





JATROS

Orthopädie & Traumatologie Rheumatologie

EUR 9,- Jahrgang 26/2021 ISSN 1997-8308 Österreichische Post AG, MZ 092038204M, Retouren an PF 555, 1008 Wien, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien

2/2021

ARTHROSE

Zelltherapie aus **Fettgewebe**

KNOCHENREGENERATION

Mesenchymale Stromazellen und neue zellfreie Therapien

RHEUMA UND COVID-19

Therapie auch in der Pandemie fortsetzen

















THE NEW BIG MEDICAL

Neuer Challenge, neues Teamplay. Zwei führende medizinische Verlage und einer der wichtigsten Fortbildungsanbieter vereinen ihre Kräfte unter dem gemeinsamen Dach der FUTUR® Holding GmbH. Ein wichtiger und visionärer Schritt. So entsteht einer der größten Multi-Channel-Anbieter im gesamten deutschsprachigen Raum. Diese neue Allianz bietet ein breites Spektrum an Medien, Services und Technologien, um neue Märkte und Zielgruppen in D.A.CH zu erreichen.



PICTURE IN PUBLISHING

DIE FACHKOMPETENZ IM DEUTSCHSPRACHIGEN RAUM





Wollen Sie mehr über uns erfahren? Handykamera hier über den QR-Code halten und den Spirit live erleben.





Forschung am Bewegungsapparat – quo vadis?

Der Zukunftsforscher Yuval Noah Harari hat in einem Interview zur erfolgreichen Entwicklung der Impfstoffe gegen das Coronavirus gesagt, dass die Forschung jetzt bei den Menschen angekommen sei. Er hat damit gemeint, dass die biotechnologischen, immunologischen und medizinischen Wissenschaften es geschafft haben, in extrem kurzer Zeit Impfstoffe zu entwickeln und damit ein wirksames Konzept, diese Pandemie einzudämmen. Das war nur möglich auf Basis der langjährigen Forschung im Bereich der Zellbiologie, Virologie und Humanmedizin insgesamt und hat jetzt – für alle Menschen sichtbar und spürbar – Lösungen für dieses Virusdesaster gebracht.

Auch in der Forschung am Bewegungsapparat wurden in den letzten Jahrzehnten bahnbrechende Erkenntnisse über die zelluläre Funktionalität und der Pathophysiologie von Erkrankungen unseres Bewegungssystems gewonnen. Als erfolgreiches Beispiel ist die Einführung der Biologicals im Bereich der Rheumatologie zu nennen, die den rheumatischen Systemerkrankungen ihren schicksalhaften Verlauf genommen haben und in vielen Fällen rheumaorthopädische chirurgische Interventionen ersparen. Das geht sogar so weit, dass das chirurgische Wissen in diesem Gebiet bereits verloren geht. Auch im Bereich der Tumororthopädie wurden durch die Präzisionsmedizin individuelle Therapieansätze entwickelt, die Erfolg versprechend die belastende Kombination aus Chemotherapie und chirurgischen Resektionen ersetzen.

Interessanterweise ist eines der größten Probleme des Bewegungsapparates - die Arthrose - mit der Degeneration, Inflammation und Alterung des Bewegungsapparates, erst später in den Fokus der Forschung gerückt. Natürlich sind diese degenerativen Erkrankungen nicht auf den ersten Blick lebensbedrohend. Daher hat sich die Medizin mit der symptomatischen Behandlung zufrieden gegeben – und offenbar die Patienten auch. Schmerzmittel, Cortisoninjektionen und unspezifische physiotherapeutische Behandlung erscheinen auch heute noch als suffiziente Therapie. Wenn diese Möglichkeiten erschöpft sind, wird das Gelenk durch Teil- oder Totalendoprothesen aus Metall und Plastik ersetzt – ein sehr erfolgreiches Konzept: So zählen die orthopädischen Operationen des Gelenkersatzes zu den erfolgreichsten Therapiekonzepten hinsichtlich des Gewinnes an Jahren hoher Lebensqualität (QUALYS). Bei jüngeren Patienten wird der Gelenkersatz nicht ganz so positiv wahrgenommen; ein Teil der Patienten ist unzufrieden, was sich in der Zunahme der Revisionszahlen zeigt. Diese Zunahme führt uns wiederum vor Augen, dass Strategien zur Gelenkerhaltung notwendig sind, um das Überborden der Ersatzoperationen zu verhindern.

Im Zuge der Entwicklung von Knorpelzelltransplantation vor jetzt schon mehr als 30 Jahren - hat sich viel Wissen über die biologische Funktionalität von Gelenken und dem Skelettsystem entwickelt. Ausgehend von der Erforschung der Knochenheilung wurde auch die Heilungsfähigkeit von Bindegewebe analysiert und festgestellt, dass diese unter anderen Verhältnissen erfolgt und im Falle des Knorpels nur sehr insuffizient stattfindet. Im Knochen wurden Wachstumsfaktoren wie das "Bone Morphogenetic Protein" (BMP) schon in den 1960er-Jahren als wichtige Faktoren der Heilung erkannt und auch klinisch angewendet; sie können die Knochenheilung in kritischen Bereichen deutlich verbessern. Als durchgängiges Konzept der Knochenbruchbehandlung haben sie sich nicht etabliert, da der Benefit bei der normalen Heilung nicht ausreichend darstellbar ist. Was den Knorpel betrifft, wurde erkannt, dass es die Implantation von gezüchteten Knorpelzellen braucht, um die originären Strukturen der Gelenkoberfläche wiederherzustellen, da die vorhandenen Zellpopulationen zu einer insuffizienten Vernarbung der Knorpeldefekte führen. Da diese Zelltransplantationsverfahren durch die notwendige Zellkultur logistisch und legistisch aufwendig sind, wurde versucht, Stammzellen aus Knochenmark oder Fettgewebe in Einmaleingriffen als "Point of care"-Methoden zu verwenden, um die Heilung von Knorpel zu ermöglichen. Die ursprüngliche Annahme, dass diese Zellen von sich aus zu den zu regenerierenden Geweben differenzieren, hat sich als falsch erwiesen. Sie modulieren und ermöglichen diesen Prozess der Heilung, aber der Gewebeersatz findet durch ortsständige Zellen, wie Perizyten, statt.

Schwieriger wird die Situation bei degenerativen Vorgängen, z.B. der Arthrose, da hier die Inflammation dazukommt und ein biologisches Milieu entsteht, in dem Heilungsvorgänge und Regeneration von Gewebe unmöglich gemacht werden. Die regenerative Medizin befasst sich mit biotechnologischen Methoden, diese Heilungsvorgänge zu unterstützen und Wiederherstellung von Geweben zu erlauben. Dies kann durch Teilfraktionen von Blut geschehen, wie bei den "Platelet-rich

Wissenschaftliche Beiräte

D. Aletaha, Wien; W. Anderl, Wien; C. Bach, Wien; N. Böhler, Linz; P. Bösch, Wr. Neustadt; H. Boszotta, Eisenstadt; M. Breitenseher, Horn; W. Brodner, Krems; E. Cauza, Wien; K. Dann, Wien; M. Dominkus, Wien; U. Dorn, Salzburg; R. Dorotka, Wien; A. Engel, Wien; L. Erlacher, Wien; R. Eyb, Wien; C. Fialka, Wien; M. Friedrich, Wien; R. Ganger, Wien; A. Giurea, Wien; R. Graf, Stolzalpe; W. Graninger, Graz; W. Grechenig, Graz; F. Grill, Wien; J. Grisar, Wien; G. Grobs, Wien; G. Gruber, Graz; K. Gstaltner, Wien; J. Hochreiter, Linz; S. Hofmann, Stolzalpe; L. Holzer, Klagenfurt; H. Imhof, Wien; S. Junk-Jantsch, Wien; F. Kainberger, Wien; R. Kdolsky, Wien; K. Knahr, Wien; R. Kotz, Wien; P. Krepler, Wien; M. Krismer, Innsbruck; W. Lack, Wien; B. Leeb, Stockerau; R. Lunzer, Graz; K. Machold, Wien; R. Maier, Baden; S. Marlovits; Wien; M. Mousavi, Wien; T. Muellner, Wien; S. Nehrer, Krems; T. Neubauer, Horn; M. Nicolakis, Wien; M. Nogler, Innsbruck; A. Pachucki, Amstetten; G. Pflüger, Wien; R. Puchner, Wels; F. Rainer, Graz; H. Resch, Salzburg; P. Ritschl, Wien; K. Schatz, Wien; G. Schippinger, Graz; M. Schirmer, Innsbruck; W. Schneider, Wien; H. Seitz, Judenburg; F. Singer, Laab i. W.; H. Tilscher, Wien; K. Trieb, Wels; H.-J. Trnka, Wien; C. Tschauner, Stolzalpe; A. Ulreich, Gröbming; V. Vécsei, Wien; A. Wanivenhaus, Wien; R. Windhager, Wien; C. Wurnig, Wien; P. Zenz, Wien; J. Zwerina, Wien

plasma"(PRP)-Produkten, wobei akute Faktoren aus den Blutplättchen einen Boost der Heilungsvorgänge, vor allem bei chronisch-degenerativen Prozessen, unterstützen können. Leider ist die Variabilität dieser Faktoren, der sogenannten Blutprodukte, bei jedem Patienten sehr hoch, sodass ein standardisierter Effekt und ein konkretes Dosis-Wirkungs-Konzept nicht durchgängig dargestellt werden können. Trotzdem zeigen sehr gut durchgeführte Studien evidente klinische Wirksamkeiten im Vergleich zu den klassischen Behandlungsmodalitäten in der Arthrose, interessanterweise auch im längerfristigeren Followup. So zeigt PRP deutlich nachhaltigere Effekte als Cortison und auch (wenn auch hier der Unterschied geringer ist) Hyaluronsäure. Diese Wirksamkeit lässt sich vielleicht in Zukunft auch durch sehr kleine Partikel dieser Blutprodukte herstellen, wo z. B. die Induktion von regenerativen Prozessen durch Messenger-RNA in Mikrovesikel passiert. Diese Mikrovesikel werden als Kommunikationsmittel von Zellen - auch Stammzellen verstanden, enthalten genetische Information und Wachstumsfaktoren und können damit zelluläre Prozesse steuern. So können Zelltherapien eventuell durch diese "Zellboten" ersetzt werden und das etwas unsichere Verhalten von Stammzellen kann vermieden werden, ähnlich wie bei den modernen Impfstoffen, wo nicht ein abgeschwächtes Virus die Immunantwort auslöst, sondern eine genetische Information in der mRNA den Ablauf einer Antigen-Antikörper-Reaktion stimuliert.

Womit wir wieder bei der modernen Forschung wären, die hoffentlich jetzt und in Zukunft viele Probleme des Bewegungsapparates lösen wird. In diesem Heft haben einige junge und auch erfahrenere Forscher Beiträge über diese Forschungswelt am Bewegungsapparat verfasst, wofür wir ihnen herzlich danken. Wir hoffen, dass sie als Leser erkennen, wie viel Potenzial in diesen Forschungsansätzen liegt und wie viel davon eigentlich schon in unserem klinischen Alltag angekommen ist. Leider ist die experimentelle Forschung noch viel komplizierter, als hier zusammenfassend dargestellt wurde. In den Masterlehrgängen an der Donau-Universität Krems wird versucht, diese komplizierte Forschungswelt verständlich zu vermitteln, um vor allem Kolleginnen und Kollegen, die nicht an Universitäten tätig sind, diese Aspekte näherzubringen und sie vielleicht sogar zu eigenen Forschungsprojekten zu animieren. Es ist wichtig, dass

wir die Komplexität von biologischen und pathologischen Prozessen erkennen und respektieren, auch wenn wir manchmal den Eindruck haben, dass sich die Forschung von unserer täglichen Praxis weit entfernt. Einfache Lösungen und Simplifizierungen sind hier nicht immer die besten Ansätze und oft keine wirklichen Lösungen; also gehen wir den längeren, mitunter anstrengenden Weg der Wissenschaft und Forschung, um nachhaltige, sichere und effiziente Lösungen zu erarbeiten – so viel zum Thema "Forschung, quo vadis?".

Diese Ausgabe zeigt aber auch ganz eindrucksvoll, wie die orthopädische und traumatologische Forschung in unserem Land einen Schwerpunkt auf den translationalen Ansatz legt. Ausgehend von einer klinischen Fragestellung werden experimentelle Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung über präklinische und klinische Forschung letztlich in die Klinik übergeführt und kommen so dem Wohl unserer Patienten zugute. Um diesen zielorientierten Prozess der Translation erfolgreich umsetzen zu können, bedarf es der Zusammenarbeit und Interaktion vieler verschiedener Disziplinen und Spezialisten. Auch wenn die (experimentelle) Forschung ob der limitierten Ressourcen oftmals nur an den spezialisierten Forschungseinrichtungen in Universitäten, Fachhochschulen, Instituten etc. stattfindet bzw. stattfinden kann, so ist der klinische Beitrag von ganz entscheidender Bedeutung. Darum verstehen wir auch jeden klinisch tätigen Arzt als Forscher, der kritisch reflektiert zum Wohle des Patienten therapiert. Steter Diskurs und wiederkehrender Austausch mit den Forschungseinrichtungen beinhalten ein wertvolles Potenzial, die Forschung in der Orthopädie und Traumatologie weiter voranzutreiben. Es sollte über die Schaffung von Foren und Datenbanken diskutiert werden, die einen solchen Austausch ermöglichen und forcieren. Somit verstehen wir die Forschung allgemein als ein gemeinsames Projekt, um die Versorgung unserer Patienten stetig zu verbessern und zu individualisieren (personalisieren), auf unserem Weg von der reparativen zur regenerativen Medizin.

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer** Priv.-Doz. Dr. **Rainer Mittermayr**, MBA



ÖGOuT

Österreichische Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie

2. gemeinsame Jahrestagung

Minimalinvasive Unfallchirurgie & Orthopädie

57. ÖGU Jahrestagung 2. ÖGOuT Jahrestagung

07. – 09. Oktober 2021 Salzburg

Save the date www.unfallchirurgen.at 2021



Es wird angestrebt, die Jahrestagung nach den Kriterien des Österreichischen Umweltzeichens für Green Meetings/Green Events auszurichten.

GESELLSCHAFTSMITTEILUNGEN

- 10 **GOTS**
- ÖGU/ÖGOuT 11
- ÖGO 12

FORSCHUNG & INNOVATION

Forschung im Orthopädischen Spital Speising

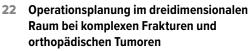


J. Hofstätter, Wien



16 Artificial Intelligence in der Bildgebung des Bewegungsapparates

S. Nehrer, Krems



M. Thaler, Innsbruck



- 26 Die Biotribologie: Bedeutung in der Orthopädie
 - C. Stotter, Krems
 - S. Nehrer, Krems
- 30 Zelltherapie aus Fettgewebe in der Arthrosebehandlung
 - M. Neubauer, Krems
 - S. Nehrer, Krems



Biologische Regeneration bei Früharthrose

M. Hauser-Schinhan, Wien



AutoCart™ - einzeitige autologe Knorpeltransplantion

S. Marlovits, Wien



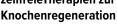
Resorbierbare Magnesiumschrauben

V. Labmayr, Graz

P. Holweg, Graz



42 Ein Einblick in mesenchymale Stromazellen und neue zellfreieTherapien zur



D. Hanetseder, Wien H. Redl, Wien

D. Marolt Presen. Wien



Veränderungen von Serum-mikroRNAs durch adjuvante Therapie mit Zoledronsäure nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion in einem Rattenmodell





49 Ein neuer beweglicher Antibiotika-Spacer für die infizierte Hüftprothese

M. Pietsch, Stolzalpe



Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8, 1150 Wien. E-Mail: office@universimed.com. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Chefredaktion: Mag. Christine Lindengrün. E-Mail: christine.lindengruen@universimed.com. Projektleitung: Mag. Manuela Moya. E-Mail: manuela.moya@universimed.com. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Grafik: Amir Taheri. Produktion & Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Artikel mit grauer Hinterlegung sind im Sinne des Österreichischen Mediengesetzes §26 als Werbung, Promotion oder entgeltliche Einschaltung zu verstehen. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH (100 %ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 45,—, Einzelheft EUR 9,— inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandspesen. ISSN 1997-8308. Das Medium JATROS Orthopädie & Traumatologie Rheumatologie ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: #0918) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Information (z.B.: #0918) UNIVERSIMED tionen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen ge MEDIZIN IM FOKUS



www.tremfya.at

mit bewährter Sicherheit*4 – damit sich Plaque-Psoriasis Patienten langanhaltend in ihrer Haut wohl fühlen können!*5

Janssen **/** Immunology

52 MME-Sequencing bei "late-onset" hereditären Neuropathien

M. Auer-Grumbach, Wien



54 Venen-Muskel-Interponate zur Nervenrekonstruktion

J. Heinzel, Tübingen



57 Gewebekleber nach dem Vorbild der Natur

S. Nürnberger, Wien



ORTHOPÄDIE & TRAUMATOLOGIE

60 Publireportage

Autologous Conditioned Plasma (ACP) und die Wirbelsäule

M. Dau, Rheinfelden



"Tantalum Cones" zur Behandlung schwerer Knochendefekte in der Knieprothesenrevision

M. Eder-Halbedl, Steiermark



- 65 Pharma-News Interview Hyalgan®
 - "Wiederherstellung der rheologischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit"

C. Felsing, St. Pölten



RHEUMATOLOGIE & OSTEOLOGIE

67 ACR Convergence 2020
Studien zur Sakroiliitisdiagnose und
zur Therapie bei Gicht und axSpA

70 Pharma-News
IL-17A-Inhibition bei axSpA: Wirksamkeit
im Praxisalltag bestätigt
Ixekizumab verbessert schnell, stark und





72 Interview BioReg

"Sind für jede Form der vernünftigen Kooperation bereit"

B. Leeb, Hollabrunn



- 74 Rheumatische Erkrankungen und Covid-19 Therapie auch in der Pandemie fortsetzen
- 76 Interview
 Ruf nach mehr Spezialisten
 R. Puchner, Wels



- 78 CED: Therapieentscheidungen nach individuellem Risiko
- 80 L-Arginin fördert Rückbildung von Darmentzündungen
- **82** Rheuma und Osteoporose R. Lunzer, Graz



- 84 Diabetes und Nebenschilddrüse als Risiko für den Knochen
- 86 Neuer Kandidat für ein Medikament gegen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- 87 Digitale GesundheitsanwendungenAkzeptanz steigt



GOTS: Was gibt es Neues?

Die Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (GOTS) gibt für 2021 einige Neuerungen bekannt: Die Geschäftsstelle der GOTS Österreich ist nach Krems übersiedelt, ein neues Komitee für Gehirnerschütterung im Sport wurde gegründet und die Themen und Termine für die Webinarreihe "Ortho SportsMed" sind bereits bis Juli 2022 festgelegt.

GOTS-Komitee Concussion

Ende Februar hat die GOTS ihr jüngstes Komitee gegründet, das "Komitee Concussion". Künftig sollen hier aktuelle Themen zum Thema Gehirnerschütterung im Sport besprochen werden. Dazu zählen unter anderem:

- Aufklärung: Wie erkenne ich eine Concussion?
- Vermitteln der Diagnostik sowie der Verlaufsbeurteilung
- Wissenstransfer, gedacht für allgemeine Sportmediziner, Physiotherapeuten, Trainer und Betreuer
- Erarbeiten von einfach verständlichem Informationsmaterial
- Aufbau eines Netzwerkes von spezialisierten Kliniken im deutschen Sprachraum
- Erarbeiten eines strukturierten und evidenzbasierten Behandlungsprotokolls

Im Fokus steht dabei besonders die Concussion bei Risikogruppen, u.a. bei Kindern. Philippe Tscholl leitet das neue Komitee. Weitere Mitglieder sind: Nina Feddermann-Demont, Hubert Hörterer, Werner Krutsch, Martin Prantl, Claus Reinsberger, Iris Reuter und Friedemann Schneider.

Webinare "Ortho SportsMed"

Eine dauerhafte Webinar-Reihe zu orthopädischen Themen in der Sportmedizin und über den Tellerrand hinaus ist am 17. Februar mit der ersten Online-Veranstaltung "Das Knie im Leistungssport" gestartet. Die nächsten Termine sind:

- Concussion im Sport was muss ich wissen? – 14. April 2021
- Sportverletzungen im Kindesalter –
 2. Juni 2021
- Highlights vom GOTS-Jahreskongress
 2021 1. bis 3. Juli 2021



Gehirnerschütterung im Sport ist Thema eines neuen GOTS-Komitees und des nächsten Webinars der Reihe "Ortho SportsMed"

- Funktionelle Diagnostik was gibt es Neues? – 22. September 2021
- Regenerative Therapien 17. November
- Sportlerleiste wie diagnostizieren, wie behandeln? – 19. Jänner 2022
- Prävention von Schulterverletzungen 16. März 2022
- Wirbelsäule und Sport 18. Mai 2022
- Highlights vom GOTS-Jahreskongress 2022 – Juni 2022
- Update muskuloskelettale Bildgebung/ Diagnostik – 20. Juli 2022

Die Online-Veranstaltungen richten sich an Chirurgen, Orthopäden, Sportärzte, Trainer, Wissenschaftler, Physiotherapeuten und Medizinstudenten. Hochkarätige Referenten aus dem europäischen Raum berichten aus Wissenschaft, Forschung und Praxis im klinischen Alltag.

Die Themen reichen von Gelenkverletzungen über Sehnen, Bänder, Knorpelschädigungen, Muskeln, Gehirnerschütterung bis zur Wirbelsäule. Es geht um Diagnostik, neueste Therapien, Prävention, Sport-

verletzungen im Kindesalter und vieles mehr

GOTS-Österreich-Geschäftsstelle an der Donau-Universität Krems

Im vergangenen Jahr wurde der Verein zur Förderung der Sportmedizin des Bewegungsapparates, die frühere GOTS-Österreich-Stelle, aufgelöst und neu an der Donau-Universität Krems verankert. An dieser Stelle möchten wir uns herzlich für die jahrzehnte lange Arbeit der Initiatoren, Funktionäre und Unterstützer des Vereins bedanken. Viele von ihnen sind weiterhin in der Organisation und Durchführung der Veranstaltungen verankert und arbeiten nun gemeinsam mit Univ.-Prof. Dr. Stefan Nehrer über die neue GOTS-Geschäftsstelle zusammen. Die Homepage der österreichischen Geschäftsstelle ist unverändert unter www.gots.at zu finden

Kontakt: Claudia Gruber; Tel.: +43/2732 893 27 51; E-Mail: gots@donau-uni.ac.at; mail@gots.at



T. Neubauer, Horn





Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Neues gibt es hinsichtlich der Fristenerstreckung für die Komplementärausbildung zu berichten sowie über die zum Jahreswechsel gegründeten Taskforces der ÖGU.

ie in der letzten *JATROS*-Ausgabe berichtet, hat sich bezüglich der Fristenerstreckung für die Komplementärausbildung in den vergangenen Wochen sehr viel getan. Durch die am 22.2.2021 unterzeichnete 1. Novelle zur Ärzte-Ausbildungsordnung (ÄAO) 2015 konnten massive Einschränkungen in der individuellen Karriereplanung vieler Kollegen und in weiterer Folge Risiken für die Traumaversorgung in Österreich abgewendet werden. Natürlich kommt es in Übergangszeiten immer wieder zu Fragen und Missverständnissen. So muss darauf hingewiesen werden, dass die neue Regelung ausschließlich pro futuro gilt und ein Wechsel der Ausbildungsordnungen nur einmal erfolgen kann (somit ist bei bereits erfolgtem Wechsel ein neuerlicher retrospektiver Wechsel nicht möglich!). Ich verweise Sie hinsichtlich der - zugegebenermaßen oft komplizierten - Materie auf die Informationsblöcke im Rahmen der ÖGU-Fortbildungsveranstaltungen, die Informationen auf unserer Website und Informationen durch unseren Bundesfachgruppenobmann, Dr. Richard Maier, der auch die FAOs der Homepage betreut.

Hinsichtlich der Weiterentwicklung der österreichischen Unfallchirurgie sowie der muskuloskelettalen Chirurgie fanden neuerliche Mediationsgespräche zwischen ÖGU, ÖGOuT und ÖGO unter Beiziehung von Vertretern der Österreichischen Ärztekammer (ÖÄK) und des Gesundheitsministeriums statt. Dabei kam man überein. dass die ÖGOuT in den nächsten Jahren die führende Rolle übernehmen soll. ÖGU und ÖGO werden in diesem Prozess beratende Funktionen haben. Diesbezüglich sind Gespräche zwischen ÖGU und ÖGO angelaufen, die das Ziel haben, die ÖGOuT zu unterstützen und in absehbarer Zeit (Juni 2022) als alleinige Repräsentanz gegenüber dem Ministerium und in der Ärztekammer zu etablieren. Dieser Prozess wird von einem unabhängigen Juristen der ÖÄK begleitet werden und stellt eine von vielen Maßnahmen dar, um gegenseitiges Vertrauen sowohl in die neue Fachgesellschaft als auch zwischen den bestehenden Gesellschaften zu vertiefen. Für junge Fachärzte des neuen Sonderfaches, aber auch für etablierte Kollegen stellt somit die ÖGOuT eine sinnvolle und attraktive Ergänzung der bestehenden Mitgliedschaften dar. Welche Funktion dem mit Dezember 2020 gegründeten Dachverband (ÖDOUT) in Zukunft zukommen wird, steht noch in Diskussion.

Die von der ÖGU zum Jahreswechsel gegründeten Taskforces (TF) haben ihre Arbeit aufgenommen und bereits mehrfach Arbeitssitzungen durchgeführt:

TF "Spezielle Unfallchirurgie" (Leitung L. Negrin): Gerade diese Arbeitsgruppe hat die verantwortungsvolle Aufgabe, ein Curriculum für eine Spezialausbildung auszuarbeiten und dem GF-Vorstand vorzulegen. Hier werden sich die Kollegen wiederfinden, die für eine "Unfallchirurgie" (Polytrauma, Höhlenverletzungen, komplexe Extremitätenverletzungen, traumatologische Notfalleingriffe und Intensivmedizin) jenseits der allgemeinen "Ortho-Traumatologie" brennen. Pro futuro wird diese Spezialisierung in Institutionen mit Traumaschwerpunkt eine wesentliche Rolle spielen, insbesondere für KollegInnen in höher verantwortlicher Stellung. Derzeit läuft in dieser TF die Begutachtung der PT-Ausbildung in Deutschland und der Schweiz. Weiters wird sicher auch ein engerer Kontakt zu den Fachgesellschaften der Neurochirurgie und der allgemeinen Chirurgie erforderlich sein, da gerade im Rahmen der neuen AB-Ordnungen der betreffenden Fächer eine entsprechende Überschneidung/Ergänzung fehlt.

TF "Traumanetzwerke am Beispiel Niederösterreich" (Leitung K. Sahrarudi): Diese arbeitet eng mit der oben genannten TF zusammen. Hierbei sollen vor allem die einzelnen Phasen der Etablierung eines Traumanetzwerkes genauestens dokumentiert werden , um im Anschluss einen Algorithmus und eine Diskussionsgrundlage für die Erstellung weiterer Traumanetzwerke zu erstellen.

TF "Niederlassung" (Leitung A. Stockinger): Sie wird Mitte Mai dem GF-Vorstand ein Konzept präsentieren, das mehrere wichtige Punkte für Unfallchirurgen in der Niederlassung umfasst. Unter anderem wird die Attraktivierung des neuen Faches durch Niederlassungs- und Migrationsfähigkeit ausgearbeitet und auch die Rolle des niedergelassenen Unfallchirurgen oder Ortho-Traumatologen als Teil der modernen Trauma-Basisversorgung definiert. Insbesondere wird auch die Winwin-Situation beleuchtet, die sich aus der Zusammenarbeit zwischen niedergelassenem Bereich und Spitalsambulanz ergibt.

TF "Unfallchirurgie im Westen" (Leitung H. Thöni): Sie hat ihre Arbeit – die Intensivierung des Kontaktes zu Kollegen in den westlichen Bundesländern – aufgenommen.

Unabhängig von diesen Schwerpunkten wird es weiterhin wichtig sein, Themenüberschneidungen im Bereich der Fortbildung in den drei Gesellschaften zu vermeiden und gemeinsam mit dem "Jungen Forum" der ÖGU für Auszubildende neue Formate zu finden (Fireside-Diskussionen, Tipps und Tricks, "How I did it").

Nochmals sei auf den 57. ÖGU/2. ÖGOuT-Kongress mit den Thema "Minimalinvasive Unfallchirurgie & Orthopädie" hingewiesen. Auch in diesem Jahr wird die Entscheidung zu treffen sein, ob die Kongresse real oder virtuell stattfinden werden. Jede Variante birgt Vor- und Nachteile, wobei die Sicherheit unserer Mitglieder oberste Priorität haben muss. Trotzdem fehlen nicht nur Ihnen, sondern auch mir die persönlichen Kontakte, der unbeschwerte Gedankenaustausch und die über Jahrzehnte gewachsene Atmosphäre der unfallchirurgischen "Familie". Ich hoffe, Sie in den nächsten Gesellschaftsmitteilungen über eine diesbezügliche Entscheidung informieren zu können.

Mit freundlichen Grüßen **Thomas Neubauer** Präsident der ÖGU Präsident der ÖGOuT



Exzellenz gehört hervorgehoben

Daher hat die Österreichische Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (ÖGO) heuer zwei Preise vergeben und zwei Ehrenmitglieder ernannt.

Preis für wissenschaftliches Arbeiten

Eine dreiköpfige Jury musste unter 12 hervorragenden Einreichungen die "beste Arbeit" küren (und 7500 Euro überweisen) – es ist dies die 2020 im Am J Sports Med erschienene Arbeit "Biological regeneration of articular cartilage in an early stage of compartmentalized osteoarthritis: 12-month results" (s. a. Artikel Seite 34ff). Die Erstautorin und Preisträgerin, Dr.

Martina Hauser-Schinhan, arbeitet an der MedUni Wien. Herzliche Gratulation!

Forschungsförderungspreis

Der Preisträger des Forschungsförderungspreises in der Höhe von 15000 Euro wurde aus 7 exzellenten Einreichungen bestimmt. Der Preis geht an Priv.-Doz. Dr. Lukas Leitner für ein Projekt der MedUni Graz und des LKH Bruck zum Thema "Sagittal Alignment". Herzliche Gratulation!

Ehrenmitglieder

Als Präsident der ÖGO darf ich auch zwei Ehrenmitgliedschaften bekanntgeben und damit besondere Leistungen im Bereich der Orthopädie würdigen.

Prof. Miklós Szendrői, der vor Kurzem emeritierte orthopädische Ordinarius der Budapester Semmelweis-Universität, hat die europäische Orthopädie unter anderem als EFORT-Präsident 2010/2011 höchst konstruktiv gestaltet und war



Martina Hauser-Schinhan

Lukas Leitner

Pietro Ruggieri

Miklós Szendrői



Österreich immer sehr freundschaftlich verbunden.

Prof. Pietro Ruggieri, Leiter der orthopädisch-traumatologischen Klinik der Universität Padova, gilt als herausragender und meines Erachtens international anerkanntester europäischer Tumororthopäde. Es gibt fast keine internationale (tumor) orthopädische Gesellschaft (SICOT, EFORT, ISOLS, EMSOS), die er nicht entscheidend mitgeprägt hat.

Ach ja: Die Corona-Pandemie zwingt uns leider dazu, den OT-Kongress auf 2022 zu verschieben. Mehrere Online-Abendsymposien im Mai sind als kleiner Ersatz geplant; nähere Informationen folgen.

Herzliche Grüße **Andreas Leithner** Präsident der ÖGO

Ein Fixstern am Firmament der internationalen Orthopädie ...

... feiert seinen 80. Geburtstag.

Iniv.-Prof. Dr. Karl Zweymüller wurde am 20. April 1941 geboren. Er besuchte von 1951 bis 1959 das Gymnasium in Baden. Das Medizinstudium absolvierte er von 1959 bis 1966 an der Universität Wien. 1973 wurde er Facharzt für Orthopädie und orthopädische Chirurgie. Die Habilitation erfolgte 1979 zum Thema "Knochen und Gelenkersatz mit biokeramischen Endoprothesen". 1986 wurde er zum a.o. Universitätsprofessor in Wien ernannt.

Am 5. Oktober 1979 wurde von Karl Zweymüller der erste zementfreie Geradschaft aus einer Titaniumschmiedelegierung implantiert. Dies war der Beginn einer jahrzehntelangen Erfolgsgeschichte der zementfreien Hüftendoprothetik. In der Zeitschrift "Lancet" wurde die Hüftendoprothetik als "Operation des

Jahrhunderts" bezeichnet. Über die Jahre wurden verschiedene Generationen seiner Hüftendoprothese sukzessive weiterentwickelt und stellten für drei Jahrzehnte den goldenen Standard der Hüftendoprothetik dar. Dieser goldene Standard war Ausgangspunkt für weitere Modifikationen, wobei die Grundprinzipien der "Zweymüllerschen Philosophie" weiter beibehalten wurden.

Karl Zweymüller war nicht nur ein Verfechter der akribischen klinischen wie radiologischen Nachkontrolle, sondern basierend darauf auch der kritischeste Beobachter seiner eigenen Ergebnisse. So präsentierte Karl Zweymüller um die Jahrtausendwende am australischen Orthopädenkongress in Sydney, entgegen der damals häufig vorherrschenden Meinung, dass Metall-Metall-Gleitpaarungen eine probate Anwendungsmöglichkeit darstellen, kritische Ergebnisse dazu, mit

der Empfehlung, diese Paarung womöglich zu verlassen und zusätzlich die Schäfte künftighin mit einer osseokon-

> duktiven Beschichtung zu

seinem Fachgebiet erreicht. Karl Zweymüller war bis Mai 2006 ärztlicher Direktor am orthopädischen Krankenhaus Gersthof in Wien. Dank seiner Entwicklungen und seiner Person waren Gäste aus aller Welt

wöchentlich Zeugen des hohen Standards, der an seiner Abteilung im Bereich der Endoprothetik und der umfassenden medizinischen und pflegerischen orthopädischen Patientenversorgung geboten wurde. Mit Antritt seines wohlverdienten Ruhestandes endete eine außergewöhnliche Ära Gersthofs.

In Anerkennung seiner großen Verdienste wurde Karl Zweymüller am 11. Mai 2012 das Goldene Ehrenzeichen für Verdienste um das Land Wien verliehen.

Neben seiner wissenschaftlichen Bedeutung und Anerkennung wurde

unter seiner Direktion in drei aufeinanderfolgenden Jahren das Orthopädische Krankenhaus Gersthof aus Sicht der Patienten

zum beliebtesten Krankenhaus in Wien gewählt und mit dem höchsten Grad an Zufriedenheit der dort Beschäftigten bewertet. Dies stellt auf sozialer und menschlicher Ebene eine ebenso große Auszeichnung dar wie auf der wissenschaftlichmedizinischen Basis.

In diesem Sinne wünschen wir dir, lieber Karl, weiterhin Gesundheit, Freude und Erfüllung in allen deinen Tätigkeiten, ad multos annos!

ie osidir
nkenhaus Ge

versehen. Metall-Metall-Gleitpaarungen waren zu dieser Zeit eine häufig angewandte Methode, die weithin als unkritisch betrachtet wurde. Zweymüllers eindrucksvolle Warnung war Initialzündung für ein weltweites Umdenken.

Eine ähnliche wissenschaftliche Reichweite hat nach ihm kein Österreicher in

Dr. **Matthias Brenner** Dr. **Ewald Wurm** ÖGO-Präsident Prof. Dr. **Andreas Leithner**

B. Frank, Wien J. Hofstätter, Wien



Forschung im Orthopädischen Spital Speising

Im Michael-Ogon-Labor für Orthopädische Forschung im Orthopädischen Spital Speising in Wien wird an unterschiedlichsten Fragestellungen der Orthopädie geforscht. Ziel ist es, durch klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschung die Therapien von Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen kontinuierlich zu verbessern sowie die Basis für die Entwicklung neuer diagnostischer Mittel zu schaffen.

m Orthopädischen Spital Speising werden an vier orthopädischen Abteilungen mit unterschiedlichen Schwerpunkten jährlich mehr als 11000 Operationen am Bewegungsapparat durchgeführt. Es besteht eine enge Zusammenarbeit zwischen den orthopädischen Abteilungen, der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, dem Institut für Physikalische Medizin und Orthopädische Rehabilitation, der Abteilung für Akutgeriatrie und Remobilisation, dem Institut für Radiologie und dem Labor für Gang- und Bewegungsanalyse. Neben der engen Zusammenarbeit sind die Verbindung von Klinik und Forschung sowie die stetige Evaluie-

rung klinischer Tätigkeit wichtig, um eine hochwertige Patientenversorgung sicherzustellen.

Organisation und Forschungsteam

Mit der Eröffnung des Michael-Ogon-Labors für Orthopädische Forschung im Mai 2019 wurde eine Forschungseinrichtung geschaffen, welche die Basis für abteilungsübergreifende klinische wie auch grundlagenwissenschaftliche Forschungsprojekte bietet. Benannt ist die Forschungseinrichtung nach Univ.-Prof. Dr. Michael Ogon, der im Orthopädischen Spital Speising 2008 die Vorgängereinrichtung, das Zelllabor der Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie, gegründet hat. Im neuen Michael-Ogon-Labor für Orthopädische Forschung wird unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Jochen Hofstätter an unterschiedlichsten Fragestellungen der Orthopädie geforscht. Das Forschungsteam besteht aus PhD-Studenten, Diplomanden und wissenschaftlichen Mitarbeitern sowie Vertretern aller medizinischen Abteilungen des Orthopädischen Spitals Speising. Es bestehen zahlreiche Kooperationen mit nationalen und internationalen Unternehmen und akademischen Einrichtungen sowie dem Center of Excellence for Orthopaedic Pain Management Speising (CEOPS, Abb. 1).

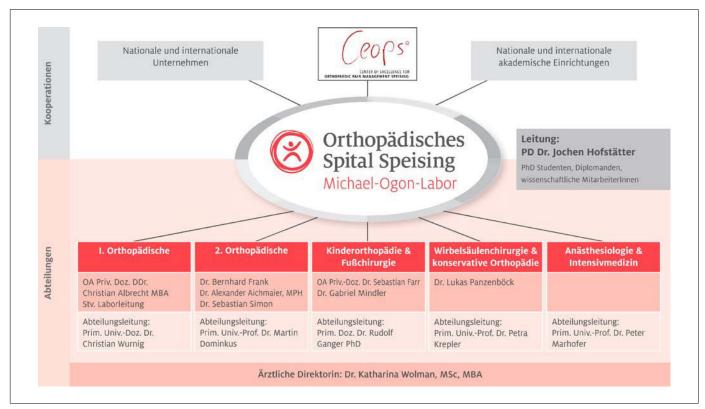


Abb. 1



Abb. 2

Klinische und grundlagenwissenschaftliche Schwerpunkte

Im Michael-Ogon-Labor für Orthopädische Forschung wird sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Forschung betrieben, mit dem Ziel, das Outcome von Patienten zu verbessern sowie die Basis für die Entwicklung neuer diagnostischer Mittel zu schaffen (Abb. 2).

Einer der Hauptschwerpunkte unserer Forschung sind muskuloskelettale Infektionen, vor allem in der Endoprothetik. Hierfür werden bereits seit 2017 von Dr. Bernhard Frank eine Infektionsdatenbank, ein Endoprothesenregister sowie eine endoprothetische Revisionsdatenbank aufgebaut. Das Endoprothesenregister beinhaltet mittlerweile über 25 000 endoprothetische Operationen des Knie- und Hüftgelenks, darunter 3500 Revisionsoperationen, der letzten 10 Jahre. Für die Erforschung von muskuloskelettalen Infektionen wurde eine eigene Infektionsdatenbank, die "Orthopaedic Infectious Diseases and Antimicrobial Resistance"(OIDAR)-Database, geschaffen. Über 1000 septische Revisionseingriffe wurden in den letzten 10 Jahren an unserer Klinik durchgeführt und analysiert. Hauptfokus sind Analysen des Erregerspektrums sowie des antibiotischen Resistenzmusters. Eine aktuelle Studie unserer Forschungsgruppe hat gezeigt, dass Änderungen im Erregerspektrum sowie im antibiotischen Resistenzmuster zwischen den Revisionsoperationen des zweizeitigen Wechsels häufig sind und in der Behandlung berücksichtigt werden müssen.¹

Um diese Mechanismen besser zu verstehen und die Diagnostik von orthopädischen Erkrankungen zu verbessern, wurde 2019 auch eine Biobank etabliert. Hierfür werden Knochengewebe, Knorpelgewebe und Synovialflüssigkeit systematisch gesammelt und archiviert. Darüber hinaus wurde seit der Gründung unseres Forschungslabors auch eine Bilddatenbank etabliert, mit deren Ausbau sich Dr. Sebastian Simon beschäftigt. Es wird in enger Kooperation mit IB Lab GmbH an auf künstlicher Intelligenz (AI) basierenden Röntgenbildanalysen geforscht.

AI bietet auch in der Analyse von Patientendaten zahlreiche Möglichkeiten und ist Teil verschiedener Forschungsprojekte, um die Diagnostik sowie die Therapie von Patienten automatisiert zu verbessern.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Knochenforschung hinsichtlich Osteonekrose und seltener Knochenerkrankungen wie Osteogenesis imperfecta, welche eingebunden in das Expertisezentrum für seltene Knochenerkrankungen ("Bone and Growth Centre") von Prim. Dr. Rudolf Ganger und Dr. Gabriel Mindler behandelt und erforscht werden (Abb. 2).

Basierend auf der Forschung des Michael-Ogon-Labors für Orthopädische Forschung sollen Therapiealgorithmen optimiert, neue diagnostische Verfahren gefunden und innovative Behandlungsstrategien entwickelt werden, um Patienten mit orthopädischen Erkrankungen die bestmögliche Behandlung zu bieten.

