink und
- Bestandteile antioxidativer Oxide.

Bei Nahrungsergänzungsmitteln sollte man in diesem Zusammenhang noch nennen:

- Essenzielle Fettsäuren, die die Zykl oxygenase hemmen und eine additive Wirkung zum Ibuprofen entwickeln können,
- Flavonoide, die die Prostaglandinzyklooxygenase hemmen, sowie

Trauma Berufskrankh 2007 · 9[Suppl 3]: S359–S364 DOI 10.1007/s10039-007-1283-7
© Springer Medizin Verlag 2007

J. Jerosch · A. Schulz

Moderne konservative Arthrotherapiekonzepte in der Praxis

Zusammenfassung

Die konservativen Therapiemöglichkeiten bei Arthrose haben sich in den letzten Jahren deutlich geändert. Oft subjektive Therapieempfehlungen wurden insbesondere durch die EULAR aufgrund der Studienlage auf objektivierbare evidenzbasierte Daten begründet. An erster Stelle steht für den Patienten die Anpassung des Lebenswandels, die leider zu selten erfolgt. Im klinischen Alltag haben SYSADOA sowie Hyaluronsäuren in den letzten Jahren eine zunehmende Verwendung gefunden. Zu beiden Therapieansätzen gibt es evidenzbasierte Grundlagen. Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass Glukosamin- und Chondroitinsulfat in entsprechender Dosierung und Langzeitbehandlung (mindestens 3 Monate) einen signifikanten Effekt bei

Arthrose aufweisen. Besonders vorteilhaft scheint hier die Möglichkeit der Einsparung von nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Verwendung der Hyaluronsäure hat durch eine kürzlich publizierte Cochrane-Studie eine neuerliche wissenschaftliche Basis erhalten, da sie im Stadium der Früh- und Mittelarthrose einen deutlich positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf und das Schmerzempfinden der Patienten hat. Auch ist durch Hyaluronsäure eine Reduktion der Verwendung nichtsteroidaler Antirheumatika möglich.

Schlüsselwörter

Arthrose · Chondroprotektiva · Hyaluronsäure · Glukosamin · Chondroitinsulfat

Modern concepts of conservative treatment for degenerative arthritis

Abstract

Conservative treatment options for patients with degenerative arthritis have changed over the past decade. Subjective recommendations in the past were converted to evidence-based guidelines, especially due to the work of the European League Against Rheumatism (EULAR). In the first place are changes in patient lifestyle, which unfortunately take place only in the minority of patients. The use of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs) as well as hyaluronic acid has increased over the last years. Both have been shown to be effective in evidence-based studies. Glucosamine and chondroitin sulfate have proved to be effective if they

are used at an adequate dosage and for an appropriate time interval (at least 3 months). A special advantage seems to be that the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can be reduced. The positive effect of hyaluronic acids has recently been demonstrated by a Cochrane study; hyaluronic acids have a positive effect in early and midstage degenerative arthritis. The use of hyaluronic acids can also reduce the need for NSAIDs.

Keywords

Degenerative arthritis · Chondroprotectives · Hyaluronic acid · Glucosamine · Chondroitin sulfate

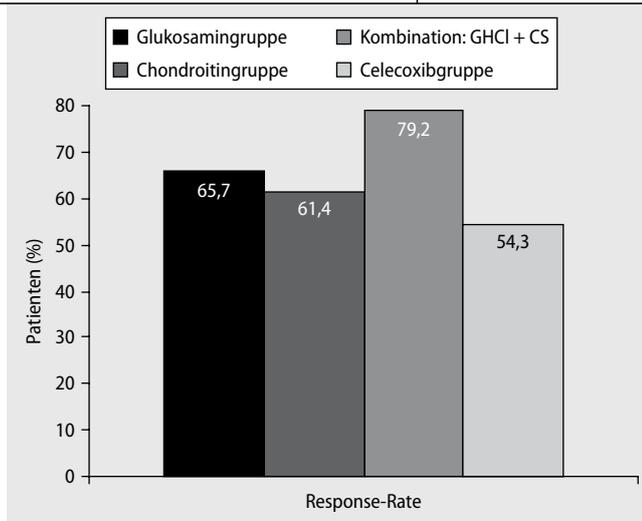


Abb. 4 ◀ Langzeit-effekte von Glukosamin und Chondroitin. (Nach [7])

- Avocado-Soja-Öl-Extrakt, bei welchem jedoch die wissenschaftliche Basis fehlt.

