

Redaktion

C. Chiari, Wien
R. von Eisenhart-Rothe, München
H. Gollwitzer, München
J. Grifka, Bad Abbach
M. Jäger, Essen
A. Meurer, Friedrichsheim



CrossMark



3 Punkte sammeln auf ...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Als Zeitschriftenabonnent von *Der Orthopäde* oder *Der Unfallchirurg* können Sie kostenlos alle e.CMEs der beiden Zeitschriften nutzen:

24 e.CMEs pro Jahr.

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungsprogramm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Der Orthopäde ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Orthopädie mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

R. Lenz¹ · M. Kieb² · P. Diehl^{1,3} · C. Grim⁴ · S. Vogt^{5,6} · T. Tischer¹

¹ Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock, Deutschland

² Chirurgische Klinik, Ernst von Bergmann Hospital, Potsdam/Bad Belzig, Deutschland

³ Orthopädiezentrum München Ost, München, Deutschland

⁴ Klinik für Orthopädie, Unfall- und Handchirurgie, Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland

⁵ Klinik für Sportorthopädie und arthroskopische Chirurgie, Hessing Stiftung, Augsburg, Deutschland

⁶ Abteilung für Sportorthopädie, TU München, München, Deutschland

Injektionen an Muskeln, Sehnen und Gelenken

Was ist die Evidenz?

Zusammenfassung

Die Injektion an Sehnenansätzen, in Muskeln oder Gelenke stellt ein wichtiges Instrument in der konservativen Behandlung von muskuloskeletalen Erkrankungen dar, sowohl für akute Verletzungen als auch für chronisch degenerative Krankheitsbilder. Lokalanästhetika oder Glukokortikoide sind dabei langjährig etablierte Medikamente. Gerade für die Anwendung von Lokalanästhetika wurden jedoch zum Teil schwere Nebenwirkungen (u. a. Chondrolysen) beschrieben. Ergänzt wird das Spektrum hauptsächlich durch plättchenreiches Plasma und Hyaluronsäure. Nicht immer ist allerdings die klinische Wirksamkeit bewiesen. Dieser Beitrag gibt eine Übersicht zu den gängigen injizierbaren Medikamenten und deren Wirkmechanismen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage wird Stellung zu Indikationen bezogen sowie auf die Evidenz für die klinische Anwendung an Muskeln, Sehnen und Gelenken eingegangen.

Schlüsselwörter

Glukokortikoide · Hyaluronsäure · Lokalanästhetika · Plättchenreiches Plasma · Indikationen

Die intraartikuläre Injektion sollte einer strengen Indikationsstellung unterliegen

Lokalanästhetika sind an jeder Region des muskuloskeletalen Systems einsetzbar

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Ihnen die gängigen injizierbaren Medikamente und deren Wirkmechanismen bekannt,
- kennen Sie die Indikation für die jeweilige Injektion,
- wissen Sie um die möglichen Komplikationen und Risiken der gewählten Behandlungsmethode,
- sind Sie mit der Evidenz für die klinische Anwendung an Muskeln, Sehnen und Gelenken vertraut.

Einleitung

Die Injektionstherapie ist wichtiger Teil der konservativen orthopädischen Therapie bei Beschwerden im Bereich der Muskeln, Sehnenansätze und Gelenke. Hierbei kommen verschiedene Präparate mit zum Teil nur sehr eingeschränkter Datenlage oder teilweise auch fraglichen Wirkungen zum Einsatz. Im Folgenden werden daher die wichtigsten Substanzklassen und deren verschiedene Anwendungsbereiche dargestellt. Fokussiert werden soll die Wirksamkeit, aber auch das entsprechende Risikoprofil auf Grundlage der aktuellen Literaturdaten. Trotz eines nur geringen Infektionsrisikos nach intraartikulärer Injektion von etwa 1:30.000 unter sterilen Kautelen sollte insbesondere die intraartikuläre Injektion aufgrund der zum Teil umstrittenen Risiko-Nutzen-Verhältnisse einer strengen Indikationsstellung unterliegen [1].

Lokalanästhetika

Lokalanästhetika werden durch ihre direkte Bindung an neuronale Natriumkanäle hauptsächlich zur temporären Analgesie bei der gemeinsamen Applikation mit anderen Präparaten oder als Diagnostikum injiziert. Sie sind grundsätzlich an jeder Region des muskuloskeletalen Systems einsetzbar. Aufgrund der weiter unten beschriebenen Nebenwirkungen ist ihr Einsatz aktuell jedoch zurückhaltend zu sehen.

Intraartikuläre Injektion

Lokalanästhetika wurden lange Zeit zur Injektion bei akuten oder chronischen Schmerzzuständen verschiedener Gelenke eingesetzt. Dabei ist eine in den letzten Jahren entdeckte Dosis- und zeitabhängige **Chondrotoxizität** von Lidocain (> 1%/15 min) zu beachten [2]. Potenziert wird die Chondrotoxizität von Lidocain durch gleichzeitige Verabreichung von Methylprednisolon

Muscle, tendon and joint injections. What is the evidence?