Autoren:

Dr. Bernhard Frank¹ Priv.-Doz. Dr. Jochen Hofstätter^{1,2}

¹Michael Ogon Laboratory for Orthopaedic Research, Orthopädisches Spital Speising, Wien

> ² II. Orthopädische Abteilung, Orthopädisches Spital Speising, Wien E-Mail: researchlab@oss.at

> > **■**04

Literatur

1 Frank BJH et al.: Analysis of culture positive first and second stage procedures in periprosthetic knee and hip joint infections. J Arthroplasty 2021; doi: 10.1016/j. arth.2021.01.074. Online ahead of print



Artificial Intelligence in der Bildgebung des Bewegungsapparates

Die Anwendung der Artificial Intelligence (Ai) in der Bildgebung des Bewegungsapparates ist die logische Folge der Einführung der digitalen Techniken in der Radiologie und eigentlich längst überfällig. Obwohl wir einen großen Datensatz mit jedem Röntgenbild produzieren, betrachten und beschreiben wir ihn wie ein traditionelles Röntgenbild. Al hilft uns, die volle Information dieser riesigen Datenmengen zu verwerten und damit wesentlich mehr Information aus den Bytes und Pixels herauszuholen. Durch Programmalgorithmen, wie "Machine Learning", wo man dem Computer durch große Datenmengen lehrt, was er erkennen soll, oder "Deep Learning" wo der Computer durch Datenschleifen sich selbst beibringt, Charakteristika einer pathologischen Veränderung zu erkennen, gelingt es, Diagnosen – die derzeit oft sehr subjektiv erstellt werden – zu objektivieren und standardisierte Beurteilungsrichtlinien umzusetzen. Der digitale Wandel ist damit auch in der Orthopädie angekommen.

Die Digitalisierung ist ein Phänomen, das uns eigentlich schon seit Jahrzehnten begleitet und sich in vielen Prozessen in unserem sozialen Leben, in der Gesellschaft, Wirtschaft und so auch in der Medizin breit gemacht hat. Der Prozess war schon weit fortgeschritten, als vor wenigen Jahren dann die bewusste Bearbeitung gefordert wurde. Mit der Covid-Pandemie haben digitale Prozesse unsere Welt weiter durchsetzt, so auch in der Diagnostik von Röntgenbildern in der Orthopädie/Traumatologie, wo rasante Entwicklungen von digitalen Bildbearbeitungen und -analysen stattfinden.

Die Befundung von Röntgenbildern erfolgt hier in weiten Teilen aber noch manuell mit narrativen Bildbeschreibungen, die mitunter sehr subjektiv gefärbt sind. Dies äußert sich auch in der hohen interund intraindividuellen Variabilität der Befundung und bedingt somit speziell in der Beurteilung von Erkrankungen wie der Osteoarthrose eine geringe Genauigkeit und Vergleichbarkeit. Obwohl wir bei digitalen Röntgenverfahren, wie bei DICOM-Formaten, 5 Megabyte an Bilddaten in Händen halten, werden diese am Bildschirm subjektiv quantifizierend und qualifizierend beurteilt - eigentlich so, wie vor 100 Jahren Röntgenbilder gegen das Licht gehalten und analysiert wurden.

Die künstliche Intelligenz sind Computerprogramme (sogenannte Algorithmen), die aus diesem digitalen Datenmaterial Charakteristika und Muster von typischen Veränderungen durch Erkrankungen extrahieren und erkennen und in der Folge selbstständig lernen, Diagnosen auf Basis objektiver Datenanalyse zu stellen. Dieser Prozess wird als "Machine Learning" bezeichnet, wobei hier noch Datenmaterial und Information über die Kriterien miteinfließen müssen.

Beim "Deep Learning" werden darüber hinaus neuronale Netzwerke verwendet, die sich selbstlernend Charakteristika von Datenmaterial erarbeiten und diese in Vorwärts- und Rückwärtsschleifen analysieren und verstärken, sodass die Daten selbstständig lernen, welche Muster sie enthalten. Dadurch wird unser eingeschränktes Aufnahmevermögen deutlich übertroffen, da alle digitalen Daten hier eingehen und nicht nur limitierte Kriterien, die wir bei der manuellen Diagnose einfließen lassen. Das Ergebnis wird dadurch objektiver, genauer und zu fast 100% reproduzierbar. Weiters lassen sich auch Strukturanalysen durchführen, die wir mit freiem Auge nicht feststellen können - auch nicht mit einer Lupe.

Als anschaulicher Vergleich: Wir können am Himmel Sternbilder sehen, wobei wir besonders gut sichtbare Sterne zu ei-

nem Symbolbild verbinden. Wenn wir durch ein Hochleistungsteleskop schauen, werden so viele Sterne sichtbar, dass wir diese Sternbilder nicht mehr identifizieren können, obwohl sie natürlich noch da sind und wir eigentlich wesentlich mehr Informationen haben. Daher brauchen wir digitale Verfahren, die uns helfen, diese Informationsflut zu verstehen, und auch Mittel, diese Daten zu interpretieren, um dann ein wesentlich objektiveres Ergebnis zu erhalten, da viel mehr Daten zum Ergebnis beitragen. AI verwendet diese digitalen Daten, lernt selbstständig, was sie an Charakteristika und Muster enthalten, und gibt uns diese Information dann wieder zurück. Wir können auch dann wieder Sternbilder definieren, aber sie basieren dann auf wesentlich mehr Information.

Machine/Deep Learning

"Machine Learning" ist ein Bereich der Computerwissenschaft und Bestandteil künstlicher Intelligenz. Computerprogramme, die auf "Machine Learning" basieren, können mittels Algorithmen eigenständig Lösungen für neue und/oder unbekannte Probleme finden. Man unterscheidet verschiedene Typen von Algorithmen:

"Supervised Learning": Hier werden Algorithmen durch bestimmte Beispiele

- definiert. Dabei wird versucht, durch die Generalisierung einer Lösung die Lösung für weitere ähnliche Probleme zu finden.
- "Unsupervised Learning": Hierbei werden Algorithmen mit beliebigen Beispielen bearbeitet. Ziel ist es, innerhalb des Datensatzes eine Struktur zu erkennen.
- "Transduction": Bei dieser Methode wird versucht, neue Lösungen auf Basis von spezifischen Fällen zu finden.
- "Learning to learn": Bei dieser Methode ziehen Algorithmen Ableitungen aus bereits gemachten Erfahrungen.
- "Developmental learning": Hier kommt es zu einem nahezu selbstständigen Lernen einer Software durch Austausch mit menschlichen "Lehrern".¹

"Deep Learning" ähnelt dem "Machine Learning", geht jedoch noch darüber hinaus. Es nutzt neuronale Netzwerke. Ziel von "Deep Learning" ist die Verarbeitung und Analyse von großen Datenmengen. Durch die Nutzung von neuronalen Netzen können bereits vorhandene Informationen interpretiert und weiterverarbeitet werden. Dadurch kann Erlerntes mit neuen Inhalten zusammengefügt und für zukünftige Aufgaben verwendet werden.¹

Damit neuronale Netzwerke eine Krankheit auf einem Röntgenbild erkennen, müssen möglichst alle Ausprägungen vorher präsentiert werden, damit das Netzwerk später in der Praxis neue Röntgenbilder richtig bewertet. Deshalb müssen am besten alle verschiedenen Krankheitsstadien, Patientenmorphologien und Bildqualitäten in den Trainingsdaten vorhanden sein. Künstlich können zusätzliche Varianzen durch "Augmentation" erzeugt werden. Um zu trainieren, wird ein Belohnungssystem verwendet, welches numerische Optimierung verwendet. Je mehr die Befundungen in Zahlen und Kategorien vorliegen, desto einfacher kann diese Optimierung vorgenommen werden. Je konsistenter die Trainingsdaten, desto genauer kann auf weniger Daten trainiert werden.

Beispiel 1

Zwei Radiologen haben unterschiedliche Meinungen zum selben Datensatz eines Bildes. Wenn wir auf diesen Daten trainieren, spiegelt das Netzwerk die Meinungsverschiedenheit wider und wird schlecht funktionieren. Eine Lösung wäre die Schlichtung durch einen dritten Radio-

logen, der die Meinungsverschiedenheiten harmonisiert.

Beispiel 2

Ein Radiologe in Stanford hat vor 10 Jahren begonnen, jedes Röntgenbild mit 1 oder 0 zu annotieren, je nachdem, ob eine Anomalie vorliegt oder nicht. Aus den 40 000 konsistent befundeten Bildern ließen sich nun extrem genaue Netzwerke zur Anomaliedetektion trainieren.

Zusammenfassend: Je mehr Varianz im radiologischen Erscheinungsbild oder den Annotationen vorliegt, desto mehr Daten werden benötigt.

In den letzten Jahren wurde ein Portfolio von AI-gesteuerten Tools zur Entscheidungsunterstützung bei Erkrankungen des muskuloskelettalen Bewegungsapparates entwickelt, mit denen Radiologen und Orthopäden Röntgenaufnahmen des Skeletts schnell und korrekt beurteilen können. Einige dieser Produkte sind schon CE-zertifiziert, wie Module für die Beurteilung des Knochenalters, des Knies, des Ganzbeins und der Hüfte. Somit wird der Großteil der Arbeitsbelastung der Radiologen und Orthopäden für Skelett-Röntgenaufnahmen abgedeckt. Die Berechnungen dauern weniger als eine Minute. Normalerweise wird die Verarbeitung automatisch gestartet und die Ergebnisse sind dann sofort der ursprünglichen Studie als separate Serie beigefügt. Im Folgenden werden nur einige Beispiele der Anwendung von AI beschrieben.

IB Lab KOALA – Beurteilung des Gonarthrosestadiums

Kniearthrose ist eine schmerzhafte und immobilisierende Gelenkerkrankung, die einen Gelenkersatz notwendig machen kann. Das Lebenszeitrisiko beträgt bis zu 45 % und wird von zwei Hauptrisikofaktoren bestimmt: Alterung und Fettleibigkeit. ^{2,3} Kniearthrose betrifft weltweit über 200 Millionen Patienten, ⁴ was dazu führt, dass allein in der EU im Jahr 2020 etwa 100 Millionen Knie-Röntgenaufnahmen gemacht wurden. ⁵ Eine konsistente Verfolgung von Röntgenveränderungen über einen längeren Zeitraum könnte zur Früherkennung und Verhinderung des Fortschreitens der Krankheit beitragen.

Die individuelle Diagnose im Kellgren-Lawrence-Score zeigt aufgrund der Semiquantitativität des Scores sehr geringe inter- und intraindividuelle Übereinstimmung und bietet damit ungünstige Voraussetzungen für standardisierte Therapieentscheidungen sowie auch für Wirksamkeitsstudien von Arthrosetherapien.

Radiologen lesen durchschnittlich 10 Knie-Röntgenbilder pro Tag, was ungefähr 40 Minuten der täglichen Arbeitsbelastung entspricht.⁵

Ein "Deep Learning"-Algorithmus, der auf über 35 000 einzelnen Knie-Röntgenaufnahmen trainiert wurde, enthält Daten aus einer Längsschnittstudie mit Zentren in den USA. Jedes Bild wurde von staatlich geprüften Radiologen nach den OARSI-Kriterien und der Kellgren-Lawrence-Skala

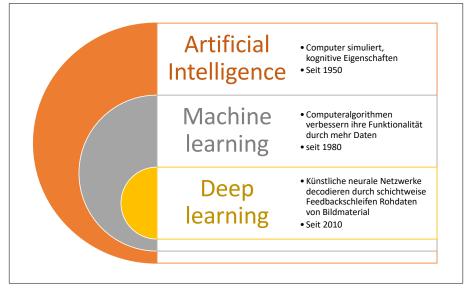


Abb. 1: "Deep Learning" ist eine Sonderform des "Machine Learning", das einen Teil der künstlichen Intelligenz darstellt

FORSCHUNG & INNOVATION

nach Konsens bewertet. Die AI-gesteuerte Software KOALA bewertet das Stadium der Arthrose gemäß dem Kellgren-Lawrence-Bewertungssystem, ist validiert auf über 10000 Knien sowie CE-zertifiziert und auch in einer ähnlichen FDA-zugelassenen Version erhältlich. KOALA bietet präzise und automatisierte Messungen der minimalen Gelenkspaltbreite und eine Bewertung des Schweregrads der Verengung des Gelenkraums sowie des Vorhandenseins von Osteophyten und Sklerose, basierend auf OARSI-Kriterien für diese Parameter. Die Ergebnisse werden in einem visuellen Ausgabebericht zusammengefasst, dem Original-Röntgenbild beigefügt und automatisch im PACS-System gespeichert.

KOALA erleichtert die Überwachung des Krankheitsverlaufs, indem es den Vergleich der radiologischen Krankheitsparameter über die Zeit erleichtert. Das Ergebnis muss vom begutachtenden Arzt bestätigt oder eben verändert werden, falls die Bewertung unplausibel erscheint. Es ist damit ein Assistenzsystem zur Verbesserung der Effizienz und Standardisierung von Röntgenaufnahmen bei Kniearthrose (Abb. 2).

IB Lab PANDA – Bestimmung des pädiatrischen Knochenalters

PANDA dient zur Beurteilung des Knochenalters zur Prognose der Körpergröße von Kindern. PANDA verwendet ein Ensemble von Entscheidungsmodellen, um das Knochenalter basierend auf dem Greulich-Pyle-Atlas zu bestimmen. Die Standardableitung für ein gegebenes chronologisches Alter wird durch Abrunden auf das nächste Alter in der Brush-Tabelle für das entsprechende Geschlecht bestimmt.8 Trainiert wurde PANDA an über 12000 Hand-Röntgenbildern aus zwei Einrichtungen in den USA (Lucile Packard Children's Hospital der Stanford University und Children's Hospital Colorado).8 Validiert wurde mit dem Testset der RSNA-2017-Knochenalter-Challenge. Jedes Bild in diesem Testsatz wurde von 3 in der Pädiatrie ausgebildeten Radiologen überprüft. Das diagnostische Support-Tool von IB Lab PANDA verwendet die "Deep Learning"-Technologie, um das Knochenalter basierend auf der Greulich-Pyle-Skala zu melden, und spart Zeit, indem die Ergebnisse innerhalb von 5 Sekunden präsentiert werden. Die automatisierte Messung des Knochenalters von PANDA ist auf die mittlere absolute Abweichung von 4,3 Monaten genau.⁶ Die abgelei-





Abb. 2: KOALA - Kniearthrose-Report und am Bildschirm ersichtliche Analyseergebnisse





Abb. 3: PANDA - Knochenalter-Report und am Bildschirm ersichtliche Analyseergebnisse

tete Schätzung der Erwachsenengröße nach Bailey und Pineau ist auf \pm 2,5 cm genau.⁷

PANDA liefert genaue Daten für die Entscheidungsfindung bei wachstumsassozierten Erkrankungen. Standardisierte Messungen und Berichtsschemata erleichtern die Überwachung des Behandlungsfortschritts. Die manuelle Schätzung durch Vergleich digitaler Röntgenbilder mit Referenzbildern im Greulich-Pyle-Atlas ist mühsam und weist ein hohes Maß an Variabilität zwischen den Readern auf. PANDA bietet eine schnelle automatisierte Methode zur Schätzung des Knochenalters sowie zur Überwachung des Wachstums und der Entwicklung von Kindern (Abb. 3).

IB Lab HIPPO – Vermessung von Hüfte und Becken

Das HIPPO-Modul dient zur Messung der Hüftpositionierung und der Beckenmorphologie hinsichtlich der Vermessung der gängigsten Winkel und Messdistanzen auf einem Röntgenbild des Beckens. Es ist für erwachsene Menschen zwischen 18 und 95 Jahren mit Hüftschmerzen, Verdacht auf angeborene Erkrankungen, femoroacetabulares Impingement oder Arthrose der Hüfte vorgesehen.

HIPPO wurde entwickelt mit "Deep-Learning"-Algorithmen, die an über 4000 einzelnen Röntgenaufnahmen des Beckens und der Hüfte trainiert wurden. Es liefert reproduzierbar anatomisch relevante Orientierungspunkte an Hüfte und Becken (z.B. Tränenfigur), die automatisch erkannt und lokalisiert werden. Die AI folgt dem etablierten radiologischen Arbeitsablauf: Messung anatomischer Abstände und Winkel, Erkennung von Krankheitsmorphologien, standardisierte Klassifizierung und Berichterstattung. Dabei besteht eine Konsensbewertung jedes Röntgenbildes: Jeder Erkennungsschritt wird von einem Ensemble aus drei AI-Modellen durchgeführt, die für das beste





Abb. 4: HIPPO – Hüft/Becken-Report und am Bildschirm ersichtliche Analyseergebnisse





Abb. 5: LAMA – Ganzbein-Report und am Bildschirm ersichtliche Analyseergebnisse

Ergebnis stimmen und die Präzision erhöhen. Mithilfe von Hüftwinkelmessungen können Ärzte geeignete Maßnahmen und Therapien für frühe Anzeichen einer Hüfterkrankung, einschließlich Arthritis und Dysplasie, ergreifen. HIPPO führt objektive standardisierte Messungen der wichtigsten Hüftwinkel auf digitalen Röntgenbildern durch. Dazu gehören die CCD- und LCE-Winkel sowie der Tönnis-Winkel (Acetabular-Index), der Sharp-Winkel und der Femoral-Extrusion-Index. Bei bilateralen stehenden AP-Hüftröntgenaufnahmen unterstützt HIPPO den medizinischen Experten bei der Erkennung des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins von Beinlängenunterschieden. Die Messwerte sind präzise und die Lese- und Berichtszeit kann bei Verwendung von HIPPO von 3,5 Minuten auf 30 Sekunden pro Bild reduziert werden.¹¹

Femoroacetabulares Impingement und Hüftdysplasie sind die beiden Hauptursachen für Hüftdegeneration, wobei sie im Endstadium einen Hüftgelenkersatz notwendig machen. Die Hüftendoprothetik wird von 1,8 Millionen pro Jahr im Jahr 2015 auf 2,8 Millionen pro Jahr im Jahr 2050 in den OECD-Ländern ansteigen,⁹ was zu einer erhöhten Arbeitsbelastung für Radiologen führt. Das Lesen von Röntgenbildern des Beckens erfordert gründliche Kenntnisse der 3D-Beckenmorphologie, um die 2D-Projektion korrekt zu interpretieren; dies ist schwierig, subjektiv und fehleranfällig. Unstrukturierte Berichterstattung führt weiterhin zu Inkonsistenzen im Diagnoseprozess. Radiologen lesen durchschnittlich 10 Röntgenaufnahmen der Hüfte pro Tag, was ungefähr 40 Minuten der täglichen Arbeitsbelastung entspricht¹⁰ (Abb. 4).

IB Lab LAMA – Vermessung des Ganzbeins

LAMA dient zur Messung von Beinlängendiskrepanzen und zur Erkennung von

Deformitäten der Knieachsen und kann zur Entscheidungsfindung bezüglich Umstellungsosteotomie herangezogen werden.

LAMA ist eine radiologisch vollautomatische Bildverarbeitungssoftware, die Medizinern bei der Messung der Beinachsengeometrie helfen soll. Sie hilft bei der Erkennung von Deformitäten der Knieachsenausrichtung, indem die folgenden Messungen durchgeführt werden: mechanischer lateraler proximaler Femurwinkel (mLPFA), mechanischer lateraler distaler Femurwinkel (mLDFA), mechanischer medialer proximaler Tibiawinkel (mMPTA), mechanischer lateraler distaler Tibia-Winkel (mLDTA), mechanische Achsenabweichung (MAD), Hüft-Knie-Winkel (HKA), anatomisch-mechanischer Winkel (AMA) auf stehenden ap-Röntgenaufnahmen des ganzen Beines.

LAMA hilft bei der Erkennung von Beinlängendiskrepanzen, indem die folgenden Messungen bereitgestellt werden: Femur, Tibia und volle Beinlänge sowie der Unterschied zwischen rechten und linken Beinen auf bilateralen Bildern. Beinen auf bilateralen Bildern. Beintäten sind häufige Deformitäten, von denen die meisten Erwachsenen und Kinder betroffen sind; auch hier steigert LAMA die Effizienz des Workflows durch Einsparung von Lese- und Berichtszeit.

Bein- oder Längendiskrepanzen der unteren Extremitäten sind häufige Deformitäten, von denen bis zu 70% der erwachsenen und pädiatrischen Bevölkerung betroffen sind. 12 Wenn sie unentdeckt bleiben oder ungenau gemessen werden, leiden die Patienten unter funktionellen und biomechanischen Einschränkungen sowie kosmetischen Beeinträchtigungen. Selbst geringfügige Abweichungen können zu Ungleichgewicht und einseitigen Schmerzen im gesamten Körper führen und passive strukturelle und degenerative Veränderungen in Hüfte, Wirbelsäule, Knien und Muskeln auslösen. Genaue, zuverlässige Messungen der Geometrie der unteren Extremitäten erfordern eine Expertenschulung für etablierte Protokolle, für die häufig eine spezielle Software erforderlich ist. Ein Orthopäde verbringt mehr als 8 Minuten pro Read eines einzelnen Ganzbeinröntgens.¹³ Standardisierung durch reproduzierbare AI, welche auf Expertenlevel automatisch vermisst, kann hierbei helfen, Fehler zu vermeiden und junge Ärzte zu trainieren.

FORSCHUNG & INNOVATION

Das diagnostische Support-Tool LAMA von IB Lab verwendet die "Deep-Learning"-Technologie zur automatisierten und präzisen Messung der Beingeometrie, um Deformitäten der unteren Extremitäten zu bewerten. LAMA hilft bei der Erkennung von Genu varum/ valgum durch Messung der mechanischen Achsenabweichung (MAD) und der Erkennung von Beinlängendiskrepanzen durch Vergleich von rechten und linken Beinen auf bilateralen Bildern. Die Lesezeit wird von 8 Minuten auf unter 60 Sekunden verkürzt, die für die Berechnung benötigt werden.¹¹ Die KI erleichtert die Überwachung des Krankheitsverlaufs, indem sie den Vergleich der radiologischen Krankheitsparameter über die Zeit erleichtert.

Interessenskonflikte:

ImageBiopsy Lab ist Kooperationspartnerin in mehreren Forschungsprojekten und Produktentwicklungsprogrammen des Zentrums für Regenerative Medizin der Donau Universität Krems. Autoren:

Prof. Dr. **Stefan Nehrer** Zentrum für Regenerative Medizin, Donau-Universität Krems

> DI Dr. **Richard Ljuhar**, **Philip Meier**, **Christoph Götz** Research & Al Development, ImageBiopsy Lab, Wien

Prof. Dr. **Catharina Chiari** Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Medizinische Universität Wien

Doz. Dr. **Jochen Hofstätter**II. Orthopädische Abteilung
Orthopädisches Spital Speising, Wien

Korrespondierender Autor: Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer** E-Mail: stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

■04

Literatur:

1 Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ: Machine learning in medicine: a practical introduction, BMC Med Res Methodol 2019; 19(1): 64 2 Murphy et al.: Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2008; 59(9): 1207-13 Arthritis Care & Research 3 Losina et al.: Lifetime risk and age of diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65(5): 703-11 4 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. 2016; 388(10053): 1545-602 5 IB Lab Market Survey 2020 6 Halabi SS et al.: The RSNA pediatric bone age machine learning challenge. Radiology 2019; 290(2): 498-503 7 Gaskin CM et al.: Skeletal development of the hand and wrist. Oxford University Press 2011; doi: 10.1093/med/9780199782055.001.0001 8 IB Lab Clinical Evaluation Study 9 Pabinger C et al.: Projections of hip arthroplasty in OECD countries up to 2050. Hip Int 2018, 28(5): 498-506 10 Carlisle et al.: Reliability of various observers in determining common radiographic parameters of adult hip structural anatomy. Iowa Orthop J 2011; 31: 52-8 11 IB Lab US Market Study 2020 12 Knutson GA: Anatomic and functional leg-length inequality: A review and recommendation for clinical decision-making. Part I, anatomic leg-length inequality: prevalence, magnitude, effects and clinical significance. Chiropr Osteopat 2005; 13: 11 13 IB Lab US Market Survey 2020

NEWS

Heizbare Kompressionstextilien

Beim Training und der anschließenden Regeneration spielen Kompression und Wärme eine wichtige Rolle. Die Deutschen Institute für Textil- und Faserforschung (DITF) entwickeln im Rahmen eines Forschungsprojektes Sporttextilien, die mithilfe von beheizbaren Garnen Kompression mit aktiver Wärme kombinieren.

Mompressionstextilien stimulieren nachweislich die Gewebedurchblutung und unterstützen den Lymphabfluss. Dadurch werden die Muskeln effektiver versorgt und entgiftet.

Nach der sportlichen Betätigung bewirkt Wärme eine schnelle Regeneration von Muskeln, Sehnen und Faszien. Sie steigert das Wohlbefinden und kann sogar den Heilungsprozess beschleunigen, wenn beim Training im Muskel feine Risse oder Entzündungen entstanden sind.

Für Kompressionstextilien haben sich maschentechnologische Fertigungsverfahren etabliert. Heizbare Kompressionstextilien werden auf Flachstrickautomaten in einem Stück als "Full garment"-Teil entwickelt. Dabei müssen empfindliche dehnstarre leitfähige Garne in hochdehnbare textile Flächen integriert werden. Sporttextilien sind großen thermischen, chemischen und mechanischen Belastungen ausgesetzt. Die Kombination von häufigem Waschen, mechanischer Belastung und Schweiß stellen hohe Anforderungen an das Material. Im Projekt wird deshalb vor allem der Verschleiß von leitfähigen Garnen untersucht.

Damit das Textil in der Praxis besteht und marktfähig werden kann, wird neben dem optimalen Garn auch ein robustes textiles Zuleitungskonzept entwickelt, das die Heizflächen mit Energie versorgt. Optimierte Strickbindungen haben die Aufgabe, Kurzschlüsse zu verhindern, und sorgen dafür, dass sich das Textil nicht lokal erhitzt, also keine sogenannten "Hotspots" entstehen. Neben den Textilien wird im Projekt auch die Elektronik zur Energieversorgung entwickelt. Projektpartner sind warmX aus Apolda und das Ingenieurbüro Günter aus Esslingen. (red)

Quelle:

Deutsche Institute für Textil- und Faserforschung Denkendorf (DITF)











Gewebespende

Wir danken den SpenderInnen und Entnahmeeinrichtungen für Ihre Gewebespenden, aus welchen die C+TBA etwa 50.000 Transplantate p.a. zur Versorgung von Patienten gewinnt.



Produktdesign

Die Cells+Tissuebank Austria entwickelt allogene Transplantate humaner Herkunft entlang dem praktischen medizinischen Bedarf.



Qualität und Sicherheit

Die allogenen Gewebe werden nach strengen, behördlich überwachten und zertifizierten Qualitätskriterien in den Reinräumen der C+TBA aufbereitet.



Verteilung in Österreich: **Zimmer Biomet Austria GmbH**Grossmarktstrasse 7A | 1230 Wien | **८**+43 16152060 | **№** austria@zimmerbiomet.com

Cells+Tissuebank Austria gemeinnützige GmbH

Magnesitstraße 1 | 3500 Krems | € +43 2732-7695420 |

✓ office@ctba.at |

﴿ www.ctba.at

KEYPOINTS

bewährt.

 Operationsplanung im dreidimensionalen Raum hat sich

orthopädischen Tumoren

bei komplexen Frakturen und

Die Planung im dreidimensio-

nalen Raum führt zu neuen

Virtual Reality hilft bei Lehre

Wissensgewinnen.



Operationsplanung im dreidimensionalen Raum bei komplexen Frakturen und orthopädischen Tumoren

Operationsplanung im dreidimensionalen Raum ist eine zukunftsweisende Technik. Mit modernsten Technologien kann man Operationen in der Orthopädie und Traumatologie besser planen. Lehre und Wissenstransfer können verbessert werden.

S eit jeher werden Operationen anhand von zweidimensionalen Röntgenbildern, einer Computertomografie (CT) und/oder einer Magnetresonanztomografie (MRT) geplant. Diese Schnittbildverfahren sind zweidimensionale Methoden, mit deren Hilfe der Chirurg versucht, einen Eindruck von der dreidimensionalen Anatomie des Patienten zu erhalten. Allerdings ist die Anatomie eines Menschen nicht in zwei Ebenen abzubilden, sondern sie ist immer eine dreidimensionale Struktur.

In anderen Bereichen, wie der Architektur oder Innenarchitektur, ist eine 3D-Planung mittlerweile Standard und hilft bei der Umsetzung. Hier werden Kunden schon seit Langem mit solchen Möglichkeiten beraten. Einen guten Chirurgen zeichnen nicht nur seine guten technischen Fertigkeiten im Operationssaal aus, sondern auch seine Fähigkeit, Operationen zu planen, die komplexe dreidimensionale Anatomie des Menschen während

der Operation zu analysieren und die präoperative Planung dabei miteinzubinden. Bei sehr standardisierten Operationen, wie zum Beispiel der Implantation eines künstlichen Gelenks, oder bei kleinen Operationen, wie der Entfernung eines Ganglions, sind zweidimensionale Planungen auch vollkommen ausreichend und Operationen können damit bedenkenlos durchgeführt werden. Bei großen, komplexen Eingriffen, wie zum Beispiel Tumorresektionen mit Rekonstruktionen, bei denen ganze Teile des Beckens, der Wirbelsäule oder große Gelenke entfernt werden, und bei sehr komplexen Frakturen im Rahmen eines Polytraumas bedarf es allerdings einer großen Erfahrung des Chirurgen, um zweidimensionale Bilder (Röntgen, CT, MRT) in eine dreidimensionale Planung zu transformieren.

In der Orthopädie und Traumatologie ist es notwendig, vor der Operation ein CT und/oder MRT der Patienten anzufertigen. Auf Basis der CT-Daten kann nun die 3D-Rekonstruktion mithilfe der Software generiert werden. Mit Virtual-Reality-Brillen kann der Chirurg den Patienten und die Pathologie des Patienten betrachten und die Operation planen. Dabei sieht er nicht nur eine 3D-Rekonstruktion des Patienten, sondern kann auch CT- und/oder MRT-Bilder über den Körper des Patienten legen.

Mit der 3D-Operationsplanung ist es möglich, innerhalb von kürzester Zeit pathologisch veränderte anatomische

und Forschung. Augmented Reality kann in Zukunft im Operationssaal verwendet werden.

> Konzepte schnell zu realisieren, und diese Erkenntnisse können dann bei der Operation umgesetzt werden. Die anatomische Lage von wichtigen Strukturen, wie Gefäßen, Nerven oder zu erhaltenden Muskelgruppen, kann im dreidimensionalen Raum betrachtet werden. Der Patient kann virtuell gedreht werden, geplante Osteotomien oder Schraubenund Plattenplatzierungen können simuliert werden.

> An der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie in Innsbruck wer-

> > den komplexe muskuloskelettale Tumoroperationen, wie Beckenresektion, Korporektomien, Sakrektomien oder Kombinationen daraus, standardisiert mit dieser Software geplant. Seit der Zusammenführung der Kliniken für Orthopädie und Traumatologie zu einer gemeinsamen Universitätsklinik ist es jetzt auch möglich, komplexe Frakturen nach Polytraumen, wie z.B. Calcaneusfrakturen oder komplexe Beckenverletzungen, mit dieser Software zu pla-

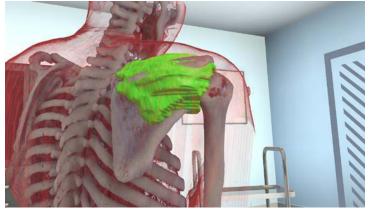


Abb. 1: Screenshot des virtuellen Raums: Infiltration eines Ewing-Sarkoms im Bereich von rechter Skapula, Clavicula und Humerus eines Patienten von dorsal (grün: Tumor). Weichteilstrukturen wurden hier ausgeblendet

nen. Durch eine effektivere Planung erwarten wir uns eine schnellere und bessere Durchführung der Operation, resultierend in geringerem Blutverlust, reduzierter Operationszeit und besserer anatomischer Rekonstruktion. Die Evidenz für diese Hypothesen existiert allerdings noch nicht.

Umsetzung (Fallbeispiel)

Für die Planung des Eingriffs wurden an der Radiologie entsprechende MRT-Scans mit unterschiedlichen Gewichtungen sowie ein hochauflösender CT-Scan des Oberkörpers des Patienten angefertigt. Mit einer speziellen Gewichtung war es möglich, einen Tumor in den Bilddaten darzustellen. Die Tumorränder wurden mithilfe einer Segmentierungssoftware identifiziert und segmentiert. Aus den Begrenzungslinien wurde dadurch ein dreidimensionales Modell des Tumors generiert. Die drei unterschiedlichen Datensät-

ze (MRT-Bilder, CT-Bilder, Tumormodell) wurden anschließend überlagert und in einer speziell für diesen Anwendungsfall entwickelten Version einer Visualisierungssoftware dargestellt.

Die Visualisierungssoftware (SpectoVR) wurde aus Forschungsprojekt einem der Universität Basel, Department für Biomedical Engineering, Center for medical Image Analysis & Navigation, unter der Leitung von Prof. Dr. Philippe Cattin, entwickelt. Die Software kann medizinische Bildstapel als volumetrische 3D-Modelle auf einem Bildschirm oder einem Virtual-Reality-Headset anzeigen. Sie ist dabei als Visualisierungssoftware konzipiert, wodurch keine Interaktion mit irgendeinem Körper-/ Gewebeteil erfolgt. Die Anzeige ist nicht auf einen bestimmten Körper-/Gewebeteil beschränkt. Die Bilddaten können über eine direkte Anbindung an das klinikinterne PACS-System in die Visualisierungssoftware eingespielt werden. Die Software ist binnen Sekunden in der Lage, aus einem Bilddatensatz eine voxelbasierte Darstellung zu generieren. Die Grauwerte des CT- oder MRT-Datensatzes werden mit einer Farbtransitionskurve überlagert, wodurch jedes dreidimensionale Voxel des Datensatzes je nach Abschwächung der Röntgenstrahlung im Gewebe (Materialdichte) eingefärbt wird. Die Transparenz der verschiedenen Voxel kann benutzerspezifisch angepasst werden, wodurch es möglich ist, gezielt verschiedene Gewebearten des Patienten, wie beispielsweise die Haut oder das Gefäßsystem, ein- und auszublenden. Die einzelnen Gewebearten können durch die Anpassung der Transparenz auch getrennt voneinander dargestellt werden, wodurch der Betrachter gezielt zwischen einer patientenspezifischen Knochenvisualisierung oder Gefäßvisualisierung auswählen kann. Anatomische Strukturen können entsprechend benannt und gekennzeichnet werden, wodurch

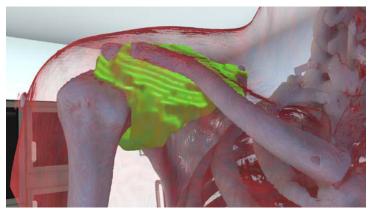


Abb. 2: Screenshot des virtuellen Raums: Infiltration eines Ewing-Sarkoms im Bereich von rechter Skapula, Clavicula und Humerus eines Patienten von ventral (grün: Tumor). Weichteilstrukturen wurden hier ausgeblendet

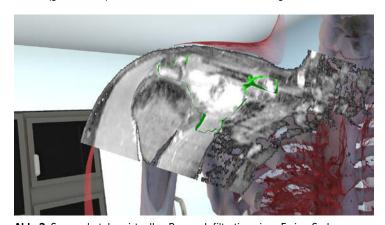


Abb. 3: Screenshot des virtuellen Raums: Infiltration eines Ewing-Sarkoms im Bereich von rechter Skapula, Clavicula und Humerus eines Patienten von ventral (grün: Tumor). Das MRT wird hier eingeblendet und mit dem Patienten überlagert

sich die Visualisierungssoftware auch für Schulungszwecke und Ausbildung eignet.

Die Anbindung der Software an ein VR-System ermöglicht eine neue Art der Visualisierung und Interaktion mit den spezifischen anatomischen Gegebenheiten des Patienten. Dabei wird der zuvor generierte voxelbasierte dreidimensionale Datensatz in eine virtuelle Umgebung eingebettet. Der Betrachter hat die Möglichkeit, das Patientenmodell im Raum so zu positionieren, wie es auch der Lagerungsposition des Patienten im Operationssaal entsprechen würde. Dabei wird auch die genaue Lokalisation eines Tumors oder einer Fraktur im Patienten visualisiert, wodurch der Operateur möglichst gewebeschonend den Eingriff planen kann. Der Operateur kann dabei entsprechende anatomische Landmarken markieren, anhand deren er dann im Operationssaal die Position des Tumors genau bestimmen kann.

Das Patientenmodell kann in jedem beliebigen Winkel mithilfe einer Schnitt-

ebene (Abb. 1 und 2) virtuell zerteilt werden, wodurch es beispielsweise möglich ist, die Resektionsränder des Tumors im befallenen Knochen oder Weichteilgewebe genau zu verfolgen. Durch diese Möglichkeit der beliebig platzierbaren Schnittebene kann man beispielsweise in einen Röhrenknochen hineinblicken und gleichzeitig die umliegenden anatomischen Strukturen visualisieren. Andere am Markt verfügbare Bildbetrachtungssysteme sind derzeit zumeist auf die zweidimensionale Visualisierung am schirm beschränkt.

In der jeweiligen virtuellen Schnittebene können die Grauwerte, welche die Abschwächung der Röntgenstrahlung im Gewebe (CT-Bilder) darstellen, oder die überlagerten MRT-Bilder jederzeit eingeblendet werden. Dadurch hat der Betrachter die Möglichkeit, die Anatomie des Patienten mit der gewohnten Visualisierung mithilfe von CT- oder MRT-Bildern unter Beibehaltung

FORSCHUNG & INNOVATION

des Patientenmodells genauer zu untersuchen (Abb. 3). Die Tumorränder sowie die Einstrahlung des Tumors in das umliegende Weichteilgewebe können somit genauestens verfolgt werden. Der Operateur kann dadurch wichtige Entscheidungen schon präoperativ fällen, beispielsweise ob die Innervation einer anatomischen Struktur erhalten werden kann. Der große Unterschied zu einer 3D-Rekonstruktion auf einem Bildschirm ist, dass der Chirurg in den Patienten "hineingreifen" und Ansichten wählen kann, bei denen er "im Inneren des Patienten" steht.

Dieses System bietet auch die Möglichkeit, bei Bedarf erfahrene Chirurgen in den virtuellen Raum einzubinden und in interaktiven Multi-User-Sessions den Operationsplan zu diskutieren. Dies hat vor allem bei sehr komplexen Eingriffen den wesentlichen Vorteil, dass Experten weltweit eingebunden werden können, um so für den Patienten die bestmöglichste Versorgung zu gewährleisten. Schwierige Operationsszenarien können mit Kollegen aus aller Welt diskutiert und geteilt werden. Dabei ist die Medizinische Universität Innsbruck auch bemüht, das interaktive Visualisierungsystem für die Ausbildung der medizinischen Nachwuchses zu implementieren. Speziell die Coronakrise hat gezeigt, wie wichtig es ist, dabei neue Ansätze zu verfolgen und neue Technologien zu verwenden.

Aussicht

Im Moment kann diese zukunftsweisende Technik präoperativ zur Planung eingesetzt werden. Zusätzlich verwendet die Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie den virtuellen Raum für Schulungen, Studentenunterricht und die Ausbildung von Kollegen im In- und Ausland. Wir arbeiten aber daran, in Zukunft nicht nur Virtual Reality als Planungstool einzusetzen, sondern dieses bei Operationen am Patienten im Sinne einer Augmen-

ted Reality zu verwenden. Dann sollte es perioperativ möglich sein, über eine VR-Brille den Patienten als 3D-Modell zu sehen, die Pathologie zu identifizieren und simultan die CT- und/oder MRT-Bilder des Patienten zu sehen. Dazu müssen allerdings alle erforderlichen Zulassungskriterien erfüllt sein.

Autoren:

Prof. Dr. Martin Thaler Prof. Mag. Dr. Michael Nogler Doz. Dr. David Putzer Prof. Dr. Rohit Arora Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. **Martin Thaler**E-Mail: martin.thaler@i-med.ac.at

NEWS

Myotuben wandern im Verbund

Die Vorläufer von Muskelfasern wandern gemeinsam, indem sie Filopodien bilden, mit denen sie sowohl aneinander als auch am Untergrund haften. Ein Marburger Forschungsteam beschreibt erstmals im Detail, welcher molekulare Mechanismus dieser Art von Zellbewegung zugrunde liegt.

m Gewebe und Organe zu bilden, wandern Zellen gemeinsam und gleichgerichtet, erläutert der Marburger Physiologe Prof. Dr. Sven Bogdan, der die Forschungsarbeit leitete. Die bisher bekannten Mechanismen erklären vor allem, wie Zellverbünde im Kollektiv wandern. Worauf beruht aber die Bewegung von Zellen, die zu Geweben verbunden sind?

Das Team untersuchte die Wanderungsbewegung von Myotuben (vielkernige Vorläufer von Muskelfasern, die aus mehreren Zellen verschmolzen sind). Um sich fortzubewegen, bilden Myotuben fadenförmige Zellfortsätze (Filopodia) anstelle der blattförmigen Ausbuchtungen anderer Zelltypen. Auch die genetische Steuerung ihrer

Entstehung unterscheidet sich bei den verschiedenen Zellfortsätzen.

Die Filopodien erstrecken sich zwar in alle Richtungen, ihre Anheftung am Untergrund, der Matrix, ist jedoch stabiler als die zwischen den Zellen. "Kontakte zwischen den Zellen halten Positionsinformationen bereit, die den einzelnen Zellen im Gewebeverband die Richtung vorgeben", erklärt Dr. Maik Bischoff, der Erstautor des Fachartikels. "Wenn die Zellen den Kontakt zueinander verlieren, stellen sie ihre Wanderungsbewegung ein". Die Zellen verhalten sich wie ein Schwarm, der kein Voranlaufen von Führungszellen erfordert, um die Verfolgerzellen mitzuziehen, fasst Bogdan zusammen: "Dass die Wanderung der Zel-

len von deren gegenseitigem Kontakt abhängt, dient der Synchronisation der Bewegung, wenn Organe entstehen. Gleichzeitig schützt der Mechanismus den Organismus vor einem unkontrollierten Auswandern individueller Zellen, wie wir es bei invasiven Tumoren beobachten." (red)

Quelle:

Philipps-Universität Marburg

Literatur:

Bischoff MC et al.: Filopodia-based contact stimulation of cell migration drives tissue morphogenesis. Nat Commun 2021; 12: 791



Indikationen

- komplizierte Harnwegsinfektionen
- Knochen- und Gelenkinfektionen
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie
- bakterielle Meningitis

neu

- infektiöse Endokarditis
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektion
- komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der der Verdacht besteht, dass sie mit einer der oben genannten Infektionen in Verbindung steht



C. Stotter, Krems S. Nehrer, Krems



Die Biotribologie: Bedeutung in der Orthopädie

Die Biotribologie untersucht das Reibungsverhalten, den Verschleiß und den Einfluss von Schmierung biologischer Oberflächen. Der Gelenkknorpel weist einzigartige tribologische Eigenschaften auf, die ohne Verletzung und Entzündung ein annähernd reibungsloses Bewegen der Gelenke über Jahrzehnte ermöglichen.