Hyaluronsäure (HA)

Ihre Geschichte geht auf ihre Isolation im Jahr 1934 zurück. Obwohl ihre chemische Struktur bereits 1954 aufgedeckt werden konnte, blieben zahlreiche Fragen bezüglich ihrer biologischen Funktionen ungeklärt. Wurde die Hyaluronsäure vor Jahren noch ausschließlich als Bestandteil der extrazellulären Matrix angesehen, konnte inzwischen eine Beteiligung an intrazellulären Prozessen aufgezeigt werden.

Die endogene Synthese einer Hyaluronkette erfolgt nicht wie die anderer Glukosaminoglykane im Golgi-Apparat der Zelle, sondern durch HA-Synthetasen, die in der inneren Plasmamembran lokalisiert sind [31]. Die 3 beim Vertebra existenten HA-Synthetasen polymerisieren dabei die Hyaluronane und translokieren sie anschließend aus der Zelle heraus in die extrazelluläre Matrix (EZM) [8, 27]. Hier dienen sie aufgrund ihrer Fähigkeit zur Bindung an verschiedene Zelloberflächenrezeptoren (z. B. CD 44) u. a. als Signalmolekül. Über Endozytose können sie aus der EZM in die Zelle gelangen und dort an verschiedenen intrazellulären Prozessen beteiligt sein [10, 19, 25].

Endogene Hyaluronane (Oligosaccharidtyp) nehmen im Rahmen der Chondrogenese bei der Expression des knorpel-spezifischen Phänotyps aus dem mesenchymalen Präkursor eine Schlüsselrolle ein. So konnte im Tierversuch an Mesen-

chymzellen von Hühnerembryos bei Kultur auf Hyaluronan die Chondrogenese stimuliert werden [24, 34].

Arthrosetherapie

Hyaluronsäuren sind als essenzieller Faktor für die viskoelastischen (gleitende und Stoß absorbierende) Eigenschaften in der humanen Synovialflüssigkeit enthalten. Sie verändern sich bei fortschreitender Arthrose wesentlich. Findet man im jungen, nicht arthrotisch veränderten Gelenk eine Hyaluronsäurekette mit einem hohen Molekulargewicht, nimmt dieses mit fortschreitender Arthrose stetig ab [4]. Dieses Phänomen kann auch in der täglichen Praxis bei der Gelenkpunktion bzw. der Palpation der aspirierten Synovialflüssigkeit bei jüngeren bzw. Arthrosepatienten beobachtet werden: Die Gelenkflüssigkeit wird bei zunehmender Arthrose „dünner“.

Diese pathologische Veränderung der Synovialflüssigkeit ist ein wesentlicher Ansatzpunkt der intraartikulären Hyaluronsäureinjektionen im Rahmen der symptomatischen Arthrosetherapie. Durch diese exogene Substitution werden die viskoelastischen Eigenschaften der Gelenkflüssigkeit wieder verbessert. Diese Verbesserung ist jedoch aufgrund der Halbwertszeit der applizierten Hyaluronsäuren, die je nach Produkt zwischen 17 h (Natriumhyaluronat) und mehreren Tagen (Hylan G-F 20) liegen, zeitlich limitiert [28]. Postuliert man einen kompletten Abbau intraartikulär applizierter Hyaluronsäuren nach 10 Halbwertszeiten

(1:1000 der initial applizierten HA-Konzentration), stellt sich die Frage, welche zusätzlichen Effekte zu einer Beschwerdelinderung über diesen Zeitraum von 10–30 Tagen (je nach Produkt) hinaus führen können. Im Folgenden werden einige der nachgewiesenen Wirkungen der Hyaluronsäuren, die über den mechanischen, viskoelastischen Effekt hinausgehen, dargestellt.

Stimulation der endogenen Hyaluronsäureproduktion. An Fibroblasten aus arthrotisch veränderten Gelenken konnte die endogene Hyaluronsäuresynthese durch Zugabe von exogener Hyaluronsäure stimuliert werden. Hyaluronsäuren mit einem geringen Molekulargewicht ($MW < 500.000$) zeigten dabei eine geringere (bzw. keine) Stimulation als solche mit einem höheren MG. Der Stimulus war dabei direkt proportional zur Hyaluronsäurekonzentration [33].