Abstract

Injections at tendon insertions, in muscles and in joints are an important instrument in the conservative treatment of musculoskeletal diseases, for acute injuries as well as for chronic degenerative diseases. Local anesthetic agents and glucocorticoids are well-established medications; however, severe side effects, such as chondrolysis have sometimes been reported, particularly for local anesthetic agents. In addition platelet rich plasma (PRP) and hyaluronic acid are also widely used; however, the clinical effectiveness has not always been proven. This article gives an overview on the most commonly used medications for injections and the mechanisms of action. The indications for treatment and the evidence for the clinical administration of muscle, tendon and joint injections are described based on the currently available literature.

Keywords

Glucocorticoids · Hyaluronic acid · Local anesthetic · Platelet-rich plasma · Indications

[3]. Noyes et al. [4] beschrieben 21 Fälle mit ausgeprägter Chondrolyse durch intraartikuläre Schmerzpumpen. Das chondrotoxische Potenzial unterscheidet sich ansteigend von Ropivacain über Mepivacain zu Bupivacain [5].

Injektion an Sehnenansätze und Muskulatur

Lokalanästhetika werden häufig zur Schmerzlinderung bei peritendinösen Injektionen als Zusatz anderer Substanzen verwendet. Auch als alleiniger Wirkstoff kommen Lokalanästhetika z. B. in der Neuraltherapie zur Anwendung. Insgesamt ist diesbezüglich die Evidenzlage jedoch sehr spärlich. Beachtet werden sollte der potenziell zytotoxische Effekt auch auf Tenozyten. Scherb et al. [6] konnten in einer In-vitro-Untersuchung einen signifikant negativen Einfluss auf die Proliferation von Tenozyten sowie die Produktion extrazellulärer Matrix unter Bupivacain zeigen. Im Vergleich der verschiedenen Lokalanästhetika konnten Piper et al. [7] eine dosisabhängige Toxizität durch Lidocain allein nachweisen, während Ropivacain allein nicht zytotoxisch auf Tenozyten wirkte. Allerdings wurde dieser Effekt in Kombination mit Dexamethason dosisabhängig deutlich erhöht. Somit sollte die klinische Anwendung stets kritisch hinterfragt werden, um **iatrogene Schäden** am Sehnenansatz zu vermeiden.

Glukokortikoide

Glukokortikoide (GC) bewirken durch Bindung an nukleäre Rezeptoren eine mehrphasige Hemmung der Entzündungskaskade und zeichnen sich durch komplexe antiinflammatorische und immunsuppressive Effekte aus [8]. Die Reduktion proinflammatorischer Substanzen, wie z. B. Prostaglandine/Leukotriene, sowie die herabgesetzte Entzündungszellaktivität führen zu einer Minderung von Schwellungs- und Schmerzzuständen [9]. Klinisch begrenzt sich die Datenlage bezüglich der Injektion von GC jedoch auf nur wenige, allerdings hochwertige doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studien, deren Ergebnisse jedoch zum Teil widersprüchlich sind.

Anwendung intraartikulär

GC werden häufig bei akuten und chronischen **Entzündungszuständen** des Gelenkes eingesetzt mit nachgewiesener Verkürzung der Schmerzepisoden und Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit [10]. Insbesondere bei der Behandlung der akuten rheumatischen Arthritis hat die intraartikuläre Injektion mit GC einen hohen Stellenwert. Hier konnten Magnetresonanztomographie (MRT)-Verlaufskontrollen eine Reduktion der entzündlichen Aktivität durch Nachweis abnehmender Synovialisschichtdicke und Ergussmenge nach Methylprednisolon-Injektion demonstrieren [11].

Auch im Rahmen der **degenerativen Gelenkerkrankungen** wurden intraartikuläre Injektionen von GC trotz der mangelnden Evidenz in der Vergangenheit vergleichsweise häufig angewendet [12]. Allerdings sollten diese aufgrund der kurzen Wirksamkeitsdauer von maximal wenigen Wochen lediglich bei stark schmerzhaften aktivierten Arthrosen eingesetzt werden. Ziel ist eine Ergussreduktion durch Minimierung der Synovialitis. Je nach Studie konnte der Einsatz von GC beim Gonarthrosepatienten eine Verbesserung in den typischen klinischen Scores von 4 bis 26 Wochen im Vergleich zur Placebokontrolle erzielen [13]. Beim klinischen Vorgehen empfiehlt sich bei der Indikation und Durchführung der Ergussaspiration die gleichzeitige intraartikuläre Injektion eines Kortikoids. Die dabei zur Anwendung kommenden Präparate weisen hinsichtlich Kristallgröße und intraartikulärer Verfügbarkeit Unterschiede auf. Um einem zusätzlichen Entzündungsreiz vorzubeugen, ist die Verwendung einer kristallfreien, lipidlöslichen Galenik (z. B. Lipotalon®) zu bevorzugen (Dosierungsempfehlung s. **Tab. 1**). Randomisierte Studien zum vergleichenden Wirksamkeitsnachweis mit kristalloiden Formulierungen, denen eine längere Wirksamkeit nachgesagt wird (Triamcinolon® noch nach 6 Monaten im Gelenk nachweisbar), fehlen jedoch [14].