Die Tribologie (Reibungslehre) ist die Wissenschaft, die sich mit Oberflächen in Relativbewegung zueinander befasst. Ursprünglich vor allem in der Technik eingesetzt, werden tribologische Untersuchungen bereits seit Jahrzehnten auch in der Orthopädie eingesetzt, um beispielsweise Gleitpaarungen zur endoprothetischen Versorgung zu untersuchen.

Bei der Erforschung von biologischen Oberflächen, wie auch Gelenkknorpel, spricht man von Biotribologie, wobei ähnliche Prinzipien gelten und immer die Faktoren Reibung, Verschleiß und Schmierung zusammenspielen. Die biotribologischen Charakteristika von Gewebe sind

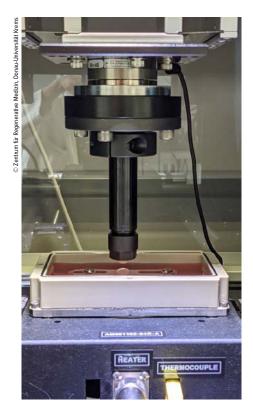


Abb. 1: Experimenteller Aufbau in einem Tribometer

daher keine fixen Materialeigenschaften, sondern immer das Ergebnis des gesamten experimentellen oder biologischen Systems. Es gilt daher, in biotribologischen Experimenten die In-vivo-Situation möglichst realistisch zu simulieren, um Rückschlüsse zuzulassen (Abb. 1).

Neben den Gewebeproben müssen auch das Schmiermittel und die physiologische Belastung für Experimente entsprechend gewählt werden. Erste tribologische Untersuchungen zu hyalinem Knorpel wurden bereits Anfang der 1960er-Jahre durchgeführt. Der Gelenkknorpel zeichnet sich durch ein biphasisches Verhalten während der Belastung aus. Möglich ist dies durch den zonalen Aufbau mit charakteristischer Anordnung der Zellen und Matrixbestandteile. Die extrazelluläre Matrix kann durch die Bestandteile und negative Ladung große Mengen an Wasser binden, während die Chondrozyten nur einen geringen Anteil am Gesamtgewicht bilden. Während der Belastung kommt es initial in der Flüssigkeitsphase durch die Druckaufnahme zu einer Verteilung des interstitiellen Wassers innerhalb des Knorpels von belasteten zu nicht belasteten Arealen. Bei weiterer Belastung kommt es in der soliden Phase zu einer Kraftübertragung über die extrazelluläre Matrix. Gemeinsam mit einer spezifischen Schmierung durch Lubricin und Hyaluronsäure ermöglicht dies die einzigartigen tribologischen Eigenschaften des Gelenkknorpels, wie einen sehr niedrigen Reibungskoeffizienten. Dadurch ergeben sich eine hohe Widerstandsfähigkeit und im gesunden Gelenk mit einer Knorpel-Knorpel-Gleitpaarung ein beinahe reibungsloses System, das eine verschleißfreie Belastung über Jahrzehnte ermöglicht.

KEYPOINTS

- Die biotribologischen Eigenschaften sind immer vom gesamten biologischen bzw. experimentellen System abhängig und keine fixen Gewebe- oder Materialeigenschaften.
- Die hohe Widerstandsfähigkeit des Gelenkknorpels wird durch die zonale Gliederung, die Struktur der extrazellulären Matrix, die hohe Wasserbindungskapazität und das biphasische Verhalten unter Belastung ermöglicht.
- Trotz einer günstigen Beeinflussung der metabolischen Aktivität und Expression knorpelspezifischer Gene durch Belastung kommt es in einer Metall-Knorpel-Gleitpaarung, verglichen mit Knorpel-Knorpel-Gleitpaarung, vermehrt zu Knorpelverletzungen.
- Entzündungsmediatoren haben direkten Einfluss auf den Reibungskoeffizienten des Gelenkknorpels.

Aktuelle biotribologische Forschung an der Donau-Universität Krems

Die Biotribologie ist an der Donau-Universität Krems in Kooperation mit dem Österreichischen Exzellenzzentrum für Tribologie (AC2T research GmbH) bereits seit 2010 ein Forschungsschwerpunkt, wobei neben Knorpel-Knorpel-Gleitpaarungen auch Experimente zu Metallimplantaten, wie sie beim partiellen Oberflächenersatz zum Einsatz kommen, durchgeführt werden

Zur Untersuchung des Einflusses von mechanischer Belastung auf den Gelenkknorpel in einer Metall-Knorpel-Gleitpaarung wurden CoCrMo-Zylinder und bovine osteochondrale Zylinder in einem Mikrotribometer mit unterschiedlichen Kräften und Geschwindigkeiten gegeneinander getestet.1 Durch die Anwendung von physiologischen Belastungsgrößen, wie Kraft und Gleitgeschwindigkeit, konnte deren Auswirkung auf den Gelenkknorpel untersucht werden. Die Testung und anschließende Analyse der osteochondralen Zylinder erfolgten nach einem etablierten Protokoll.^{2,3} Jene Proben, die mit hoher Kraft und Gleitgeschwindigkeit getestet wurden, zeigten dabei einerseits eine höhere metabolische Aktivität und Expression knorpelspezifischer Gene, andererseits fanden sich bei hoher Belastung bei einigen Proben auch Einrisse der Knorpeloberfläche. Hingegen führte eine niedrige Gleitgeschwindigkeit gemeinsam mit einem hohen Reibungskoeffizienten zu einem Anstieg der Expression kataboler Gene. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Belastungsparameter auch in einer Metall-Knorpel-Gleitpaarung spezifische Auswirkungen auf den Gelenkknorpel haben.

Gleichzeitig wurden in der Testflüssigkeit nach den Experimenten in geringen Konzentrationen Metallionen nachgewiesen, was auf eine Korrosion der CoCrMo-Implantate auch in einer Gleitpaarung mit hyalinem Knorpel hinweist. Dieser Effekt wurde durch mechanische Belastung weiter gesteigert und es konnte gezeigt werden, dass es am Beginn des Gleitzyklus des Metallimplantates gegen den Knorpel zu einer Veränderung der Passivierungsschicht auf der Oberfläche der Metallimplantate kommt.4 Die Produkte dieser Tribokorrosion der CoCrMo-Zylinder konnten auch auf der Knorpeloberfläche in Form von metallorganischen Verbindungen nachgewiesen werden.

Um potenzielle negative Auswirkungen von freien Metallionen auf humane Chondrozyten, wie für viele andere Zelltypen bekannt, zu untersuchen, wurden osteoarthritische Knorpelzellen isoliert, expandiert und in einer 2D-Kultur mit unterschiedlichen Konzentrationen von Cobalt- und Chromionen inkubiert. Die Chondrozyten zeigten dabei eine konzentrationsabhängige Abnahme der metabo-

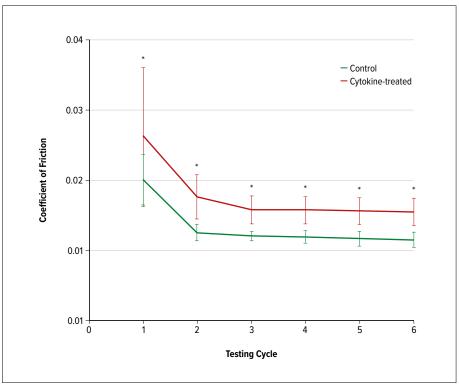


Abb. 2: Der Reibungskoeffizient im Verlauf eines tribologischen Experiments (Knorpel-Knorpel). Proben, die mit proinflammatorischen Zytokinen behandelt wurden, zeigten signifikant höhere Werte (nach Bauer et al. 2021)⁶

lischen Aktivität und eine Zunahme an apoptotischen Zellen.⁵ Zusätzlich wurde die Expression von knorpelspezifischen Genen, wie Kollagen Typ 2, sowohl durch die Konzentration der Metallionen als auch durch die Dauer der Behandlung negativ beeinflusst. Ob dieser negative Effekt beispielsweise nach Implantation einer Halbschlittenprothese oder eines partiellen Oberflächenersatzes eine Rolle beim Fortschreiten der Degeneration des nativen Gelenkknorpels spielt, bleibt jedoch offen.

In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass auch proinflammatorische Mediatoren, wie IL-1 β , IL-6 und TNF- α , einen Einfluss auf die tribologischen Eigenschaften in einer Knorpel-Knorpel-Gleitpaarung haben.⁶ So zeigten sich bei Proben, die mit proinflammatorischen Zytokinen behandelt wurden, ein signifikant erhöhter Reibungskoeffizient und ein erniedrigter Proteoglykangehalt (Abb. 2).

Der negative Effekt der Entzündungsmediatoren auf die Expression knorpelspezifischer Gene (COL2A1, ACAN) konnte durch die zyklische Belastung während der tribologischen Testung teilweise antagonisiert werden. Diese Erkenntnisse erscheinen insbesondere zum besseren Verständnis von Bewegung und Sport als Therapie bei Patienten mit Arthrose wertvoll.

Ausblick

Die Anzahl und Qualität biotribologischer Untersuchungen an hyalinem Knorpel nehmen stetig zu. Aktuelle Studien befassen sich vor allem mit dem Einfluss von Synovialflüssigkeit und mit den Eigenschaften von Gelenkknorpel in unterschiedlichen Gleitpaarungen. Dabei zeigten sowohl die Zusammensetzung und der Proteingehalt als auch die Dicke des Gleitfilmes an der Knorpeloberfläche Einfluss auf die Gleitfähigkeit.⁷

FORSCHUNG & INNOVATION

Zusätzlich gibt es erste Arbeiten, die auch Knorpelersatzgewebe nach knorpelchirurgischen Eingriffen im Tiermodell untersuchen. Ein hoher PRG4-Gehalt im Knorpelersatzgewebe, beispielsweise nach Defektfüllung bei einer matrixaugmentierten Mikrofrakturierung, zeigte eine verbesserte Widerstandsfähigkeit bei tribologischen Untersuchungen im Tiermodell.8 Sowohl der Reibungskoeffizient als auch die Oberflächenrauheit korrelierten negativ mit dem PRG4-Gehalt. Die PRG4-Expression in der oberflächlichen Tangentialzone konnte dabei durch eine Knochenmarkanreicherung gesteigert werden und war auch mit einer erhöhten Expression knorpelspezifischer Gene assoziiert.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich biotribologische Experimente auch dafür eignen, die Qualität von Knorpelersatzgewebe nach knorpelregenerativen Eingriffen zu untersuchen. Die bisher in Tiermodellen nachgewiesenen Zusammenhänge werden in zukünftigen Studien an humanen Proben bestätigt werden müssen. Auch die Frage, ob die tribologischen Charakteristika und Eigenschaften mit klinischen Scores nach knorpelregenerativen Eingriffen korrelieren, lässt Raum für zukünftige Forschung.

> Autoren: Dr. Christoph Stotter Prof. Dr. Stefan Nehrer Zentrum für Regenerative Medizin Donau-Universität Krems E-Mail: stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

Acknowledgements:

Die genannten Forschungsprojekte wurden durch die NÖ Forschungs- und Bildungsges.m.b.H. (NFB) im Rahmen der Life Science Calls (LSC14-015; LSC15-019) und durch die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) im Rahmen des COMET-Programms (Projekt XTribology, No. 849109) gefördert.

Literatur:

1 Stotter C et al.: Effects of loading conditions on articular cartilage in a metal-on-cartilage pairing. J Orthop Res 2019; 37(12): 2531-9 2 Bauer C et al.: A protocol for gene expression analysis of chondrocytes from bovine osteochondral plugs used for biotribological applications. MethodsX 2017; 4: 423-8 3 Stotter C et al.: Biotribological testing and analysis of articular cartilage sliding against metal for implants. J Vis Exp 2020; (159) 4 Stojanović B et al.: Tribocorrosion of a CoCrMo alloy sliding against articular cartilage and the impact of metal ion release on chondrocytes. Acta Biomater 2019: 94: 597-609 5 Bauer C et al.: Concentration-dependent effects of cobalt and chromium ions on osteoarthritic chondrocytes. Cartilage 2019: 1947603519889389 6 Bauer C et al.: Biotribological tests of osteochondral grafts after treatment with pro-inflammatory cytokines. Cartilage 2021: 1947603521994900 7 Čípek P et al.: Biotribology of synovial cartilage: a new method for visualization of lubricating film and simultaneous measurement of the friction coefficient, Materials (Basel) 2020: 13(9): 2075 8 Qiao Z et al.: Proteoglycan 4 predicts tribological properties of repaired cartilage tissue. Theranostics 2020; 10(6): 2538-52

ÖGU-TERMINE

7. Mai 2021

4. Interdisziplinäres Polytraumasymposium "Aktuelle Herausforderungen in der Schwerstverletztenversorgung" online

28.-29. Mai 2021 71. ÖGU-Fortbildung "Der Fuß das unbekannte Wesen späteren Korrektur"

Diagnostik und Therapie der akuten Verletzung und Möglichkeiten der

online

7.-9. Oktober 2021

57. ÖGU- und 2. ÖGOuT-Jahrestagung "Minimalinvasive Unfallchirurgie & Orthopädie"

Salzburg

12.-13. November 2021 72. ÖGU-Fortbildung "Das Hüftgelenk – Von der Rekonstruktion bis zum Gelenksersatz" AUVA-Hauptstelle Wien

6.-8. Oktober 2022 58. ÖGU-Jahrestagung

Salzburg

Auskunft für alle Veranstaltungen:

Mag. B. Magyar, Mag. A. Jarosz Tel.: +43/1/588 04-606 E-Mail: office@unfallchirurgen.at www.unfallchirurgen.at

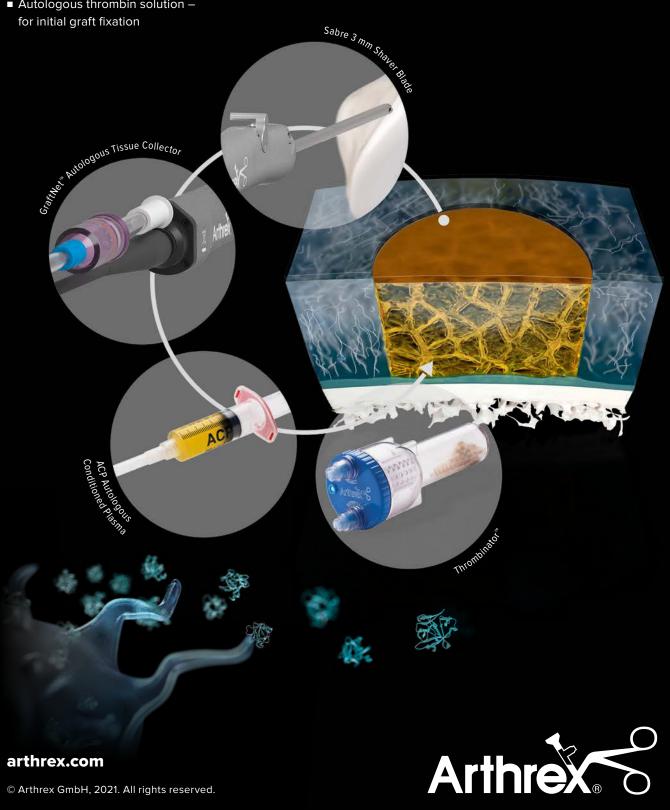


AutoCart™

All Autologous Cartilage Regeneration

- Autologous cartilage particulate harvested and reimplanted in a 1-step procedure
- Platelet-rich plasma for better ingrowth support
- Autologous thrombin solution –

© Arthrex GmbH, 2021. All rights reserved.



M. Neubauer, Krems S. Nehrer, Krems



Zelltherapie aus Fettgewebe in der Arthrosebehandlung

"All the success of orthopedic surgeons are little more than a reflection of the body's amazing ability to heal itself." (Dr. Henry Mankin)

Arthrose – Gelenksdegeneration – ist eine in der Gesamtbevölkerung weitverbreitete, belastende Erkrankung. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, 70–80% aller Menschen über 70 weisen Zeichen von Arthrose auf, 10–30% davon haben zudem auch Symptome.

Das Hauptziel der Orthopädie ist es, Mobilität zu erhalten. Arthrose ist eine Hauptursache für die graduelle Abnahme von Mobilität. Daher liegt Arthrose im Fokus der orthopädischen Versorgung.

Das momentane Verständnis der Ätiologie der Erkrankung umfasst ein komplexes Zusammenspiel von intrinsischen und extrinsischen Faktoren, die alle zum Beginn und Fortschreiten von Arthrose beitragen. Das "Dreieck" Alter – Degeneration – Inflammation liegt im Zentrum dieses Prozesses.¹ Alter ist in diesem Fall mit erhöhter Knorpeldichte, verringerter Anzahl an Proteoglykanen, verringerter Kollagendichte und der Dedifferenzierung von Zellen assoziiert.²

Ein durch die gesamte orthopädischwissenschaftliche Gemeinschaft gehender Konsens besteht darüber, dass osteochondrale Läsionen (OCL) zum Auftreten von Arthrose führen.³

Der Begriff "regenerative" Therapien ist in diesem Zusammenhang nicht ganz zutreffend. Therapien wie Blutprodukte und Zelltherapien sollen die Erkrankung vorrangig durch eine Verbesserung der Gelenkshomöostase beeinflussen und nicht tatsächlich hyalinen Knorpel regenerieren. Tatsächliche Regeneration wird vor allem bei OCL, die von gesundem Knorpel umgeben sind, angestrebt. Besonders die klinische Anwendung von Transplantationen körpereigener Chondrozyten - zum ersten Mal im Jahr 1994 publiziert⁴ - hat sich zu einer etablierten chirurgischen Methode entwickelt, auch weil es für die Wirksamkeit dieser Technik die meisten wissenschaftlichen Daten gibt. Schuette et al. konnten in einem systematischen Review eine signifikante Überlegenheit dieser Technik im Bereich der klinischen Resultate nach 5 Jahren zeigen. ⁵ Zudem gibt es Belege dafür, dass Gelenksdegeneration verzögert bzw. sogar gestoppt werden konnte. ⁶ Ein unabhängiges Health Technology Assessment stufte die Transplantation von körpereigenen Chondrozyten als kostengünstige Behandlung ein. ⁷

Diese Erfolge machen die Orthopädie zu einem Bereich, der in der klinischen Anwendung regenerativer Medizin führend ist. Allerdings sind diese Techniken vor allem dafür geeignet, umschriebene OCL in Gelenken zu behandeln, die noch keine Arthrose entwickelt haben.⁸

Während bereits manifeste Arthrosen eine eindeutige Kontraindikation darstellen, sind Fälle von Früharthrose ("Early onset"-Arthrose) ein noch weitgehend unklarer Bereich. Es konnte gezeigt werden, dass – sogar wenn eine erfolgreiche Behandlung stattfand – die Fehlerrate bei früh einsetzenden degenerativen Läsionen, die mit regenerativen Ansätzen behandelt wurden, doppelt so hoch war wie bei traumatischen OCLs. ^{9, 10} Die demografische Belastung zeigt sich auch deutlich in den Daten des deutschen Knorpelregisters der DGOU. 80% der dort erfassten Defekte weisen eine degenerative Ätiologie auf. ¹¹

Um ein Versagen der Behandlung mit regenerativen chirurgischen Methoden zu vermeiden, ist eine korrekte Diagnose notwendig. Eine deutsche Arbeitsgruppe hat sich kürzlich dieser Tatsache angenommen und die radiologischen Anzeichen von Früharthrose zusammengefasst. ¹² Ein weiterer Meilenstein für die exakte und frühe Arthroserkennung wird zudem der Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Radiologie werden. ¹³

Wenn somit klassisch regenerative Methoden bei Früharthrose ungeeignet scheinen, bleibt zu fragen, wie Patienten in diesem Arthrosestadium zu behandeln sind (Abb. 1).

Das Wundermittel? Stammzellen in der Orthopädie und ihre möglichen Wirkungsmechanismen

Früharthrosen könnte einer der Bereiche sein, in dem der Einsatz von sogenannten mesenchymalen Stammzellen (MSC) sinnvoll ist. In der Vergangenheit gab es immer wieder viele Missverständnisse rund um "Stammzellentherapie". Bedauerlicherweise hat der weitverbreitete Fehlgebrauch dieses Begriffs zu einer negativen Konnotation geführt. ¹⁴ Ein wichtiges Ziel dieses Artikels ist es, diese Missverständnisse durch datenbasierte Information aufzuklären und somit auch den sinnvollen Einsatz von MSC in der orthopädischen Behandlung zu fördern.

Caplan et al. kreierten den Begriff in den frühen 1990er-Jahren.¹⁵ Allerdings forderte Caplan im Jahr 2017 die Änderung des Namens.16 Der Grund für die Debatte um die Terminologie des Begriffs liegt einerseits in den Wirkungsmechanismen, andererseits an der Herkunft der MSC. Das damals vielsprechende Verständnis therapeutischer Anwendungen von MSC basierte darauf, dass sie potenziell in viele unterschiedliche Zellarten differenziert werden können. Dieses vielseitige Differenzierungspotenzial in Adipozyten, Chondrozyten, Osteozyten und viele andere ist ein eindeutiges Charakteristikum von MSC.¹⁷ Daher wurden die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von MSC in diesem Potenzial verortet. Sie sollten als Zellmasse zur Regeneration von neuem Gewebe bei spezifischen Anwendungen, wie etwa Knorpelläsionen, dienen. Allerdings wurde im Laufe von Jahrzehnten andauender Forschung die Rolle der "parakrinen" Eigenschaften von MSC, die das Zielgewebe durch Immunmodulation, Apoptoseveränderung und viele andere Effekte beeinflussen, immer offensichtlicher.18 Diese Effekte scheinen die postulierten therapeutischen Eigenschaften prominenter zu vermitteln als die Rolle von MSC als Zellmasse, die in verletztes Gewebe integriert werden kann. MSC scheinen den regenerativen Prozess zu "orchestrieren", indem sie die Gelenkshomöostase auf eine positive Art und Weise beeinflussen und verändern.

MSC können aus vielen unterschiedlichen Geweben gewonnen werden, wie beispielsweise aus Nabelschnur, Fruchtwasser, Knochenmark, Fettgewebe oder Synovialflüssigkeit. ^{17, 19}

MSC sind einfach verfügbar – warum nutzen wir Fettgewebe?

Die traditionell am häufigsten verwendete Gewebsquelle in der orthopädischen Verwendung ist das Knochenmark. ¹⁷ Dieses Gewebe eignet sich vor allen wegen der minimal notwendigen Zellmanipulation und der Möglichkeit der Point-of-Care-Anwendung. ²⁰ Allerdings besitzen aus Fettgewebe gewonnene MSC, sogenannte "adipose tissue-derived MSC" (ASC), dieselben Vorteile, ohne die Komorbidität von Knochenmarksentnahmen – besonders aus dem Beckenkamm. Aus diesem Grund gewinnen ASC als Quelle für MSC in der klinischen Anwendung immer mehr an Bedeutung.

Fettgewebezellen (ASC): immer dasselbe und dennoch anders?

Einige Faktoren beeinflussen die biologischen Eigenschaften der verwendeten ASC. Eine Strategie, um potenziell negative Einflüsse zu umgehen und die therapeutischen Eigenschaften von ASC zu unterstützen, war, sie mit Blutprodukten zu kombinieren. Diese Vorgehensweise wurde seit Beginn der ersten klinischen Studien mit ASC vor etwa einem Jahrzehnt im Jahr 2011 verfolgt. ^{21,22} Grund dafür war, das Wachstum der ACS zu unterstützen und deren Lebensfähigkeit zu fördern. ^{23–25}

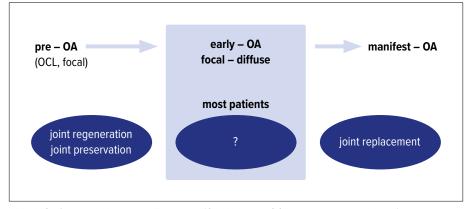


Abb. 1: Stufen der Arthrose und Therapien (OA: Arthrose; OCL: osteochondrale Läsion)

Allerdings beeinflusst auch die Wahl des Ursprungsgewebes mit seinem speziellen Platz im Organismus das Differenzierungspotenzial. Ein Beispiel dafür sind die Hinweise darauf, dass ASC, die aus Fettgewebe des Hoffa-Fettkörpers stammen, ein deutlich höheres chondrogenes Differenzierungspotenzial aufweisen als jene aus subkutanem Fettgewebe.^{26–28}

In den meisten Fällen ist die sogenannte "stromal vascular fraction" (SVF) gemeint, sobald der Begriff ASC genutzt wird. Hierbei wird meistens Kollagenase für die enzymatische Verdauung dem entnommenen Gewebe hinzugefügt. 29-31 Danach wird das Enyzm entfernt. Das entstandene Endprodukt wird als SVF bezeichnet. Diese enthält neben ASC auch eine große Anzahl an Zelltypen, wie unter anderem Fibroblasten oder weiße Blutkörperchen. 29-31

Man kann also daraus schließen, dass ASC nicht gleich ASC sind. Wünschenswert ist ein einfach anwendbarer Ansatz bei möglichst wenig Zellmanipulation. Um dies erreichen zu können, müssen biologische Eigenschaften, Wirtschaftlichkeit, klinische Untermauerung und die Komplexität der klinischen Anwendung ausbalanciert werden, um die Umsetzung innovativer effektiver Therapien zu beschleunigen.

Kommt es auf die Größe an? Die MSC-Zellzahl aus Fettgewebe

Die Zellzahl – pro Gramm von entnommenem Gewebe – wird intuitiv mit dem im vorigen Teil vorgestellten Wirkungsmechanismen in Verbindung gebracht: Mehr Zellen führen zu größeren Effekten – oder doch nicht?

Die Ergebnisse einer Proof-of-Concept-Studie von Jo et al. unterstützen diesen intuitiven Schluss. Die Forschergruppe injizierte drei unterschiedliche Zelldosen in Knie mit Arthrose, beginnend bei 10×106 über 50×106 bis zu 100×106 Zellen. Höhere Zelldosen brachten signifikant bessere klinische Ergebnisse. 32 Eine Nachfolgeuntersuchung zwei Jahre später zeigte ebenfalls, dass die positiven klinischen Effekte in der Gruppe mit der höchsten Dosis signifikant stärker waren. Allerdings wurden seither auch exakt gegenteilige Resultate in der Literatur berichtet. Pers et al. zeigten im Jahr 2016, dass autologe ASC mit der geringsten Dosis, nämlich einer Zellausbeute von 2×106 als einzige Gruppe zu signifikanten Verbesserungen der klinischen Ergebnisse führte, im Gegensatz zu den beiden Gruppen mit größeren Zellzahlen mit jeweils 10×106 und 50×106 Zellen.33

FORSCHUNG & INNOVATION

Wir dürfen daraus schließen, dass es tatsächlich auf die Größe ankommt – wir können allerdings noch nicht sicher sein in welche Richtung: Vielleicht ist weniger mehr.

Behandle deine Zellen gut oder sie werden dich nicht gut behandeln (oder gar nicht behandeln?)

Die Viabilität von Zellen ist entscheidend. Zellen, die ihre inerten Kapazitäten verlieren, verlieren ihr regeneratives Potenzial. Es wurden bereits viele Faktoren ermittelt, welche dieses Potenzial beeinflussen. Besonders relevant dürfte im Kontext von Arthrose die Zellexposition mit Kortikosteroiden sein. Diese reduzieren nachweislich die Überlebensfähigkeit von MSC-Zellen im Gegensatz zu Hyaluron, das den gegenteiligen Effekt zu haben scheint. 34,35

Unsere Forschungsgruppe am Zentrum für regenerative Medizin in Krems konnte kürzlich zeigen, dass eine Kombination mit Blutprodukten vorteilhafte Effekte auf die Überlebensfähigkeit von MSC hat. Diese Ergebnisse untermauern das Prinzip der Kombination von MSC mit Blutprodukten.²⁵

Interessanterweise scheint das Alter an sich nicht so hinderlich für das regenerative Potenzial von ASC zu sein, wie man das intuitiv annehmen würde. Allerdings verlieren aus Knochenmark gewonnene MSC nachweislich mit größerer Wahrscheinlichkeit ihre Kapazitäten abhängig vom Alter.³⁶

Außerdem soll erwähnt werden, dass die Art und Weise, wie die Zellen verwendet werden, eine wichtige Rolle spielt. Eine Point-of-Care-Verwendung mit möglichst wenig Kontakt zu einer fremden Umgebung ist empfehlenswert. Werden Zellen aus dem Körper und damit auch aus ihrer ursprünglichen Umgebung extrahiert, sind sie – auch wenn sie danach nicht einem weiteren Medium ausgesetzt sind – per definitionem einer fremden Mikroumgebung ausgesetzt, in der die Zellen ihre Biologie ändern.

Die Verwendung von Zellen oder Produkten aus Zellen – wie Sekretome oder Exosomen in einer "zellfreien" regenerativen Medizin – erfordert eine Neugestaltung der Bedingungen, unter denen die Gewebeentnahme, -speicherung, -vermehrung und -reapplikation dieser medizinischen Stoffe stattfinden können. Dieses

Umdenken kann zur Herausforderung werden, da diese speziellen Anforderungen grundlegend von jenen für traditionelle medizinische Substanzen abweichen, deren Handhabung grundsätzlich anders, meist einfacher, ist.

Klinische Anwendungen von ASC bei (Knie-)Arthrosen

Koh et al. veröffentlichten zwei Artikel, in denen ASC im klinischen Setting untersucht wurden. In beiden Studien wurden unkultivierte ASC in Kombination mit plättchenreichem Plasma ("platelet-rich plasma", PRP) verwendet.^{37,38} Im Jahr 2012 verwendete die Forschergruppe ASC aus Fettgewebe aus dem Hoffa-Fettkörper. 2014 wurden die Patienten nach einem durchschnittlichen Follow-up von 24,4 Monaten abermals untersucht. Die Hauptintervention dieser Studie war eine Umstellungsosteotomie. Die Patienten in der Verumgruppe erhielten zusätzlich ASC in Kombination mit PRP, die Kontrollgruppe erhielt die gleiche Behandlung ohne PRP oder ASC. Die Resultate von VAS und KOOS mit den Subskalen Schmerz und klinische Symptome waren signifikant besser für die Gruppe, die MSC erhalten hatte. 38 Eine "Second-look"-Arthroskopie zeigte auch homogene(re) Knorpeloberflächen. Allerdings war dieser Befund nicht signifikant.38

Die praktische Seite: Entnahme, Verarbeitung und (Re)applikation von Fettgewebe

Es gibt eine unterschiedliche Auswahl an kommerziell erhältlichen Kits und Prozeduren. Zumeist besteht der Prozess jedoch aus drei Schritten: Entnahme – Verarbeitung – Applikation.

Während der Entnahme erhalten die Patienten eine Lokalanästhesie. Häufig wird hier eine Mischung aus Kochsalzlösung, Lidocain und Adrenalin verabreicht. Die Entnahmenadeln unterscheiden sich typischerweise stark, je nach Hersteller. Gleiches gilt für die beigefügten Spritzen, die im Idealfall für jeden weiteren Verarbeitungsschritt verwendbar sein sollten. Der nächste Schritt der weiteren Verarbeitung ist die Reinigung des entnommenen Gewebes von Zellrückständen, Blut und anderen unerwünschten Komponenten. Üblicherweise wird hierfür das Gewebe mit

Kochsalzlösung gewaschen. Danach muss das Fettgewebe zerstückelt werden. Das kommerziell erhältliche Set Lipogems® beispielsweise verwendet dazu Metallkügelchen und keine enzymatischen Verdauungsprozesse, was in einer überlegenen Zelllebensdauer zu resultieren scheint und die regenerative Kapazität der Zellen erhält.³⁹ Ein weiteres Argument, das gegen die Verwendung von enzymatischer Verdauung spricht, ist der Erhalt der normalen Fettgewebsstruktur, die als Gitter für die späteren ACS dient, damit diese ihre Effekte besser entfalten können. Diese Art der Applikation steht im Kontrast zu den weiter oben erwähnten und häufig genutzten SVF.

Zuletzt wird das verarbeitete Gewebe wieder dem Patienten an der notwendigen Stelle per Injektion verabreicht. Da Besondere dabei ist, dass der oben beschriebene Prozess leicht in Point-of-Care-Verwendung, d. h. entweder in einer chirurgischen Umgebung oder in einer Praxis unter sterilen Bedingungen, durchgeführt werden kann.

Aussichten und Herausforderungen in der Anwendung von ASC bei der Versorgung von Arthrose

Damit sich regenerative Therapien etablieren können, sind neben den oben diskutierten Themen, wie etwa biologische Eigenschaften und klinische Anwendbarkeit, auch ethische Fragen und gesetzliche Vorschriften auf dem Weg zur klinischen Anwendung von zentraler Bedeutung.

Ein breiter Konsens in der wissenschaftlichen orthopädischen Gemeinschaft besteht – unter Berücksichtigung der Sicherheit der Patienten – darüber, dass MSC-Applikationen sicher sind und Teratome oder Neoplasien keine Rolle spielen, was ein Hauptunterscheidungsmerkmal zu embryonalen Stammzellen darstellt. 40

In Hinblick auf legistische Regulierungen ist beispielsweise das Quellgewebe der Zellen entscheidend. Die legalen Rahmenbedingungen betonen die Unterscheidung zwischen gleichartiger und nicht gleichartiger Zellverwendung. Damit wäre etwa eine Transplantation von Zellen von gelenkfernen Geweben in Gelenke nicht erlaubt – was jedoch bei der Transplantation von ASC aus subkutanem Fettgewebe in Gelenke passiert.⁴¹

Diese Beispiele sollen die Komplexität der klinischen Translation aufzeigen, die über die Biologie und die klinische Medizin an sich hinausgeht.

Ausblick und Fazit

ASC-Therapien sind eine vielversprechende Strategie in der Behandlung von Arthrose. Die Notwendigkeit solider Daten für evidenzbasierte Empfehlungen ist Voraussetzung für die seriöse Anwendung. Allerdings sollte dieses Bekenntnis nicht Bremse für Innovationen sein.

Eine elegante Lösung für die oben in Kürze dargestellten Herausforderungen wie Point-of-Care-Verwendung, einfache klinische Anwendung, Wirtschaftlichkeit, ethische und gesetzliche Voraussetzungen etc. - könnten ASC sein, die aus dem Fettgewebe des Hoffa-Körpers gewonnen wurden. Diese Idee könnte in Standardbehandlungsalgorithmen integriert werden. Vor dem Hintergrund, dass 40% aller arthroskopischen Knieoperationen von einfachen Meniskusrissen Zeichen von Arthrose oder Früharthrose zeigen, kann argumentiert werden, regenerative Therapien wie die Applikation von ASC aus dem Hoffa-Körper als Standard in die Routinebehandlung zu integrieren.42

Diese und ähnliche Perspektiven sind vielversprechend und spannend. Innovation ist notwendig, um das Potenzial von MSC zu erschließen und kreativ die aufgezeigten Herausforderungen zu meistern. Die Aufgabe, dieses komplexe Puzzle zu lösen, sollte nicht entmutigen, sondern anspornen. Die Wahrscheinlichkeit klinischer Translation korreliert mit der Menge an Innovation, die auf soliden Daten basiert.

Autoren:
Dr. Markus Neubauer, PhD
Prof. Dr. Stefan Nehrer
Zentrum für Regenerative Medizin,
Donau-Universität Krems
Universitätsklinik für Orthopädie,
Universitätsklinikum Krems,
Karl Landsteiner Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften

Korrespondierender Autor: Prof. Dr. **Stefan Nehrer** E-Mail: Stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

■0

Literatur:

1 Sacitharan PK, Vincent TL: Cellular ageing mechanisms in osteoarthritis. Mammalian Genome 2016; 27: 421-9

2 Lotz M, Loeser RF: Effects of aging on articular cartilage homeostasis. Bone 2012; 51(2): 241-8 3 Gaissmaier C et al.: Cartilage defects: epidemiology and natural history. Osteosynthesis Trauma Care 2006; 14(3): 188-94 4 Brittberg M et al.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994; 331(14): 889-95 5 Schuette HB et al.: Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation in the knee; a systematic review of mid- to long-term clinical outcomes. Orthop J Sports Med 2017; 5(6): 2325967117709250 6 Jungmann PM et al.: Magnetic resonance imaging score and classification system (AMA-DEUS) for assessment of preoperative cartilage defect severity. Cartilage 2017; 8(3): 272-82 7 Mistry H et al.: Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assess 2017; 21(6): 1-294 8 Niemeyer P et al.: Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks – Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. Z Orthop Unfall 2013; 151(1): 38-47 9 Angele P et al.: Defect type, localization and marker gene expression determines early adverse events of matrix-associated autologous chondrocyte implantation. Injury 2015; 46(Suppl 4): S2-9 10 Angele P et al.: Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016; 24(6): 1743-52 11 Niemeyer P et al.: Cartilage repair surgery for full-thickness defects of the knee in Germany: indications and epidemiological data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). Arch Orthop Trauma Surg 2016; 136(7): 891-7 12 Madry H et al.: Early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016; 24(6): 1753-6 13 Nehrer S et al.: Automated knee osteoarthritis assessment increases physicians' agreement rate and accuracy: data from the osteoarthritis initiative. Cartilage 2019: doi: 10.1177/1947603519888793. Online ahead of print 14 Kuhn G: Warnung vor dubiosen Stammzell-Therapien. Kurier 2017; https://kurier.at/wissen/wie-die-notlage-von-schwerkranken-ausgenuetzt-wird-warnung-vorstammzell-therapien/283.878.668 15 Caplan Al: Mesenchymal stem cells. J Orthop Res 1991; 9(5): 641-50 16 Caplan Al: Mesenchymal stem cells: time to change the name! Stem Cells Transl Med 2017: 6(6): 1445-51 17 Stoltz JF et al.: Stem cells and regenerative medicine: myth or reality of the 21^{th} century. Stem Cells Int 2015; 2015: 734731 18 Barry F, Murphy M: Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. Nat Rev Rheumatol 2013; 9(10): 584-94 19 Lee EH, Hui JHP: The potential of stem cells in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Br 2006; 88(7): 841-51 20 Neubauer M et al.: Bone-marrow-aspirate-concentrate for chondral defects: surgical techniques, clinical applications and basic science. Ann Jt 2018: 3: 107 21 Pak J: Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. J Med Case Rep 2011; 5(1): 296 22 Pak J et al.: Cartilage regeneration in humans with adipose tissue-derived stem cells and adipose stromal vascular fraction cells: updated status. Int J Mol Sci 2018; 19(7): 2146 23 Pak J et al.: Cartilage regeneration in human with adipose tissue-derived stem cells; current status in clinical implications. Biomed Res Int 2016; 2016: 1-12 24 Hart PH et al.: Comparison of the suppressive effects of interleukin-10 and interleukin-4 on synovial fluid macrophages and blood monocytes from patients with inflammatory arthritis. Immunology 1995; 84(4): 536-52 25 Neubauer M et al.: The effect of bloodderived products on the chondrogenic and osteogenic differentiation potential of adipose-derived mesenchymal

stem cells originated from three different locations. Stem Cells Int 2019; 2019: 1-20 26 Park JS et al.: The promotion of chondrogenesis, osteogenesis, and adipogenesis of human mesenchymal stem cells by multiple growth factors incorporated into nanosphere-coated microspheres. Biomaterials 2011; 32(1): 28-38 27 Mochizuki T et al.: Higher chondrogenic potential of fibrous synovium- and adipose synovium-derived cells compared with subcutaneous fat-derived cells: distinguishing properties of mesenchymal stem cells in humans. Arthritis Rheum 2006; 54(3): 843-53 28 Wickham MQ et al.: Multipotent stromal cells derived from the infrapatellar fat pad of the knee. Clin Orthop Relat Res 2003; 412(412): 196-212 29 Zuk PA et al.: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 2002; 13(12): 4279-95 30 Zuk PA et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng 2001; 7(2): 211-28 31 Pak J et al.: Regeneration of cartilage in human knee osteoarthritis with autologous adipose tissue-derived stem cells and autologous extracellular matrix. Biores Open Access 2016; 5(1): 192-200 32 Jo CH et al.: Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. Stem Cells 2014; 32(5): 1254-66 33 Pers YM et al.: Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe oosteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. Stem Cells Transl Med 2016; 5(7): 847-56 34 Wyles CC et al.: Differential cytotoxicity of corticosteroids on human mesenchymal stem cells. Clin Orthop Relat Res 2015; 473(3): 1155-64 **35** Wong TY et al.: Hyaluronan keeps mesenchymal stem cells quiescent and maintains the differentiation potential over time. Aging Cell 2017; 16(3): 451-60 36 Beane OS et al.: Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow-, muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells. PLoS One 2014; 9(12): e115963 37 Koh YG, Choi YJ: Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Knee 2012; 19(6): 902-7 38 Koh YG et al.: Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell treatment: A prospective study. Arthroscopy 2014; 30(11): 1453-60 39 De Francesco F et al.: A non-enzymatic method to obtain a fat tissue derivative highly enriched in adinose stem cells (ASCs) from human lipoaspirates: preliminary results. Int J Mol Sci 2018; 19(7): 2061 40 Hernigou P et al.: Cancer risk is not increased in patients treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate. J Bone Joint Surg Am 2013; 95(24): 2215-21 41 Raposio E, Ciliberti R: Clinical use of adipose-derived stem cells: European legislative issues. Ann Med Surg 2017; 24: 61-4 42 Pihl K et al.: Signs of knee osteoarthritis common in 620 patients undergoing arthroscopic surgery for meniscal tear. Acta Orthop 2017; 88(1): 90-5



Biologische Regeneration bei Früharthrose

Wie Knorpeldefekte zu Arthrose führen und welche Möglichkeiten zur biologischen Regeneration bei Früharthrose bestehen.