Chondroprotektive Eigenschaften intraartikulär applizierter Hyaluronsäuren. Die Hyaluronsäure bedeckt die Knorpeloberfläche und füllt den zwischen den Kollagenfibrillen und den Proteoglykanen verbleibenden Raum. Somit sind neben dem „Schmiereffekt“ der Schutz des Gelenkknorpels und die Blockade des Verlusts von Proteoglykanen aus der Knorpelmatrix in den Gelenkbinnenraum wichtige Funktionen der intraartikulär applizierten Hyaluronsäure [4].

Einfluss von Hyaluronsäure auf die extrazelluläre Matrix. Unter Hyaluronsäure konnte in zahlreichen In-vitro-Studien eine vermehrte Synthese extrazellulärer Matrixproteine (Chondroitine, Proteoglykane und Keratinsulfate) aufgezeigt werden [13, 22, 33]. Im Hinblick auf die knorpeldestruktiven Fibronectinfragmente, die indirekt zur Freisetzung von Matrixmetalloproteinasen (MMP) führen, konnte eine Verminderung des Proteoglykan-substanzverlusts beobachtet werden [20].

Einfluss von Hyaluronsäure auf Nozizeptorafferenzen. An isolierten Nervenfasern von Rattenknien konnte direkt proportional zum Molekulargewicht der eingesetzten Hyaluronsäure eine Minderung der bewegungsinduzierten Nozi-

zeptorafferenzen sowohl an einem „normalen“ als auch an einem „entzündeten“ Rattenknie gezeigt werden [2, 14]. In diesem Zusammenhang wurde auch eine ebenfalls direkt zum Molekulargewicht der eingesetzten Hyaluronsäuren proportionale Verminderung der Prostaglandin- und Bradikinin-synthese in einem Rattentiermodell nachgewiesen, die zu einer Minderung des Schmerzempfindens führte [22].

Einfluss von Hyaluronsäure auf Entzündungsmediatoren. Entzündungsmediatoren wie Proteasen, Prostaglandine oder Zytokine führen bei einer fortschreitenden Arthrose zu einer Beschleunigung der Matrixzerstörung. Intraartikulär applizierte Hyaluronsäure kann, z. T. dosisabhängig, die Konzentrationen dieser Entzündungsmediatoren reduzieren, sodass das Verhältnis von Matrixsynthese und -zerstörung gebessert werden kann [16, 32].

Einfluss von Hyaluronsäure auf Leukozyten/Immunzellen. Unter dem Einfluss von Hyaluronsäure kommt es u. a. zu einer Modulation verschiedener Immunzellen:

- Minderung der Knorpeldegeneration durch neutrophile Granulozyten (MG-abhängig) [35]
- Hemmung der Lymphozytenproliferation (MG-abhängig) [30]
- Hemmung der Makrophagenaktivität (hochmolekulare HA) [12]

Hyaluronsäure in der Praxis. Fasst man die oben geschilderten möglichen Einflussfaktoren, die exogen applizierte Hyaluronsäuren im arthrotisch veränderten Gelenk haben, zusammen, lässt sich erkennen, wie mannigfaltig deren Wirkansätze in der Arthrosetherapie sind.

Die orale Applikation der Hyaluronsäuren ist aufgrund der mangelnden intestinalen Resorption und der somit ausbleibenden Wirksamkeit nicht zu empfehlen. In den letzten Jahren hat sich die intraartikuläre Injektion der Hyaluronsäure in symptomatische Arthrosegelenke zunehmend manifestiert. Als häufigste Indikation ist hier sicherlich die intraartikuläre Injektion bei symptomatischer Gonarthrose zu nennen.

Hyaluronsäuren im Rahmen der symptomatischen Gonarthrosetherapie

Gestützt durch die Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien erfährt die Hyaluronsäure in der symptomatischen Arthrosetherapie zunehmende Akzeptanz. Dieses spiegelt sich u. a. in den Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften und der zunehmenden Anwendung in der täglichen Praxis wider [1, 3]. Mit Ausnahme von Hyalart®, das als Arzneimittel zugelassen ist, werden die übrigen Hyaluronsäuren in Deutschland als Medizinprodukte geführt, was eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen trotz nachgewiesener Wirksamkeit einzelner Produkte nahezu ausschließt, sodass die Therapie mit Hyaluronsäuren in der Regel als IGeL-Leistung erfolgt.