Bezüglich der Häufigkeit sollte die Anzahl der Injektionen auf 3 bis 4 pro Jahr mit einem Intervall von mindestens 3 bis 4 Monaten bei Injektionen in dasselbe Gelenk beschränkt bleiben [12]. Grund dafür ist der negative Einfluss auf den Proteoglykanstoffwechsel mit **Gefährdung des Knorpelstoffwechsels**. Insbesondere die Kombination mit Lokalanästhetika scheint hier ein

Beachtet werden sollte der potenziell zytotoxische Effekt auf Tenozyten

Bei der Behandlung der akuten rheumatischen Arthritis hat die intraartikuläre Injektion mit GC einen hohen Stellenwert

Tab. 1 Dosierungsempfehlung für intraartikuläre Injektion gemäß Fachinformation Lipotalon® (4 mg = 2,5 mg Dexamethason)

Gelenkgröße	Dosierungsempfehlung
Großes Gelenk (z. B. Kniegelenk)	Bis 3 Ampullen à 4 mg Lipotalon
Mittleres Gelenk (z. B. Ellenbogengelenk)	1 bis 2 Ampullen à 4 mg Lipotalon
Kleines Gelenk (z. B. Fingergelenk)	½ Ampulle à 4 mg Lipotalon

erhöhtes Risikopotenzial in sich zu bergen (s. oben). Aus diesem Grund ist v. a. bei beginnenden Arthrosen Zurückhaltung geboten, um eine weitere Schädigung des Knorpels zu vermeiden.

Anwendung bei Enthesiopathien

GC finden bei schmerzhaften Sehnenansätzen ebenfalls häufig Anwendung. Typische Anwendungsorte sind die Extensoren- und Flexorensehnen mit Ursprung am Ellenbogen sowie im Schulterbereich (subakromial) oder der Hand. Insgesamt scheint vergleichbar zur intraartikulären Anwendung die therapeutische Wirkung auch zeitlich begrenzt zu sein. Des Weiteren kann es zu einer Störung der Sehnenheilung durch GC mit Ausbildung von **Mesenchymnekrosen** kommen, wodurch die biomechanischen Eigenschaften der Sehnen nachhaltig beeinträchtigt werden [15]. Die reduzierte Belastbarkeit mit erhöhter Rupturrate stellt v. a. für lasttragende Sehnen der unteren Extremitäten (Achilles-/Patellarsehne) ein nicht unerhebliches Risiko dar [16].

Hinsichtlich des klinischen Nutzens konnte in einer randomisierten, doppelblinden Studie zwar eine signifikant raschere Schmerzreduktion durch Injektion von Methylprednisolon bei lateraler Epikondylopathie erreicht werden, allerdings bestand nach 3 Monaten kein Unterschied mehr zur Kontrollgruppe [17]. Auch bei subakromialen Impingementsyndromen konnte im Vergleich zur Injektion von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kein Vorteil für Triamcinolon bei insgesamt leichter Beschwerdelinderung nach 4 Wochen gezeigt werden [18]. Unklar bleibt, ob eine verfrühte Mobilisation seitens des Patienten durch initiales Fehlen des bewegungslimitierenden Schmerzes nach Injektion die kurze Wirksamkeit mit beeinflusst. Eine intratendinöse Injektion ist unter allen Umständen zu vermeiden.

Hyaluronsäure

Hyaluronsäure (HA) ist ein Polysaccharid (Molekulargewicht 6–7 Mio. Dalton [Da]) und physiologischer Bestandteil der Synovialflüssigkeit. Ihr wird eine Bedeutung für die Gleit- und Stoßdämpfungsfunktion der Synovialflüssigkeit zugeschrieben, und sie soll die Gelenkrheologie verbessern. Im Vergleich zum gesunden Gelenk sind im arthrotischen Gelenk Molekulargewicht und Konzentration der Hyaluronsäure um bis zu 50 % vermindert. Als **Viskosupplement** soll applizierte HA die physiologischen viskoelastischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit verbessern und wiederherstellen.

Im deutschen Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste 2015“ finden sich über 15 verschiedene Hersteller von Hyaluronsäurelösungen zur intraartikulären Applikation mit unterschiedlichen Konzentrationen und Applikationsmengen. Die Hyaluronsäure in den unterschiedlichen Präparaten wird aus tierischem Ausgangsmaterial (z. B. Hahnenkamm) gewonnen, kann aber auch biotechnologisch aus Streptokokkenkulturen hergestellt werden. Bei der Injektion von tierischen Eiweißprodukten ist das Risiko einer allergischen Reaktion erhöht. Aufgrund verschiedener Herstellungsverfahren unterscheiden sich die Hyaluronsäureprodukte neben ihrer intraartikulären Halbwertszeit (17 h bis 1,5 Tage [19]) auch durch unterschiedliche Molekulargewichte (0,5–0,7 Mio. Da [Hyalart®] bis 6 Mio. Da [Synvisc®]). Hochwertige Vergleichsstudien der verschiedenen Molekulargewichte liegen jedoch nicht vor.