Arthrose ist die häufigste Gelenkserkrankung in der westlichen Welt. Sie ist gekennzeichnet durch degenerative Chondropathie, subchondrale Sklerose und osteophytäre Anbauten. Eine Arthrose betrifft im Unterschied zu fokalen Knorpelzelldefekten das gesamte Gelenk.

Als kurative Behandlung verbleibt momentan nur der Gelenksersatz durch ein künstliches Gelenk. Dies bringt jedoch gewisse Operationsrisiken mit sich und der endoprothetische Ersatz hat nur eine begrenzte Haltbarkeit, vor allem bei jungen Patienten, die intensiv Sport betreiben. Die Ansprüche bezüglich Regeneration, welche zunehmend auch von älteren Patienten aufgrund ihrer erhöhten Aktivität gestellt werden, können oft nicht mit einem künstlichen Gelenk gedeckt werden.

Knorpelregeneration bei lokalisierten Knorpeldefekten ohne Arthrose unter Anwendung von verschiedenen Methoden je nach Defektgröße ist bereits in breiter klinischer Anwendung. Die autologe Chondrozytentransplantation wurde bereits 1994 durch Brittberg et al. beschrieben.² Eine Weiterentwicklung davon ist die MACT ("matrix-assisted autologous chondrozyte transplantation"), bei der Chondrozyten auf einer Trägermatrix in den Knorpeldefekt eingebracht werden.

Insgesamt zeigen sich bei der autologen Knorpelzelltransplantation sehr gute Langzeitergebnisse. 3-6 Aufgrund der jedoch schlechten Ergebnisse bei arthrotischen Gelenksverhältnissen 7-10 konnte für die Patientengruppe der Früharthrose bis jetzt nur eine abwartende und symptommodellierende Strategie eingeschlagen werden. Gerade jedoch diese Patienten drängen nach biologischen Regenerationsmöglichkeiten. Um eine Lösung für diese Patientengruppe zu finden, wurde unsere Großtierstudie gestartet.

Zuerst galt es, eine unikompartimentelle Arthrose am stabilen Gelenk zu induzieren, denn bisherige Modelle, wie die

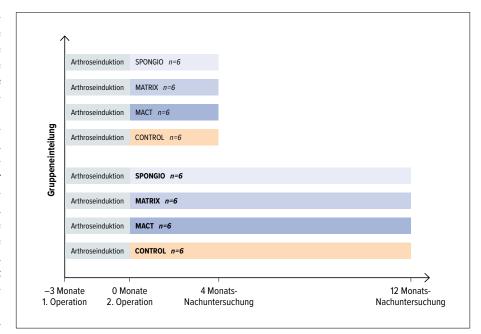


Abb. 1

Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes, die Resektion das Meniskus oder die Injektion von toxischen Stoffen (Iodacetat oder Quinolone), brachten entweder instabile oder komplett destruierte Gelenke, welche zur Studie für regenerative Operationen gänzlich ungeeignet schienen. Zur Generierung eines Arthrosemodells wurden 16 österreichische Bergschafe operiert. Die Induktion von unikompartimenteller Arthrose am stabilen Gelenk gelang uns durch einen Knorpeldefekt in der lasttragenden Zone am medialen femoralen Kondyl.¹¹ Bei der Defektsetzung wurde der Knorpel innerhalb des standardisierten Zylinders komplett abgetragen, bis nur noch die kalzifizierte Knorpelschicht erhalten war. Danach durften die Tiere voll belasten.

Es wurden 4 verschiedene Gruppen mit jeweils unterschiedlich großem Knorpeldefekt (7 und 14 mm) und unterschiedlicher Nachuntersuchungszeit (6 und 12 Wochen) gewählt. Nach 6 Wochen zeigte sich nur geringe Arthrose mit beiden Defektgrößen, nach 12 Wochen zeigte der 14 mm-Defekt spannenderweise nur geringe Arthrose am medialen Femurkondyl, wo der Defekt gesetzt wurde, dafür aber ausgeprägte arthrotische Veränderungen an der Tibia und am Meniskus. Der 7 mm-Defekt führte zu fokaler unikompartimenteller Arthrose am medialen femoralen Kondyl und nur geringen degenerativen Veränderungen an der Tibia.¹¹ Diese Ergebnisse wurden sowohl makroskopisch mit dem "gross assessment of joint changes score" als auch mikroskopisch mittels Mankin-Score evaluiert. Serum-COMP("cartilage oligomeric matrix protein")-Levels wurden alle 14 Tage abgenommen und stiegen kontinuierlich an.

Zusammenschauend konnte somit gezeigt werden, dass die ausgeprägteste Arthrose nach 12 Wochen mit dem 7 mm-Defekt erzielt werden konnte. Daher wurde für die weiteren Studien der 7 mm-Defekt mit der längeren Belastungszeit gewählt, um eine Arthrose bei stabilen Gelenksverhältnissen zu induzieren.

Bei der Entwicklung der Methodik für die biologische Regeneration wurde vor allem auf die Mitbeteiligung des subchondralen Knochens am arthrotischen Prozess Wert gelegt. Dies könnte unserer Meinung nach die Diskrepanz zwischen guten Ergebnissen im Kleintiermodell und schlechten Ergebnissen in der klinischen Anwendung erklären. Denn bei Kleintiermodellen wird bei der Austestung von humanen Matrices stets der subchondrale Knochen mit entfernt, da die Matrix die Dicke der Knorpelzellschicht überschreitet. In der humanen Anwendung wird aber der subchondrale Knochen stets intakt gelassen, um einer möglichen Hypertrophie des Regenerates vorzubeugen. Eine weitere Überlegung, die in die Planung eingeflossen ist, war, ob es notwendig ist, die implantierte Matrix mit Chondrozyten zu besiedeln, oder ob eine gleichwertige Regeneration auch ohne Zellen oder sogar ohne Matrix stattfindet.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Generierung von Langzeitergebnissen der regenerativen Verfahren gelegt. Es wurden zwei Großtierstudien im Rahmen eines EU-Projektes durchgeführt. Die erste hatte einen Nachuntersuchungszeitraum von 4 und die zweite von 12 Monaten. 12,13 Es wurden 48 österreichische Bergschafe zweimal operiert. Im Zuge des ersten Eingriffes wurden die Erkenntnisse aus der Arthroseinduktionsstudie angewandt und eine Arthrose am stabilen Gelenk induziert (7 mm-Defekt mit einer Belastungszeit von 12 Wochen; Gruppeneinteilung siehe Abb. 1).

Der Knorpel, der im Rahmen der Defektsetzung gewonnen wurde, wurde zur Knorpelzellzüchtung herangezogen. Bei einem weiteren Eingriff erfolgte die Gruppenseparation in 3 unterschiedliche Behandlungsgruppen (SPONGIO, MAT-RIX, MACT) sowie in eine Arthroseverlaufsgruppe, in welcher der Knorpeldefekt und das umliegende Gewebe nicht behandelt wurden.

Bei den 3 Behandlungsgruppen wurden folgende Techniken angewandt: Bei den Schafen der SPONGIO-Gruppe wurde der Knorpel in der lasttragenden Zone am medialen femoralen Kondyl in dem Bereich, in dem auch der ursprüngliche 7 mm-Defekt gesetzt wurde, mit einer standardisierten ovalen Stanze und einer Kürette entfernt. Danach erfolgte die Entfernung des Knochens bis zu einer Tiefe von 2,5 mm mithilfe einer Fräse mit einem kugelförmigen und einem zylinderförmigen Aufsatz. Diese Technik wird als "spongialization" bezeichnet.¹⁴ Die Blutstillung des Knochendefektes erfolgte mit einer dünnen Lage Fibrinkleber.

Die Tiere der MATRIX-Gruppe erhielten dieselbe Behandlung wie jene in der SPON-GIO-Gruppe, mit dem Unterschied, dass hier eine Hyaluronsäurematrix auf die Fibrinkleberschicht aufgebracht wurde.

Bei den Schafen der MACT-Gruppe wurde dieselbe Technik wie in der MATRIX-Gruppe angewandt, mit dem Unterschied, dass die Hyaluronsäurematrix vor der Implantation mit autologen kultivierten Chondrozyten besiedelt wurde $(1 \times 10^6 \text{ Zellen})$ rechten pro cm² P1-Zellen).

Die makroskopische Auswertung der Knorpelregeneration erfolgte mittels Brittberg-Score, die mikroskopische mit dem Mankin-Score und dem O'Driscoll-Score.

Die Evaluation der Ergebnisse der Kontrollgruppe zeigte eine signifikante Verschlechterung der Arthrose im Laufe der Zeit über 4 und 12 Monate. Im Defektareal

zeigte sich keine Regeneration und der angrenzende Knorpel wies zunehmende Degeneration sowohl bei der makroskopischen als auch bei der mikroskopischen Evaluation auf (Abb. 2).

Ein zonaler Aufbau der Regenerationszone konnte in allen Regenerationsgruppen erzielt werden. Nach 4 Monaten zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis der MACT-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Regenerationsgruppen (MAT-RIX, SPONGIO) mit signifikanten Unterschieden der makroskopischen und mikroskopischen Parameter. Bei der SPONGIO-Gruppe zeigte sich nach 4 Monaten fokal eine gute Knorpelzellqualität, jedoch präsentierte sich die Oberfläche als sehr uneben. Bei der MATRIX-Gruppe dominierte die Ausbildung eines Regeneratgewebes, welches jedoch nicht hyalinem Knorpel entsprach (Abb. 3).

Im Verlauf von 4 bis zu 12 Monaten wurde weiterhin eine Verbesserung aller Regenerationsgruppen detektiert. Bei 4 von 6 Schafen der MACT-Gruppe füllte das Regenerat die volle Höhe des 2,5 mm tiefen und 20x10mm großen Defektes aus. Ein über die normale Knorpelzellhöhe reichendes überschießendes Regenerat war bei keinem Tier vorhanden. In der Safranin-O-Färbung des Regenerats zeigte sich bei der MACT- und SPONGIO-Gruppe nur eine leichte Reduktion der Färbung im Vergleich zu gesundem Knorpelgewebe, bei der MATRIX-Gruppe eine stark reduzierte Färbung. Die Tidemark war bei allen Regenerationsgruppen noch von Blutgefäßen durchbrochen. Bemerkenswert waren in Säulenform angeordnete Chondrozyten im zentralen Defektareal der MACT-Gruppe, da dies für die Ausbildung eines hyalinen Knorpels spricht.



Abb. 2: Safranin-O-gefärbter Histoschnitt sagittal durch den medialen femoralen Kondyl 12 Monate nach Defektsetzung der CONTROL-Gruppe. Im mittleren Bild zentral der Defekt ohne jegliche Regenerationstendenz. Rechts und links davon der angrenzende Knorpel mit ausgeprägten degenerativen Veränderungen

FORSCHUNG & INNOVATION

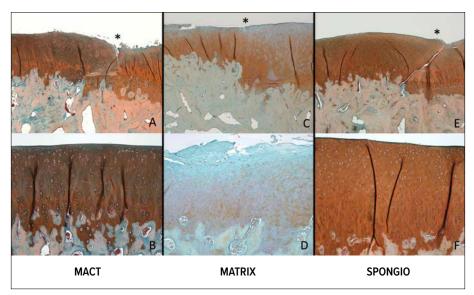


Abb. 3: Safranin-O-gefärbter Histoschnitt sagittal durch den medialen femoralen Kondyl 12 Monate nach Defektsetzung der MACT- (linke Spalte), MATRIX- (mittlere Spalte) und SPONGIO-Gruppe (rechte Spalte). Die erste Zeile zeigt das Regenerationsareal angrenzend an den nativen Knorpel. Die Anbindungszone ist jeweils mit * markiert. Die untere Zeile zeigt das zentrale Regenerationsareal

Zusammenfassend ergab die Analyse der histologischen Evaluation der 12-Monats-Ergebnisse eine signifikante Überlegenheit der MACT- und der SPONGIO-Gruppe gegenüber der MATRIX-Gruppe. Im an das Regenerat angrenzenden Knorpel zeigte sich in allen drei Regenerationsgruppen Clusterausbildung der Chondrozyten als Zeichen der Degeneration.

Der Vergleich der 12-Monats-Ergebnisse mit den 4-Monats-Ergebnissen ergab beim Mankin-Score eine signifikante bessere Gewebequalität. Der O'Driscoll-Score zeigte eine signifikante Verbesserung in der MATRIX- und SPONGIO-Gruppe im Vergleich zu den 4-Monats-Ergebnissen. In der MACT-Gruppe konnte jedoch nur eine weitere Verbesserung ohne Signifikanz gesehen werden, da hier die Ergebnisse schon nach 4 Monaten gut waren.

Die guten Ergebnisse der SPONGIO-Gruppe können auf den Einsatz von Fibrinkleber zur Stillung der Blutung und Standardisierung der drei Regenerationsgruppen zurückgeführt werden. Dieser scheint ebenso das Potenzial zu haben, als Matrix für Zellen zu wirken. Die schlechten Ergebnisse der MATRIX-Gruppe, trotz Einsatzes einer Hyaluronsäurematrix, lassen sich aus der Absiegelung des spongiösen Knochens mit flächigem Fibrinkleber erklären und die dadurch verhinderte Migration von Stammzellen aus dem Knochen in die Matrix. Hieraus können ent-

scheidende Schlüsse für die klinische Anwendung im Bereich Matrixfixation gezogen werden.

Zusammenfassung

Das zunehmende Alter der Bevölkerung und die erhöhten Lebensansprüche einerseits und das Auftreten von Arthrose bei jungen Patienten andererseits machen es notwendig, die Forschung auf dem Gebiet der regenerativen Medizin voranzutreiben. Auf Basis der im Großtiermodell gezeigten vielversprechenden Ergebnisse bei unikompartimenteller Früharthrose könnte es möglich werden, eine biologische Regeneration des Knorpels und des darunterliegenden Knochens auch im humanen Gelenk zu erreichen.

In unserer Studie erreichte die MACT-Gruppe die besten Ergebnisse nach 4 Monaten, welche auch über 12 Monate gehalten, zum Teil sogar noch weiter verbessert werden konnten. Ein zonaler Aufbau der Regenerationszone konnte in allen Regenerationsgruppen erzielt werden. Die Arthrose in der Kontrollgruppe verschlechterte sich signifikant im Verlauf und zeigte keine Tendenz zur Regeneration.

Weitere Studien sind indiziert, um zu beweisen, ob die Ergebnisse direkt auf das humane Kniegelenk übertragen werden können. Viele Erkenntnisse, wie etwa die Auswirkungen eines "Critical size"-Knorpeldefektes in einer lasttragenden Zone des Gelenks, der keine Regenerationstendenz zeigt und schlussendlich in die Arthrose übergeht, oder der Einfluss von Fibrinkleber auf das Regenerat, der die Migration von Stammzellen zum Zeitpunkt der Regeneration verhindern kann oder auch selbst als Matrix wirken kann, können direkt klinisch umgesetzt werden.

Autorin: Dr. **Martina Hauser-Schinhan** Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: martina.schinhan@meduniwien.ac.at

■0/

Literatur:

1 Lawrence RC et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part II. Arthritis Rheum 2008; 58(1): 26-35 2 Brittberg M et al.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994; 331: 889-95 3 Aldrian S et al.: Clinical and radiological long-term outcomes after matrix-induced autologous chondrocyte transplantation: a prospective follow-up at a minimum of 10 years. Am J Sports Med 2014: 42(11): 2680-8 4 Biant LC et al.: Long-term results of autologous chondrocyte implantation in the knee for chronic chondral and osteochondral defects. Am J Sports Med 2014; 42(9): 2178-83 5 Moseley JB Jr et al.: Longterm durability of autologous chondrocyte implantation: a multicenter, observational study in US patients. Am J Sports Med 2010; 38(2): 238-46 6 Peterson L et al.: Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. Am J Sports Med 2010; 38(6): 1117-24 7 Andriolo L et al.: High rate of failure after matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation in osteoarthritic knees at 15 years of follow-up. Am J Sports Med 2019; 47(9): 2116-22 8 Brix MO et al.: Treatment of full-thickness chondral defects with hyalograft C in the knee: long-term results. Am J Sports Med 2014; 42(6): 1426-32 9 Filardo G et al.: Second-generation arthroscopic autologous chondrocyte implantation for the treatment of degenerative cartilage lesions. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012; 20(9): 1704-13 10 Filardo G et al.: Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for cartilage regeneration in osteoarthritic knees: results and failures at midterm follow-up. Am J Sports Med 2013; 41(1): 95-100 11 Schinhan M et al.: Critical-size defect induces unicompartmental osteoarthritis in a stable ovine knee. J Orthop Res 2012: 30(2): 214-20 12 Schinhan M et al.: Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation in a compartmentalized early stage of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2013; 21(1): 217-25 13 Schinhan M et al.: Biological regeneration of articular cartilage in an early stage of compartmentalized osteoarthritis: 12-month results. Am J Sports Med 2020; 48(6): 1338-46 14 Ficat RP et al.: Spongialization: a new treatment for diseased patellae. Clin Orthop Relat Res 1979: 144: 74-83

S. Marlovits, Wien

AutoCart[™] - einzeitige autologe Knorpeltransplantion

Für die Behandlung von symptomatischen großflächigen und vollschichtigen Knorpeldefekten bietet die Firma Arthrex ein neues einzeitiges Produkt mit der Bezeichnung AutoCart™ an. Dabei wird der AACR-Ansatz ("All Autologous Cartilage Repair") verfolgt, der eine Weiterentwicklung der Knorpelchips-Technik ("minced cartilage") ist. Dieses System ist vollständig autolog und ermöglicht auch die arthroskopische Anwendung. Darüber hinaus ist die AACR-Methode erheblich kostengünstiger als die Knorpelzelltransplantation, da nur eine Operation erforderlich ist und Labor- sowie Transportkosten wegfallen. Dies macht diese Technik chirurgisch, biologisch und wirtschaftlich interessant. Die 2-Jahres-Ergebnisse werden derzeit im Rahmen einer internationalen Multicenterstudie erfasst und evaluiert.

ine vollschichtige Gelenkknorpelschädigung des Kniegelenks bei jüngeren Patienten ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Arthrose. Treten bei diesen Knorpelschäden klinische Symptome auf, so besteht der Konsens zur Indikation einer chirurgischen Behandlung dieses Defekts. Ziel dieser Behandlung ist die Auffüllung des Defekts mit einem Regeneratgewebe mit hoher mechanischer Belastbarkeit und langer Beständigkeit. Im Idealfall gelingt es, hyalinen oder hyalinartigen Knorpelersatz zu generieren, der einerseits die Rückkehr zu einer schmerzfreien Aktivität ermöglicht und andererseits die Entwicklung einer Arthrose deutlich verzögert.

Die unterschiedlichen chirurgischen Techniken sind allseits bekannt und umfassen im Wesentlichen die Mikrofrakturierung (MF), die osteochondrale Transplantation (OCT) und die autologe Knorpelzelltransplantation (ACT).

Durch die Verwendung unterschiedlicher Biomaterialien in Form von Matrices haben die Mikrofrakturierung als Matrixassoziierte Technik (Matrix-assoziierte Knochenmarkstimulation) und die Knorpelzelltransplantation als Matrix-assoziierte Knorpelzelltransplantation an therapeutischer Vielfalt gewonnen. In zahlreichen Behandlungsalgorithmen werden diese unterschiedlichen Techniken bestimmten Indikationen zugeordnet und empfohlen.



Abb. 1

Gerade der größere vollschichtige Knorpelschaden beim jüngeren Patienten stellt in allen bekannten Algorithmen eine Domäne der Zelltransplantation dar. Ab einer Größe von etwa 4cm² (bei jüngeren und sportlich aktiven Patienten schon ab 2,5 cm²) ist es erforderlich, diesen Defekt zelltherapeutisch zu behandeln und die bekannten Langzeitprobleme der Mikrofrakturierung zu vermeiden. Diese sind die Ausbildung eines mechanisch nicht belastbaren Faserknorpels im Regeneratgewebe und die Ausbildung von intraläsionalen Osteophyten als Zeichen einer lokalen Verknöcherung des Regenerates im Defekt.

Die autologe Knorpelzelltransplantation und ihre Variationen weisen in zahlreichen Studien gerade im Langzeitverlauf ein gutes klinisches Ergebnis auf. Die Nachteile der ACT sind die Notwendigkeit von zwei operativen Eingriffen und der hohe logistische Aufwand mit der Zellkultivierung in einen GMP-zertifizierten Labor inklusive des Transports. Die Einstufung dieser Technik durch die europäische Gesundheitsbehörden als ATMP (Arzneimittel für neuartige Therapien [Advanced Therapy Medicinal Products] – das sind Arzneimittel für die Anwendung beim Menschen, die auf Genen, Geweben oder Zellen basieren – und die damit verbundene Kostenexplosion haben die Verfügbarkeit in vielen Ländern dramatisch eingeschränkt oder die ACT überhaupt unmöglich gemacht.

Knorpelchips-Technik ("minced cartilage")

Aus diesen Gründen und wegen der Mangelsituation bei zellulären Produkten wurde nach anderen biologischen Möglichkeiten zur Behandlung von tiefen Knorpelschäden bei jüngeren Patienten gesucht und geforscht. Dies führte zur Wiederentdeckung einer Technik, die es schon seit den 1980er-Jahren gibt, der sogenannten Knorpelchips-Technik ("minced cartilage"). Dabei wird autologer Knorpel in kleinste Stückchen zerschnitten und direkt in den Defekt transplantiert. Die Technik wurde nun kontinuierlich modifiziert und methodisch verfeinert, sodass Knorpelchips rein autolog und auch potenziell arthroskopisch eingesetzt werden können.

FORSCHUNG & INNOVATION





Abb. 3



Abb. 4



Abb. 5

AACR-Ansatz ("All Autologous Cartilage Repair")

Zur Realisierung der Technik trugen die Innovationsfreudigkeit und das technische Know-how der Firma Arthrex entscheidend bei, und so konnte ein rein autologes Produkt zur Behandlung von tiefen Gelenkknorpelschäden entwickeln werden.

Die AACR-Methode ("All Autologous Cartilage Repair") ist eine modifizierte Version des zerkleinerten Knorpels. Der entnommene Knorpel wird direkt vor Ort mit einem Shaver zerkleinert. Diese zerkleinerten Knorpelchips werden dann mit dem eigenen plättchenreichen Plasma (PRP) des Patienten gemischt. Die dabei entstehende Knorpelpaste kann anschlie-

ßend direkt in den Knorpeldefekt injiziert werden. Das PRP stimuliert die Heilung des Knorpels und gleichzeitig wird mit dem PRP auch autologer Fibrinkleber hergestellt, mit dem das Knorpelchips/PRP-Produkt schnell und sicher im Knorpeldefekt fixiert werden kann.

Das kommerzielle System wird von der Firma Arthrex unter dem Produktnamen AutoCart™ angeboten. Dieses System ist vollständig autolog und ermöglicht auch die arthroskopische Anwendung. Darüber hinaus ist die AACR-Methode erheblich kostengünstiger als die ACT-Methode, da für die Behandlung nur eine Operation erforderlich ist und die Labor- und Transportkosten wegfallen. Dies macht diese Technik chirurgisch, biologisch und wirtschaftlich sehr interessant.

AutoCart™ ("All Autologous Cartilage Regeneration")

Zur Durchführung der AutoCart™-Methode sind folgende Hilfsmittel und Produkte erforderlich, die von der Firma Arthrex entwickelt wurden und vertrieben werden:

- 1. Shaver-Aufsätze
- 2. GraftNet™
- 3. PRP-Systeme
- 4. Thrombinator™-System

Shaver-Aufsätze

Durch die Wahl geeigneter Shaver können autologe Knorpelfragmente gewonnen werden, deren Fragmentgröße 1 mm³ nicht wesentlich überschreitet und die eine hohe Vitalität der Chondrozyten aufweisen. Die Knorpelentnahme erfolgt entweder am Rand der Läsion und/oder in einem nicht lasttragenden Bereich des Gelenkes (Abb. 1).

GraftNet™

Das GraftNet™-System dient dem Sammeln von autologem Gewebe und kann direkt an einen Sauger angeschlossen werden. Meist wird der Gewebekollektor zwischen dem Shaver-Handstück und dem Schlauchsystem montiert. Die gewonnenen autologen Knorpelfragmente werden so in einer leicht zugänglichen, sterilen Filterkammer gesammelt. Der Gewebekollektor wird geöffnet und die Filterkammer wird zusammen mit den Knorpelfragmenten entnommen (Abb. 2).

PRP-Systeme

Zur Herstellung von plättchenreichem Plasma (PRP) werden entweder die ACP-Doppelspritzen oder das Angel-System verwendet. Beide Systeme ermöglichen eine leichte und standardisierte Herstellung des PRP (Abb. 3).

Thrombinator™-System

Das Thrombinator™-System wird mit dem PRP-System zur Gewinnung einer autologen Thrombinlösung direkt vor Ort verwendet. Die autologe Thrombinlösung verbessert die Handhabung und Fixierung und dient als Bindemittel für die Knorpelpaste (Abb. 4).

Die Herstellung des autologen Knorpeltransplantates bedarf einer gewissen Übung und Liebe zur biologischen Therapie. Die Knorpelpaste kann anschließend

Abb. 2

rein arthroskopisch oder in einer Miniopen-Technik angewandt werden (Abb. 5).

Datenerfassung und Evaluierung im Rahmen einer internationalen Multicenterstudie

Zur Evaluierung und wissenschaftlichen Überprüfung der Technik wird eine größere Anzahl von Studien durchgeführt und geplant. Das Knorpelzentrum Wien nimmt derzeit an einer internationalen Multicenter-Studie teil, bei der die kurzfristigen Ergebnisse 2 Jahre nach der Behandlung mit der "All Autologous Cartilage Regeneration"-Technik erhoben werden. Neben der Quali-

tät des Knorpelreparaturgewebes werden die klinischen und radiologischen Ergebnisse dokumentiert. Für diese Studie werden geeignete Patienten gesucht, die an einem vollschichtigen Knorpelschaden am Kniegelenk leiden. Die relevanten Einschlusskriterien sind: Patienten im Alter von 19-50 Jahren mit symptomatischen Knorpeldefekten des Kniegelenkes Grad III bis Grad IV nach ICRS. Die Patienten werden nach der Operation engmaschig kontrolliert und monitiert und die Ergebnisse werden mittels klinischer Daten und radiologischer Untersuchungen (MRT) dokumentiert. Falls diese Studie für einige Ihrer Patienten interessant ist, bitten wir um direkte Kontaktaufnahme mit unserem Zentrum. Über die Ergebnisse dieser und anderer Studien werden wir in den nachfolgenden Ausgaben dieser Zeitschrift berichten.

Autor:
Prof. Dr. **Stefan Marlovits**Zentrum für Knorpelregeneration
und Orthobiologie
Privatklinik Döbling, Wien
E-Mail: info@knorpel.at
www.knorpel.at

Literatur:

beim Verfasser

NEWS

Von der Stammzelle zum Muskel

Drei oszillierend hergestellte Proteine bewirken, dass aus den Stammzellen der Muskeln kontrolliert neue Muskelzellen hervorgehen. Wie dieser Prozess im Detail erfolgt, berichtet ein Team vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin.

wenn ein Muskel wächst, bildet ein Teil der im Muskel enthaltenen Stammzellen neue Muskelzellen. Parallel dazu müssen die Muskelstammzellen aber auch weitere Stammzellen bilden, sich also selbst erneuern, da ihr Vorrat ansonsten sehr schnell aufgebraucht wäre. Dazu ist es erforderlich, dass sich die am Muskelwachstum beteiligten Zellen untereinander verständigen.

Bereits vor 2 Jahren hatte ein Team um Prof. Carmen Birchmeier, Berlin, gezeigt, dass die Entwicklung von Stammzellen zu Muskelzellen mithilfe zweier Proteine, Hes1 und MyoD, gesteuert wird, die in den Vorläuferzellen oszillieren – also periodisch schwankend mal in größeren, mal in kleineren Mengen hergestellt werden. Beide Proteine sind am Notch-Signalweg beteiligt, einem Mechanismus, über den Zellen auf äußere Reize reagieren und miteinander kommunizieren. "In unserer aktuellen Studie haben wir nun den eindeutigen Nachweis erbracht, dass es sich bei der Oszillation im Muskelgewebe nicht nur um irgendein seltsames Phänomen der daran beteiligten Zellen handelt, sondern dass diese rhythmischen Schwankungen der Genexpression wirklich entscheidend dafür sind, dass die Verwandlung der Stammzellen in Muskelzellen kontrolliert und nur begrenzt erfolgt", sagt Birchmeier.

Gemeinsam mit Forschenden aus Japan und Frankreich wurde zudem die Rolle eines entscheidenden dritten Proteins entschlüsselt, das mit Hes1 und MyoD ein dynamisches Netzwerk in den Zellen bildet. Es handelt sich dabei um den Notch-Liganden Delta-like1 (Dll1). "Er wird in aktivierten Muskelstammzellen periodisch schwankend mit einer Oszillationszeit von 2-3 Stunden hergestellt", erläutert Birchmeier. Immer wenn ein Teil der Stammzellen vermehrt Dll1 exprimiert, ist die Menge in den anderen Zellen entsprechend geringer. Diese rhythmische Signalgebung entscheidet darüber, ob eine Stammzelle eine neue Stammzelle bildet oder sich zu einer Muskelzelle entwickelt. Den wichtigsten Beweis hierfür haben die Forscher mithilfe genveränderter Mäuse erbracht. Eine bestimmte Mutation im Dll1-Gen bewirkt bei diesen Tieren, dass die Produktion des Proteins mit einer zeitlichen Verzögerung von wenigen Minuten erfolgt. Dies stört die oszillatorische Herstellung von Dll1 in Zellverbänden, verändert aber nicht die Gesamtmenge des Liganden. "Dennoch hat die Mutation schwerwiegende Auswirkungen auf die Stammzellen, die sich dadurch vorzeitig in Muskelzellen und -fasern verwandeln", berichtet Erstautor Yao Zhan. Die Stammzellen seien somit sehr schnell aufgebraucht gewesen. Das habe unter anderem zur Folge gehabt, dass ein verletzter Muskel in den Hinterbeinen der Mäuse nur unzureichend regenerierte und kleiner blieb, als er es vor der Verletzung gewesen war.

Das bessere Verständnis für die Regeneration und das Wachstum von Muskeln könne eines Tages dazu beitragen, so die Hoffnung der MDC-Forscher, Muskelverletzungen und -erkrankungen effektiver als bisher zu behandeln. (red)

Quelle:

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft

Literatur:

1 Zhang Y et al.: Oscillations of delta-like1 regulate the balance between differentiation and maintenance of muscle stem cells. Nat Commun 2021; 12(1): 1318



In einem gemeinsamen Forschungspro-

jekt haben das Laura Bassi Center of Exper-

tise (bis 2017), die Medizinische Universität

Graz und die ETH Zürich eine bioresorbier-

bare Schraube entwickelt, die aus einer Le-

gierung dreier im Körper vorkommender

Mineralien besteht. Hauptbestandteil mit

99,1% ist Magnesium, der Rest setzt sich zu

gleichen Teilen aus Kalzium und Zink zu-

sammen. Bei dieser Komposition wird auf

die Verwendung von üblicherweise beige-

fügten Metallen der seltenen Erden verzich-

tet, wie z.B. Yttrium oder Gadolinium, de-

ren Effekte und Nebenwirkungen auf Kno-

Resorbierbare Magnesiumschrauben

Selbstauflösende Implantate rücken ins Interesse der operativen Frakturversorgung. Schrauben mit Magnesium als Hauptbestandteil ermöglichen eine adäquate Stabilisation, versprechen eine gute Gewebeverträglichkeit und ersparen den Zweiteingriff zur Metallentfernung.

mplantate aus Edelstahl oder Titan sind die Arbeitspferde der Unfallchirurgie, doch es gibt Neuerungen auf diesem Gebiet. Mit resorbierbaren Materialien soll die sonst übliche Metallentfernung obsolet werden, die mit Morbidität, Ressourcenbindung und Kosten verbunden ist. Biomaterialien auf Magnesiumbasis sind dabei eine sehr vielversprechende Entwicklung der letzten Jahre.

Magnesium als Werkstoff für Implantate weist eine vergleichbare Dichte sowie ähnliche Werte bei E-Modul, Zug- und Druckfestigkeit wie der kortikale Knochen auf.¹ Dadurch kann das bei konventionellen Implantaten auftretende "stress shielding" verringert werden.² Außerdem verfügt Magnesium über eine gute Biokompatibilität und Resorbierbarkeit. Die durch die Degra-

dation freigesetzten Magnesiumionen können im Metabolismus des Körpers verwertet werden. Bisher wurden keine kritischen toxischen Grenzwerte oder Nebenwirkungen beschrieben.³

Positiv hervorzuheben ist die Fähigkeit, die Knochenbildung zu unterstützen. Lokal frei werdendes Magnesium erhöht die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten und hemmt die Bildung von Osteoklasten. Im Tiermodell konnte bereits eine vermehrte Kallusbildung bei mittels Magnesiumnagel stabilisierter Femurfraktur gezeigt werden. Unsere präklinischen Forschungsergebnisse zeigten eine gute Osteointegration und sogar einen osteoinduktiven Effekt nach Implantation von Schrauben in Röhrenknochen von Ratten und Schafen.

chungsergebnisse zeigten eine gute ointegration und sogar einen osteoktiven Effekt nach Implantation von auben in Röhrenknochen von Ratten Schafen. Direkt nach Implantation – und somit dem Kontakt der Schrauben mit dem Körpermilieu – setzt die Korrosion ein. Die Wechselwirkung zwischen Magnesiumschraube und Körperflüssigkeit führt zur Bildung von Magnesiumhydroxid und Wasserstoffgas: 8

 $Mg + 2H_2O \rightleftharpoons Mg(2OH)_2 + H_2$

Die Gasbildung ist dem Werkstoff inhärent und kann Resorptionshöhlen im Knochen oder Gastaschen im Weichteilgewebe verursachen.⁹ Die Rolle dieses Phänomens ist noch zu klären, allerdings scheint sogar beim osteoporotischen Knochen mit größeren Gasbildungen das lokal frei werdende Magnesium osteoinduktiv zu wirken.¹⁰

In der Bildgebung liefern Magnesiumschrauben andere, vielleicht noch etwas ungewohnte Befunde. In frühen postoperativen Bildern lässt sich Gas in der Umgebung der Implantate erkennen. Aufgrund der ähnlichen Dichte wie bei Knochen ist die frisch implantierte Schraube in der Röntgenaufnahme nur diskret zu sehen. Im Verlauf der Resorption verdämmert die Schraube zunehmend unter Bildung eines Gassaumes. Studien haben gezeigt, dass die Gasformationen im Knochen und Weichteilgewebe mit der Zeit verschwinden und durch kortikalen Knochen ersetzt werden (Abb. 1).6,11



Abb. 1: Resorptionsverhalten von Magnesiumschrauben nach Implantation in die Tibia eines Schafes nach a) 6 Wochen und b) 12 Wochen in der Computertomografie. Bemerkenswert sind der knöcherne Anbau an das Implantat (Osteointegration) sowie die Knochenneubildung (Osteoinduktion)⁶



Abb. 2: a) Fraktur des medialen Malleolus in Kombination mit einer distalen Syndesmosenruptur, b) postoperative Kontrolle nach Versorgung der Innenknöchelfraktur mittels Magnesiumschraube und Stabilisierung der Syndesmose mittels konventioneller Titanschraube, c) 6-Wochen-Kontrolle bei Zustand nach Stellschraubenentfernung und beginnender Resorption der Magnesiumschraube am Innenknöchel, d) 12-Wochen-Kontrolle mit weiterer Verdämmerung der Magnesiumschraube am Innenknöchel

Erste klinische Ergebnisse bei Frakturen

In einer prospektiven Studie haben wir 20 Frakturen des Innenknöchels mit je zwei Magnesiumschrauben versorgt. Im Kollektiv waren sowohl isolierte Frakturen am Innenknöchel als auch Bimalleolar- und Trimalleolarfrakturen. Die 12-Wochen-Ergebnisse zeigten eine erfolgreiche Konsolidierung der Frakturen bei allen Patienten (Abb. 2). Es kam weder intraoperativ noch postoperativ zu Lockerung, Repositionsverlust oder Schraubenbruch. Die Magnesiumwerte im Blut lagen im Normbereich und das klinische Ergebnis war ausgezeichnet (AOFAS Score: 92,5±4,1%).

Eine Folgestudie ist für eine weitere typische Sprunggelenksverletzung geplant. Wir wollen die Rolle von Magnesiumimplantaten bei der operativen Stellschraubenversorgung von Syndesmosenrupturen untersuchen. Die Idee ist, eine stabile Versorgungssituation bis zur Ausheilung zu gewähren. Die in Korrosion befindlichen Magnesiumschrauben sollten bei Belastungs-

beginn nach frühestens 8 Wochen planmäßig brechen und die Beweglichkeit zwischen Tibia und Fibula wieder freigeben.

Die Zukunft wird zeigen, für welche weiteren Indikationen die Magnesiumschrauben noch Verwendung finden könnten. Vom ökologischen Standpunkt aus betrachtet sind resorbierbare Implantate verträgliche Alternativen, da durch das Wegfallen eines Entfernungseingriffes Plastikabfall und anderer Müll eingespart werden kann.

Autoren:

Dr. Viktor Labmayr Dr. Dr. Patrick Holweg

Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, LKH-Universitätsklinikum Graz

Korrespondierender Autor:

Dr. Viktor Labmayr

E-Mail: viktor.labmayr@medunigraz.at

■04

Literatur:

1 Ibrahim H et al.: Resorbable bone fixation alloys, forming, and post-fabrication treatments. Mater Sci Eng C

2017; 70: 870-88 2 Augat P et al.: Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. Osteoporos Int 2005; 16 Suppl 2: 36-43 3 Galli S et al.: Osteoconductive potential of mesoporous titania implant surfaces loaded with magnesium; an experimental study in the rabbit. Clin Implant Dent Relat Res 2015: 17: 1048-59 4 Wu L et al.: Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. Acta Biomater 2015; 27; 294-304 5 Jähn K et al.: Intramedullary Mg2Ag nails augment callus formation during fracture healing in mice. Acta Biomater 2016; 36: 350-60 6 Grün NG et al.: Comparison of a resorbable magnesium implant in small and large growing-animal models. Acta Biomater 2018; 78: 378-86 7 Jin L et al.: In vitro study of the inflammatory cells response to biodegradable Mg-based alloy extract. PLoS One 2018; 13: e0193276 8 Gonzalez J et al.: Magnesium degradation under physiological conditions - best practice. Bioact Mater 2018; 3: 174-85 9 Schaller B et al.: In vivo degradation of magnesium plate/screw osteosynthesis implant systems: soft and hard tissue response in a calvarial model in miniature pigs. J Craniomaxillofacial Surg 2016; 44: 309-17 10 Holweg P et al.: A lean magnesiumzinc-calcium alloy ZX00 used for bone fracture stabilization in a large growing-animal model. Acta Biomater 2020; 113: 646-59 11 Waizy H et al.: In vivo study of a biodegradable orthopedic screw (MgYREZr-alloy) in a rabbit model for up to 12 months. J Biomater Appl 2014; 28: 667-75 12 Holweg P et al.: A lean bioabsorbable magnesium-zinc- calcium alloy ZX00 used for operative treatment of medial malleolus fractures. Bone Jt Res 2020: 9: 477-83

NEWS

Traumazentrum Wien

Vorgelagerte Primärversorgung im Probebetrieb

Viele Menschen gehen in eine Spitalsambulanz, obwohl sie bei einem niedergelassenen Arzt besser aufgehoben wären. Die Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA) testet mit einem Pilotprojekt am Standort Meidling des Traumazentrums Wien eine vorgelagerte Primärversorgungsordination.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Fialka erklärt: "Viele Patienten kommen mit Beschwerden in unsere Ambulanz, die nichts mit traumatologischer Versorgung zu tun haben, wie z. B. mit Bienenstichen, Augenentzündungen oder Hautausschlägen. Vielen von ihnen können wir nicht helfen und müssen sie erst recht weiterschicken, oft nachdem sie schon länger in der Ambulanz gewartet haben. Mit der vorgelagerten Primärversorgungsordination können wir solche Patienten ohne Wartezeit am selben Standort durch einen Arzt für Allgemeinmedizin versorgen. Das spart den Patienten Zeit und Nerven und unsere

Ressourcen werden zugunsten der Versorgung von Traumata geschont."

Der Pilotbetrieb startete am 1. Dezember 2020. Kooperationspartner ist die Ordination von Dr. Klaus Klapper in Meidling. Von 12–17 Uhr steht ein 4–5-köpfiges Team aus der Ordination (Ärzte, Pfleger und eine Administrationskraft) zur Verfügung. Als Verbindungsstelle zum Traumazentrum Wien ist ein(e) DGKP anwesend.

Alle Patienten, die selbstständig in das Traumazentrum Wien-Meidling kommen, werden während der Öffnungszeiten in dieser "allgemeinmedizinischen Ambulanz" begutachtet, erstversorgt und nur bei Bedarf an das Traumazentrum weitergeleitet.

In den ersten 3 Monaten wurde u.a. auch evaluiert, welche Patienten mit welchen Diagnosen kommen: Am häufigsten waren Prellungen/Kontusionen, gefolgt von Risswunden/Schnittverletzungen und Verstauchungen/Zerrungen des Sprunggelenks.

Der Probebetrieb ist vorerst bis 30. April 2021 befristet. *(red)*

Quelle:

Presseaussendung AUVA, 15. März 2021

D. Hanetseder, Wien H. Redl, Wien D. Marolt Presen, Wien



Ein Einblick in mesenchymale Stromazellen und neue zellfreie Therapien zur Knochenregeneration

Zellbasierte Therapien mit adulten mesenchymalen Stromazellen (MSZ) werden derzeit in registrierten klinischen Studien eingesetzt. MSZ werden durch Zellinjektion oder Implantation in Kombination mit Knochenersatzmaterialien eingesetzt. Eine alternative Option ist die Konstruktion und Implantation von MSZ-bioengineertem Gewebe. MSZ-Sekretom und extrazelluläre Vesikel (EV) werden derzeit noch nicht in klinischen Studien eingesetzt, sind aber vielversprechende Kandidaten für zukünftige zellfreie regenerative Therapien. Es sind jedoch weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um verschiedene therapeutische Optionen innerhalb spezifischer klinischer Indikationen zu verbessern.