Eine umfassende Übersicht über die in soliden RCT nachgewiesene Wirksamkeit und Verträglichkeit einzelner Produkte geben zahlreiche Metaanalysen, die in den letzten Jahren publiziert wurden. Dabei nimmt die in 2006 aktualisierte Cochrane-Studie von Bellamy et al. [5] gerade im Hinblick auf die Selektion der verfügbaren Studien als auch auf deren neuerliche Ergebnisanalyse eine besondere Stellung ein. Reduziert man die Resultate dieser Metaanalyse auf die in Deutschland verbreitetsten Hyaluronsäuren, ergeben sich für die auch von der FDA zugelassenen Produkte Hyalart®, Orthovisc® und Synvisc® positive, Placebo überlegene Wirksamkeits- und gute Sicherheitsprofile, während für die übrigen Produkte, größtenteils aufgrund mangelnder valider klinischer Daten, keine Aussagen getroffen werden können bzw. sich die Ergebnisse im Hinblick auf die Wirksamkeit nicht signifikant von denen, die durch intraartikuläre Applikation von Placebo erzielt werden, unterscheiden.

Hyaluronsäuren im Rahmen der postarthroskopischen Gonarthrosetherapie

In tierexperimentellen Studien konnte anhand operativer Arthrosetherapie der positive Einfluss postoperativ applizierter Hyaluronsäuren auf den postoperativen Verlauf dokumentiert werden [23, 26]. Dabei gab es Hinweise, dass der Zeitpunkt der HA-Substitution von Relevanz

sein könnte, da sich bei intraartikulärer Applikation 2 Monate postoperativ ein besseres Ergebnis zeigte als bei einer Applikation unmittelbar nach dem Eingriff [26]. Gomis et al. [15] konnten im Tierexperiment eine Reduktion der Nozizeptorafferenzen nach postoperativer Applikation einer hochmolekularen Hyaluronsäure sowohl an den A- δ - als auch an den C-Fasern über den Untersuchungszeitraum von 3 Wochen nachweisen.

Diese postoperativen Effekte wurden auch in klinischen Studien beobachtet. So publizierte Hempfling [18] eine klinische Arbeit, in der ein langfristiger, positiver, der Kontrollgruppe überlegener Effekt einer unmittelbar nach arthroskopischer Lavage bzw. Meniskusdebridement applizierten Hyaluronsäure nachgewiesen werden konnte.

Hyaluronsäuren in der Therapie der symptomatischen Arthrose weiterer Gelenke

Aufgrund der positiven Erfahrungen mit Hyaluronsäuren im Rahmen der Gonarthrosetherapie werden sie zunehmend in der symptomatischen Therapie arthrotischer Veränderungen anderer Synovialgelenke eingesetzt. Hier sind valide Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit jedoch nur spärlich vorhanden und im Wesentlichen auf das Hüftgelenk, das obere Sprunggelenk, das glenohumerale Gelenk und das Daumensattelgelenk beschränkt. Die Anzahl der notwendigen Injektionen liegt je nach Hyaluronsäureprodukt bei diesen Gelenken zwischen nur 1 und 5 Injektionen. Eine abschließende Beurteilung der Effektivität der Hyaluronsäuren in der Anwendung in diesen Gelenken ist aufgrund der vorliegenden Studien jedoch (noch) nicht möglich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. J. Jerosch

Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie,
Johanna-Etienne-Krankenhaus,
Am Hasenberg 46, 41462 Neuss
j.jerosch@ak-neuss.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Der Koautor Dr. Schulz arbeitet neben seiner Tätigkeit in der orthopädischen Praxis als Medical Manager für die Genzyme GmbH.