Neben der Viskosupplementierung werden der HA auch antiinflammatorische Wirkungen zugeschrieben [20, 21]. Tierexperimentelle Studien wiesen beispielsweise eine Chondroprotektion durch Inhibition der Stickstoffmonoxidproduktion des Meniskus- und Synovialgewebes unter Hyaluronsäure nach [22]. Der chondroprotektive Effekt könnte des Weiteren durch eine Inhibition der über IL-1 β stimulierten Produktion von 3 knorpeldegradierenden Enzymen (Matrixmetalloproteinasen: MMPs 1, 3, 13) begründet sein [23]. Allerdings ist eine Wirkung auf

Der Hyaluronsäure werden auch antiinflammatorische Wirkungen zugeschrieben

Knorpelvolumen und -masse bisher nicht nachgewiesen. Nebenwirkungen sind außer selten vorkommenden allergischen Reaktionen kaum beschrieben.

Intraartikuläre Anwendung

Persistierende Arthroseschmerzen nach ausgeschöpfter oraler Schmerztherapie, Kontraindikationen für NSAR bei milden und moderaten Arthroseformen oder noch nicht ausreichendem Leidensdruck für operative Maßnahmen können einen Behandlungsversuch mit intraartikulären Hyaluronsäurepräparaten rechtfertigen.

Bei intraartikulären Injektionen von HA setzt die Wirkung trotz einer kurzen intraartikulären Halbwertszeit von einigen Stunden erst allmählich ein und dauert über den Zeitpunkt der Applikation hinaus an [24]. In mehreren Metaanalysen konnte ein positiver Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik und die Gelenkfunktion am Beispiel der Gonarthrose gezeigt werden.

Eine Wirksamkeit von etwa 5 bis 13 Wochen für intraartikulär applizierte Hyaluronsäure wurde durch verschiedene Studien v. a. für milde und moderate Gonarthroseformen belegt [13]. Auch eine Metaanalyse von ausschließlich randomisiert kontrollierten Arbeiten bestätigt die Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Hyaluronsäure für Gonarthrosepatienten. Es wird jedoch auf den Umstand hingewiesen, dass auch weiterhin keine ausreichende Zahl an hochwertigen Studien zur Verfügung steht [25]. Im Rahmen einer intraartikulären Hyaluronsäuretherapie erfolgt – je nach verwendetem Produkt – eine einzige Injektion oder eine Serie von 3 bis 5 Injektionen in wöchentlichen Abständen. Leitlinien existieren diesbezüglich in Deutschland aktuell nicht.

Der Medizinische Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS) führt jedoch als Ergebnis der Übersichtsarbeit von Rutjes et al. ([26]; 89 Einzelstudien mit insgesamt knapp 13.000 Patienten) eine positive Wirksamkeit durch HA-Injektionen an. Im Gegensatz dazu wurde in der Aktualisierung der Leitlinien der American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) von 2013 und der „Clinical Practice Guideline“ (CPG) der Empfehlungsgrad bei Patienten mit symptomatischer Gonarthrose von „inconclusive“ auf „we cannot recommend“ geändert. Die Autoren merken an, dass sie sich der Relevanz dieser Aussage durchaus bewusst sind, dass aber die aktuell verfügbare Evidenz die Wirksamkeit der Viskosupplementierung bei Gonarthrose nicht unterstützt, wenngleich die klinische Erfahrung sehr wohl gute und nachhaltige Effekte zeigt.

Intra- und peritendinöse Anwendung an Sehnen bei Tendinopathien

Das Interesse für die Anwendung der Hyaluronsäure bei Sehnenpathologien ist erst in den letzten Jahren gestiegen, und es werden positive Effekte bei unterschiedlichsten **Sehnenansatzbeschwerden** (z. B. Epikondylopathien, Patellarsehne, Rotatorenmanschette) angenommen [27].

Tierexperimentell konnten Friziero et al. [28] zeigen, dass negativen Veränderungen der Sehnenmorphologie durch HA-Injektionen entgegengewirkt werden kann. Möglicherweise trägt die Hyaluronsäure zum Erhalt der strukturellen Eigenschaften des Sehngewebes bei. In anderen tierexperimentellen Arbeiten wurden positive Effekte durch Hyaluronsäureanwendungen auf die Heilung nach Achillessehnenverletzung beschrieben [29]. Grundsätzlich sind die klinischen Ergebnisse für die unterschiedlichen Anwendungen bei Sehnenpathologien als interessant und vielversprechend einzustufen [30].

Im Vergleich zur intraartikulären Applikation ist die Datenlage für die Anwendung bei Tendinopathien oder Sehnenverletzungen noch schlechter, sodass eine evidenzbasierte Anwendungsempfehlung hierfür nicht ausgesprochen werden kann.