MSZ-basierte Therapien und Knochen-Tissue-Engineering

Knochendefekte sind eines der häufigsten Probleme in der orthopädischen und unfallchirurgischen Praxis und ihre Regeneration ist oft eine große Herausforderung.¹ Der Standard für die Behandlung ist nach wie vor die autologe Knochentransplantation, bei der das implantierte Material allein oder in Kombination mit Knochenersatzmaterialien verwendet wird, um die Knochenheilung durch Osteogenese, Osteoinduktion und Osteokonduktion zu unterstützen.² "Fortgeschrittenere" Ansätze beinhalten zellbasierte Therapien mit adulten mesenchymalen Stromazellen (MSZ), wobei am häufigsten aus Knochenmark und Fettgewebe stammende MSZ verwendet werden (Abb. 1).

Wie kürzlich überprüft wurde, werden in klinischen Studien MSZ durch Injektion oder Implantation in Kombination mit Knochenersatzmaterialien eingesetzt. In diesen Studien werden nicht zusammenwachsende Röhrenknochen, Frakturen mit Pseudoarthrose, Kieferknochendefekte und Knochenosteonekrosen behandelt.

Hernigou et al. berichteten, dass die fluoroskopiegesteuerte perkutane Injektion von konzentrierten, autologen, mononukleären Zellen aus dem Knochenmark bei 53 von 60 Patienten zu einer erfolgreichen Knochenvereinigung führte.³ Die Transplantate dieser Patienten enthielten eine signifikant höhere Konzentration an osteogenen Vorläuferzellen im Vergleich zu den 7 Patienten, die keine Knochenvereinigung erreichten.

Gomez-Barrena et al. führten die erste multizentrische europäische Studie mit der

Verwendung von MSZ aus dem Knochenmark durch, in Kombination mit biphasischem Kalziumphosphat-Biokeramikgranulat, zur Behandlung von Röhrenknochen mit verzögerten Frakturheilungen und Pseudoarthrosen. Sie fanden die Behand-

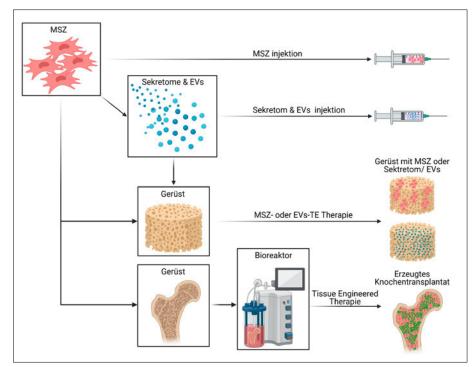


Abb. 1: MSZ-basierte Therapieoptionen für die Knochenregeneration: MSZ aus Knochenmark/Fett stammend oder deren Sekrete/EVs werden als injizierbare Therapien eingesetzt. Alternativ werden MSZ oder EV zusammen mit biokompatiblen Gerüsten implantiert. Eine "fortgeschrittenere" Option ist das Erzeugen von lebensfähigen patientenspezifischen Transplantaten in Bioreaktoren zur Behandlung von komplexeren Knochendefekten

lung sicher und praktikabel und ein Jahr nach der Behandlung wiesen 26 von 28 Patienten eine radiologische Heilung auf.⁴

Liebergall et al. verwendeten einen prophylaktischen minimal invasiven Eingriff mit der Injektion von magnetisch abgetrennten MSZ aus dem Knochenmark, gemischt mit plättchenreichem Plasma und demineralisierter Knochenmatrix, für distale Tibiafrakturen bei 12 Patienten. Die Behandlung führte in kürzerer Zeit zur Schließung der Frakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 12 Patienten, welche mit einer konventionellen Methode zur Heilung der Fraktur behandelt worden waren.⁵

Castillo-Cardiel et al. berichteten in ähnlicher Weise, dass die Behandlung von Unterkieferfrakturen mit autologen, aus dem Fettgewebe stammenden MSZ (12 Patienten) zu höheren Ossifikationsraten nach 12 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Zelltherapie (12 Patienten), führte. ⁶

Allerdings hat sich noch keine dieser zellbasierten Therapien in der Klinik als Standardbehandlung durchgesetzt.⁷

Ansätze des Knochen-Tissue-Engineering, die sich überwiegend noch in der präklinischen Forschungsphase befinden, umfassen verschiedene Kombinationen von Zellen, Biomaterialgerüsten, Signalfaktoren und Transplantatkultur-/Reifungsverfahren (in vitro und in vivo) in Richtung "funktioneller" Knochenersatzmaterialien.8,9 Um mehrere Zentimeter großes Gewebe für die Behandlung von Defekten kritischer Größe zu züchten, hat sich die Forschung auf fortschrittliche Technologien zur Gerüstherstellung¹⁰ und auf die dynamische Gewebekultur in Bioreaktorsystemen konzentriert. 11-15 Der vielversprechendste Ansatz für das Erzeugen von funktionellem, lebensfähigem Knochengewebe aus autologen MSZ sind Perfusionsbioreaktorsysteme, die den interstitiellen Fluss des Kulturmediums durch zellbesiedelte Knochengerüste ermöglichen. 16-19 Dies sorgt für eine geeignete biophysikalische Stimulation und ein biochemisches Milieu, die zusammen für das Zellwachstum und die Bildung von neuem Knochengewebe erforderlich sind.²⁰⁻²²

Grayson et al. berichteten als erste über das Erzeugen von klinisch großen, lebensfähigen Knochentransplantaten aus Knochenmark-MSZ, die genau auf die komplexe Anatomie des Kiefergelenkknochens zugeschnitten wurden. 15 In einer Folgestudie entwickelten Bhumiratana et al. ein in vitro personalisiertes Knochentransplantat für die Rekonstruktion von Gesichtsknochen aus Schweinefettgewebe-MSZ. 6 Monate nach der Implantation in Yukatan-Minischweinen hatten die hergestellten Transplantate ihre anatomische Struktur beibehalten, sich in das native Gewebe integriert und ein größeres Volumen an neuem Knochen und eine stärkere vaskuläre Infiltration erzeugt als nicht besiedelte Gerüsten oder unbehandelte Defekten.²³ Dieser Ansatz befindet sich nun in der klinischen Erprobung (https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT03678467).

MSZ-basierte zellfreie Therapieansätze

In den letzten Jahren hat die Anwendung von MSZ zur Knochenregeneration stark an Interesse gewonnen. Es gibt jedoch keine therapeutischen Lösungen, die eine breite klinische Anwendung erreichen würden. Präklinische Studien haben gezeigt, dass nur eine begrenzte Anzahl von transplantierten Zellen überlebt und in die Defektstellen einwächst. Zusätzlich sind die genauen Mechanismen exogener MSZ zur Bildung neuen Gewebes noch nicht klar. 23-26 Andererseits wurde festgestellt, dass die transplantierten MSZ mehrere parakrine Wirkungen auf endogene Zellpopulationen haben können, darunter die Modulation von Immunzellen, angiogene Aktivität, Rekrutierung von benachbarten MSZ und endothelialen Vorläuferzellen, Zellproliferation, Stammzelldifferenzierung, antiapoptotische Effekte und Wundheilung.²⁶⁻³⁰ Die therapeutischen Effekte können auf trophische Wirkungen zurückgeführt werden, die vom Sekretom der MSZ bereitgestellt werden, einschließlich löslicher Faktoren wie Zytokine, Wachstumsfaktoren³¹⁻³³ und extrazellulärer Vesikel (EV).

EV enthalten Proteine, Lipide und Nukleinsäuren mit potenziell proregenerativen Eigenschaften³⁴ und werden daher als vielversprechende Kandidaten für zukünftige zellfreie regenerative Therapien angesehen. Außerdem scheinen MSZ-abgeleitete EV prima facie sicherer zu sein, da sie keine lebensfähigen Zellen enthalten. Es ist auch unwahrscheinlicher, dass systemisch applizierte EV-Präparate in der Lunge oder Leber eingeschlossen werden, und sie sind höchstwahrscheinlich weniger immunogen.³⁵ Darüber hinaus können sie über einen längeren Zeitraum gelagert werden und bieten die Option eines kommerziellen Produkts zur Heilung von Knochendefekten.³⁶

Studien haben bereits gezeigt, dass unfraktioniertes MSZ-Sekretom sowie MSZ-abgeleitete EV, in Kombination mit verschiedenen Gerüstmaterialien, in vivo an ektopischen Stellen Knochen generieren³⁷ sowie die Knochenreparatur in Calvariadefekten von Nagetieren fördern.^{38–40} Idealerweise sollten die für die EV-Abgabe verwendeten biokompatiblen Gerüste die parakrine Funktion der Zellen durch eine langsame/kontrollierte Freisetzung imitieren, da bei einer explosionsartigen Freisetzung die proregenerativen Effekte weniger effizient sein könnten.⁴⁰

Zukünftige Ausrichtung und Herausforderungen für MSZ- und EV-basierte therapeutische Ansätze zur Knochenregeneration

Es besteht ein deutlicher Bedarf an verbesserten Therapien in Fällen, bei denen die natürliche Knochenheilung beeinträchtigt ist. Wie beschrieben, haben mehrere MSZ-basierte Ansätze das Stadium der klinischen Prüfung erreicht. Die Fragen der Dosierung, der Verwendung autologer vs. allogener Zellen und der Wirksamkeit im Vergleich zur Standardbehandlung mit autologer Knochentransplantation werden derzeit untersucht.

Viele Herausforderungen bestehen noch in der Standardisierung, der Qualitätskontrolle, dem Scale-up, der GMP-Herstellung, der Logistik und den Unterschieden zwischen den MSZ-Quellen. Zusätzlich wird

FORSCHUNG & INNOVATION

die Variabilität zwischen den Patienten aufgrund von Alter, Gesundheit und anderen Risikofaktoren den Erfolg von MSZbasierten Therapieansätzen beeinflussen.

Während EV-Therapien viele Vorteile gegenüber Zelltherapien bieten, stehen sie vor ähnlichen Problemen wie Zelltherapien, wenn es um die Umsetzung der vielversprechenden Forschungsdaten in klinische Studien und die anschließende Anwendung am Patienten geht. Um die Vergleichbarkeit zwischen präklinischen Studien zu gewährleisten und eine zukünftige Translation in die Klinik zu ermöglichen, müssen die Aufreinigung und Charakterisierung von EV harmonisiert werden.⁴¹ So wurden bereits von mehreren Gruppen GMP-konforme Produktionsverfahren für aus Knochenmark stammende MSZ berichtet. 41-45 Um die Produktion von MSZ-abgeleiteten Sekreten und EV zu erhöhen und effizienter und reproduzierbarer zu machen, wurden Bioreaktorsysteme und zugehörige analytische Ansätze im Vergleich zur statischen Kultur untersucht.46,47 Es sind jedoch weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um unser mechanistisches Verständnis verschiedener Zell-, EV- und Tissue-Engineering-basierter Therapien innerhalb spezifischer klinischer Indikationen zu verbessern.

> Autoren: **Dominik Hanetseder**, MSc Prof. Dr. **Heinz Redl** Dr. **Darja Marolt Presen**

Ludwig Boltzmann Institut für experimentelle und klinische Traumatologie, AUVA Forschungszentrum, Wien Austrian Cluster for Tissue Regeneration, Wien

> Korrespondierende Autorin: Dr. **Darja Marolt Presen** E-Mail: Darja.Marolt@trauma.lbg.ac.at

Danksagung:

Diese Arbeit wurde von der österreichischen FFG Industrienahe Dissertationen gefördert (Projektnummer 867803, SINEM). Abbildung 1 wurde mit BioRender.com erstellt.

Literatur:

1 Marolt Presen D et al.: Mesenchymal stromal cell-based bone regeneration therapies: from cell transplantation and tissue engineering to therapeutic secretomes and extracellular vesicles. Front Bioeng Biotechnol 2019; 7: 352 2 Fröhlich M et al.: Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance. Curr Stem Cell Res Ther 2008, 3(4): 254-64 3 Hernigou P et al.: Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions: influence of the number and concentration of progenitor cells. J Bone Joint Surg Am 2005; 87(7): 1430-7 4 Gómez-Barrena E et al.: Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial. Biomaterials 2019: 196: 100-8 5 Liebergall M et al : Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union: A randomized and prospective preliminary study. Mol Ther 2013; 21(8): 1631-8 6 Castillo-Cardiel G et al.: Bone regeneration in mandibular fractures after the application of autologous mesenchymal stem cells, a randomized clinical trial. Dent Traumatol 2017; 33(1): 38-44 7 Stegemann JP et al.: Cell therapy for bone repair: Narrowing the gap between vision and practice. Eur Cells Mater 2014; 27: 1-4 8 Correia C et al. Development of silk-based scaffolds for tissue engineering of bone from human adipose-derived stem cells. Acta Biomater 2012: 8(7): 2483-92 9 Meinel L et al.: Osteogenesis by human mesenchymal stem cells cultured on silk biomaterials: Comparison of adenovirus mediated gene transfer and protein delivery of BMP-2. Biomaterials 2006; 27(28): 4993-5002 10 Forrestal DP et al.: Challenges in engineering large customized bone constructs. Biotechnol Bioeng 2017; 114(6): 1129-39 11 Meinel L et al.: Engineering bone-like tissue in vitro using human bone marrow stem cells and silk scaffolds. J Biomed Mater Res A 2004; 71(1): 25-34 12 Meinel L et al.: Silk implants for the healing of critical size bone defects.. Bone 2005;37(5): 688-98 13 Marolt D et al.: Bone and cartilage tissue constructs grown using human bone marrow stromal cells. silk scaffolds and rotating bioreactors. Biomaterials 2006; 27(36): 6138-49 14 Grayson WL et al.: Effects of initial seeding density and fluid perfusion rate on formation of tissue-engineered bone. Tissue Eng Part A 2008: 14(11): 1809-20 15 Grayson WL et al.: Engineering anatomically shaped human bone grafts. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(8): 3299-304 16 de Peppo GM et al.: Engineering bone tissue substitutes from human induced pluripotent stem cells Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(21): 8680-5 17 Vetsch JR et al.: The influence of curvature on threedimensional mineralized matrix formation under static and perfused conditions: An in vitro bioreactor model, J.R. Soc. Interface 2016: 13(123): 20160425 18 Mitra D et al.: Bioreactor culture duration of engineered constructs influences bone formation by mesenchymal stem cells. Biomaterials 2017: 146: 29-39 19 Sladkova M et al.: Segmental additive tissue engineering. Sci Rep 2018; 8: 10895 20 Sikavitsas VI et al.: Mineralized matrix deposition by marrow stromal osteoblasts in 3D perfusion culture increases with increasing fluid shear forces. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(25): 14683-8 21 Grayson WL et al.: Optimizing the medium perfusion rate in bone tissue engineering bioreactors. Biotechnol Bioeng 2011; 108(5): 1159-70 22 Zhao F et al.: Flow rates in perfusion bioreactors to maximise mineralisation in bone tissue engineering in vitro. J Biomech 2018; 79: 232-37 23 Bhumiratana S et al.: Tissueengineered autologous grafts for facial bone reconstruction. Sci Transl Med 2016; 8(343): 343ra83 24 Geuze RE et al.: Luciferase labeling for multipotent stromal cell tracking in spinal fusion versus ectopic bone tissue engineering in mice and rats. Tissue Eng Part A 2010; 16(11): 3343-51 25 Manassero M et al.: Comparison of survival and osteogenic ability of human mesenchymal stem cells in orthotopic and ectopic sites in mice. Tissue Eng Part A 2016: 22(5-6): 534-44 26 Oryan A et al.: Role of mesenchymal stem cells in bone regenerative medicine: what is the evi-

dence? Cells Tissues Organs 2017; 204(2): 59-83 27 Ponte AL et al.: The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells; comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. Stem Cells 2007: 25(7): 1737-45 28 Chen L et al.: Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. PLoS One 2008; 3(4): e1886 29 Hofer HR, Tuan RS: Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. Stem Cell Res Ther 2016; 7(1): 131 30 Ando Y et al.: Stem cell-conditioned medium accelerates distraction osteogenesis through multiple regenerative mechanisms. Bone 2014; 61: 82-90 31 Gnecchi M et al.: Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. Circ Res 2008; 103(11): 1204-19 32 Williams AR, Hare JM: Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. Circ Res 2011; 109(8): 923-40 33 Almeria C et al.: Hypoxia conditioned mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles induce increased vascular tube formation in vitro. Front Bioeng Biotechnol 2019; 7: 292 34 Andaloussi S et al.: Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities. Nat Rev Drug Discov 2013; 12(5): 347-57 35 Laiet RC al.: Exosomes for drug delivery - a novel application for the mesenchymal stem cell. Biotechnol Adv 2013; 31(5): 543-51 36 Webber J, Clayton A: How pure are your vesicles? J Extracell Vesicles 2013: 2: 10.3402/jev. v2i0.19861 37 Xie H et al.: Extracellular vesicle-functionalized decalcified bone matrix scaffolds with enhanced pro-angiogenic and pro-bone regeneration activities. Sci Rep 2017: 7: 45622 38 Qi X et al.: Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells repair critical-sized bone defects through enhanced angiogenesis and osteogenesis in osteoporotic rats. Int J Biol Sci 2016; 12(7): 836-49 39 Qin Y et al.: Bone marrow stromal/stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation in vitro and promote bone regeneration in vivo. Sci Rep 2016; 6: 21961 40 Li W et al.: Tissue-engineered bone immobilized with human adipose stem cells-derived exosomes promotes bone regeneration. ACS Appl Mater Interfaces 2018; 10(6): 5240-54 41 Witwer KW et al.: Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. J Extracell Vesicles 2019; 8(1): 1609206 42 Schallmoser K et al.: Platelet-derived growth factors for GMP-compliant propagation of mesenchymal stromal cells. Biomed Mater Eng 2009; 19(4-5): 271-6 43 Fekete N et al.: GMP-compliant isolation and large-scale expansion of bone marrow-derived MSC. PLoS One 2012; 7(8): e43255 44 Andriolo G et al.: Exosomes from human cardiac progenitor cells for therapeutic applications: Development of a GMP-grade manufacturing method. Front Physiol 2018; 9: 1169 45 Mendt M et al.: Generation and testing of clinical-grade exosomes for pancreatic cancer. JCI Insight 2018; 3(8): e99263 46 Carmelo JG et al.: A xeno-free microcarrier-based stirred culture system for the scalable expansion of human mesenchymal stem/stromal cells isolated from bone marrow and adipose tissue. Biotechnol J 2015: 10(8): 1235-47 47 Mizukami A et al.: Proteomic identification and time-course monitoring of secreted proteins during expansion of human mesenchymal stem/stromal in stirred-tank bioreactor. Front Bioeng Biotechnol 2019; 7: 154



Zum Entfernen von Knochen und Weichgewebe bei Operationen an kleinen Gelenken. Der Pistolengriff beugt Handermüdung und Abrutschen vor und sorgt für bessere Sicht.



1765-04 [Backenmaß 2 x 10 mm] 1765-05 [Backenmaß 4 x 10 mm]

Tiefer Weichteilretraktor für Wirbelsäule/Trauma

Zur Maximierung der Darstellung mithilfe von 90°-Armen und tiefen Weichteilhaken









Gupta Wirbelsäulenspreizer mit Schnellentriegelungsmechanismus

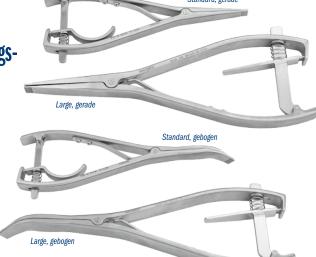
Spreizt die Wirbelkörper zum Öffnen/Weiten des Bandscheibenfachs

4290 [Standard, gerade] 4291 [Large, gerade]

4292 [Standard, gebogen]

4293 [Large, gebogen]

HERGESTELLT IN DEN USA



Innomed-Europe GmbH c/o Emons Logistik GmbH In Rammelswiesen 9 D-78056 Villingen-Schwenningen

CH-6330 Cham Schweiz Tel: 0041 (41) 740.67.74 Innomed-Europe GmbH c/o Emons Logistic GmbH in Rammerswiesen 9 D-78056 Villingen-Schwenning (Innomed-Europe LLC) Alte Steinhauserstrasse 19 CH-6330 Cham Schweiz Tel: 0041 (41) 740 67 74

Tel: 0049 (0) 7720 46110 60 Fax: 0049 (0) 7720 46110 61

www.innomed-europe.com info@innomed-europe.com





Veränderungen von Serum-mikroRNAs durch adjuvante Therapie mit Zoledronsäure nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion in einem Rattenmodell

Zoledronsäure führt zur Erhöhung der Knochendichte im Bereich des Oberarmkopfs sowie zu einer verstärkten Enthese bei chronischen Rotatorenmanschettenrupturen in einem Rattenmodell. Dies spiegelt sich auch in quantitativen Veränderungen von knochen- und muskelspezifischen mikroRNAs im Serum wider.

Hintergrund

Rotatorenmanschettenrupturen werden bei über 20% in der arbeitenden Bevölkerung über 50 Jahre berichtet. 18,22 Die operative Versorgung chronischer Rotatorenmanschettenrupturen zeigt nach 10 Jahren bessere klinische Ergebnisse verglichen mit einer konservativen Physiotherapie. 19 Trotz technischer Innovationen und chirurgischer Verbesserungen hin zu arthroskopischen Rekonstruktionsverfahren²⁷ werden Rerupturraten zwischen 21 % und 94% berichtet. 10,12 Da die Knochendichte im Bereich des Humeruskopfs ein wichtiger Faktor für die Festigkeit nach operativer Versorgung chronischer Rotatorenmanschettenrupturen ist, 2, 17, 24, 25 wurde kürzlich über verbesserte biomechanische Eigenschaften sowie eine bessere Knochenmikroarchitektur nach einer Einzeldosis Zoledronsäure bei chronischen Rotatorenmanschettenrupturen in einem Rattenmodell berichtet.21

MikroRNAs (miRNAs) sind kurze, nicht kodierende RNA-Sequenzen, die eine wesentliche Rolle bei der Genregulation spielen. 11, 26 Therapeutische Interventionen mit Bisphosphonaten haben einen signifikanten Einfluss auf knochenspezifische miRNA-Expressionsmuster. 14 Kürzlich wurde über Veränderungen von zirkulierenden miRNAs bei degenerativen Rotatorenmanschettenrupturen berichtet.²⁰ Dabei könnten Unterschiede in den miRNA-Expressionsmustern einen Einfluss auf die Entwicklung und Progression degenerativer Rotatorenmanschettenrupturen haben. Außerdem könnten miRNAs neue diagnostische und prognostische Biomarker für degenerative Rotatorenmanschettenrupturen darstellen. 4,11,14,20

Methodik

Insgesamt wurden 18 männliche, 8 Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, Frankreich) mit einem Initialgewicht von 400 ± 10 g in dieser Studie verwendet. Unter Vollnarkose wurde bei allen Tieren eine Tenotomie der linken Supraspinatussehne durchgeführt.²³ Über einen anterolateralen Zugang an der Schulter wurde der Deltamuskel in Faserrichtung gespalten, um die Rotatorenmanschette zu visualisieren. Die Supraspinatussehne wurde in einer modifizierten Mason-Allen-Technik mit einem Prolene-5.0-Faden (Ethicon Inc., Somerville, New Jersey, USA) umschlungen und die Sehne scharf von ihrem Ansatz abgesetzt. Der Deltamuskel wurde mit einem Vicryl-5.0-Faden (Ethicon Inc., Somerville, New Jersey, USA) readaptiert und die Haut verschlossen. Nach einer Degenerationszeit von 3 Wochen^{5,9,21} wurde bei allen Tieren eine transossäre Rekonstruktion der Supraspinatussehne auf der linken Seite durchgeführt.²³ Durch einen anterolateralen Zugang an der Schulter wurde der Deltamuskel erneut in Faserrichtung gespalten. Der Prolene-Faden der vorangegangenen Tenotomie wurde vorsichtig vom umgebenden Gewebe débridiert und die Supraspinatussehne wurde vorsichtig von Adhäsionen befreit und mobilisiert, um eine spannungsfreie Rekonstruktion der Sehne zu erreichen. Ein 0,7 mm dicker Knochentunnel wurde in anteroposteriorer Richtung durch das Tuberculum majus ge-

KEYPOINTS

- Neben dem antiresorptiven Effekt auf Knochen hat Zoledronsäure auch einen Effekt auf muskelspezifische mikroRNAs.
- Die Muskelatrophie und fettige Degeneration der Muskulatur stellen ein häufiges Problem bei chronischen Rotatorenmanschettenrupturen dar, das durch eine adjuvante Therapie mit Zoledronsäure adressiert werden kann.
- Zusätzlich sind mikroRNAs im Serum mögliche neue Biomarker bei chronischen Rotatorenmanschettenrupturen.

bohrt und der Prolene-Faden für eine transossäre Rotatorenmanschettenrekonstruktion durch den Knochentunnel geschoben. Der Deltamuskel wurde mit Vicrylnähten readaptiert und die Haut verschlossen. 8 Wochen nach der Rotatorenmanschettenrekonstruktion wurden alle Tiere in tiefer Inhalationsanästhesie mit einer intrakardialen Überdosis Thiopental-Natrium (Thiopental Rotexmedica, Rotexmedica, Trittau, Deutschland) euthanasiert.

Vor Tenotomie der Supraspinatussehne wurden alle Tiere in eine Interventionsgruppe (n=10) und eine Kontrollgruppe (n=8) randomisiert. Die Interventionsgruppe wurde entsprechend früheren Dosisbefunden mit einer subkutanen Einzeldosis von 100 µg/kg Körpergewicht Zoledronsäure (Aclasta®, Novartis, Basel, Schweiz) behandelt.¹ Die Kontrollgruppe erhielt eine subkutane Einzeldosis von 1 ml Kochsalzlösung. Die Medikamentenapplikation wurde 24 Stunden nach der Rotatorenmanschettenrekonstruktion durchgeführt.

Für die Analyse von miRNAs in der Zirkulation wurden bei allen 18 Studientieren vor Supraspinatustenotomie (Zeitpunkt 1), vor der Rotatorenmanschettenrekonstruktion (Zeitpunkt 2) und vor der Euthanasie (Zeitpunkt 3) Blutproben aus der lateralen Schwanzvene entnommen und aufbereitet, wie bereits zuvor beschrieben.³

Resultate

Insgesamt wurden 13 miRNAs aus dem Serum untersucht. Zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 (Effekt der Rotatorenmanschettenruptur) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Interventionsgruppe (Zoledronsäure) und der Kontrollgruppe (Kochsalzlösung) gefunden. Zwischen Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 3 konnten bei insgesamt 6 der 13 miRNAs statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe gefunden werden (Abb. 1, Abb. 2). Im Vergleich von Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 3 wurde eine statistisch signifikante Herunterregulierung ausschließlich innerhalb der Interventions-

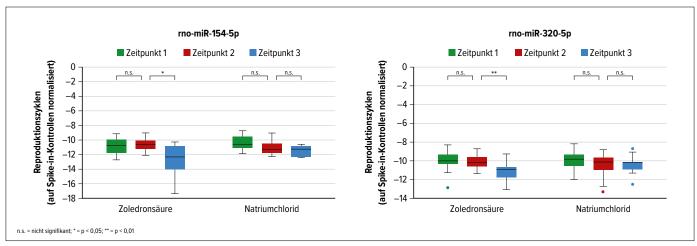


Abb. 1: Verlauf von knochenspezifischen mikroRNAs zu Zeitpunkt 1 (vor Tenotomie der Supraspinatussehne), Zeitpunkt 2 (vor Rotatorenmanschettenre-konstruktion) und Zeitpunkt 3 (vor Euthanasie) in der Interventionsgruppe (Zoledronsäure) und der Kontrollgruppe (Natriumchlorid)

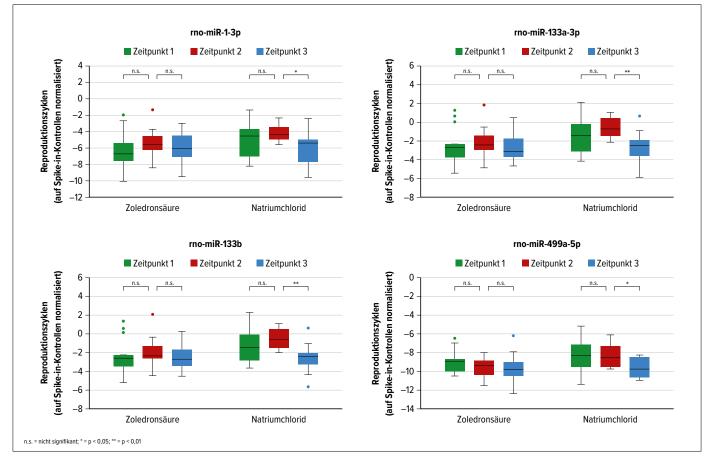


Abb. 2: Verlauf von muskelspezifischen mikroRNAs zu Zeitpunkt 1 (vor Tenotomie der Supraspinatussehne), Zeitpunkt 2 (vor Rotatorenmanschettenrekonstruktion) und Zeitpunkt 3 (vor Euthanasie) in der Interventionsgruppe (Zoledronsäure) und der Kontrollgruppe (Natriumchlorid)

FORSCHUNG & INNOVATION

gruppe für rno-miR-154-5p (p=0,012) und rno-miR-320-5p (p=0,008) beobachtet. Eine statistisch signifikante Herunterregulierung zwischen Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 3 wurde ausschließlich in der Kontrollgruppe für rno-miR-1-3p (p=0,017), rno-miR-133a-3p (p=0,003), rno-miR-133b (p=0,002) und rno-miR-499-5p (p=0,021) beobachtet.

Diskussion

Bisher hat sich ausschließlich eine Studie mit unterschiedlichen miRNA-Expressionsmustern im Zusammenhang mit Rotatorenmanschettenrupturen befasst. 20 In der jetzigen Studie zeigten 6 von insgesamt 13 miRNAs im Serum signifikant unterschiedliche Expressionsmuster zwischen der Interventionsgruppe mit Zoledronsäure und der Kontrollgruppe mit Kochsalzlösung. Da höhere Werte von rnomiR-320-5p bei Personen mit verminderter Knochenmikroarchitektur gefunden wurden, 6-8, 13 steht die Herabregulierung von rno-miR-320-5p im Serum in der Interventionsgruppe im Einklang mit der beobachteten Zoledronsäure-induzierten Verbesserung der kortikalen Knochenmikroarchitekturwerte aus einer früheren Arbeit.²¹ Das Gleiche gilt für den beobachteten Anstieg der Serumwerte von rnomiR-133a-3p und Serum-rno-miR-133b in der Interventionsgruppe, da diese miRNAs mit der Osteoblastogenese in Verbindung stehen und Berichten zufolge unter der Behandlung mit Bisphosphonaten hochreguliert werden. 16,28,29 Ähnlich wie Li et al.15 zeigt die jetzige Studie eine Korrelation zwischen verringerten Serumwerten von rno-miR-154-5p und einer verbesserten Knochenmikroarchitektur innerhalb der mit Zoledronsäure behandelten Interventionsgruppe. Mögliche Einflüsse einer begleitenden antiresorptiven Therapie nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion auf die Muskelregeneration wurden bisher nicht untersucht.

Die vorliegende Studie deutet auf einen verbesserten Muskelaufbau und eine verbesserte Muskelregeneration durch Zoledronsäure nach operativer Versorgung chronischer Rotatorenmanschettenrupturen in einem Rattenmodell hin. Die muskelspezifischen Serum-miRNAs rno-miR-13p, rno-miR-133a-3p, rno-miR-133b und rno-miR-499a-5p waren in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der mit Zole-

dronsäure behandelten Interventionsgruppe signifikant reduziert. Die höheren Serumspiegel dieser muskelspezifischen miRNAs in der mit Zoledronsäure behandelten Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe könnten möglicherweise die zuvor beobachteten signifikant höheren Werte der maximalen Ausrisskräfte erklären,²¹ da eine verbesserte Muskelentwicklung höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf die Muskelkraft hat.

Autoren:
DDr. Jakob E, Schanda^{1,2,3}
Dr. Moritz Weigl⁴
Doz. Dr. Christian Muschitz⁵
Doz. Dr. Rainer Mittermayr^{1,2,3}
Prof. Dr. Christian Fialka^{1,6}
Prof. Dr. Heinz Redl^{2,3,4}
Matthias Hackl, PhD⁴
Prof. Dr. Johannes Grillari²

¹AUVA-Traumazentrum Wien,
Standort Meidling

² Ludwig Boltzmann Institut für Experimentelle
und Klinische Traumatologie, Wien

³ Austrian Cluster for Tissue Regeneration

⁴ TAmiRNA GmbH, Wien

⁵ II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der
Barmherzigen Schwestern, Wien

⁶ Zentrum für den Bewegungsapparat,
Fakultät für Medizin,
Sigmund Freud Privatuniversität, Wien

⁷ Universität für Bodenkultur, Institut für
Molekulare Biotechnologie, Wien

Korrespondierender Autor: DDr. **Jakob E. Schanda** E-Mail: jakob.schanda@gmail.com

Literatur

1 Amanat N et al.: Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. J Bone Miner Res 2007; 22: 867-76 2 Barber FA et al.: The relationship of suture anchor failure and bone density to proximal humerus location: a cadaveric study. Arthroscopy 1997; 13: 340-5 3 Blondal T et al.: Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. Methods 2013; 59: S1-6 4 Bottani M et al.: Perspectives on miRNAs as epigenetic markers in osteoporosis and bone fracture risk: a step forward in personalized diagnosis. Front Genet 2019; 10: 1044 5 Buchmann S et al.: Rotator cuff changes in a full thickness tear rat model: verification of the optimal time interval until reconstruction for comparison to the healing process of chronic lesions in humans. Arch Orthop Trauma Surg 2011; 131:429-35 6 De-Ugarte L et al.: Pro-osteoporotic miR-320a impairs osteoblast function and induces oxidative stress. PloS One 2018; 13: e0208131 7 De-Ugarte L et al.: Expression profiling of microRNAs in human bone tissue from postmenopausal women. Hum Cell 2018; 31: 33-41 8 De-Ugarte L et al.: MiRNA profiling of whole trabecular bone: identification of osteoporosis-related changes in MiRNAs in human hip bones. BMC Med Genomics 2015; 8: 75 9 Feichtinger X et al.: Substantial biomechanical improvement by extracorporeal shockwave therapy after surgical repair of rodent chronic rotator cuff tears. Am J Sports Med 2019; 47: 2158-66 10 Galatz LM et al.: The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A: 219-24 11 Hackl M et al.: Circulating microRNAs as novel biomarkers for bone diseases - complex signatures for multifactorial diseases? Mol Cell Endocrinol 2016: 432: 83-95 12 Hein J et al.: Retear rates after arthroscopic single-row, double-row, and suture bridge rotator cuff repair at a minimum of 1 year of imaging follow-up: a systematic review. Arthroscopy 2015; 31: 2274-81 **13** Jin Y et al.: The role of miR-320a and IL-1 β in human chondrocyte degradation. Bone Joint Res 2017: 6: 196-203 14 Kocijan R et al.: Circulating microRNA signatures in patients with idiopathic and postmenopausal osteoporosis and fragility fractures. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 4125-34 15 Li J et al.: MiR-154-5p regulates osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells under tensile stress through the Wnt/PCP pathway by targeting Wnt11. Bone 2015; 78: 130-41 16 Li Z et al.: A microRNA signature for a BMP2-induced osteoblast lineage commitment program. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 13906-11 17 Meyer DC et al.: Association of osteopenia of the humeral head with full-thickness rotator cuff tears. J Shoulder Elbow Surg 2004; 13: 333-7 18 Minagawa H et al.: Prevalence of symptomatic and asymptomatic rotator cuff tears in the general population: From mass-screening in one village. J Orthop 2013; 10: 8-12 19 Moosmayer S et al.: At a 10-year follow-up, tendon repair is superior to physiotherapy in the treatment of small and medium-sized rotator cuff tears. J Bone Joint Surg Am 2019; 101-A: 1050-60 20 Plachel F et al.: MicroRNA profiling reveals distinct signatures in degenerative rotator cuff pathologies. J Orthop Res 2020; 38: 202-11 21 Schanda JE et al.: Zoledronic acid substantially improves bone microarchitecture and biomechanical properties after rotator cuff repair in a rodent chronic defect model Am J Sports Med 2020: 48: 2151-60 22 Teunis T et al.: A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. J Shoulder Elbow Surg 2014; 23: 1913-21 23 Thomopoulos S et al.: The localized expression of extracellular matrix components in healing tendon insertion sites: an in situ hybridization study. J Orthop Res 2002; 20: 454-63 24 Tingart MJ et al.: Anchor design and bone mineral density affect the pull-out strength of suture anchors in rotator cuff repair which anchors are best to use in patients with low bone quality? Am J Sports Med 2004; 32: 1466-73 25 Tingart MJ et al.: Pullout strength of suture anchors used in rotator cuff repair. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A: 2190-8 26 Winter J et al.: Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. Nat Cell Biol 2009; 11: 228-34 27 Zhang AL et al.: Analysis of rotator cuff repair trends in a large private insurance population. Arthroscopy 2013; 29: 623-9 28 Zhang Y et al.: A program of microRNAs controls osteogenic lineage progression by targeting transcription factor Runx2. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 9863-8 29 Zhou Q et al.: Ibandronate promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by regulating the expression of microRNAs. Biochem Biophys Res Commun 2011; 404:



M. Pietsch, Stolzalpe

Ein neuer beweglicher Antibiotika-Spacer für die infizierte Hüftprothese

Bei der zweizeitigen Behandlung der infizierten Hüftprothese wird oft ein industrieller Antibiotika-Monoblock-Spacer im Intervall bis zur Reimplantation verwendet. Diese Platzhalter verursachen oft Schmerzen bei den Patienten und zeigten in der Literatur hohe Luxationsraten. In diesem Bericht soll ein neuer, am OP-Tisch selbst hergestellter, beweglicher Spacer vorgestellt werden, der nach dem Dual-Mobility-Konzept funktioniert und diese Probleme vermeidet.

ach wie vor stellt die infizierte Hüftprothese (HTEP) eine große Herausforderung in der Behandlung dar. Die Infektionsraten der primären HTEP werden mit 0,5 % bis 2 % angegeben. Durch interdisziplinäre Therapie in Zusammenarbeit mit dem Infektiologen an spezialisierten Zentren können die Ergebnisse in der Behandlung der infizierten HTEP verbessert werden. Das chirurgische Vorgehen mit entsprechendem Debridement und Entfernung der Prothese bei chronischen Infekten stellt dabei die entscheidende Therapie dar. De

Die zweizeitige Behandlung der chronisch infizierten Hüftprothese

Verschiedene Möglichkeiten wurden beim chronischen Infekt der HTEP mit ausgebildetem bakteriellem Biofilm beschrieben. 6, 10 Neben dem einzeitigen Prothesenwechsel stellt der zweizeitige insbesondere bei unbekannten Bakterien, schlechten Weichteilverhältnissen oder nicht erfolgreichem Kopf- und Inlaywechsel eine wirksame Möglichkeit der Behandlung dar. 10 Für das Intervall bis zur Reimplantation werden bewegliche und nicht bewegliche Antibiotika-Spacer beschrieben.⁹ Die Explantation ohne Platzhalter im Sinne einer Girdlestone-Situation sollte als "salvage procedure" gesehen werden und ist aus funktioneller und infektiologischer Sicht wegen des entstehenden Totraums als kritisch zu betrachten.11

Nicht bewegliche Spacer stellen eine Möglichkeit dar, wenn große Knochendefekte oder Weichteilschäden den Einsatz einer beweglichen Spacer-Prothese als zu komplikationsreich erscheinen lassen. ⁹ So ergeben

sich durch das Einbringen von Antibiotikazement in das proximale Femur und in das Acetabulum eine Reduktion des Raumes und hohe lokale Antibiotikadosen.⁹

Bewegliche Spacer stellen für viele Chirurgen die Methode der Wahl beim zweizeitigen Vorgehen dar.² So erscheinen neben der guten Eradikationsrate die Reimplantation vereinfacht und das funktionelle Endergebnis verbessert.² Dennoch zeig-



Abb. 1: Der artikulierende Spacer wird aus antibiotikahaltigem Zement, dem Dual-Mobility-Konstrukt (kleiner innerer und großer äußerer Kopf) und einem Prothesenschaft angefertigt. Die Zementierung zum Knochen wird in reduzierter Fixation durchgeführt, so dass die Entfernung des Spacers leicht erfolgen kann

ten die üblichen vorgefertigten oder selbst gegossenen von der Industrie zur Verfügung gestellten Monoblock-Spacer immer wieder Probleme.³ Durch das Fehlen der acetabulären Komponente und den großen Kopf des Spacers ergibt sich oft eine schmerzhafte Behandlung mit deutlich reduzierter Beweglichkeit und Mobilität der Patienten,¹² die Reimplantation ist meist erschwert. Aufgrund der reduzierten Passgenauigkeit, bedingt durch die eingeschränkte Größenauswahl und die schlechte Artikulation in der Pfanne, wurden Luxationsraten von bis zu 40% beschrieben.⁴

Ein neuer, selbst hergestellter Spacer

Nach der vollständigen Explantation der infizierten HTEP und dem radikalen Debridement der Weichteile und des Knochens wird aus antibiotikahaltigem Zement, einem neuen Prothesenschaft (Original M.E. Müller® Geradschaft, Zimmer Biomet, Österreich) und dem Dual-Mobility-Konstrukt (kleiner innen gelegener Kopf aus Metall oder Keramik + großer außen gelegener Kopf aus Polyethylen; Avantage®, Zimmer Biomet, Österreich) ein beweglicher Spacer selbst am OP-Tisch hergestellt (Abb. 1). Wir verwenden die Technik, die in der Literatur kürzlich beschrieben wurde.7 Der antibiotikahaltige Zement wird nach Antibiogramm gemischt. Der Zement wird in einer hohen Viskosität in die angefeuchtete knöcherne Pfanne eingebracht und mit dem großen äußeren Dual-Mobility-Probekopf anmodelliert. Der Kopf sollte dabei 2-3 mm kleiner als die Pfanne sein. Die so entstehende Zementschale wird beim restlichen Aushärten gering be-

FORSCHUNG & INNOVATION

wegt und umspült, sodass es zu einer schlechten Fixation am Knochen kommt. Anschließend wird der Oberschenkelschaft dargestellt und mit den Raspeln die femorale Markhöhle bis zur gewünschten Größe präpariert. Mit der letzten Raspel und dem Probe-Dual-Mobility-Konstrukt (kleiner + großer Kopf) wird anschließend ein Probelauf durchgeführt. Hierbei sollte auf eine ausreichend gute Spannung des Gelenkes geachtet werden und entsprechend durch einen längeren Hals oder Schaft angepasst werden. Das korrekte Gelenkspiel kann gegebenenfalls unter Durchleuchtung überprüft werden. Der Schaft in der gewählten Größe wird anschließend mit Zement in hoher Viskosität umhüllt und in das angefeuchtete Femur eingebracht. Unserer Erfahrung nach kann unter Umständen eine Schaftgröße kleiner gewählt werden, um einen dickeren Zementmantel zu erhalten. Allerdings sollte es zu keinem Längenverlust kommen. Während des restlichen Aushärtens wird der Prothesenschaft etwas bewegt, um wieder eine schlechte Fixation am Knochen zu erreichen. Eine Fixation außerhalb des Knochens an der proximalen Femurschulter mit Zement hat sich dabei als Rotationsfixation bewährt. Anschließend wird das Dual-Mobility-Konstrukt am OP-Tisch mithilfe der Presse im Original hergerichtet und eingebracht. Nach der Reposition kann das Gelenkspiel noch einmal überprüft werden.