Literatur

1. ACR (2004) Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 43: 1905–1915
2. Aihara S, Murakami N, Ishii R et al. (1992) Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 100: 359–365
3. American Academy of Orthopaedic Surgeons (2000) Osteoarthritis of the knee: treatment options. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL
4. Balazs E (1982) The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. In: Helfet AJ (ed) *Disorders of the knee*. Lippincott, Philadelphia, pp 61–74
5. Bellamy N, Campbell J, Robinson V et al. (2006) Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD005321
6. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC et al. (2004) Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause* 11: 138–143
7. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. (2005) The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in patients with painful knee osteoarthritis: the Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, San Diego (CA), November 12–17, 2005
8. De Angelis PL (1999) Hyaluronan synthetases: fascinating glycosyltransferases from vertebrates, bacterial pathogens and algal viruses. *Cell Mol Life Sci* 56: 670–682
9. DGOOC (2002) Leitlinien der DGOOC 2002. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie. Deutscher Ärzteverlag, Köln
10. Evanko SP, Wight TN (1999) Intracellular localization of hyaluronan in proliferating cells. *J Histochem Cytochem* 47: 1331–1342
11. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM et al. (1992) Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 116: 535–539
12. Forrester JV, Balsz EA (1980) Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology* 40: 435–446
13. Frean SP, Abraham LA, Lees P (1999) In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res Vet Sci* 67: 183–190
14. Gomis A, Pawlak M, Balazs EA et al. (2004) Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum* 50: 314–326
15. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF et al. (2007) Nozizeptive nerve activity in an experimental model of knee joint osteoarthritis of the guinea pig: effect of intraarticular hyaluronan application. *Pain* 130: 126–136
16. Goto M, Hanyu T, Yoshio T et al. (2001) Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and prostaglandin E2 levels in rheumatoid arthritis: a multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 19: 377–383
17. Hart DJ, Spector TD (1993) The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 20: 331–335
18. Hempfling H (2007) Intra-articular hyaluronic acid after knee arthroscopy: a two year study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 15: 537–546
19. Hofmann M, Fieber C, Assmann V et al. (1998) Identification of IHABP a 95 kDa intracellular hyaluronate binding protein. *J Cell Sci* 111: 1673–1684
20. Homandberg GA, Hui F, Wen C et al. (1997) Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis. *Osteoarthritis Cartilage* 5: 309–319
21. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. (2003) Eular recommendations: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 62: 1145–1155
22. Kawasaki K, Ochi M, Uchio Y et al. (1999) Hyaluronic acid enhances proliferation and chondroitin sulphate synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels. *J Cell Physiol* 179: 142–148
23. Kobayashi K, Amiel M, Harwood FL et al. (2000) The long term effects of hyaluronan during development of osteoarthritis following partial meniscectomy in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage* 8: 359–365
24. Kujawa MJ, Caplan AI (1986) Hyaluronic acid bonded to cell-culture surfaces stimulates chondrogenesis in stage 24 limb mesenchyme cell cultures. *Dev Biol* 114: 504–518
25. Lee JY, Spicer AP (2000) Hyaluronan: a multifunctional, mega Dalton, stealth molecule. *Curr Opin Cell Biol* 12: 581–586
26. Marshall KW, Manolopoulos V, Mancer K et al. (2000) Amelioration of disease severity by intra-articular hylan therapy in bilateral canine osteoarthritis. *J Orthop Res* 18: 416–425
27. Misra S, Ghatak S, Toole BP (2005) Regulation of MDR1 expression and drug resistance by positive feedback loop involving hyaluronan, phosphoinositide 3-kinase and ERB2. *J Biol Chem* 280: 20.310–20.315
28. Moreland LW (2003) Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 5: 54–67
29. Moskowitz RW (2000) Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 30: 87–99
30. Peluso GF, Perbellini A, Tajana GF (1990) The effect of high and low molecular weight hyaluronic acid on mitogen induced lymphocyte proliferation. *Curr Ther Res* 47: 437–443
31. Prehm P (1984) Hyaluronate is synthesized at plasma membranes. *Biochem J* 220: 597–600
32. Punzi L, Schiavon F, Cavasin F et al. (1989) The influence of intra-articular hyaluronic acidon PGE2 and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 7: 247–250
33. Smith MM, Gosh P (1987) The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 7: 113–122
34. Stern R, Asari AA, Sugahara KN (2006) Hyaluronan fragments: an information rich system. *Eur J Cell Biol* 85: 699–715
35. Tobetto K, Kasai K, Akatsuka M et al. (1993) Inhibitory effects of hyaluronan on neutrophil-mediated cartilage degradation. *Connect Tissue Res* 29: 181–190