Plättchenreiches Plasma

Injektionen von plättchenreichem Plasma (PRP) zielen auf eine lokale Applikation/Erhöhung von Wachstumsfaktoren und Molekülen mit dem konsekutiven Potenzial einer analgetischen Wirkung sowie einer beschleunigten Geweberegeneration durch summative anabole Wirkungen ab. Eine Hauptquelle von Wachstumsfaktoren sind **Thrombozyten**, die durch verschiedene Trennverfahren (z. B. Zentrifugation) aus Patientenvollblut in der Regel 2- bis 8-fach im PRP erhöht sind. Die einzelnen Faktoren wirken indirekt via Chemotaxis oder direkt über Zytokine in verschiedenen Aggregatzuständen, wobei sich für Injektionen die liquide Form am besten zu eignen scheint. Durch

Milde und moderate Arthroseformen können einen Behandlungsversuch mit Hyaluronsäurepräparaten rechtfertigen

Möglicherweise trägt die Hyaluronsäure zum Erhalt der strukturellen Eigenschaften des Sehngewebes bei

den autologen Charakter sind spezifische Risiken neben den allgemeinen Risiken von Injektionen nicht zu erwarten. Sehr selten treten unmittelbar nach Injektion ein vermehrter Schmerz sowie einer vermehrte Schwellung auf [31]. Bei einigen PRP-Zusammensetzungen scheint dies öfter als bei anderen aufzutreten, was möglicherweise herstellungsbedingt mit einem höheren Gehalt an Leukozyten, Erythrozyten und bestimmten Mediatoren, wie z. B. Interferon- γ , assoziiert ist [32].

Intraartikuläre PRP-Injektionen

In vitro scheinen sich einheitlich u. a. via vermehrter Kollagen-II- und Aggrecanexpression eine chondrozytenstimulierende Wirkung [33, 34] sowie eine antiinflammatorische Wirkung z. B. auf Synoviozyten abzuzeichnen [35]. Als Adjuvans oder im direkten Vergleich zu Hyaluronsäure werden diese Ergebnisse in Klein- [36] und Großtierversuchen [37] histologisch und makroskopisch durch eine qualitativ **verbesserte Geweberegeneration** bestätigt. Hauptgegenstand der klinischen Testung ist das Kniegelenk. In mehreren Level-I-Studien konnte ein überwiegend signifikanter Vorteil für PRP im Vergleich zu HA bei beginnender Gonarthrose nachgewiesen werden [38, 39]. Dies gilt auch im Vergleich zu einer NaCl-Placebo-Injektion [40]. Filardo et al. [31] sehen in ihrem Vergleich zwischen PRP und HA beide Verfahren als gleichberechtigt effektiv an.

Intra-/peritendinöse PRP-Injektionen

Die Evidenz für PRP-Injektionen an Sehnen ist vergleichsweise gering [41]. Dennoch müssen hinsichtlich der Wirksamkeit analog der Heterogenität der PRP-Herstellungsverfahren (Zentrifugationshärte, Dauer der Zentrifugation, Trennverfahren, Re-Suspension verschiedener Zentrifugationsprodukte) und Injektionshäufigkeiten auch die verschiedenen Tendinopathien und deren Lokalisation in die Beurteilung einfließen. Die größte Evidenz für PRP bei Tendinopathien besteht für Epikondylopathien. Bis dato existieren 7 Level-I-Studien, wobei 3 teilweise signifikante Vorteile von PRP gegenüber Lokalanästhetika, Eigenblut bzw. Kortikosteroiden und 4 keinen Unterschied im Vergleich zu den typischen Verfahren sehen [41]. Die relevanteste randomisierte, kontrollierte klinische Level-I-Studie zur Achillodynie konnte bei einer Injektion keine Vorteile von PRP gegenüber NaCl nachweisen [42].

Bei der Behandlung der chronischen **therapieresistenten Plantarfasziitis** zeichnen sich Vorteile für PRP-Injektionen gegenüber Kortikosteroidinjektionen ab, die jedoch noch durch höhere Fallzahlenstudien bestätigt werden müssen [43]. PRP-Injektionen bei Rotatorenmanschettenläsionen scheinen in bisherigen Studien keine Vorteile zu bieten [44, 45].

Intramuskuläre PRP-Injektionen

Bezüglich der klinischen Wirksamkeit von PRP bei Muskelverletzungen existiert keine einheitliche Datenlage. Reuring et al. [46, 47] sahen in einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie bei 80 Athleten mit einer **Hamstring-Verletzung** keinen Unterschied zwischen Placebo und PRP hinsichtlich des „return to play“, klinischer und radiologischer Parameter und der Rupturrate (Follow-up von 1 Jahr). Die Ergebnisse überraschen zum einen positiv aufgrund des Firmensponsorings und zum anderen negativ aufgrund der guten präklinischen Ergebnisse [48, 49]. Lediglich PRP-Applikationszeit und -dosierung bleiben offene Diskussionspunkte [41]. Hamid sieht bei seiner randomisierten Studie mit 28 Athleten einen signifikant kürzeren Heilungsverlauf und bessere analgetische Wirkungen der PRP-Gruppe im Vergleich zu keiner Injektion [50]. Beide Gruppen erhielten das gleiche konservative Rehabilitationsprogramm.

Weitere Substanzen

Neben den oben erwähnten Substanzen finden sich noch Anwendungsgebiete für z. B. Actovegin®, Traumeel®, Aprotinin, Prolol, Polidocanol und Botulinumtoxin, auf die allerdings im Weiteren aus Platzmangel nicht näher eingegangen werden kann. Gerade jedoch das **Botulinumtoxin** bietet interessante Ansatzpunkte [51].