Zum Zeitpunkt der Reimplantation kann der Spacer bei korrekter Technik leicht explantiert werden. Nach der Luxation und dem Entfernen des Dual-Mobility-Konstruktes wird die Zementschale in der Pfanne mit einem Meißel quer zerschlagen und kann problemlos entfernt werden. Nach dem Entfernen des Zements um das proximale Femur kann der Schaft mit dem Zement ausgeschlagen werden.

Eigene Erfahrungen und Literatur

In der Vergangenheit verwendeten wir industrielle Monoblock-Spacer beim zweizeitigen Wechsel der chronisch infizierten HTEP. Neben der immer wieder gesehenen Luxation klagten die meisten Patienten über Schmerzen, die Mobilität war reduziert. Seit 2 Jahren kommt bei uns der neue, am OP-Tisch selbst hergestellte Spacer bei der chronisch infizierten HTEP zur Anwendung (Abb. 2). Ein ähnliches Kon-



Abb. 2: Chronische Infektion mit Fistelbildung der Hüftprothese bei einem 69 Jahre alten Patienten. Nach der Explantation der Prothese und Debridement wurde die bewegliche Spacer-Prothese implantiert. Problemlose Explantation des Spacers nach 6 Wochen und Reimplantation einer zementfreien Prothese



Abb. 3: Bei dieser 79 Jahre alten Patientin ist es durch einen chronischen Infekt zur Pfannenmigration mit Verlust des zentralen Pfannenbodens gekommen. Dies stellt aus unserer Sicht eine Kontraindikation für eine bewegliche Spacer-Prothese dar. In der Phase bis zur Reimplantation wurde deshalb ein nicht beweglicher Spacer implantiert

zept verwenden wir erfolgreich seit Jahren bei der infizierten Knieprothese. Bisher wurden bei uns 13 Patienten mit infizierter HTEP mit dem neuen Spacer behandelt. Bei allen Patienten konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt der Infekt saniert werden. Intraoder postoperative Komplikationen wurden bisher nicht beobachtet. Bei keinem Patienten kam es zu einer Luxation der Spacer-Prothese. Erfreulicherweise zeigten die Patienten kaum Schmerzen und waren mit Unterarmstützkrücken mit halbem Körpergewicht gut mobil. Die Entfernung der Spacer-Prothese war zum Zeitpunkt der Reimplantation 6 Wochen später ohne

Probleme möglich. Zusätzliche Knochendefekte durch den Spacer wurden bisher nicht beobachtet.

Im Vergleich zum industriellen Monoblock-Spacer ergeben sich aus unserer Sicht keine erhöhten Kosten, da die Behandlung erleichtert wird und sich die Komplikationsrate reduziert. Industrielle modulare Spacer-Prothesen sind üblicherweise teurer als die hier beschriebene.

In einer kürzlich erschienenen Studie wurden 30 Patienten mit der selbst hergestellten Spacer-Prothese behandelt.⁷ Alle Patienten konnten saniert werden, wobei es bei 2 Patienten zu einer Luxation kam.

Die Autoren heben die gute Mobilisation der Patienten und die erleichterte Reimplantation bei sehr gutem klinischem Ergebnis hervor. Das einzeitige Vorgehen bleibt dabei unberührt, da es neben persönlichen Vorstellungen Indikationen gibt, bei denen das zweizeitige Verfahren erfolgversprechender erscheint. Aus unserer Sicht stellen größere knöcherne Defekte, insbesondere des medialen Pfannenbodens, Beckendiskontinuitäten oder massive Instabilitäten bzw. Luxationen Kontraindikationen für bewegliche Spacer dar. Hier verwenden wir einen nicht beweglichen Spacer (Abb. 3).

Zusammenfassung

Die neue bewegliche selbst gefertigte Dual-Mobility-Antibiotika-Spacer-Prothese zeigte bisher gute klinische Ergebnisse. Im Vergleich zu anderen Spacern erscheint die Infektsanierungsrate vergleichbar, die Luxationsrate jedoch reduziert. Die Patienten zeigten kaum Schmerzen, der Patientenkomfort ist mit guter Mobilität verbessert. Die Reimplantation ist leichter möglich, das funktionelle Endergebnis stellt sich als sehr gut dar. Die aufwendigere Operationstechnik im Vergleich zum industriellen Monoblock-Spacer erscheint gerechtfertigt.

Autoren:

Dr. Martin Pietsch, Dr. Christopher Rath, Dr. Stefan Gerger, Dr. Milenko Lojpur, Prim. Dr. Walpurga Lick-Schiffer

Orthopädische Abteilung, Landeskrankenhaus Murtal – Standort Stolzalpe E-Mail: martin.pietsch@lkh-stolzalpe.at

Literatur:

1 Akgün D et al.: High cure rate of periprosthetic hip joint infection with multidisciplinary team approach using standardized two-stage exchange. J Orthop Surg Res 2019; 14: 78 2 Chalmers BP et al.: Two-stage revision total hip arthroplasty with a specific articulating antibiotic spacer design: reliable periprosthetic joint infection eradication and functional improvement. J Arthroplasty 2018; 33: 3746-53 3 Citak M et al.: Are preformed articulating spa-

cers superior to surgeon-made articulating spacers in the treatment of PJI in THA? A Literature Review, Open Orthop J 2015; 9: 255-61 4 Jones CW et al.: The influence of spacer design on the rate of complications in two-stage revision hip arthroplasty. J Arthroplasty 2019; 34: 1201-6 5 Karczewski D et al.: A standardized interdisciplinary algorithm for the treatment of prosthetic joint infections. Bone Joint J 2019; 101-b: 132-9 6 Kunutsor SK et al.: Oneand two-stage surgical revision of peri-prosthetic joint infection of the hip: a pooled individual participant data analysis of 44 cohort studies. Eur J Epidemiol 2018; 33: 933-46 **7** Lausmann C et al.: Preliminary results of a novel spacer technique in the management of septic revision hip arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 2018: 138: 1617-22 8 Pietsch M et al.: Treatment of deep infection of total knee arthroplasty using a two-stage procedure. Oper Orthop Traumatol 2006; 18: 66-87 9 Rava A et al.: Hip spacers in two-stage revision for periprosthetic joint infection: a review of literature. Joints 2019; 7: 56-63 10 Schwarz EM et al.: The 2018 international consensus meeting on musculoskeletal infection: research priorities from the general assembly questions. J Orthop Res 2019; 10.1002/jor.24293 11 Sigmund IK et al.: Complications of resection arthroplasty in two-stage revision for the treatment of periprosthetic hip joint infection. J Clin Med 2019; (12): 2224 12 Yang FS et al.: Mechanical failure of articulating polymethylmethacrylate (PMMA) spacers in twostage revision hip arthroplasty: the risk factors and the impact on interim function. BMC Musculoskelet Disord 2019: 20: 372

PHARMA-NEWS

Fomicyt®

Fosfomycin-Therapie mit erweiterten Indikationen

Intravenös appliziertes Fosfomycin gewinnt in Europa bei herausfordernden Infektionen zunehmend an Bedeutung. Daher stellt Fomicyt® eine Therapieoption bei schweren bis lebensbedrohlichen Infektionen dar, wenn die Anwendung von Standardantibiotika als nicht geeignet angesehen wird.

Die Fomicyt®-Zulassung¹ in allen Altersgruppen gilt für die Indikationen:

- komplizierte Harnwegsinfektion
- · infektiöse Endokarditis
- · Knochen- und Gelenksinfektion
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie einschließlich Beatmungspneumonie
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektion
- · bakterielle Meningitis
- komplizierte intraabdominelle Infektion Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder wenn der Verdacht besteht, dass sie mit einer der oben genannten Infektionen in Verbindung steht

Fosfomycin, das kleinste bisher bekannte Antibiotikum, weist aufgrund seiner geringen Größe eine beachtliche Gewebegängigkeit auf – auch in Gewebe mit schlechter Erreichbarkeit.² Als einziger Vertreter seiner Antibiotikaklasse macht Fosfomycin Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika unwahrscheinlich.² In der antibiotischen Kombinationstherapie zeigt es additive bzw. synergistische Wirkung.² Fomicyt® soll generell in Kombination mit anderen Antibiotika zum Einsatz kommen.¹

Literatur:

1 Fomicyt Fachinformation, Stand 07/2020 2 Falagas ME et al.: Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016: 29: 321-47



Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch Astro-Pharma GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite 88 | FOM_PR 2021_V01_01/2021



MME-Sequencing bei "late-onset" hereditären Neuropathien

Hereditäre Polyneuropathien, auch bekannt als Charcot-Marie-Tooth-Syndrom (CMT), sind bereits seit dem Ende des 19. Jahrhunderts bekannt und erfordern sehr häufig eine kontinuierliche neurologische und orthopädische Betreuung. Während die Erstdiagnose bisher überwiegend bei Kindern, Jugendlichen und im frühen Erwachsenenalter gestellt wurde, haben klinische und genetische Untersuchungen im letzten Jahrzehnt ganz klar gezeigt, dass der Krankheitsbeginn in vielen Fällen auch erst wesentlich später sein kann. Liegt er nach dem 35. Lebensjahr oder auch deutlich danach, spricht man von "late-onset hereditären Neuropathien" (LOCMT).^{1–3} Diese sind mittlerweile eine wichtige Differenzialdiagnose der häufigen chronisch-idiopathischen Polyneuropathien des Alters geworden.^{4,5}

Was sind die typischen Symptome der LOCMT?

Nicht selten berichten die Patienten initial über Parästhesien bzw. eine Hypästhesie in den Zehen bzw. treten die sensiblen Ausfälle manchmal auch isoliert im Bereich der Großzehe ein- oder beidseitig auf und breiten sich allmählich bis zum Vorfuß und dann weiter nach proximal aus. Sie können auch mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Intensität einhergehen. Je nach genetischer Ursache treten auch distale motorische Ausfälle an den unteren Extremitäten auf, die zunächst als eingeschränkte Beweglichkeit der Zehen und in weiterer Folge als Fußheberschwäche wahrgenommen werden. Das Gangbild verändert sich, der Gang wird unsicher, es besteht eine Fallneigung. Im Unterschied zu den klassischen hereditären Neuropathien sind die Hände nicht bzw. wesentlich später und meist nur in geringem Ausmaß betroffen. 1-3

Die neuroorthopädische Untersuchung zeigt eine Atrophie der kleinen Fußmuskeln mit Hammerzehen- und (meist nur geringer bis mäßiger) Hohlfußbildung bds., sowie je nach Krankheitsstadium eine variable Ausprägung der sensiblen und motorischen Ausfälle mit einer oft sehr ausgeprägten Atrophie der Wadenmuskulatur bds. (Abb. 1). Der Gang entspricht dem typischen Steppergang, jedoch besteht fast immer auch eine erhebliche Ataxie, die der Patient meist explizit anamnestisch als "Gleichgewichtsstörung" her-

vorhebt. Diese fällt insbesondere durch ein starkes Schwanken nach dem Aufstehen und im Stehen auf, in fortgeschrittenen Krankheitsstadien muss sich der Patient daher z. B. an einer Tischkante festhalten, um nicht zu stürzen. Andere Koordinationsstörungen, wie z. B eine Ataxie im Knie-Hacken-Versuch, sind nicht typisch. Die Muskeleigenreflexe an den unteren Extremitäten sind meist abgeschwächt oder fehlen.

Die Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) ergibt eine primär axonale Schädigung der motorischen und sensiblen Nerven.

LOCMT und Familienanamnese

Besteht der Verdacht auf eine genetische Ursache der Polyneuropathie, so ist die Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese mit Befragung nach ähnlichen Symptomen bei den Eltern und Geschwistern bzw. weiteren Verwandten erforderlich. Aufgrund des oft sehr späten Krankheitsbeginns lässt sich oft kein Hinweis für eine familiäre Häufung feststellen, da in vielen Fällen die Erkrankung zum Zeitpunkt des Todes des betroffenen Elternteils noch nicht ausgebrochen war. Eine negative Familienanamnese schließt daher das Vorliegen einer LOCMT keineswegs aus!

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen

Die in höherem Lebensalter besonders häufigen diabetischen Neuropathien sind meist aufgrund des wesentlich langsameren Verlaufs gut abgrenzbar. Auch stehen bei diabetischen Neuropathien motorische

Charakteristische Symptome der LOCMT, bedingt durch Mutationen im MME-Gen

- Später Krankheitsbeginn (oft erst nach dem 60. Lebensjahr, bei biallelischen Formen früher)
- Relativ rasche Progredienz mit aufsteigenden distalen Paresen der Fuß- und Zehenextensoren bis zur Gehunfähigkeit nach 5–10 Jahren
- Steppergang sowie Gang- und Standataxie
- · Variable distale sensible Ausfälle
- Neuropathische Schmerzen
- Nur gelegentlich positive Familienanamnese
- Erhöhte CK-Werte (bis zu 1200 U/I)

Ausfälle meist im Hintergrund. Selbstverständlich können aufgrund der hohen Prävalenz der diabetischen Neuropathien diese auch gleichzeitig mit einer LOCMT vorkommen.³

Alkoholische Neuropathien lassen sich meist anamnestisch ausschließen bzw. auch durch Fehlen anderer Folgeerscheinungen des erhöhten Alkoholkonsums gut von der LOCMT abgrenzen.

Bei immunmediierten chronisch-idiopathischen demyelinisierenden Polyneuropathien (CIDP) kann der klinische Verlauf sehr ähnlich sein, jedoch ist eine Abgrenzung aufgrund typischer NLG-Veränderungen bei CIDP meist problemlos möglich.

Weiters sind bei unklarer Ursache einer progredienten Polyneuropathie des höheren Lebensalters paraneoplastische Formen auszuschließen.

Dennoch bleibt trotz umfassender Durchuntersuchung die Ursache oft ungeklärt. Man spricht dann von der chronischidiopathischen Polyneuropathie des höheren Lebensalters. ^{4,5} Gerade in diesen Fällen wird die weitere genetische Abklärung empfohlen.

Mutationen im MME-Gen stellen die häufigste Ursache der LOCMT dar

Im Jahr 2017 wurden unabhängig voneinander von drei Arbeitsgruppen Mutationen im MME-Gen, welches das Enzym Neprilysin kodiert, beschrieben. Während ein japanisches Forschungsteam ausschließlich Patienten mit rezessiver Vererbung beschrieb,1 wurde andererseits auch über einige Familien berichtet, in denen bereits heterozygote Mutationen im MME-Gen zum typischen Phänotyp der LOCMT führen.² Neben den meist deutlichen rasch progredienten motorischen Ausfällen wurde die zusätzliche ataktische Komponente von einer weiteren Arbeitsgruppe besonders hervorgehoben und die Erkrankung auch als spinozerebelläre Ataxie klassifiziert.6

2020 wurde eine sehr große internationale Follow-up-Studie in der Zeitschrift "Neurology" veröffentlicht, bei der 230 Patienten mit unklarer axonaler Polyneuropathie und Krankheitsbeginn nach dem 35. Lebensjahr genetisch untersucht wurden. Dabei konnte bei knapp 1/5 aller Patienten eine eindeutige genetische Ursache detektiert werden. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese konnte die zugrunde liegende Mutation sogar bei mehr als 1/4 aller Patienten festgestellt werden. Dabei waren Mutationen im MME-Gen die bei Weitem häufigste Ursache.³

Die für MME-Mutationen besonders typischen Krankheitszeichen und die am häufigsten betroffenen Gene sind in den Textkästen unten aufgelistet.

Orthopädische Versorgung von Patienten mit LOCMT

Bei der LOCMT ist die möglichst frühe Diagnose von besonderer Bedeutung. Entscheidend ist die optimale Stabilisierung des Gangbildes zur Verbesserung der Gehfähigkeit und zur Vermeidung von Stürzen. Die entsprechenden Gehhilfen müssen im Krankheitsverlauf immer wieder individuell angepasst werden. Während zunächst oft eine entsprechende Einlagenversorgung ausreichend ist, wird bei zunehmender distaler Muskelschwäche meist eine Versorgung mit Orthesen erforderlich. Eine Observanz in Abständen von

Die häufigsten Gene, in denen Mutationen bei LOCMT-Patienten gefunden wurden

- MME: membrane Metalloendopeptidase
- LRSAM1: Leucine Rich Repeat And Sterile Alpha Motif Containing 1
- HSPB8: Heat Shock Protein Family B (Small) Member 8
- MPZ: Myelin Protein Zero
- TTR: Transthyretin
- DHTKD1: Dehydrogenase E1 and Transketolase Domain Containing 1
- · HARS: Histidyl-TRNA Synthetase 1
- MFN2: Mitofusin 2



Abb. 1: Distal betonte Atrophie der Unterschenkelmuskulatur sowie Hohlfußbildung bei einem Patienten mit MME-Mutation

6–9 Monaten wird aufgrund der oft raschen Progredienz empfohlen. Im Gegensatz zu den hereditären Polyneuropathien mit frühem Krankheitsbeginn kommen operative Verfahren bei der LOCMT kaum zum Einsatz. Die Therapie der oft begleitenden neuropathischen Schmerzen sollte in Absprache mit dem behandelnden Neurologen erfolgen.

Autorin:

Prof. Dr. Michaela Auer-Grumbach
Universitätsklinik für Orthopädie und
Unfallchirurgie, Medizinische Universität Wien
E-Mail: michaela.auer-grumbach@meduniwien.ac.at

Literatur:

1 Higuchi Y et al.: Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. Ann Neurol 2016; 79: 659-72 2 Auer-Grumbach M et al.: Rare variants in MME, encoding metalloprotease neprilysin, are linked to late-onset autosomal-dominant axonal polyneuropathies. Am J Hum Genet 2016; 99: 607-23 3 Senderek J et al.: The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly: focus on MME. Neurology 2020; 95: e3163-7 4 Zis P et al.: Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review. J Neurol 2016; 263:1903-10 5 Hanewinckel R et al.: Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. Neurology 2016; 87: 1892-8 6 Depondt C et al.: MME mutation in dominant spinocerebellar ataxia with neuropathy (SCA43). Neurol Genet 2016; 2: e94



Venen-Muskel-Interponate zur Nervenrekonstruktion

Der Goldstandard für die Rekonstruktion segmentaler Nervendefekte, das autologe Nerventransplantat (ANT), steht unter anderem aufgrund limitierter Verfügbarkeit und resultierender Hebemorbidität nicht immer zur Verfügung. Zahlreiche wissenschaftliche Unternehmungen zielen daher darauf ab, vergleichbare Alternativen zum ANT zu entwickeln. Eine solche Alternative stellen die sogenannten Venen-Muskel-Interponate (VMI) dar, die sich technisch einfach durch das Inserieren einiger Muskelfasern in eine autologe Vene herstellen lassen und klinisch bereits vielversprechende Ergebnisse nach der Rekonstruktion kurzstreckiger Defekte zeigten.

Hintergrund

Die Anfang der 1990er-Jahre von Brunelli entwickelten VMI¹ wurden bereits in mehreren klinischen Arbeiten^{2–4} als vielversprechende Alternative zum autologen Nerventransplantat beschrieben. Zum einen lassen sich entsprechende Segmente autologer Venen und einige Muskelfasern ohne relevante Hebemorbidität fast in jeder Körperregion problemlos gewinnen, zum anderen können diese mit minimalem technischem Aufwand zu einer autologen Nervenleitschiene kombiniert werden.

Dazu wird das entnommene Venensegment über eine mikrochirurgische Pinzette oder einen Nadelhalter gestülpt, dann werden die entnommenen Muskelfasern in die Vene hineingezogen. Anschließend wird das VMI zwischen die Nervenstümpfe eingebracht und die Venenwand wird mit dem Epineurium vernäht. Hierbei sollte darauf geachtet werden, die Nervenstümpfe in das Lumen der Vene hineinzuziehen, um das Einsprossen aller Axone in das Interponat zu ermöglichen.

Die Vene dient den regenerierenden Nervenfasern hierbei als mechanische Barriere nach außen hin und verhindert Verwachsungen mit dem umliegenden Gewebe. Die inserierten Muskelfasern verhindern das Kollabieren der Vene und dienen zudem durch die Struktur des Endomysiums als natürliche Leitschiene für

regenerierende Axone und einwandernde Schwann-Zellen.

Klinische Untersuchungen der Regeneration nach Rekonstruktion kurzstreckiger Nervendefekte mittels VMI lieferten vielversprechende Ergebnisse,⁵ jedoch zeigten einige in den letzten Jahren publizierte präklinische Studien^{6,7} unterlegene Resultate der VMI im Vergleich mit der autologen Nerventransplantation. Nach wie vor existiert bisher keine Arbeit, welche die Ergebnisse der präklinischen und klinischen Studien systematisch aufgearbeitet hat.

Von Interesse sind in diesem Kontext auch die möglichen Gründe für die beobachtete Diskrepanz der Resultate im Vergleich tierexperimenteller und humaner Studien. Die vorliegende Arbeit hatte daher zum Ziel, die zum Thema publizierte Literatur systematisch zu analysieren und zu diskutieren.

Methodik

Anhand einer detaillierten Literaturrecherche innerhalb der Datenbanken "Pub-Med" und "Web of Science" versuchten wir alle präklinischen und klinischen Studien zu ermitteln, bei denen VMI zur Rekonstruktion eines segmentalen Nervendefekts verwendet wurden. Dabei wurden nur solche Studien inkludiert, bei denen gleichzeitig eine Kontrollgruppe, welche mit autologem Nerventransplantat versorgt

KEYPOINTS

- Während die klinischen Ergebnisse nach der Nervenrekonstruktion mittels Venen-Muskel-Interponats (VMI) vielversprechend sind, deuten präklinische Studien auf eine Unterlegenheit dieses Rekonstruktionsverfahrens hin.
- Das Rattenmodell birgt für die translationale Forschung jedoch deutliche Limitationen, bedingt durch große Differenzen zwischen den Spezies bezüglich der Neurobiologie und aufgrund diverser methodologischer Hürden hinsichtlich der Erforschung artifizieller Nervenleitschienen.
- Weitere, groß angelegte Studien, insbesondere hinsichtlich der Verwendbarkeit der VMI zur Rekonstruktion längerer Nervendefekte, sind nötig. Untersuchungen im Großtier (Schaf- oder Schweinemodell) scheinen empfehlenswert.

wurde, zum Einsatz gekommen war. Anschließend wurde jede Studie daraufhin analysiert, inwieweit statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der histologischen und funktionellen Ergebnisse im Vergleich zur Nervenrekonstruktion mit ANT bestanden. Mittels Metaanalyse erfolgte der systematische Vergleich beider Rekonstruktionsverfahren.

Ergebnisse der Literaturrecherche

Wir konnten 31 Studien identifizieren; bei 10 dieser Studien (2 klinische und 8 präklinische) war eine mittels ANT versorgte Kontrollgruppe enthalten.

Die klinischen Studien^{5,8} umfassten insgesamt 49 Patienten mit Verletzungen des Nervus medianus und Nervus ulnaris distal

Autoren:

des Ellenbogens, inklusive der Fingernerven. Die Nervendefekte waren zwischen 10mm und 60 mm lang. Bei 26 Patienten erfolgte die Nervenrekonstruktion mit einem autologen Nerventransplantat, entweder dem Nervus suralis oder dem Nervus cutaneus antebrachii medialis, bei 23 Patienten mittels eines VMI. Das Alter der eingeschlossenen Patienten in der einen Studie betrug zwischen 11 und 72 Jahren; sie wurden zwischen 12 und 58 Monaten nachbeobachtet. Das durchschnittliche Alter der Patienten in der anderen Studie betrug 27 Jahre, die Dauer des Beobachtungszeitraums wurde nicht angegeben.

Die 8 eingeschlossenen präklinischen Studien^{1,6,7,9-13} evaluierten in insgesamt 245 Ratten die Nervenregeneration nach Durchtrennung und Rekonstruktion des Nervus medianus (n=88) und Nervus ischiadicus (n=157). Die kleinste experimentelle Gruppe bestand hierbei aus 3 Tieren, die größte Gruppe aus 14. Die durchschnittliche Länge des rekonstruierten Nervendefekts betrug 13 mm, die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 20 Wochen.

Ergebnisse der Metaanalyse

Der Vergleich der Resultate der beiden eingeschlossenen klinischen Studien ergab keine signifikanten Effekte (p = 0,22) bezogen auf das gewählte Rekonstruktionsverfahren, gemessen an der statischen 2-Punkte-Diskrimination.

Im Gegensatz dazu zeigten die präklinischen Studien zu späteren Zeitpunkten des Beobachtungszeitraums einen signifikant (p<0,01) nachteiligen Effekt der Nervenrekonstruktion mittels VMI in Bezug auf die funktionelle Regeneration. Hinsichtlich der histologischen Ergebnisse zeigten sich im Tiermodell zwar auf der einen Seite signifikant höhere Axonzahlen nach Nervenrekonstruktion mittels VMI (p<0,01), jedoch zeigte sich gleichzeitig auch ein signifikant (p<0,01) geringerer Myelinisierungsgrad dieser Axone.





Abb. 1: Rekonstruktion des murinen Nervus medianus mit autologem Nerventransplantat (A) oder Venen-Muskel-Interponat (B)

Dr. Johannes Heinzel^{1,2,3}
Mag. David Hercher^{2,3}
PD Dr. Jonas Kolbenschlag¹
¹ Klinik für Hand-, Plastische,
Rekonstruktive und
Verbrennungschirurgie, BG Klinik
Tübingen
² Ludwig Boltzmann Institut für
Experimentelle und Klinische

Korrespondierender Autor: Dr. **Johannes Heinzel** E-Mail: hannes.heinzel@gmx.de

Traumatologie, Wien

Regeneration, Wien

³ Austrian Cluster for Tissue

-04

Diskussion und Schlussfolgerung

Trotz vielversprechender Ergebnisse der Nervenrekonstruktion mittels VMI in klinischen Studien bleiben die Resultate im Tiermodell teils weit hinter denen nach Rekonstruktion mittels ANT zurück. Unseres Erachtens könnte dies zum einen darin begründet sein, dass der im Vergleich zum Menschen deutlich schneller ablaufende Proteinabbau im Nager¹⁴ für eine schnellere Auflösung der Muskelfasern im VMI sorgt. Zum anderen bildet sich auch die initial nach der Verletzung zwischen den Nervenstümpfen ausgebildete Fibrinbrücke, die als natürliche Leitstruktur für die regenerierenden Axone dient, in der Ratte bereits nach 2 Wochen zurück, wohingegen sie beim Menschen bis zu 4 Wochen erhalten bleibt. 15 Dadurch bedingt könnte es frühzeitig zum Kollabieren des VMI mit dadurch eingeschränkter bis komplett verhinderter axonaler Regeneration kommen. Dies kommt unserer Meinung nach insbesondere bei der Rekonstruktion längerer Nervendefekte (>60 mm) zum Tragen. 16

Schlussendlich bedarf es weiterer Studien, um das Potenzial der VMI näher zu untersuchen, insbesondere hinsichtlich der Rekonstruktion langstreckiger Nervendefekte. Das Rattenmodell scheint hier jedoch nur bedingt geeignet zu sein, eine Aufarbeitung in anderen Tiermodellen, wie dem Schaf oder Schwein, scheint daher unsererseits empfehlenswert.

Literatur:

1 Brunelli G et al.: Bridging nerve defects with combined skeletal muscle and vein conduits. Microsurgery 1993: 14: 247-51 2 Battiston B et al.: Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts I. Microsurgery 2000; 20: 32-6 3 Marcoccio I et al.: Muscle-in-vein nerve guide for secondary reconstruction in digital nerve lesions. J Hand Surg Am 2010; 35: 1418-26 4 Schiefer J et al.: Comparison of short- with long-term regeneration results after digital nerve reconstruction with muscle-in-vein conduits. Neural Regen Res 2015: 10: 1674-7 5 Manoli T et al.: Evaluation of sensory recovery after reconstruction of digital nerves of the hand using muscle-in-vein conduits in comparison to nerve suture or nerve autografting. Microsurgery 2014; 34: 608-15 6 Stößel M et al.: Comparative evaluation of chitosan nerve guides with regular or increased bendability for acute and delayed peripheral nerve repair. Anat Rec 2018; 301: 1697-713 7 Stößel M et al.: Reflex-based grasping, skilled forelimb reaching, and electrodiagnostic evaluation for comprehensive analysis of functional recoverythe 7-mm rat median nerve gap repair model revisited. Brain Behay 2017: 7: e00813 8 Ahmad Let al : An evaluation of different bridging techniques for short nerve gaps. Ann Plast Surg 2017; 79: 482-5 9 Geuna S et al.: Bridging peripheral nerve defects with muscle-vein combined guides. Neurol Res 2004; 26: 139-44 10 Geuna S et al.: Functional, morphological and biomolecular assessment of posttraumatic neuro-muscular recovery in the rat forelimb model. Acta Neurochir Suppl 2007: 100: 173-7 11 Papalia Let al.: Repairing nerve gaps by vein conduits filled with lipoaspirate-derived entire adipose tissue hinders nerve regeneration. Ann Anat 2013: 195: 225-30 12 Ulkür E et al.: Comparison of functional results of nerve graft, vein graft, and vein filled with muscle graft in end-toside neurorrhaphy. Microsurgery 2003; 23: 40-8 13 Ramli K et al.: Efficacy of human cell-seeded muscle-stuffed vein conduit in rat sciatic nerve repair. Tissue Eng Part A 2019: 25: 1438-55 14 Swovick K et al.: Cross-species comparison of proteome turnover kinetics. Mol Cell Proteomics 2018; 17: 580-91 15 Kaplan H et al.: The overwhelming use of rat models in nerve regeneration research may compromise designs of nerve guidance conduits for humans. J Mater Sci Mater Med 2015; 26: 226 16 Lohmeyer J: Venen-Muskel-Interponate bei monofaszikulären Nervendefekten. Handchirurgie Scan 2015; 04: 13-4



Karlheinz Böhms Äthiopienhilfe

Menschen für Menschen dankt für die Schaltung dieses Gratisinserats



Deil medizinische Versorgung nicht Selbstverständlich ist.

Füreinander da sein. Als Menschen für Menschen!

Hilfe zur Selbsthilfe in Äthiopien: www.mfm.at Spendenkonto: IBAN AT28 3200 0000 0022 2000



S. Nürnberger, Wien

Gewebekleber nach dem Vorbild der Natur

Gewebekleber finden häufig Einsatz in der Chirurgie und Wundversorgung, doch ist ihr Anwendungsspektrum aufgrund ihrer geringen Haftkraft oder Gewebetoxizität begrenzt. Daher wird an neuartigen Gewebeklebern geforscht, die biokompatibel sind und den unterschiedlichen Anforderungen der Gewebe gerecht werden können. Die Natur hat viele Mechanismen für erfolgreiches Kleben unter diversesten Bedingungen hervorgebracht. Ein Beispiel dafür sind einige Zeckenarten, die ein Sekret zur zusätzlichen Verankerung der Mundwerkzeuge in der Haut produzieren. Dieses Sekret ist für die biomedizinische Forschung von besonderem Interesse, da es von Natur aus für den Kontakt mit Gewebe konzipiert ist. Die Substanz wird derzeit auf seine Eigenschaften und Zusammensetzung untersucht.

ewebekleber sind ein wichtiges Hilfsmittel bei der Wundversorgung sowie bei chirurgischen Eingriffen in allen Bereichen der Medizin und kommen in der Dermatologie, Zahnheilkunde und diversen Fächern der Chirurgie zum Einsatz. Das Anwendungsspektrum reicht von äußerer Anwendung auf der Haut für den Wundverschluss über die ergänzende Versorgung von Nähten und Klammern bis hin zur nahtfreien Stabilisierung von Implantaten. So werden im Zuge von orthopädischen, unfallchirurgischen und kardiovaskulären Operationen Glutaraldehyd- und Cyanoacrylat-basierende Kleber verwendet, um Wunden und Gefäße zu verschließen.¹⁻³ Bei stark blutenden Verletzungen kommen gerinnungsfördernde Substanzen wie Fibrin oder Thrombin zum Einsatz, die den Blutverlust reduzieren und Defekte verschließen sollen.^{4,5} Für die Verankerung von Metall- oder Keramikimplantaten in der Orthopädie, Unfallchirurgie und Zahnmedizin sind Zemente, basierend auf Phosphaten oder Polymeren, verfügbar, die gleichzeitig als temporäres oder dauerhaftes Füllmaterial dienen.6-8

Bei einer Applikation von Geweben oder Zellen ist die Biokompatibilität das wichtigste Kriterium und die verfügbaren hydrogelartigen Kleber fungieren als Zellträger mit adhäsiven Eigenschaften. Ein Beispiel für diese Doppelfunktion ist Fibrin, das zur Applikation von Keratinozyten auf Hautläsionen als adhäsive Wundabdeckung mit temporärem Schutz für das geschädigte Gewebe und die applizierten Zellen dient.⁹

Trotz dieses bereits sehr vielfältigen Anwendungsspektrums besteht dringender Bedarf an neuen Gewebeklebern. Ursachen sind die steigende Bedeutung der regenerativen Medizin, die zunehmende Anzahl medizinischer Implantate sowie der wachsende Anspruch an die Klebstoffeigenschaften. Vor allem die Biokompatibilität ist bei vielen der derzeitigen Produkte nicht gegeben, was die starke Einschränkung der Zulassungen erklärt. So sind beispielsweise einige der am häufigsten verwendeten und stärksten Gewebekleber zelltoxisch, ^{2,10,11} da sie die Zellgifte Glu-

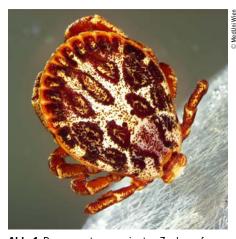


Abb. 1: Dermacentor-marginatus-Zecke auf einer künstlichen Membran einer Fütterungseinheit zur Gewinnung des biologischen Klebstoffs

taraldehyd (z.B. BioGlue®) oder Cyanoacrylat (z.B. DermabondTM, Histoacryl®) enthalten, die in nichtklinischer Anwendung einerseits für die histologische Fixierung von Gewebe verwendet werden und andererseits vom haushaltsüblichen "Superkleber" bekannt sind.

Der Gewebekleber Fibrin ist hingegen zellkompatibel und sogar regenerativ, hat jedoch nur eine sehr geringe Haftkraft und ist daher für starke mechanische Belastung nicht geeignet.¹²

Der Bedarf an neuen Klebesystemen ergibt sich weiters aus dem Trend zu minimal invasiven Methoden, die eine vollständige Reduktion von Nähten und Klammern anstreben. In weiterer Folge wären auch der teilweise Ersatz von Schrauben und Platten oder die Erweiterung von neuen Operationstechniken (Erhalt von kleinen Gewebestücken) eine Erleichterung und Revolution im chirurgischen Alltag.

Die größte Herausforderung in der Klebstoffentwicklung für die Medizin ist das feuchte Milieu. Die Natur hat viele Mechanismen für erfolgreiches Kleben, sowohl in trockener wie auch feuchter Umgebung, hervorgebracht. Daher werden die Haftmechanismen im Tier- und Pflanzenreich sowie jene von Mikroorganismen untersucht, um biophysikalische und biochemische Vorbilder für Gewebekleber zu finden. ^{10, 13, 14}

Einer der bekanntesten und intensiv erforschten Haftmechanismen ist jener

der Miesmuschel, die mit feinen Haftfäden, den Byssusfäden, auf Steinen haftet und damit den Kräften der Meeresbrandung standhält. Die kleberelevante Substanz ist die Aminosäure DOPA, die in verschiedenen Proteinen ("mussel foot proteins") interne Kohäsion und oberflächliche Adhäsion bewirkt.¹⁵ Für DOPA gibt es mittlerweile eine Vielzahl an experimentellen und präklinischen Anwendungsversuchen, jedoch ist die zu erzielende Haftkraft nach wie vor nur wenig stärker als jene von Fibrin. 16-18

Organismen, die bislang keine Beachtung im Klebstoffbereich gefunden haben, sind die Zecken. Einige Arten dieser mittels histochemischer und biochemischer Methoden untersucht. Die biochemische Zusammensetzung wird in Kooperation mit Martina Marchetti-Deschmann (TU Wien) analysiert. Diese Untersuchungen haben bisher ergeben, dass es sich bei dem Sekret der untersuchten Zeckenart (Dermacentor marginatus) um eine proteinbasierte Substanz handelt, die reich an der Aminosäure Glycin ist, die auch bei vielen anderen biologischen Klebstoffen gefunden wurde. 20 Weiters enthält sie kein DOPA, womit angenommen werden kann, dass sich der Haftmechanismus von jenem der Miesmuschel unterscheidet. Das Sekret wird in spezialisierten Zellen der Speichel-

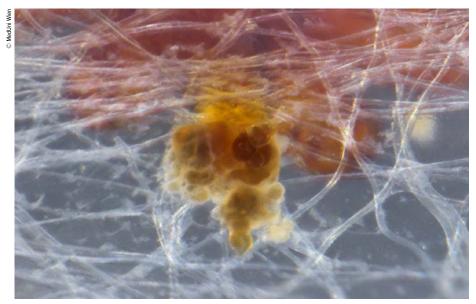


Abb. 2: Tröpfchenförmiges Klebesekret auf der Unterseite der künstlichen Membran

Ektoparasiten sind unter Experten dafür bekannt, dass sie ein Klebesekret in den Stichkanal sezernieren, um sich zusätzlich zu den Mundwerkzeugen in der Haut zu verankern.19 Dieses Sekret hat unser Interesse geweckt, da es von Natur aus dafür konzipiert ist, auf Gewebe zu haften, und somit für die biomedizinische Forschung von besonderem Nutzen sein könnte.

In einem durch die Forschungsförderungsgesellschaft geförderten Projekt (P 28962) wird das Klebesekret in künstlichen Fütterungseinheiten gewonnen und

drüsen der Tiere produziert, was auf eine Beteiligung mehrerer Komponenten hinweist. Bis dato war der Hafteffekt unerforscht und es galt herauszufinden, ob es sich um einen rein mechanischen Dübeleffekt oder eine Adhäsion handelt. In ersten Untersuchungen mit den Kooperationspartnern der TU Wien (Arbeitsgruppe Markus Valtiner) konnte eine Klebekraft bestätigt werden.

Langfristiges Ziel dieses Projekts ist es, die adhäsiven Substanzen zu identifizieren und einen biotechnologisch produzierbaren Klebstoff zu entwickeln, um einen Beitrag zur Deckung des wachsenden Bedarfs biokompatibler Klebstoffe zu leisten.

Autorin:

Priv.-Doz. Dr. Sylvia Nürnberger Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Klinische Abteilung für Unfallchirurgie, Medizinische Universität Wien E-Mail: sylvia.nuernberger@meduniwien.ac.at

Literatur:

1 Bhamidipati CM et al.: BioGlue in 2011: what is its role in cardiac surgery? J Extra Corpor Technol 2012: 44(1): P6-12 2 Parsi K et al.: Cyanoacrylate closure for peripheral veins: Consensus document of the Australasian College of Phlebology. Phlebology 2020; 35(3): 153-75 3 Jenkins LE, Davis LS: Comprehensive review of tissue adhesives. Dermatol Surg 2018; 44(11): 1367-72 4 Przywozka-Suwal A et al.: The use of state-of-the-art haemostatic materials in gastrointestinal surgery. Pol Przegl Chir 2021; 93(1): 49-54 5 Spotnitz WD: Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review. World J Surg 2010; 34(4): 632-4 6 Yousefi AM: A review of calcium phosphate cements and acrylic bone cements as injectable materials for bone repair and implant fixation. J Appl Biomater Funct Mater 2019; 17(4): 2280800019872594 7 Boker KO et al.: Current state of bone adhesives-necessities and hurdles. Materials (Basel) 2019; 12(23) 8 Shah M: The clinical outcome of bone cement in dental implant insertion - a systematic review. J Dent Implant 2020; 10(2): 59-71 9 Johnstone P et al.: Successful application of keratinocyte suspension using autologous fibrin spray. Burns 2017; 43(3): e27-e30.r 10 Park KH et al.: Advances in medical adhesives inspired by aquatic organisms' adhesion. Biomater Res 2017; 21: 16 11 Pascual G et al.: Cytotoxicity of cyanoacrylate-based tissue adhesives and short-term preclinical in vivo biocompatibility in abdominal hernia repair. PLoS One 2016; 11(6): e0157920 **12** Spotnitz WD: Fibrin sealant: the only approved hemostat, sealant, and adhesive-a laboratory and clinical perspective, ISRN Surg 2014; 2014; 203943 13 Balkenende DWR et al.: Marine-inspired polymers in medical adhesion. Eur Polym J 2019; 116: 134-43 14 von Byern J, Grunwald I (eds.): Biological adhesive systems: from nature to technical and medical application. Springer. Wien 2010 15 Waite JH: Mussel adhesion - essential footwork. J Exp Biol 2017; 220(Pt 4): 517-30 16 Lee BP et al.: Mussel-inspired adhesives and coatings. Annu Rev Mater Res 2011: 41: 99-132 17 Zhu W et al.: A novel DOPAalbumin based tissue adhesive for internal medical applications. Biomaterials 2017; 147: 99-115 18 Li K et al.: The application of novel mussel-inspired compounds in dentistry. Dent Mater 2021; 37(4): 655-71 19 Suppan J et al.: Tick attachment cement - reviewing the mysteries of a biological skin plug system. Biol Rev Camb Philos Soc 2018; 93(2): 1056-76 20 Engel B et al.: Revisiting amino acid analyses for bioadhesives including a direct comparison of tick attachment cement (Dermacentor marginatus) and barnacle cement (Lepas anatifera). Int J Adhes Adhes 2021; 105: 102798

QUALITÄT SETZT SICH IMMER DURCH!