Ausblick

Es gibt derzeit eine Vielzahl an Medikamenten, die in Gelenke und Gewebe injiziert werden. Diese beruhen in der Regel auf natürlichen oder künstlichen Substanzen. Eine andere Form der Therapie könnte zukünftig auf lebenden Zellen beruhen. Hier sind v. a. **adulte Stammzellen** zu nennen, die potenziell verschiedenste Gewebe ersetzen können. Eine Schwierigkeit ist jedoch die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA), da Stammzellen mittlerweile dem Arzneimittelrecht unterliegen und die Anwendung derzeit nur in prospektiven Studien zulässig ist. Erste Studien diesbezüglich sind genehmigt. So wird derzeit eine Multicenterstudie zum Thema Knorpelregeneration durch Stammzellen im Vergleich zur Knorpelzelltransplantation gestartet.

Ein weiterer Ansatz basiert auf **gentherapeutischen Methoden**. Hierbei können z. B. Wachstumsfaktoren von modifizierten Zellen produziert werden [52] und so die Gewebeheilung unterstützen. Ein bisher nicht gelöstes Problem ist jedoch die Sicherheit einer solchen Therapie [53]. Durch die gentherapeutische Methode allein oder auch durch eine Dauerproduktion eines Proteins kann es zur Induktion von Tumoren kommen. Bis dieses Problem gelöst ist, ist die klinische Anwendung – zumindest im orthopädischen Bereich – nicht sinnvoll.

Eine weitere zukunftssträchtige Form der Therapie ist die Anwendung von **Antizytokinen** (Antikörper gegen Zytokine). Zytokine spielen unter anderem eine Rolle bei der Entstehung der Arthrose. So wäre der gezielte Einsatz von speziellen Antizytokinen im Rahmen dieser Erkrankung sehr gut vorstellbar. Diese Therapie muss klar von Verfahren getrennt werden, die aus dem Vollblut des Patienten gewonnen werden (z. B. Orthokin®). Hierbei handelt es sich gerade nicht um eine gezielte Gabe von Antizytokinen, sondern um die Gabe von Serum, das eine bunte Mischung aus Substanzen und Zellen darstellt und damit kein standardisiertes und definiertes Medikament ist.

Fazit für die Praxis

- Die Injektion an Sehnenansätze, in Muskeln oder Gelenke stellt ein wichtiges Instrument in der konservativen Behandlung von muskuloskeletalen Erkrankungen dar.
- Lokalanästhetika oder Glukokortikoide sind langjährig etablierte Medikamente, die jedoch auch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen behaftet sind.
- Ergänzt wird das Spektrum durch plättchenreiches Plasma und Hyaluronsäure, deren klinische Wirksamkeit allerdings nicht immer bewiesen ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Tischer

Orthopädische Klinik und Poliklinik
Doberanerstr. 142, 18057 Universitätsmedizin Rostock, Deutschland
thomas.tischer@gmx.net

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Lenz, M. Kieb, P. Diehl, C. Grim, S. Vogt und T. Tischer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Madry H, Kohn D (2004) Conservative treatment of knee osteoarthritis. *Unfallchirurg* 107(8):689–699 (quiz 700)
2. Karpie JC, Chu CR (2007) Lidocaine exhibits dose- and time-dependent cytotoxic effects on bovine articular chondrocytes in vitro. *Am J Sports Med* 35(10):1621–1627
3. Seshadri V, Coyle CH, Chu CR (2009) Lidocaine potentiates the chondrotoxicity of methylprednisolone. *Arthroscopy* 25(4):337–347
4. Noyes FR, Fleckenstein CM, Barber-Westin SD (2012) The development of postoperative knee chondrolysis after intra-articular pain pump infusion of an anesthetic medication: a series of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 94(16):1448–1457
5. Breu A et al (2013) The cytotoxicity of bupivacaine, ropivacaine, and mepivacaine on human chondrocytes and cartilage. *Anesth Analg* 117(2):514–522
6. Scherb MB et al (2009) Effect of bupivacaine on cultured tenocytes. *Orthopedics* 32(1):26
7. Piper SL et al (2012) A comparison of lidocaine, ropivacaine and dexamethasone toxicity on bovine tenocytes in culture. *J Bone Joint Surg Br* 94(6):856–862