Die Nummer 1 in Qualität, Erfahrung und Service.

- ▶ 100 Prozent autolog
- Wissenschaftlich erprobt in über 60
 klinischen Studien (12 Level 1 Studien)
- ▶ Über 10 Jahre Erfahrung in der PRP Therapie
- ▶ Ein Ansprechpartner viele Therapiemöglichkeiten
- Breites Angebot an Schulungsmöglichkeiten





Autologous Conditioned Plasma (ACP) und die Wirbelsäule

Anwendung einer bioregenerativen Behandlungsmethode an der Wirbelsäule in der orthopädischen, sportmedizinischen und schmerztherapeutischen Praxis.

ie Anwendung von ACP (Synonym: "platelet-rich plasma", PRP) als therapeutische Maßnahme für Erkrankungen am Bewegungsapparat ist bereits breit etabliert. Zunehmend findet ACP Einzug als Behandlungsoption an der Wirbelsäule. Genauso wie am ganzen Bewegungsapparat spielen auch hier chronisch-entzündliche und degenerative Veränderungen als Ursache von relevanten Beschwerden eine entscheidende Rolle. In der mittlerweile umfangreichen Literatur findet sich eine hohe Evidenz für Behandlungen von Arthrosen (z.B. Gonarthrose), 1,2 Tendinosen (z.B. Tennisellenbogen, Patellarsehne, Achillodynien) und Ligamentosen.³⁻⁶ Grundsätzlich gleiche Strukturen und entsprechende pathologische Veränderungen spielen auch bei Erkrankungen an der Wirbelsäule eine entscheidende Rolle. Zu den Hauptursachen von Beschwerden an der Wirbelsäule gehört die Segmentdegeneration an der unteren LWS, wobei durch die Aktivierung inflammatorischer Prozesse die Schwelle nozizeptiver Schmerzgeneratoren sinkt. Die aktivierte lumbale und zervikale Facettengelenksarthrose, das ISG-Syndrom und der schmerzhafte iliolumbale Bandapparat gehören dabei zu den Hauptindikationen für ACP-Anwendungen.⁷ Auch bei diskogenen und peri-/neuralen Beschwerden wird ACP erfolgreich appliziert.⁸ Den therapeutischen Nutzen begründet ACP vor allem in seinem hohen Anteil thrombozytenständiger Wachstumsfaktoren. Diese haben sowohl einen antiinflammatorischen als auch einen regenerativ-proliferativen Einfluss auf das betroffene Gewebe und Heilungsprozesse werden angeregt bzw. beschleunigt. 13,24

Für die Wirksamkeit der ACP-Therapie ist eine korrekte und exakte Diagnose essenziell

Die korrekte und exakte Diagnose kann insbesondere an der Wirbelsäule eine Herausforderung darstellen. Der Schmerzfokus und die in der Bildgebung aufgezeigten pathologischen Veränderungen werden mit der manualmedizinischen Untersuchung korreliert. Die betroffene Struktur der spinalen Komponenten (Wirbelkörper, Facettengelenke, Nervenwurzeln, Bandscheiben) sowie angrenzender Weichteile (Muskulatur, Faszien, Ligamente) sollte dabei möglichst exakt identifiziert werden. Die Diagnose kann mittels Testinfiltration eines Lokalanästhetikums verifiziert werden. Die erlebte Schmerzfreiheit trägt zu einer guten Compliance des Patienten bei.

Behandlung der Facetten- und Iliosakralgelenke

Die aktivierte Facettenarthrose stellt an der Wirbelsäule die häufigste Indikation für ACP-Anwendungen dar. Bei schlanken und sportlichen Patienten gelingt eine gute Darstellung mittels linearem Schallkopf. Für eine tiefere Darstellung wird eine konvexe Sonde benötigt (Abb. 1). Die zervikalen Facettengelenke sind dem Ultraschall gut zugänglich. Diagnostisch können Gelenkergüsse, synoviale Schwellungen und arthrotische Veränderungen erkannt, mit dem Schmerz korreliert und zielgerichtet behandelt werden.

Um erhebliche entzündliche Veränderungen, insbesondere schmerzhaft aktivierte Facettengelenke "zur Ruhe" zu bringen, werden Kortikosteroidinjektionen häufig erfolgreich eingesetzt. Steroide bewirken jedoch keine Heilungsprozesse und haben darüber hinaus auch chondrodegenerative Effekte, was ihren Einsatz limitiert.9 Zahlreiche Studien bestätigen die bessere Langzeitwirkung von PRP-Behandlungen im direkten Vergleich zu Steroiden.² Auch an der Wirbelsäule findet sich eine entsprechende Evi- $\rm denz.^{10,\,11}$ Im Vergleich der intraartikulären Anwendung von Kortikoiden mit PRP bei Patienten mit Facettensyndrom zeigten Wu et al., dass bei Patienten mit Steroidbehandlung das Schmerzempfinden nach anfänglichem Rückgang wieder kontinuierlich anstieg, während bei Patienten, denen eine PRP-Behandlung zuteil wurde, das Schmerzempfinden über den gesamten Beobachtungszeitraum kontinuierlich und signifikant abnahm. Handliche Verläufe eines überlegenen Langzeiteffekts von PRP-Behandlungen konnten auch in der Studie von Braun et al. beobachtet werden. 13

In meiner langjährigen persönlichen Erfahrung zeigt sich eine komplikationsund nebenwirkungsfreie Anwendung von ACP an Facettengelenken (intra- und periartikulär). ACP hat bei den behandelten Patienten eine oft nachhaltigere Wirkung. Der Patient muss jedoch über eine mögliche initiale Schmerzzunahme und verzögerte Besserung (im Gegensatz zu LA/ Steroidinjektionen) informiert sein. In Anbetracht fortgeschrittener degenerativer Veränderungen, wie beispielsweise einer schweren hypertrophen Facettengelenksarthrose, muss alternativ eine Ablation der "medial branches" (Facettenrhizotomie) für ein gutes Langzeitergebnis in Betracht gezogen werden.14

In der täglichen Praxis zeigen sich gute Ergebnisse für die Anwendung von ACP auch für Pathologien am Iliosakralgelenk. Der Gelenkspalt des ISG kann am Unterpol mit dem Ultraschall gut dargestellt und infiltriert werden. In der Literatur zeigt sich für die Anwendung am ISG ein besserer Langzeitnutzen von PRP im Vergleich zu Methylprednisoloninjektionen intraartikulär. In ihrer randomisiert prospektiven Studie haben Singla et al. insgesamt 40 Patienten eingeschlossen und eine lang anhaltende Verbesserung bei PRP-Patienten in etablierten Scores wie VAS und MODQ beobachtet.7 Auch rheumatologisch-entzündliche Affektionen am ISG reagieren nach eigener Erfahrung gut auf die PRP-Behandlung.

Der chronisch überlastete iliolumbale Bandapparat reagiert sehr gut auf ACP im multimodalen Behandlungsprogramm

Ligamentäre Instabilitäten und Überlastungen stellen eine wichtige Ursache für Schmerzen der Kreuzbeinregion dar. Betroffen sind die Ligg. iliolumbale, sacroiliacale, sacrospinale und sacrotuberale. ^{15,16} Hackett stellte schon 1956

die These der Genese muskuloskelettaler Schmerzen durch ligamentäre Lockerung bei Enthesiopathien auf. ¹⁷ Unterschiedliche Faktoren wie muskuläre Dysbalance, Haltungsschwäche, Überlastung und Instabilität können chronisch-entzündliche Reaktionen in gelenkumgebenden Strukturen wie im Bandapparat hervorrufen. ¹⁸

Kortikosteroidinjektionen sind eine effektive Therapie von Entzündungen und lokalen Schmerzen im Rahmen ligamentärer Affektion. Jedoch üben sie gleichzeitig eine Beeinträchtigung der Geweberegeneration aus. Sie hemmen in chronisch entzündlich-degenerativ veränderten Ligamenten und Sehnen die Fibroblastenakti-

vierung und so die zur Heilung notwendige Kollagensynthese. ¹⁹ Eine Kollagennekrose am Injektionsort ist möglich. ²⁰ Von einer (wiederholten) Anwendung von lokalen Kortikosteroiden muss daher abgeraten werden. PRP hingegen kann regenerative Prozesse einleiten und als Injektat zur modernen Prolotherapie empfohlen werden.

Gerade auch in diesem Zusammenhang muss die PRP-Therapie in ein multimodales Behandlungsprogramm eingebettet sein, um der Ursache der Überlastung entgegen zu wirken. Ein Trainingsprogramm zur Haltungsverbesserung, Rekonditionierung und verbesserten muskulären Rumpfstabilisierung sollte etabliert werden. Eine Übungsbelastung führt in der behandelten und betroffenen Struktur zu einem effizienten und erfolgreichen Remodelling.

Intradiskale und perineurale Anwendung von ACP

Degenerative Prozesse an der Bandscheibe lösen eine inflammatorische Kaskade im Gewebe aus. Schmerz ist das häufigste Symptom; ist ein Spinalnerv betroffen, kommt über eine direkte neuronale Aktivierung ein Nervenschmerz, zumeist eine Ischialgie, hinzu. Akeda et al. veröffentlichten eine kontrollierte und pros-

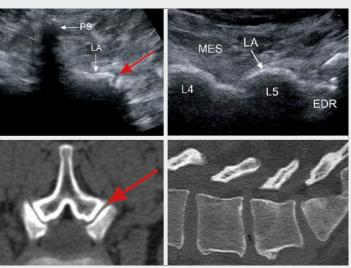


Abb. 1: An der Wirbelsäule ist es essenziell, die betroffene Struktur zu identifizieren und das thrombozytenreiche Plasma exakt dort zu applizieren. Neben den etablierten Verfahren mittels Röntgensteuerung (Computertomograf, Fluoroskop) hat sich zunehmend der Ultraschall für die gezielte Injektion bewährt: transversales Sonogramm/CT mit Facettengelenken und angedeuteter Infiltrationsrichtung (roter Pfeil) sowie paramedian sagittales Sonogramm/CT der Lendenwirbelsäule L3 bis S1 (PS=Processus spinosus, LA=Lamina, MES=Musculus erector spinae, EDR=Epiduralraum)

pektive klinische Studie zur intradiskalen Anwendung von PRP bei Patienten mit diskogenem Schmerz und frühen degenerativen Bandscheibenveränderungen. Es zeigte sich nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion im VAS-Score; die MRT-Kontrolluntersuchung (T2-Sequenz) ergab eine Zunahme der durchschnittlichen Bandscheibendicke.⁸

In ihren Reviews (2018 und 2019) fassen Suja et al. und Akeda et al. zusammen, dass sich PRP-Anwendungen bei diskogenem Schmerz als sichere, effiziente und wirkungsvolle Behandlungsmethode gezeigt haben, und rechnen der Methode großes Potenzial zu. ^{21,22}

Kombinierte Applikationen, wie bei Kirchner et al., die zur Behandlung eines chronischen Kreuzschmerzes intradiskale, intraartikuläre Facetten- und epidurale transforaminale Nervenwurzelinfiltrationen mit PRP verwendeten, zeigten für über 90 % des Studienkollektives nach 6 Monaten eine exzellente Schmerzreduktion. ²³

Fazit

Aufgrund vielversprechender Ergebnisse sowohl in der täglichen Anwendung als auch in der Literatur ist die Behandlung mit dem thrombozytenreichen Plasma ACP bei Beschwerden an der Wirbelsäule zuneh-

mend im Fokus. Die aktivierte lumbale und zervikale Facettengelenksarthrose, das ISG-Syndrom und der schmerzhafte iliolumbale Bandapparat gehören zu den Hauptindikationen für ACP-Anwendungen. Die Aktivierung regenerativer Prozesse führt zu einer anhaltenden Reduktion von Schmerz und einer Verbesserung der Funktion. Laut Literatur sind im Vergleich mit der Kortikosteroidinjektion gerade die Langzeiterfolge besser. Die Basis für eine erfolgreiche Therapie sind eine korrekte Diagnose und eine exakte Behandlung der betroffenen Struktur. Durch den Ultraschall kann auch an der Wirbelsäule an vielen Stellen eine einfache, schnelle und gezielte Applikation erfolgen. Das System der Doppelkammerspritze ermöglicht eine praktisch risiko- und nebenwirkungsfreie

Anwendung. Die PRP-Therapie sollte soweit möglich in ein multimodales Behandlungsprogramm eingebettet sein.

Autor: Dr. **Moritz Dau** Orthopädie am Rhy, Rheinfelden, Schweiz

Literatur (eine ausführliche Literaturliste kann beim Verlag eingeholt werden):

1 Smith, 2016 2 Huang, 2019 3 Foster, 2009 4 Kon, 2010 5 Mishra, 2006 6 De Mos, 2008 7 Singla, 2017 8 Yamada, 2017 9 McAlindon, 2017 10 Wu, 2020 11 Tuakli-Wosornu, 2016 12 Wu, 2017 13 Braun, 2014 14 Dreyfuss, 2000 15 Pool-Goudzwaard, 2003 16 Aihara, 2005 17 Hackett, 1956 18 Palesy, 1997 19 Oxlund, 1980 20 Fredberg, 1997 21 Mohammed, 2018 22 Akeda, 2019 23 Kirchner, 2016 24 Mazzocca, 2012

Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch Arthrex Austria GmbH



"Tantalum Cones" zur Behandlung schwerer Knochendefekte in der Knieprothesenrevision

"Trabecular Metal Cones" (TMC) in der Knierevisionschirurgie sind eine zuverlässige Behandlungsoption, um ausgeprägte Knochendefekte individuell angepasst zu adressieren und somit eine stabile Verankerung der Knieprothese zu gewährleisten. Bei korrekter Indikationsstellung bieten TMC ein gutes klinisches Outcome sowie sehr gute mittel- bis langfristige Überlebensraten.

Aktuell liegt Österreich mit einer bevölkerungsbezogenen Implantationsdichte von 202/100 000 Knietotalendoprothesen (KTEP) im internationalen Spitzenfeld. Mit der zunehmenden Lebenserwartung und der damit verbundenen Geriatrisierung der Alterspyramide sowie der Steigerung des körperlichen Aktivitätslevels im Alter geht eine erhöhte Revisionsrate einher. Nimmt man den Betrachtungszeitraum von einem Jahr nach Primärimplantation einer KTEP, so betrug die Revisionsrate in Österreich im Jahr 2015 ca. 2%.

Hauptgründe für einen Endoprothesenwechsel sind Infektionen (34%), Endoprothesenlockerung (24%) und Fehlpositionierung des Implantates. Ein erhöhtes Risiko für ein frühzeitiges Implantatversagens zeigen Patienten mit starkem Übergewicht und Begleiterkrankung wie Gicht, Diabetes oder Rheuma.

Ausgeprägte epiphysäre/metapyhsäre bzw. diaphysäre Knochendefekte zu versorgen stellt eine große Herausforderung für den Chirurgen dar. Ein fehlender oder sklerotischer Knochen ist mit einer alleinigen Zementierung nicht optimal behandelt. Ziele einer Knieprothesenrevision sind u.a. die Rekonstruktion der Knochendefekte und die korrekte Positionierung der distalen und posterioren Gelenklinien mit einer suffizienten Verankerung des Implantats. Präoperativ kann eine Einschätzung der Knochendefekte mittels Bildgebung (Röntgen, CT) mit Hinweis auf Schwere und Größe der Defektzone erfolgen. Das tatsächliche Ausmaß ergibt sich jedoch oft erst intraoperativ nach erfolgter Prothesenexplantation.

Defektklassifikation

Es gibt mehrere Klassifikationen zur Einteilung der Knochendefekte. Die am häufigsten verwendete ist die des Anderson Orthopaedic Research Institute (AORI). Insgesamt werden darin 4 Untergruppen mit unterschiedlichem Defektausmaß und den daraus resultierenden Behandlungsstrategien beschrieben:

- AORI Typ I sind kleine Knochendefekte, die die Stabilität nicht beeinflussen und mit Knochenzement oder Knochenersatzmaterial behandelt werden können.
- AORI-Typ-IIa-Knochendefekte stellen metaphysäre Läsionen dar und betref-

gibt sich jedoch oft erst intraoperativ nach

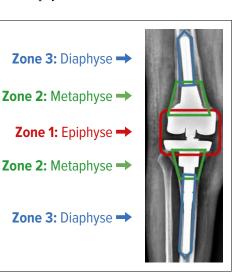


Abb. 1: Zonenmodell nach Morgan-Jones (JBJS 2015)

KEYPOINTS

- Revisionen in der Knieendoprothetik stellen hinsichtlich der Fixation eine Herausforderung dar.
- In der präoperativen Planung müssen 3 Fragen beantwortet werden: Welche Zonen zur Fixation am Knochen stehen zur Verfügung? Welche Fixierungsmethode ist geeignet? Welche Implantate sollten verwendet werden?
- Eine belastungsstabile Implantatversorgung ist wichtig für ein gutes postoperatives Ergebnis mit möglichst Iangem Überleben der Prothese.

fen einen femoralen Kondyl oder eine Hälfte des Tibiaplateaus.

- Bei AORI Typ IIb sind beide femorale Kondylen oder das gesamte Tibiaplateau betroffen.
- AORI Typ III präsentiert einen schweren metaphysären Knochendefekt, oftmals mit einer Bandinsuffizienz kombiniert.

Zonenfixation

Das Ziel sollte eine primär und langfristig stabile Implantatverankerung sein. Entsprechend dem 3-Zonen-Modell nach Morgan-Jones (JBJS 2015) (Abb. 1) ist dazu eine solide Verankerung in mindestens 2 Zonen notwendig. Hierzu werden der distale Femur und die proximale Tibia in 3 anatomische Zonen eingeteilt, in welche die Prothese verankert werden kann.

Zone 1 stellt die Epiphyse (Gelenkbzw. Knochenoberfläche), Zone 2 die Metaphyse und Zone 3 die Diaphyse dar. Diese Zoneneinteilung dient dem Verständnis, wo und wie eine sichere Verankerung erreicht werden kann.

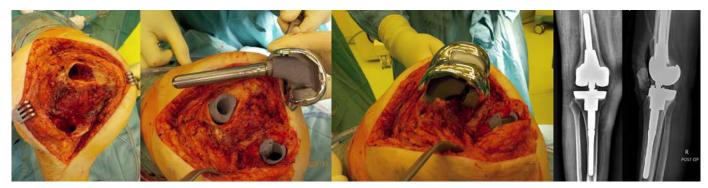


Abb. 2: "Trabecular Metal Cones", LKH-Stolzalpe, implantiert ohne und mit Prothese, postoperative Röntgenbilder (ap, seitlich)

Behandlungsstrategien

Abhängig von der vorherherrschenden Defektsituation gibt es verschiedene Fixationsmöglichkeiten, um die Prothese stabil zu verankern. Neben autologem Knochenmaterial, Sleeves und Megaprothesen stehen "Tantalum Cones" zur Überbrückung femoraler und tibialer Knochendefekte zur Verfügung. Tantalum ist ein Übergangsmetall mit ausgezeichneter Biokompatibilität und einzigartiger Eigenschaft für eine biologische Fixierung durch Osseointegration. Vor allem für metaphysäre und/oder diaphysäre Knochendefekte (AORI IIb und III) eignen sich die "Cones" hervorragend als zuverlässiger struktureller Knochenersatz. Zu ihren mechanischen Eigenschaften zählen unter anderem ein hoher Reibungskoeffizient, eine hohe Porosität und eine Steifigkeit ähnlich der eines trabekulären Knochens, die eine verbesserte Verbindung mit dem Knochen ermöglichen. Daraus resultierend verbessert sich die Langzeitfixierung des Implantats. In Anbetracht dessen zeigen kürzlich veröffentlichte Ergebnisse, dass "Tantalum Cones" eine der besten Optionen zur Fixierung von Prothesen darstellen.

Operationstechnik

"Single Cone"-Technik

Nach Entfernung des liegenden Implantats und der verbliebenen Zementreste wird bei korrekter Implantatrotation und intramedullärer Ausrichtung über den Stem nach Möglichkeit sklerotischer Knochen abgetragen. Dies kann mit Riemer, Fräse oder Hohlmeißel erfolgen. Mit speziellen Raspeln ("Bone Compacter") wird der Knochen verdichtet und entsprechend der jeweiligen Cone-Größe zugerichtet. Vorteilhaft ist, dass die Cones in verschiedenen Formen und Größen verfügbar sind. Die Defektrekonstruktion wird dann mit einem Probe-Cone überprüft, bevor das definitive Implantat in "Press-fit"-Technik eingebracht wird. Bedarfsweise kann zur Kontaktverbesserung Spongiosa zwischen Originalknochen und Cone mit der "Impaction bone grafting"-Technik zusätzlich stabilisiert werden. Bei ausgedünnter Kortikalis und Frakturgefahr besteht zudem die Möglichkeit, eine Sicherungscerclage vor der Cone-Implantation vorzulegen.

"Double Cone"-Technik

Zusätzlich wird neben dem metaphysären Cone noch ein diaphysärer Cone in gleicher Technik im metaphysär-diaphysären Übergang eingebracht. Bei korrekter technischer Ausführung kann ein stabiles, voll belastbares Implantat bei massiven Knochendefekten geschaffen werden (Abb. 2).

Schlussfolgerung

Die Fixation nach dem 3-Zonen-Modell gilt bei der Knieprothesenrevision sowohl für den Femur als auch für die Tibia. Die Kombination aus "Tantalum Cone" und zementfreier Stemaugmentation stellt dabei eine gute Möglichkeit dar, in mindestens 2 der 3 Zonen eine gute Fixation zu erreichen. Die bisherigen Veröffentlichungen unterstützen dieses Konzept und zeigen gute Ergebnisse bei ausgeprägten knöchernen AORI-IIb- und -III-Defekten. Die Fixation auf schlechtem bzw. sklerotischem Knochen gelingt mit "Tantalum Cones" besser als eine reine Zementierung. Die sofortige primäre Belastbarkeit insbesondere bei älteren Patienten und die Modularität mit Möglichkeit der ConePositionierung unabhängig von der Prothese stellen weitere Vorteile dar. Nachteilig erscheint die schwierige Explantation der "press-fit" eingebrachten Cones im Falle einer Rerevision, die eine Osteotomie der Tuberositas oder des distalen Femurs erforderlich machen kann.

Erfahrungen am LKH Stolzalpe

Seit 2009 werden "Tantalum Cones" (TM©, Zimmer Biomet, Warsaw, USA) am LKH Stolzalpe regelmäßig in der Revisionschirurgie verwendet. Mittlerweile wurden mehr als 300 femorale/tibiale Cones implantiert, welche zuverlässige Ergebnisse hinsichtlich der Funktionalität und Überlebensrate zeigen. Basierend auf den hervorragenden Praxiserfahrungen, gepaart mit der Evidenz aus wissenschaftlichen Studien, werden TMCs auch in Zukunft ein wesentlicher Bestandteil in der Implantatfixierung bleiben.

Autoren:

Dr. Michael Eder-Halbedl Dr. Oliver Djahani Univ.-Prof. Dr. Siegfried Hofmann DeptL. Dr. Martin Pietsch Landeskrankenhaus Murtal, Standort Stolzalpe

Korrespondierender Autor: Dr. Michael Eder-Halbedl E-Mail: michael.eder-halbedl@kages.at

■04

Literatur:

bei den Verfassern

Ihr Fixstern in der erfolgreichen Behandlung mit Hyaluronsäure.

Verlässliche Qualität in Wirkung und Anwendung.

> Jetzt direkt von Fidia!

Die Apotheke Ihres Vertrauens kann Hyalgan® über die gängigen Großhändler oder direkt bei Sigmapharm bestellen:

+43 (0)1 330 06 71-0 oder bestellungen@sigmapharm.at



OUR PASSION, YOUR HEALTH.

Hyalgan®

"Wiederherstellung der rheologischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit"

Von anderen Hyaluronsäurepräparaten unterscheidet sich Hyalgan® durch sein optimales Molekulargewicht und dadurch, dass es die körpereigene Hyaluronsynthese stimuliert.¹ Es bewirkt also eine Viskoinduktion anstatt nur einer Supplementation. Dr. Clemens Felsing erklärt den Unterschied und berichtet über seine Erfahrungen mit Hyalgan® in der Praxis.

Hyalgan® bewirkt eine nachgewiesene Viskoinduktion anstatt nur einer Viskosupplementation. Können Sie uns den Unterschied kurz erklären?

C. Felsing: Viskosupplementation bedeutet Ersetzen der Synovialflüssigkeit mit ihren physikalischen Eigenschaften der Lubrikation, also der Stoßdämpfung und Reduktion der Reibung. Viskoinduktion beschreibt die biologischen Effekte: die Induktion der Neubildung endogener Hyaluronsäure.

Man spricht vom sogenannten "optimalen Molekulargewicht", um die Passage exogener Hyaluronsäure durch die Synovialmembran und damit die Viskoinduktion zu ermöglichen² – wie beurteilen Sie diesen Faktor?

C. Felsing: Hyaluronsäuren mit höherem Molekulargewicht (>2200 kDa) bewirken zwar eine bessere Retention der Synovialflüssigkeit im Cavum ("outflow buffering") - sie wirken zu 80% im Gelenkscavum -, aber die Hyaluronsäuren mit niedrigerem Molekulargewicht (500-730kDa) erzeugen einen wesentlich stärkeren Anstieg der endogenen Hyaluronsäuresynthese. Sie wirken zu 75% nach der Passage durch die Synovialmembran und sind dort effektiver in der Reduktion proinflammatorischer Zytokine. Dies ist besonders wichtig, da die Clearance der Hyaluronsäure aus dem Gelenk im Tiermodell Halbwertszeiten von nur circa 24 Stunden aufweist, in inflammierten Gelenken von sogar nur etwa 11,5 Stunden. Der Effekt der injizierten Hyaluronsäure hält aber deutlich

länger an, was auf die Wichtigkeit der Viskoinduktion hindeutet.

Wie unterscheidet sich Hyalgan® von anderen Präparaten?

C. Felsing: Hyalgan® hat mit 650 kDa das optimale Molekulargewicht, um vorrangig regenerative Prozesse wie die Reduktion der synovialen Entzündung und die Wiederherstellung der rheologischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit positiv zu beeinflussen – dies außerdem bei einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil, da es bei niedrigem Molekulargewicht zu weniger Schmerzen und Ergussbildung kommt als mit hochmolekularen Präparaten.

In welchen Indikationen wenden Sie Hyalgan® an?

C. Felsing: Vorrangig verwende ich Hyalgan® bei symptomatischen leichten bis mittelgradigen Arthrosen von Hüfte, Knie und Schultergelenk. Teilweise können aber auch bereits fortgeschrittene Arthrosen noch temporär von der Behandlung profitieren.

Wie oft muss die Behandlung durchgeführt werden, um den gewünschten Erfolg zu erzielen?

C. Felsing: Eine fünfmalige Gabe in Abständen von jeweils ein bis zwei Wochen hat sich als optimal herausgestellt.

Gibt es Kontraindikationen für die Behandlung mit Hyalgan®?

C. Felsing: Bei Allergien gegen Inhaltsstoffe, wie gegen Hühnereiweiß,



Unser Gesprächspartner:
Dr. Clemens Felsing
Facharzt für Orthopädie und orthopädische
Chirurgie/Sportorthopädie
Wien, St. Pölten
E-Mail: ordination@felsing.at

sollte man auf ein durch Fermentation produziertes Präparat ausweichen. Selbstverständlich sind auch Infektionen oder Hauterkrankungen im Bereich der Injektionsstelle Kontraindikationen. Bei stärkeren Gelenksergüssen sollte zuerst punktiert und ein Rückgang des Ergusses erreicht werden, bevor man die Behandlung beginnt.

Gibt es unerwünschte Wirkungen, über die man die Patienten aufklären muss?

C. Felsing: Nebenwirkungen bei Hyalgan®-Injektionen sind selten (<1/1000). Hierbei handelt es sich meist um vorübergehende Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle, Ergussbildung, Schwellung, Irritationen und kurzfristige Einschränkung der Beweglichkeit. Grundsätzlich sind bei jeder Gelenkspunktion auch Infektionen möglich, diese sind jedoch extrem selten. In den letzten 20 Jahren habe ich keine Infektionen nach isolierter intraartikulärer Hyaluronsäureinjektion gesehen. Zumindest über diese Komplikationsmöglichkeiten sollten die Patienten aufgeklärt werden.

Hyalgan® ist seit 1987 auf dem europäischen Markt und seit 1992 in Österreich erhältlich. Wie kann man die aktuelle Studienlage zu den Langzeitergebnissen zusammenfassen?

ORTHOPÄDIE & TRAUMATOLOGIE

C. Felsing: Langzeitergebnisse gibt es leider wenige in der Literatur. Nachgewiesene Effekte werden in einigen Studien bis zu ein Jahr nach der letzten Injektion, teilweise auch noch nach zwei Jahren angegeben. Die meisten Studien waren leider nicht auf einen längeren Zeitraum angelegt. Eine Studie aus den USA zeigte, dass Patienten, die zumindest fünf Hyaluronsäureinjektionen erhielten, den Zeitpunkt der Implantation einer Knietotalendoprothese sogar um 3,6 Jahre hinauszögern konnten.³

Und wie sind Ihre persönlichen Langzeiterfahrungen mit Hyalgan®?

C. Felsing: Ich selbst habe sehr gute Erfahrungen mit Hyalgan® in der konservativen Arthrosetherapie. Das Hinauszögern eines Gelenksersatzes für oft mehrere Jahre gelingt doch bei vielen Patienten. Die Reduktion des Analgetikaverbrauches erlaubt hier oft eine längere konservative Therapie und die

JNIVERSIMED

MEDIZIN IM FOKUS

Lebensqualitätsverbesserung der Arthrosepatienten führt zu einer besseren Patientenzufriedenheit. Natürlich geschieht dies immer in einem multimodalen Therapiemanagement mit Bewegungstherapie kombiniert mit Chondroprotektiva.

Gibt es Ihrer Erfahrung nach Unterschiede im Ansprechen je nach Patientenmerkmalen oder Beschwerdebildern?

C. Felsing: Es ist klar, dass mittelgradige Arthrosen besser auf gelenkerhaltende Maßnahmen ansprechen als hochgradige. Auch scheinen jüngere Patienten besser anzusprechen. Das Körpergewicht dürfte insbesondere bei Arthrosen an den unteren Extremitäten auch einen Einfluss haben: Sehr adipöse Patienten sprechen teilweise schlechter an als sehr schlanke. Einen Geschlechtsunterschied – dass Männer besser ansprechen als Frauen wie bei

Kemper et al.⁴ – konnte ich bisher nicht beobachten. ■

Das Interview führte Mag. Christine Lindengrün

Literatur:

1 Goldberg VM, Buckwalter JA: Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. Osteoarthritis Cartilage 2005; 13(3): 216-42 2 Coleman PJ et al.: Role of hyaluronan chain length in buffering interstitial flow across synovium in rabbits. J Physiol 2000; 526: 425-34 3 Altman R et al.: Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database. PLoS One 2015; 10(12): e0145776; correction: PLoS One 2016; 11(1): e 0148591 4 Kemper F et al.: Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. Curr Med Res Opin 2005; 21(8): 1261-9

Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch Fidia Pharma Austria GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite 88



Alle <u>relevanten</u> Inhalte in einem Heft.

Ihre Zeit ist kostbar! Darum selektieren unsere erfahrenen Redakteure gemeinsam mit ÖGO und ÖGU alle relevanten Informationen aus der internationalen Welt der Medizin und fassen sie in diesem Heft für Sie zusammen. Inklusive umfassender Kongress-Berichterstattung, vor Ort recherchiert.

Im JATROS Journal und auf www.universimed.com



ACR Convergence 2020

Studien zur Sakroiliitisdiagnose und zur Therapie bei Gicht und axSpA

Der Kongress des American College of Rheumatology (ACR) fand im November letzten Jahres erstmals virtuell statt. Nachfolgend eine kleine Auswahl von interessanten Studien, welche die gängige Praxis in der Rheumatologie verändern könnten: von der Sakroiliitisdiagnose mit künstlicher Intelligenz über neue Daten zum kardiovaskulären Risiko unter Febuxostat bis zu "treat to target" bei Spondylarthritis.

S elbst für Experten gestaltet sich die röntgenologische Diagnose einer Sakroiliitis schwierig. Studien zeigten, dass ambulant tätige Rheumatologen und Radiologen hier häufig falsch liegen. In großen Zentren sind die gestellten Diagnosen zwar zuverlässiger, doch solche Experten sind nicht überall verfügbar. "Wir sehen eine große Diskrepanz zwischen der lokalen und zentralen Beurteilung der Sakroiliitis im Röntgenbild, die manchmal die Hälfte der Fälle betrifft", sagte Prof. Dr. Denis Poddubnyy, Leiter der Abteilung für Rheumatologie an der Universitätsmedizin Könnte vielleicht künstliche Intelligenz (KI) die Diagnose unterstützen? - Diese Frage wollte sein Team mithilfe einer Studie beantworten.

Für ihre Untersuchung verwendeten Prof. Poddubnyy und sein Team konventionelle Röntgenbilder der Iliosakralgelenke zweier Kohorten von Patienten mit axialer Spondylarthritis: 1669 Röntgenbilder dienten zum Trainieren und Validieren des neuronalen Netzwerks, die restlichen 100 Röntgenbilder als Testdatensatz. Alle Röntgenbilder wurden sowohl von Ärzten als auch von dem künstlichen neuronalen Netzwerk beurteilt. Die Experten verwendeten zur Diagnose einer röntgenologischen Sakroiliitis die modifizierten New-York-Kriterien.

Die Forscher analysierten daraufhin, ob die menschliche Diagnosestellung mit derjenigen des künstlichen neuronalen Netzwerks übereinstimmte. Ergebnis: Das künstliche neuronale Netzwerk erzielte hervorragende Ergebnisse bei der genauen Diagnose einer röntgenologischen Sakroiliitis bei diesen Patienten.

Sowohl bei der Sensitivität als auch bei der Spezifität wurden hohe Werte erreicht, bei den Bildern zur Validierung wie auch im Testdatensatz (0,90 bzw. 0,93 für die Validierung und 0,87 bzw. 0,97 für den Testsatz).

Dieses auf künstlicher Intelligenz basierende Modell könnte nach Ansicht der Forscher eine wertvolle Hilfestellung zum

> "Wir sehen eine große Diskrepanz zwischen der lokalen und zentralen Beurteilung der Sakroiliitis im Röntgenbild."

> > D. Poddubnyy, Berlin

genauen Erkennen einer Sakroiliitis sein, sowohl bei der Diagnose von Patienten in der Klinik als auch, wenn es um die Klassifizierung einer axialen Spondylarthritis zur Auswahl von Patienten für klinische Studien geht.

"Ich denke, dass das von uns entwickelte künstliche neuronale Netzwerk in der klinischen Praxis wirklich hilfreich sein könnte", schloss Prof. Poddubnyy.

Dieser Ansatz soll nun auch für die Auswertung der Magnetresonanztomografie des Iliosakralgelenks getestet werden. Erweist sich das System auch hier als erfolgreich, könnte die axiale Spondylarthritis in einem noch früheren Stadium diagnostiziert werden.

Febuxostat: keine Sicherheitsbedenken in neuer FAST-Studie

Für das Gichttherapeutikum Febuxostat waren von den europäischen Regulierungsbehörden neue Sicherheitsdaten im Vergleich zu Allopurinol angefordert worden, nachdem es innerhalb der Phase-IV-CARES-Studie Hinweise auf vermehrte kardiovaskuläre (KV) Ereignisse gab. Aufgrund dessen wurde die offene prospektive FAST-Studie mit verblindetem Endpunkt initiiert, die die Nichtunterlegenheit von Febuxostat gegenüber Allopurinol in Hinsicht auf KV Ereignisse untersuchte.² Die Ergebnisse wurden bei der ACR Convergence vorgestellt.

Die 6128 Gichtpatienten in FAST waren >60 Jahre alt, hatten ≥1 KV-Risikofaktor und wurden bereits mit Allopurinol therapiert. Nach Erreichen des Harnsäurezielwertes von <0,357 mmol/l (<6 mg/dl) erfolgte die Randomisierung: Entweder wurde Allopurinol in der erforderlichen Dosis fortgesetzt oder durch 80 mg Febuxostat pro Tag mit der Option zur Erhöhung auf 120 mg ersetzt. Für die Patienten der Febuxostat-Gruppe wurde eine Wash-out-Phase von 1-3 Wochen eingeplant. Als primärer Studienendpunkt wurde ein Verbund aus mehreren schweren KV Ereignissen definiert. Dazu gehörten stationäre Aufnahmen aufgrund von Biomarker-positivem akutem Koronarsyndroms, nicht tödlichem Apoplex und nicht tödlichem Myokardinfarkt sowie der KV-bedingte Tod. Eine Cut-off-Hazard-Ratio von 1,3 wurde für die Nichtunterlegenheit von Febuxostat festgelegt. Die Cox-Modelle wurden jeweils für die Ontreatment(OT)-Analyse und für die Intention-to-Treat(ITT)-Population erstellt.

RHEUMATOLOGIE & OSTEOLOGIE

85,3% der Studienpatienten waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 71,85 Jahre und bei 33,4% war schon zuvor eine Herz-Kreislauf-Erkrankung diagnostiziert worden. Die mediane Beobachtungszeit innerhalb der Studie betrug 4 Jahre bzw. 3,6 Jahre unter Therapie. Gichtanfälle ereigneten sich innerhalb der Studie mit einer Rate von 17,95/100 Patientenjahre mit Febuxostat und 19,85/100 Patientenjahre unter Allopurinol.

Bezüglich der KV Ereignisse war Febuxostat Allopurinol mit p-Werten < 0,001 sowohl in der OT- als auch in der ITT-Analyse nicht unterlegen. Das OT-Ergebnis für die Gesamtmortalität war für Febuxostat nominell sogar niedriger, in der ITT-Analyse erwies sich der Unterschied jedoch als nicht mehr signifikant. Auch die Analysen für den KV Tod zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied der Gruppen. Im Bereich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten unter Febuxostat 222 (7,2%) Todesfälle auf und in der Allopurinolgruppe 263 (8,6%). 59,4% der Allopurinolempfänger hatten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, im Vergleich mit 57,3% derer, die mit Febuxostat behandelt wurden, wobei 0,2% (Allopurinol) bzw. 0,6% (Febuxostat) auf die Therapie zurückgeführt wurden. "Im Gegensatz zu früheren Studien gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Mortalität mit Febuxostat, und wir glauben, dass die Aufsichtsbehörden die Zulassungsbeschränkungen für Febuxostat überprüfen sollten", meinte Prof. Thomas MacDonald, Universität Dundee, Großbritannien, in seinem Vortrag.

Die Quintessenz der FAST-Studie ist also: Febuxostat war in beiden Analysen (OT und ITT) Allopurinol hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse nicht unterlegen.

"Treat to target": auch bei Spondylarthritis ein wertvolles Behandlungskonzept?

Die "Treat to target"(T2T)-Managementstrategie hat sich bereits seit Jahren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bewährt. Doch ist dieses Vorgehen auch bei Patienten mit axialer Spondylarthritis empfehlenswert? Diese Frage wurde in der Studie "Tight Control in Spondyloarthritis" (TICOSPA) untersucht – mit zwiespältigem Ausgang: Zwar wurde der primäre Studien-

endpunkt knapp verfehlt, es gibt jedoch mehrere Hinweise auf einen Nutzen bei den sekundären Endpunkten im Vergleich zur üblichen Versorgung.³ Die TICOSPAStudie wurde an 10 französischen Zentren und je 4 Zentren in Belgien und den Niederlanden durchgeführt. Eingeschlossene Patienten hatten einen ASDAS (Ankylosing

"Im Gegensatz zu früheren Studien zeigten sich in der FAST-Studie keine Hinweise auf eine erhöhte Mortalität unter Febuxostat."

T. MacDonald, Dundee

Spondylitis Disease Activity Score) größer als 2,1 und bisher noch kein Biologikum erhalten. 160 Patienten wurden entweder zu T2T oder zur üblichen Behandlung randomisiert. Die Patienten in der T2T-Gruppe (n=80) nahmen alle 4 Wochen an Konsultationen teil, anstatt nur alle 3 Monate wie die Patienten in der Gruppe mit der herkömmlichen Versorgung. Zudem wurde in der T2T-Gruppe eine vordefinierte Managementstrategie verfolgt, die darauf abzielte, den ASDAS auf <2,1 abzusenken.

"Ein allgemeiner Trend zugunsten von 'treat to target" bei Spondylarthritis wurde beobachtet."

A. Moltó, Paris

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der TICOSPA-Studie war eine mindestens 30%ige Verbesserung im ASAS HI (Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index), einem Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit axialer Spondylarthritis.

Nach 12 Monaten erreichten 47% der Patienten, die der T2T-Behandlung zugewiesen wurden, den primären Endpunkt im Vergleich zu 36% der Patienten, die konventionell versorgt wurden. Dieser absolute Unterschied von 11% zwischen den beiden Gruppen verfehlte haarscharf statistische Signifikanz, das Studienziel wurde demnach nicht erreicht. Allerdings zeigten 6 sekundäre Endpunkte statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu den Kontrollpatienten, darunter der BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) sowie das ASAS20-und das ASAS40-Ansprechen.

Interessanterweise zeigte eine vom Studienteam durchgeführte Kosten-Wirksamkeits-Analyse ebenfalls eine Überlegenheit der T2T-Strategie im Vergleich zu der üblichen Versorgung: Demnach wurden bessere Ergebnisse mit geringeren Gesamtkosten erzielt, obwohl doppelt so viele Patienten unter der T2T-Strategie ein Biologikum erhielten als Patienten in der Gruppe mit der üblichen Versorgung. "Statistische Signifikanz wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt zwar nicht erreicht, aber ein allgemeiner Trend zugunsten von T2T wurde bei anderen Endpunkten mit einem ähnlichen Sicherheitsprofil beobachtet", schloss Dr. Anna Moltó, Rheumatologin am Hôpital Cochin, Paris, Frankreich.