8. Ostergaard M, Halberg P (1998) Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: a guide to treatment. *BioDrugs* 9(2):95–103
9. Pelletier JP et al (1993) Regulation of human normal and osteoarthritic chondrocyte interleukin-1 receptor by antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 36(11):1517–1527
10. Rozental TD, Sculco TP (2000) Intra-articular corticosteroids: an updated overview. *Am J Orthop* 29(1):18–23
11. Ostergaard M et al (1996) Changes in synovial membrane and joint effusion volumes after intraarticular methylprednisolone. Quantitative assessment of inflammatory and destructive changes in arthritis by MRI. *J Rheumatol* 23(7):1151–1161
12. Gray RG, Gottlieb NL (1983) Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop Relat Res* 177:235–263
13. Bellamy N et al (2006) Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005321
14. McCarty DJ et al (1995) Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. *J Rheumatol* 22(9):1631–1635
15. Irwin TA (2010) Current concepts review: insertional achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int* 31(10):933–939
16. Dean BJ et al (2014) The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum* 43(4):570–576
17. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B (2010) Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 376(9754):1751–1767
18. Min KS et al (2013) A double-blind randomized controlled trial comparing the effects of subacromial injection with corticosteroid versus NSAID in patients with shoulder impingement syndrome. *J Shoulder Elbow Surg* 22(5):595–601
19. Felson DT, Anderson JJ (2002) Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis: hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med* 162(3):245–247
20. Gigante A, Callegari L (2011) The role of intra-articular hyaluronan (Synovial) in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol Int* 31(4):427–444
21. Goldberg VM, Buckwalter JA (2005) Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthr Cartil* 13(3):216–224
22. Takahashi K et al (2001) Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model. *J Orthop Res* 19(3):500–503
23. Julovi SM et al (2004) Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 50(2):516–525
24. Watterson JR, Esdaile JM (2000) Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 8(5):277–284
25. Jevsevar D et al (2015) Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am* 97(24):2047–2060
26. Rutjes AW et al (2012) Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 157(3):180–191
27. Abate M, Schiavone C, Salini V (2014) The use of hyaluronic acid after tendon surgery and in tendinopathies. *Biomed Res Int* 2014:783632
28. Frizziero A et al (2015) Hyaluronic acid injections protect patellar tendon from detraining-associated damage. *Histol Histopathol* 30(9):1079–1088
29. Liang JI et al (2014) The effect of tenocyte/hyaluronic acid therapy on the early recovery of healing Achilles tendon in rats. *J Mater Sci Mater Med* 25(1):217–227
30. Muneta T et al (2012) Hyaluronan injection therapy for athletic patients with patellar tendinopathy. *J Orthop Sci* 17(4):425–431
31. Filardo G et al (2015) Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 43(7):1575–1582
32. Braun HJ et al (2014) The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med* 42(5):1204–1210
33. Kreuz PC et al (2015) Platelet-rich plasma preparation types show impact on chondrogenic differentiation, migration, and proliferation of human subchondral mesenchymal progenitor cells. *Arthroscopy* 31(10):1951–1961
34. Xie X et al (2015) Platelet-rich plasma inhibits mechanically induced injury in chondrocytes. *Arthroscopy* 31(6):1142–1150
35. Sundman EA et al (2014) The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med* 42(1):35–41
36. Liu J et al (2014) A comparison between platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronate acid on the healing of cartilage defects. *PLOS ONE* 9(5):e97293
37. Milano G et al (2012) Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model. *Arthroscopy* 28(5):688–701
38. Cerza F et al (2012) Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 40(12):2822–2827
39. Sanchez M et al (2012) A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 28(8):1070–1078
40. Patel S et al (2013) Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med* 41(2):356–364
41. Andia I, Maffulli N (2015) Muscle and tendon injuries: the role of biological interventions to promote and assist healing and recovery. *Arthroscopy* 31(5):999–1015
42. Jonge S de et al (2011) One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 39(8):1623–1629
43. Monto RR (2014) Platelet-rich plasma efficacy versus corticosteroid injection treatment for chronic severe plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 35(4):313–318
44. Kesikburun S et al (2013) Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 41(11):2609–2616
45. Weber SC et al (2013) Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: a prospective, randomized, double-blinded study. *Am J Sports Med* 41(2):263–270
46. Reurink G et al (2014) Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N Engl J Med* 370(26):2546–2547
47. Reurink G et al (2015) Rationale, secondary outcome scores and 1-year follow-up of a randomised trial of platelet-rich plasma injections in acute hamstring muscle injury: the dutch hamstring injection therapy study. *Br J Sports Med* 49(18):1206–1212
48. Menetrey J et al (2000) Growth factors improve muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg Br* 82(1):131–137
49. Hammond JW et al (2009) Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med* 37(6):1135–1142
50. Hamid MSA et al (2014) Platelet-rich plasma injections for the treatment of hamstring injuries: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 42(10):2410–2418
51. Placzek R, Heck K, Pennekamp PH (2015) Botulinum Toxin in the Musculoskeletal System. *Z Orthop Unfall* 154(1):20–27
52. Vogt S et al (2008) Efficient and stable gene transfer of growth factors into chondrogenic cells and primary articular chondrocytes using a VSV.G pseudotyped retroviral vector. *Biomaterials* 29(9):1242–1249
53. Vogt S et al (2009) The influence of the stable expression of BMP2 in fibrin clots on the remodelling and repair of osteochondral defects. *Biomaterials* 30(12):2385–2392

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Was ist bei der Injektion von Glucocorticoiden (GC) zu beachten?

- Hinsichtlich der Wirksamkeit in kristalliner oder lipidlöslicher Applikationsform bestehen nachgewiesene, evidente Unterschiede.
- Intraartikuläre Injektionen sollten nicht bei Schwellungen durchgeführt werden.
- Eine typische Indikation ist die beginnende Gonarthrose.
- Durch das Fehlen negativer Einflüsse auf die Sehnenheilung können GC ohne Risiko an Sehnenansätze injiziert werden.
- Die Anzahl der Injektionen in dasselbe Gelenk sollte sich auf 3–4 pro Jahr mit einem Intervall von mindestens 3–4 Monaten beschränken.

? Für Injektionen ...

- ... sind strenge sterile Kautelen nur bei bestimmten Medikamenten einzuhalten.
- ... sind eine der wesentlichen Indikationen aktivierte Arthrosen großer Gelenke.
- ... sind Injektionen an Sehnenansätze generell unzulässig.
- ... von Glucocorticoiden besteht eine eindeutige Datenlage mit Nachweis der Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten.
- ... besteht heutzutage keine rechtfertigende Indikation mehr.

? Injizierbare Glucocorticoide (GC) gibt es in unterschiedlichen Formulierungen. Worin unterscheiden sie sich?

- Kristalloide GC haben in der Regel eine längere Halbwertszeit.
- Kristalloide GC werden üblicherweise zur intraartikulären Injektion verwendet.

- Kristalloide GC provozieren seltener einen Entzündungsreiz.
- Lipidlösliche GC haben im Vergleich zu kristallinen GC keinerlei systemische Nebenwirkungen.
- Bei lipidlöslichen GC ist kein negativer Einfluss auf den Proteoglycanstoffwechsel zu beobachten.

? Bei der Therapie der Enthesiopathien ...

- ... ist die paratendinöse Injektion von Glucocorticoiden bei chronischen Enthesiopathien eine nachhaltige wirkungsvolle Therapie.
- ... kann die Injektion von Glucocorticoiden zu Sehnennekrosen führen.
- ... fördern Glucocorticoide die Regenerationsprozesse im Sehnen Gewebe.
- ... ist die Wirkung der Glucocorticoide auf eine Hemmung von klassischen Entzündungsproteinen zurückzuführen.
- ... ist die Wirkung der Glucocorticoide auf eine Hemmung von degradativen Enzymen zurückzuführen.

? Bei der Therapie der Arthrose ...

- ... ist die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure bei ausgeprägter Arthrose eine wirkungsvolle Therapie.
- ... führt die Injektion von Hyaluronsäure zum Wiederaufbau des Gelenkknorpels.
- ... gibt es für die Injektion von Stammzellen schon eine gesicherte Studienlage.
- ... führen häufige Injektionen von Steroiden zu einer Störung des Proteoglykan- und Knorpelstoffwechsels.
- ... ist die Wirkung des PRP auf eine Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus Erythrozyten zurückzuführen.

? Für welche peri- bzw. intratendinöse PRP Injektion besteht die größte Evidenz?

- Rotatorenmanchettenläsionen
- Plantarfasziitis
- Patellaspitzensyndrom
- Epicondylopathien
- Achillodynien

? Bei der intraartikulären Applikation von Hyaluronsäure ...

- ... ist das Molekulargewicht der aktuell zur Verfügung stehenden Hyaluronsäure-Präparate identisch.
- ... besteht von der AAOS für die Indikation bei der Gonarthrose eine uneingeschränkte Empfehlung.
- ... bei Gonarthrose zeigen sich in der klinischen Erfahrung gute und nachhaltige Effekte.
- ... wurde eine Verbesserung von Knorpelvolumen und -masse in klinischen Studien nachgewiesen.
- ... zeigten sich in einer großen Metaanalyse mit knapp 13.000 Patienten keine positiven Effekte.

? PRP ...

- ... zeigt eine vergleichbare antiinflammatorische und chondroprotektive Wirkung wie Glucocorticoide.
- ... wird durch Zentrifugierung aus Patientenvollblut gewonnen.
- ... ist ein synthetisch hergestelltes Zytokin.
- ... hat durch eine allogene Herkunft ein kritisches Nebenwirkungsspektrum.
- ... ist nur für die intravenöse Anwendung zugelassen.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Typisches Merkmal der Hyaluronsäure ist:

- Eine lange Halbwertszeit von über 1 Jahr.
- Die definierte Molekulargröße von 13 Millionen Dalton.
- Der tierexperimentelle Nachweis der Inhibition knorpeldegradierender Enzyme.
- Der Nachweis der Vermehrung der Knorpelmasse durch wiederholte Injektionen.
- Durch den sicheren Wirksamkeitsnachweis ist die HA-Behandlung in den deutschen Arthrose-Leitlinien empfohlen.

? Was ist bei der Anwendung von Stammzellen zu beachten?

- Zur Geweberegeneration werden juvenile Stammzellen eingesetzt.
- Stammzellen unterliegen dem Medizinproduktegesetz.
- Die Wirksamkeit von Stammzellen muss mit retrospektiven Studien geklärt werden.
- Ob Stammzellen bei der Knorpelregeneration wirksamer als die direkte Knorpelzelltransplantation sind, wird gegenwärtig am Menschen untersucht.
- Die Produktion von Wachstumsfaktoren für die Gewebeheilung aus modifizierten Zellen ist gut untersucht und gilt als sicher.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.