> Bericht: Dr. **Susanne Kammerer**

> > **■**21

Literatur:

1 Bressem KK et al.: Development and validation of an artificial intelligence approach for the detection of radiographic sacroiliitis. ACR Convergence 2020; Abstract Nr. 2018 2 MacDonald T et al.: Long-term cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with chronic gout: The Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (on Behalf of the FAST Investigators). ACR Convergence 2020; Abstract-Nr. L08 3 Moltó A et al.: Cluster-randomized pragmatic clinical trial evaluating the potential benefit of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: the results of the TICOSPA trial. ACR Convergence 2020; Abstract-Nr. 1444



- ▶ Überlegen* zu Adalimumab in der PsA⁴
- ▶ Anhaltende Ansprechraten in PsA⁵ und in allen Krankheitsstadien der axSpA^{1,2,3,6}
- ▶ Verträglichkeit bestätigt über 5 Jahre⁷
- ▶ Einfach: 1 x alle 4 Wochen⁸

* Gleichzeitiges Erreichen von ACR50 und PASI 100.

1 van der Heijde D et al. Lancet 2018; 392(10163): 2441–2451. 2 Deodhar A et al. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (4): 599–611. 3 Deodhar A et al. Lancet 2020; 395(10217): 53–64. 4 Mease PJ et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:261-262. LB0005 Oral Presentation and Poster at: EULAR Madrid June 12-15 2019. 5 Chandran V et al. Rheumatology, Volume 59, Issue 10, October 2020, Pages 2774–2784, https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez684. 6 Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:176–185. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216118 7 Genovese MC et al., Rheumatology 2020;0:1–11, doi:10.1093/rheumatology/keaa189. 8 Taltz* Fachinformation, Stand Dezember 2020.

doi:10.1136/annrheumdis-2019-216118 7 Genovese MC et al., Rheumatology 2020;0:1-11, doi:10.1093/rheumatology/keaa189.8 Taltz** Fachinformation, Stand Dezember 2020.

Kurzfachinformation: 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Taltz 80 mg Injektionsolsung in einer Fertigsporitze (in einem Fertigsporitze (in einem Fertigsporitze (in einem Fertigsporitze). 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Fertigspritze (jeder Fertigsperitze) in Tiege kommen. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittellschwerer Disaque-Psoriasis, die für eine systemisch Therapie in Frage kommen. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einem Körpergewicht von mindensten 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Plaque-Psoriasis Fahrtnits: Taltz, allein oder in Kohntorevat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthnitis (Roffigenologische axiale Spondyloarthritis). Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver onicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver onicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver onicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver onicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) undoder Magnetresonanzbomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. 4.3 Gegenanzeigen: Schwerwiegende



IL-17A-Inhibition bei axSpA: Wirksamkeit im Praxisalltag bestätigt

Ixekizumab verbessert schnell, stark und lang anhaltend die Krankheitsaktivität

Der bereits von der Psoriasis-Arthritis bekannte zielgerichtete Therapieansatz der IL-17A-Inhibition mit Ixekizumab (Taltz®) demonstriert auch in der axialen Spondyloarthritis (axSpA) eine schnelle, starke und lang anhaltende Wirksamkeit. Daten des COAST-Studienprogramms belegen die hohe Wirksamkeit bezüglich des BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Dass sich die Verbesserungen auch in einer gesteigerten Lebensqualität widerspiegeln, zeigt der Praxisfall von Dr. Harald Leiss, Wien.

Hohes ASAS40-Ansprechen in allen Krankheitsstadien der axSpA

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ixekizumab wurden sowohl im nicht radiografischen (nr-axSpA) als auch im radiografischen (r-axSpA) Krankheitsstadium untersucht. In den Studien zur r-ax-SpA wurden dabei erstmals die Patientenpopulationen getrennt betrachtet - nach Biologika-naiven und mit bis zu 2 TNF-Inhibitoren (TNFi) vorbehandelten Patienten.¹⁻³ Die Messlatte lag mit einem ASAS40-Ansprechen in Woche 16 als primärem Studienendpunkt hoch, doch Ixekizumab konnte überzeugen: In allen Studien des COAST-Programms demonstrierte Ixekizumab eine starke, schnelle und anhaltende Wirksamkeit, sowohl bei den primären als auch bei sekundären Endpunkten. 1-3 Die gleichbleibend starke Wirkung konnte darüber hinaus bis Woche 52 dokumentiert werden.2,4

Anhaltend starke Reduktion der Krankheitsaktivität

In den zurückliegenden Jahren ist die Bedeutung von patientenrelevanten Parametern (PROs) zunehmend in den Fokus gerückt. So wird der BASDAI zur Beurteilung des Behandlungserfolges auch außerhalb klinischer Studien immer häufiger in der Praxis genutzt. ^{5, 6} Der BASDAI berücksichtigt zur Beurteilung der Krankheitsaktivität auch die Selbsteinschätzung der Patienten. Unabhängig von einer Vorbe-

handlung mit TNFi konnten Patienten mit r-axSpA oder nr-axSpA unter Ixekizumab eine deutliche Reduktion ihrer Krankheitsaktivität erreichen.^{1–4}

Auch in der COAST-W-Studie mit TNFierfahrenen r-axSpA-Patienten zeigten sich die Verbesserungen deutlich. So konnte bereits in Woche 16 eine mittlere Reduktion des BASDAI von 2,1 im Vergleich zum Ausgangswert (AW) verzeichnet werden (AW: 7,5; Abb. 1).³ Auch bis Woche 52 blieb die Krankheitsaktivität in allen COAST-Studien unter gleichbleibend guter Kontrolle.^{2, 4}

Verbesserung von PROs

Sowohl für nr- als auch für r-axSpA-Patienten haben Fatigue, Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit einen großen Einfluss auf den Alltag und ihre Lebensqualität.^{7, 8} Die Auswirkungen einer Therapie mit Ixekizumab auf diese individuellen PROs wurden in allen 3 COAST-Studien untersucht. Dabei zeigte sich, dass Ixekizumab Fatigue, Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit signifikant gegenüber Placebo verbessern kann. Neben überzeugenden Daten im Einsatz nach nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) - entsprechend der EMA-Zulassung - kann für Ixekizumab auch bei Biologika-erfahrenen r-axSpA-Patienten eine starke Wirksamkeit auf patientenrelevante Parameter belegt werden, sodass auch diese Patienten von einem deutlichen Zugewinn an Lebensqualität profitieren.9, 10

Ixekizumab auch im PraxisalItag überzeugend

Dass sich die starke Wirksamkeit von Ixekizumab¹¹ über die Studien hinaus im Praxisalltag bestätigt hat und auch Biologikaerfahrene r-axSpA-Patienten mit langer Krankheitsgeschichte



H. Leiss, Wien

deutliche Verbesserungen der Krankheitsaktivität erfahren, verdeutlicht der folgende Patientenfall von Dr. Harald Leiss, Wien.

Steckbrief des Patienten

- 66 Jahre, Schlosser im Ruhestand
- Familienanamnese: ein Sohn mit Multipler Sklerose
- Erstdiagnose einer r-axSpA im Jahr 2000
- stark ausgeprägte muskuloskelettale Manifestation, deutlich radiologisch fortgeschritten (sogenannte Bambusstabwirbelsäule)
- vor Einstellung auf Taltz®: leicht erhöhtes CRP von 1,45 mg/dl, BASDAI von 6,5 und Schmerzen auf einer numerischen Rating-Skala bei 5
- Vortherapie: Dauertherapie mit NSAR und schwachen Opiaten, Adalimumab

Anamnese

Als sich der 66 Jahre alte Patient vorstellte, litt er bereits seit mehr als zwei Jahrzehnten an einer axSpA. Die Erstdia-

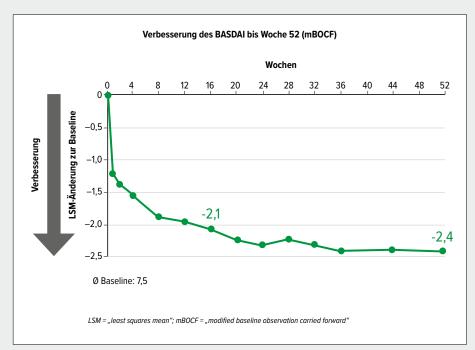


Abb. 1: Verbesserung der Krankheitsaktivität bei Biologika-erfahrenen r-axSpA-Patienten (mod. nach Deodhar et al. 2019, Dougados et al. 2020)^{3, 4}

gnose hatte er im Jahr 2000 erhalten. Seine Beweglichkeit war durch die fortgeschrittene Krankheit bereits deutlich eingeschränkt und der pensionierte Schlosser wies eine sogenannte Bambusstabwirbelsäule auf. Die axSpA manifestierte sich klinisch mit einem dominanten Befall der Wirbelsäule, während eine periphere Beteiligung nicht zu erkennen war. Im Alltag belasteten den Mann besonders seine Schmerzen, die oft in Schüben auftraten, sowie die ständige Abhängigkeit von Schmerzmedikamenten. Auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) gab er die Schmerzintensität mit 5 von 10 Punkten an. Die Krankheitsaktivität war laut Selbsteinschätzung insgesamt sehr hoch: Der ermittelte BASDAI lag bei 6,5.

Therapie vor Ixekizumab

Der Patient wurde 2012 auf den TNFi Adalimumab eingestellt, den er allerdings 2013 schon wieder absetzen musste. Grund dafür war eine Verdachtsdiagnose auf Multiple Sklerose bei ihm, nachdem zuvor auch schon sein Sohn daran erkrankt war. Obwohl sich diese Diagnose nicht bestätigte, wurde die Therapie aufgrund von Bedenken des Patienten nicht wieder aufgenommen. Auch einen anderen TNFi wollte der Mann nicht erhalten, weshalb er sich seit 2013 in der Dauertherapie mit NSAR und schwachen Opiaten befand.

Starke Wirkung auf Krankheitsaktivität

Mit der Zulassung für die axSpA im Juni 2020 erfolgte aufgrund der Anamnese und der Bedenken des Patienten hinsicht-TNFi die Ersteinstellung Ixekizumab. Da sich im MRT trotz langjährigem Krankheitsverlauf und trotz ausgeprägten radiologischen Veränderungen Zeichen einer aktiven Entzündung der Sakroiliakalgelenke und im Labor erhöhte Akutphaseparameter zeigten, erschien eine alternative Biologikatherapie mit einem IL-17A-Inhibitor indiziert. Innerhalb nur weniger Wochen verbesserte sich der Schmerz deutlich und verblieb auf niedrigem Niveau. Insbesondere die rezidivierenden Krankheitsschübe, die den Patienten sehr belasteten, konnten gut unter Kontrolle gebracht werden. Lagen die Schmerzen vor Therapiebeginn auf der NRS im Schnitt bei 5 von 10 Punkten, so konnten diese sich trotz fortgeschrittenem Krankheitsstadium um 3 Punkte verbessern. Die Einnahme von NSAR und schwachen Opiaten konnte gänzlich abgesetzt werden. Für den Pensionär bedeuteten die reduzierten Schmerzen und die Unabhängigkeit von NSAR und Opioiden einen hohen Zugewinn an Lebensqualität. Auch seine morgendliche Rückensteifigkeit konnte deutlich verringert werden, obwohl er aufgrund der massiven Vorschädigungen der Wirbelsäule weiter mit einigen Einschränkungen in der Beweglichkeit leben muss. Die gute Wirkung auf die Krankheitsaktivität spiegelte sich auch im BASDAI wider, der unter Ixekizumab von 6,5 auf 2,6 sank.

"Angesichts des bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadiums freute sich der Patient über die deutliche Schmerzreduktion und die damit einhergehende verbesserte Lebensqualität."

Dass der Patient trotz der fortgeschrittenen Krankheit sehr gut auf Ixekizumab ansprach, zeigte sich auch im Entzündungsgeschehen. Innerhalb von 4 Wochen sank der CRP-Wert deutlich auf 0,29 mg/dl. Der Mann spürte die Erleichterung im Alltag und kommt seinem Arzt zufolge heute insgesamt sehr viel besser mit der Krankheit zurecht.

Fazit

Wie der Fall anschaulich zeigt, konnte der Patient trotz fortgeschrittener r-axSpA und einer Vorbehandlung mit einem TNFi von einem starken und raschen Ansprechen unter Ixekizumab profitieren. Ixekizumab konnte nicht nur das Entzündungsgeschehen reduzieren, sondern auch die Beweglichkeit verbessern und den im täglichen Leben sehr belastenden Schmerz lindern.

Literatur:

1 van der Heijde D et al.: Lancet 2018; 392(10163): 2441-51
2 Deodhar A et al.: Lancet 2020; 395(10217): 53-64 3 Deodhar A et al.: Arthritis Rheumatol 2019; 71(4): 599-611
4 Dougados M et al.: Ann Rheum Dis 2020; 79(2): 176-85
5 Boers M et al.: J Clin Epidemiol 2014; 67: 745-53 6 Tugwell PS et al.: J Rheumatol 2011; 38: 1702-10 7 Michelsen B et al.: PLoS One 2015; 10: e0123582 8 Kiltz U et al.: Z Rheumatol 2019; 78(Suppl 1): 3-64 9 Mease PJ et al.: Rheumatol Ther 2019; 6: 435-50 10 Mease PJ et al.: Ann Rheum Dis 2020; 79(Suppl 1): Abstract FRI0286 11 Fachinformation Taltz: Stand Jänner 2021

Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch Eli Lilly Ges. m. b. H.

Fachkurzinformation siehe Seite 69 | PP-IX-AT-1080, März 2021

BioReg

"Sind für jede Form der vernünftigen Kooperation bereit"

Mit dem Ziel, Langzeitverträglichkeit und Wirksamkeit von Biologika, Biosimilars und tsDMARDs zu erfassen, sammelt das österreichische Biologika-Register BioReg seit mittlerweile zehn Jahren Daten von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die unter einer solchen Therapie stehen. Seit dem Ausbruch der Covid-19-Pandemie können auch Infektionen gemeldet werden.

S eit 2010 erhebt BioReg Daten zur Therapiesicherheit, Krankheitsaktivitätsparameter, Komorbiditäten und deren Veränderung sowie demografische und sozioökonomische Daten, wie Krankenstände und berufliche Situation, von Patienten aus ganz Österreich, die mit Biologika, Biosimilars oder tsDMARDs behandelt werden. Das Register könnte aber auch zur Dokumentation und Auswertung von Covid-19-Erkrankungen und Impfungen bei Rheumapatienten genutzt werden.

BioReg hat auf die Covid-19-Pandemie reagiert und im vergangenen Jahr aufgerufen, Covid-19-Fälle inklusive dringender klinischer Verdachtsfälle bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu melden. 2021 kommen nun neu die Impfungen gegen Covid-19 hinzu. Betrifft dieser Aufruf weiterhin nur Patienten, die mit Biologika, Biosimilars oder tsDMARDS behandelt werden?

B. Leeb: Wir haben primär an Patientinnen und Patienten unter den oben genannten Therapien gedacht bzw. an solche, die einmal ins Register eingeschlossen waren, aber dann mit den Biologika, Biosimilars oder tsDMARDs aufgehört haben und nun weiter beobachtet werden. Es wäre zweifellos wichtig, auch Patienten, die mit klassischen DMARDs behandelt werden, zu registrieren, aber das würde den Rahmen von BioReg sprengen.

Unser Aufruf, auch Covid-19-Fälle bei Rheumapatienten, die nicht mit den in BioReg beobachteten Substanzen behandelt werden, auf der BioReg-Website zu dokumentieren, hat keine große Resonanz gefunden. Sollte allerdings von irgendeiner Seite Interesse bestehen, die Infrastruktur von BioReg für ein allgemeines rheumatologisches Impfregister in unserem Land zu nutzen, dann sind wir für jede Form der vernünftigen Kooperation bereit.

Gibt es schon eine erste Auswertung, wie viele Rheumapatienten in Österreich an Covid-19 erkrankt sind?



Unser Gesprächspartner: Priv.-Doz. Dr. **Burkhard Leeb** Obmann BioReg E-Mail: obmann@bioreg.at

B. Leeb: In BioReg sind derzeit 28 Patienten mit nachgewiesener Covid-19-Infektion (aber kein Todesfall) registriert. Das entspricht etwa 0,85 % der in BioReg eingeschlossenen Patienten. Dabei handelt es sich um 9 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 8 mit Psoriasisarthritis, 8 mit Spondylitis ankylosans

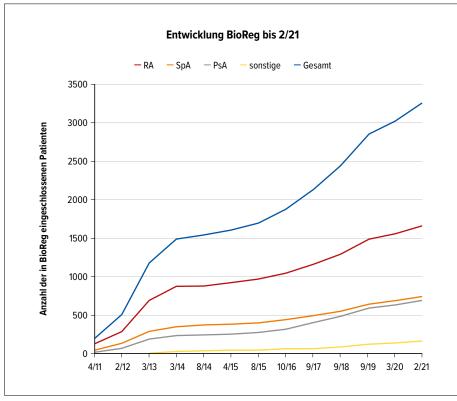


Abb. 1: Die Anzahl der in BioReg erfassten Patienten steigt kontinuierlich

und 3 mit anderen rheumatischen Erkrankungen; bei 18 handelt es sich dabei um Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt werden. Insgesamt liegt die Zahl etwa eine Zehnerpotenz unter der Rate positiver Virusnachweise in der Bevölkerung.

Könnte man daraus eventuell einen protektiven Effekt der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen mit Biologika, Biosimilars oder tsDMARDs bzw. der Erkrankungen selbst ableiten?

B. Leeb: Ein Dokumentationsdefizit bzw. zeitliche Verschiebungen aufgrund der Kontrolluntersuchungen halte ich für wesentlich wahrscheinlicher, aber es wird interessant sein, die Entwicklung weiter zu verfolgen. Wahrscheinlich additiv wurden bisher 7 Fälle aus Österreich in das EULAR-Covid-19-Register eingemeldet, sodass man von maximal 25 dokumentierten Fällen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen in Österreich ausgehen kann. BioReg wird erst im Laufe des Jahres seine Fälle gesammelt in das EULAR-Register einspeisen.

Hat sich die Pandemie auf die Führung des Registers ausgewirkt? Ist etwa das Engagement der teilnehmenden Ärzte und Zentren durch die besonderen Umstände im Jahr 2020 gesunken?

B. Leeb: Glücklicherweise nicht. Die Grafik zeigt, dass sich die Einschlusskurve seit dem Beginn der Corona-Krise nicht wesentlich verändert hat (Abb. 1).

Haben Sie Veränderungen in der Behandlung und Versorgung von Rheumapatienten durch die Pandemie bemerkt?

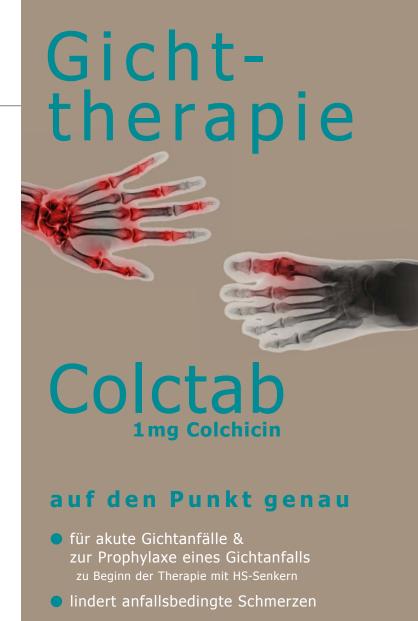
B. Leeb: Persönlich habe ich meine Behandlungsstrategien eigentlich nicht verändert, mit der Ausnahme, Rituximab nur nach zweimaliger Überlegung einzusetzen. Wie sich die Pandemie auf die allgemeine Verschreibungspraxis auswirkt und damit eventuell in den BioReg-Auswertungen sichtbar wird, können wir derzeit noch nicht sagen.

Die letzten Datenreports von BioReg wurden im Mai 2020 veröffentlicht. Wann wird es die nächsten geben?

B. Leeb: Am Wachauer Rheumatag wird eine aktualisierte Auswertung präsentiert werden. Den nächsten turnusmäßigen Datenreport wird es wieder im Mai dieses Jahres geben. BioReg veröffentlicht einmal jährlich diesen Report, jetzt in der neuen Form der pdf-Präsentation (https://www.bioreg.at/datenreport-2/). Allerdings werden wir unseren Mitgliedern bald tagesaktuelle Datenreports zur Verfügung stellen können, ähnlich wie wir stundenaktuell den Stand der Datenbank und die Durchschnittswerte der Krankheitsaktivitäts-Scores auf unserer Homepage veröffentlichen (https://www.bioreg.at/stats/). Die Vorbereitungen dafür sind fast abgeschlossen.

Das Interview führte Mag. **Christine Lindengrün**

21



- verringert die Anfallshäufigkeit
- hemmt die Urat-Ablagerung
- wirkt antiinflammatorisch
- entspricht EULAR-Empfehlungen¹:
 1st line Therapie & punktgenaue Dosis



Weitere Indikationen:

- Pericarditis-Ergänzungstherapie (akut und rezidivierend) als Ergänzung zu nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Aspirin)
- Familiäres Mittelmeerfieber (Anfallsprophylaxe und Amyloidose-Prävention)





Rheumatische Erkrankungen und Covid-19

Therapie auch in der Pandemie fortsetzen

Die Coronapandemie war auch vorherrschendes Thema beim Jahreskongress des American College of Rheumatology (ACR), der im November 2020 erstmals in seiner Geschichte virtuell stattfand. Registerdaten zeichnen ein eher beruhigendes Bild im Hinblick auf das Risiko von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen.

ls die Pandemie begann, gab es vielseits Bedenken, ob man immunsuppressive Therapien bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen fortsetzen sollte, weil sie allgemein ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Um das Risiko für eine Covid-19-Infektion und die Ergebnisse bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zu erheben, durchsuchten Forscher systematisch Publikationen in den Datenbanken PubMed/Medline und Scopus, um relevante Studien von Jänner bis Juni 2020 zu identifizieren, die sich dieser Problematik widmeten (Sood A et al.: ACR 2020; P0008). Dr. Akhil Sood, University of Texas Medical Branch in Galveston, berichtete: Insgesamt konnten in die Analyse Daten von 6095 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen aus 8 Kohortenstudien eingeschlossen werden, von denen 28% an rheumatoider Arthritis (RA) und 7% an Psoriasisarthritis (PsA) erkrankt waren. Von den 6095 Patienten waren nur 123 (2%) positiv oder hochverdächtig für Covid-19. Über alle Studien verteilt nahmen 68 % der Covid-19-Patienten Biologika ein. Von den Patienten, die mit dem Coronavirus infiziert waren, war bei 91 (73 %) keine Krankenhauseinweisung nötig, die meisten hatten also einen milden Verlauf. Nur 13 der Patienten, die stationär aufgenommen wurden, mussten auf eine Intensivstation, 4 Patienten starben.

Kontrolle der Krankheitsaktivität und effektive Therapien schützen vor schweren Verläufen

Daten aus dem COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry zeigten, dass eine hohe Krankheitsaktivität ein Risikofaktor für schlechte Ergebnisse von Covid-19 ist. "Unser Register ist eine globale Initiative, bei der Fälle in Europa von der

EULAR und Fälle in den USA vom ACR erfasst werden", erklärte Prof. Rebecca Grainger vom Hutt Hospital, University of Otago, Neuseeland, in ihrer Präsentation. Sie stellte drei Analysen dieser Kooperation vor: Das Risiko für eine Hospitalisierung wurde einen Monat nach Beginn der Führung des Registers in der europäischen und der USamerikanischen Kohorte bewertet. Das Mortalitätsrisiko wurde in der amerikanischen Kohorte im Juli ermittelt. Schließlich wurden Behandlungsergebnisse bis August in der Gesamtkohorte analysiert.

In die erste Analyse gingen Daten von 600 Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen ein: 277 wurden hospitalisiert (46%), 55 starben (9%). Die meisten Patienten litten an RA (38%) und Komorbiditäten waren häufig. Patienten im Alter über 65 Jahre hatten ein 2,55-fach erhöhtes Risiko für eine Krankenhauseinweisung. Das Risiko von Patienten, die mit einem Prednisonäquivalent von über 10 mg/Tag behandelt wurden, war 2,1-fach

erhöht. Die Komorbidität verschiedener Organsysteme war mit einem bis zu 3-fach erhöhten Risiko für eine Hospitalisierung verbunden (höchstes Risiko bei Niereninsuffizienz). "Wir fanden es bemerkenswert, dass die Behandlung mit zielgerichteten DMARDs oder Biologika vor der Covid-19-Infektion mit einem reduzierten Risiko für eine Hospitalisierung verbunden war", sagte Prof. Grainger.

In der zweiten Analyse wurden die Risikofaktoren für den Tod aufgrund einer Covid-19-Infektion bei 1324 amerikanischen Fällen ausgewertet. In dieser Analyse hatten schwarze, asiatische und lateinamerikanische Ethnien ein höheres Risiko für einen Krankenhausaufenthalt, während es keinen Unterschied in der Sterblichkeit gab. Patienten lateinamerikanischer Abstammung hatten ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko, beatmet werden zu müssen.

In die größte globale Analyse wurden insgesamt 3729 Patienten (zwei Drittel

"Lehren" aus internationalen Covid-Registern

Krankheitsaktivität kontrollieren

- · verringertes Risiko für Hospitalisierung bei ts-/b-DMARDs
- · höheres Mortalitätsrisiko bei moderater/hoher Krankheitsaktivität

Glukokortikosteroide minimieren

• Prednisolon > 10mg/Tag erhöht das Risiko für eine Hospitalisierung und Tod

Kombinierte Registerdaten abwarten

- · Risiko von Rituximab/Sulfasalazin?
- Einfluss von TNF-alpha-Blockern?

Ungleiche Behandlungsergebnisse

 höheres Risiko für schlechte Behandlungsergebnisse bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die ethnischen Minderheiten angehören

Schutzmaßnahmen befürworten

 für Rheumapatienten, besonders solche aus ethnischen Minderheiten: durch Information, Testung und eine Reduktion des Infektionsrisikos

Quelle: nach Grainger R: ACR 2020

davon aus Europa, ein Drittel aus den USA) eingeschlossen. Ältere Patienten, Männer, RA-Patienten, die jemals geraucht hatten, sowie Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität hatten ein höheres Risiko, an einer Covid-19-Infektion zu sterben. Covid-19-Todesfälle waren auch häufiger bei Patienten, die keine DMARDs einnahmen oder die mit Sulfasalazin, Rituximab oder mit Glukokortikoiden > 10 mg pro/Tag behandelt wurden.

Wie Prof. Grainger erklärte, lassen sich aus diesen Daten einige Lehren ziehen (siehe Textkasten). Vor allem folgende Aspekte sind entscheidend: "Erstens ist es wichtig, die Krankheitsaktivität zu kontrollieren. Zweitens sollte die Therapie mit Glukokortikoiden minimiert werden, sie sollte möglichst weniger als 10 mg/Tag betragen, da höhere Dosen mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung und Tod verbunden sind", so das Fazit von Prof. Grainger.

Milde Verläufe bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen

Die Hospitalisierungsraten bei Kindern (0-17 Jahre) sind deutlich niedriger als bei Erwachsenen, was darauf hindeutet, dass Kinder möglicherweise weniger schwer an Covid-19 erkranken. "Zu Beginn der Pandemie waren wir sehr besorgt darüber, wie sich Covid-19 auf Kinder mit rheumatischen Erkrankungen auswirken würde", erklärte Dr. Jonathan S. Hausmann, Harvard Medical School und Boston Children's Hospital, USA. "Wir erhielten anfangs auch viele Anrufe von besorgten Eltern, die fragten, ob ihre Kinder die immunsuppressiven Medikamente weiter einnehmen sollten."

Um ein besseres Verständnis der Auswirkungen von Covid-19 auf Kinder mit rheumatischen Erkrankungen zu bekommen, analysierten Dr. Hausmann und Kollegen Daten aus dem internationalen Register COVID-19 Global Rheumatology Alliance Patient Experience Survey. Sie schickten mithilfe von Patientenhilfsorganisationen und über soziale Medien Umfragen an Eltern von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen. Die Eltern machten Angaben zur Diagnose der rheumatischen Erkrankung ihres Kindes, zu den Medikamenten und zur Krankheits-

aktivität (gemessen anhand einer visuellen Analogskala von 0–10). Darüber hinaus wurde abgefragt, ob das Kind jemals Covid-19 entwickelt hat und welche Folgen die Infektion hatte. Außerdem füllten die Eltern einen Fragebogen aus, der das allgemeine Wohlbefinden des Kindes beurteilte.

In der Umfrage wurden Daten vom 3. April bis zum 8. Mai 2020 gesammelt. Die meisten der 427 Kinder (<18 Jahren) lebten in Nord- und Südamerika, waren weiß, weiblich und 5-14 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten hatte juvenile idiopathische Arthritis (40,7%) und die meisten nahmen konventionelle synthetische DMARDs und/oder biologische DMARDs ein. Der mediane Krankheitsaktivitätsscore lag bei 3. Die Studie schloss auch Kinder mit anderen pädiatrischen rheumatischen Erkrankungen wie Lupus, Dermatomyositis und autoinflammatorischen Erkrankungen ein. Innerhalb dieser Gruppe wurde bei nur 5 Kindern (1,2%) Covid-19 diagnostiziert, keines von ihnen musste hospitalisiert werden oder hatte einen schweren Verlauf (Hausmann JS et al.: ACR 2020; P1685).

"Überraschenderweise hatten nur 4% der Familien die Medikation aus Sorge vor einer erhöhten Anfälligkeit für eine Covid-19-Infektion abgesetzt", sagte Dr. Hausmann. Die Daten zeigten, dass Kinder mit rheumatischen Erkrankungen, ähnlich wie gesunde Kinder, kein großes Risiko zu haben scheinen, Covid-19 oder Covid-19-bezogene Komplikationen zu entwickeln, selbst wenn sie immunsuppressive Medikamente einnehmen. "Unsere Analyse legt nahe, dass Kinder mit rheumatischen Erkrankungen ihre immunsuppressiven Medikamente während der Pandemie weiter einnehmen sollten, da sie anscheinend kein erhöhtes Risiko für Covid-19-bezogene Komplikationen haben", schloss Dr. Hausmann.

Bericht:
Dr. Susanne Kammerer

Quelle:

Webcasts, ACR Convergence, 5.-9. November 2020, virtuell



©2021 AbbVie GmbH AT-RNQA-210014-160

Ruf nach mehr Spezialisten

Eine im vergangenen Jahr publizierte Studie kommt zu dem Schluss, dass in Österreich ein eklatantes Missverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage nach Rheumatologinnen und Rheumatologen besteht.¹ Um den Herausforderungen der Zukunft gewachsen zu sein und die Bevölkerung rheumatologisch optimal zu versorgen, bedürfte es mehr als 100 zusätzlicher Fachärztinnen und Fachärzte.

A ufgrund der steigenden Lebenserwartung und der damit alternden Bevölkerung nimmt auch die Prävalenz rheumatologischer Erkrankungen und somit der Bedarf an spezialisierten Fachärztinnen und -ärzten zu. Die Entwicklung neuer, hocheffektiver Medikamente zur Behandlung entzündlicher rheumatologischer Erkrankungen erfordert ebenfalls eine ausreichende Zahl an Spezialisten, um die oft komplexen Therapien gemäß einer "Treat to target"-Strategie durchzuführen und zu überwachen.

In Österreich sind derzeit 215 Rheumatologinnen und Rheumatologen tätig, der Großteil intramural. Da die Rheumatologie ein Additivfach der inneren Medizin und in Spitälern auch meist ein Teil der Abteilungen für innere Medizin ist, müssen Fachärzte für Rheumatologie auch Patienten mit nicht rheumatologischen Erkrankungen behandeln. Ein gewisser Prozentsatz dieser Spezialisten betreibt neben der Spitalstätigkeit eine Privatordination, wobei nur wenige davon einen Kassenvertrag haben.

50% rheumatologische Tätigkeit

Um Institutionen, die sich mit der Planung der Gesundheitsversorgung beschäftigen, objektive Daten über den Status quo und den zukünftigen Bedarf an rheumatologischer Versorgung zur Verfügung zu stellen, wurde die vorliegende Studie durchgeführt. Dazu erhielten sämtliche Rheumatologinnen und Rheumatologen Österreichs einen Fragebogen, in dem die wöchentliche Arbeitszeit und wie sich diese auf ärztliche Tätigkeit, Verwaltung und Lehre aufteilt, abgefragt wurde. Darüber hinaus sollte das Verhältnis von rheumatologischen zu nicht rheumatologischen Patienten angegeben werden. Die Rücklaufquote betrug 69%, wobei 25,8% von Rheumatologinnen stammten, 30,7 % waren nur im Krankenhaus tätig, 27,1% nur in der niedergelassenen Ordination und 42,1% sowohl intra- als auch extramural. Rheumatologinnen waren im Durchschnitt signifikant jünger als ihre männlichen Kollegen.

"Wir bräuchten 4,29 Rheumatologen pro 100000 Einwohner. Die allgemeine Einschätzung davor lag bei 2 pro 100000."

> R. Puchner, Wels



Im Median betrug die wöchentliche Arbeitszeit 50 Stunden, wovon rund die Hälfte (24) Patienten mit Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises, 10 Stunden Verwaltungstätigkeiten und 1,5 Stunden der Lehre gewidmet sind. Rund 20% der Arbeitszeit werden für Patienten mit nicht rheumatologischen Erkrankungen aufgewendet. Die durchschnittliche Arbeitszeit von 50 Stunden und eine geschätzte Gesamtzahl von 202 tatsächlich rheumatologisch tätigen Fachärzten ergibt insgesamt 10 100 rheumatologische Arbeitsstunden pro Woche, was bei einer Regelarbeitszeit von 40 Wochenstunden 252,5 Vollzeitäquivalente bedeutet.

Die Umfrage hat ergeben, dass Patienten mit einer entzündlichen rheumatologischen Erkrankung im Durchschnitt viermal jährlich eine Kontrollvisite haben, für

die jeweils 20 Minuten eingeplant sind. Für neue Patienten stehen im Mittel 30 Minuten zur Verfügung. Bei 7,03 Millionen erwachsenen Österreichern und einer geschätzten Prävalenz von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen von 2,1% ergibt sich ein Bedarf an 301,79 Rheumatologen. In einer "perfekten rheumatologischen Welt", in der Rheumatologen ausschließlich rheumatologische Patienten behandeln, bestünde Bedarf an 224,45 Fachärzten.

Die Zukunft

Entwicklungen wie die Beschränkung der maximalen Arbeitszeit auf 48 Wochenstunden (inklusive Nachtdiensten), ein verändertes Verständnis der "work-life balance" junger Ärztinnen und Ärzte, aber insbesondere die Tatsache, dass rund die Hälfte der Rheumatologen in Österreich innerhalb der kommenden 15 Jahre das Pensionsalter erreichen, machen es erforderlich, neue Zugänge zu erschließen, um die rheumatologische Versorgung sicherzustellen. Einerseits besteht Bedarf an mehr Ausbildungsplätzen. Derzeit stehen in Österreich rund 50 Ausbildungsplätze zur Verfügung, was bedeutet, dass pro Jahr nur rund 8 Rheumatologen ihre Ausbildung abschließen. Andererseits können speziell ausgebildete Pflegekräfte Teile der Betreuung übernehmen und so die Fachärzte entlasten.

Fazit und Kommentar

Die Studie zeigt ein substanzielles Missverhältnis zwischen rheumatologischem Bedarf und Angebot in Österreich auf. Das Land braucht deutlich mehr Rheumatologen, um den gegenwärtigen und vor allem zukünftig zu erwartenden Bedarf zu decken – Erstautor Doz. Rudolf Puchner im Gespräch:

Was hat Sie bewogen, diese Studie durchzuführen?

R. Puchner: Es ist eine Studie zur Versorgungsforschung. Wir wollten, ganz vereinfacht gesagt, wissen: Wie viele Rheumatologen braucht ein Land?

Wie sind Sie vorgegangen?

R. Puchner: Die Evaluation war sehr umfangreich. Wir haben alle unsere Rheumatologen befragt, die Rücklaufquote war sehr gut. Wir haben unter anderem erhoben, wie viel Zeit ein Rheumatologe für eine Erstkonsultation braucht. Das sind durchschnittlich 30 Minuten. Für eine Kontrolle sind es ca. 20 Minuten. Ein RA-Patient wird durchschnittlich 4-mal im Jahr zur Kontrolle bestellt. Diese Ergebnisse wurden auf die Prävalenz aller entzündlich-rheumatischen Erkrankungen hochgerechnet. Wir haben auch abgefragt, wie viele Nicht-Rheumapatienten von Rheumatologen betreut werden und wie viele entzündliche und degene-



rative rheumatologische Erkrankungen behandelt werden.

Aus all dem wurde berechnet, wie viele Rheumatologen wir wirklich brauchen. Die Hochrechnung war äußerst komplex, aber wir hatten kompetente Gutachter. Das Ergebnis ist: Wir bräuchten 4,29 Rheumatologen pro 100 000 Einwohner. Die allgemeine Einschätzung davor lag bei 2 pro 100 000. Das ist zu wenig, wie wir eruiert haben.

Wie war das Echo auf die Ergebnisse dieser Arbeit?

R. Puchner: Die Arbeit ist im Jänner 2020 in Frontiers in Medicine publiziert worden, einem "general health paper". Kollegen aus Deutschland haben mich daraufhin angesprochen, ob wir eine ähnliche Studie nicht auch auf europäischer Basis machen könnten. Diese Studie ist gerade in Vorbereitung. Die Methodik ist ein bisschen vereinfacht, denn es können nicht alle Rheumatologen Europas befragt werden. Es werden daher aus jedem Land Delegierte befragt. Es wird sehr interessant werden, hier Ländervergleiche zu sehen.

Bericht: Mag. **Harald Leitner** Interview: Mag. **Christine Lindengrün** ■2105

Literatur:

1 Puchner R et al.: The supply of rheumatology specialist care in real life. Results of a nationwide survey and analysis of supply and needs. Front Med (Lausanne) 2020; 7:16

BUCHTIPP

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, mit den häufigsten Verlaufsformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, haben an Häufigkeit in den letzten Jahrzehnten immer mehr zugenommen. Dieses Buch spannt einen Bogen von der Ursachenforschung über eine moderne Diagnostik mit Differenzialdiagnostik bis hin zur Darstellung innovativer chirurgischer, internistischer und komplementärer Therapieformen.

Diese ausführliche Darstellung gibt Ärzten verschiedener Fachrichtungen Gelegenheit, die jeweils anderen Therapien zu verstehen, um diese dann in das Therapiekonzept für jeden einzelnen Patienten sinnvoll zu integrieren. Dabei werden alle Aspekte sowohl der klinisch-stationären Versorgung als auch der langfristigen Betreuung im ambulanten Bereich abgedeckt.

Das bewährte Werk wurde für die 3. Auflage überarbeitet, aktualisiert, etwas umstrukturiert und erweitert, um neuen bzw. Themen mit aktuell großer Relevanz, wie der Rolle des Mikrobioms, Psychosomatik, Begutachtung, Infektiologie oder Besonderheiten im höheren Lebensalter, Rechnung zu tragen. Inklusive Medikamentenbögen zum Download.



J. C. Hoffmann, B. Klump, A. Kroesen, B. Siegmund (Hrsg.): Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2020 3. Auflage, 543 Seiten, 140 Abbildungen

Hardcover: 97,19 Euro

ISBN Hardcover: 978-3-662-59103-1

E-Book: 79,99 Euro

ISBN E-Book: 978-3-662-59104-8



UEG Week Virtual 2020

CED: Therapieentscheidungen nach individuellem Risiko

Die Risiken der verschiedenen in der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzten Medikamente hängen stark vom individuellen Risikoprofil des Patienten ab. Wo die Guidelines fehlen, verweisen Experten auf den gesunden Menschenverstand.

ür das Management der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen stehen mittlerweile zahlreiche Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Obwohl es nur wenige patientenbezogene Faktoren gibt, die auf die Wirksamkeit bestimmter Therapien bei individuellen Patienten hindeuten, gibt es eine ganze Reihe von Faktoren, die auf Sicherheitsprobleme mit der einen oder anderen Therapie schließen lassen, wie Prof. Dr. Laurent Beaugerie von der Universität Sorbonne in Paris im Rahmen der virtuellen UEG Week 2020 ausführte. Zu diesen Faktoren zählen Komorbiditäten, die bestimmte Therapieentscheidungen erzwingen können. Die Basis für diese Entscheidungen bilden zum Teil die Empfehlungen der Fachgesellschaften, zum Teil jedoch auch einfach "der gesunde Menschenverstand", so Beaugerie. Beispielsweise sollte bei Leukenzephalopathie in der Anamnese auf Anti-TNF-Biologika verzichtet werden. Bei Patienten nach überstandenen Krebserkrankungen sind potenziell karzinogene Substanzen kontraindiziert.

Lymphome unter Therapie mit Thiopurinen

Leider sind Daten zu Risikoerhöhungen bei bestimmten Therapien durch bestimmte Komorbiditäten Mangelware. In den großen klinischen Studien würden zwar Ergebnisse in Bezug auf Komorbiditäten adjustiert, doch erlauben diese Daten keine Aussagen zum spezifischen Risiko eines Patienten mit einer bestimmten Komorbidität. Um diese Daten zu generieren, wären die Subgruppen in den Studien auch zu klein, so Beaugerie. In einigen Fällen lassen sich jedoch therapeutische Entscheidungen aus den vorhandenen Informationen ableiten. So erhöhen Thiopurine das Risiko, ein Lymphom zu entwickeln. Beaugerie betont die starke Altersabhängigkeit des Lymphomrisikos, weist aber auch darauf hin, dass sich dieses Risiko

nach dem Absetzen der Therapie rasch wieder normalisiert. Das Risiko ist bei Männern höher als bei Frauen, sodass ältere Männer und insbesondere Raucher keine guten Kandidaten für den Einsatz von Thiopurinen sind. Ebenfalls relevant ist eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Hier sind EBV-seronegative Patienten, und dabei besonders junge Männer, die Risikogruppe, da eine Primärinfektion mit EBV unter Therapie mit Thiopurinen zu massiven Komplikationen - unter anderem im Sinne einer Post-Mononukleose-Lymphproliferation - führen kann. Das absolute Lymphomrisiko eines EBV-negativen jungen Mannes beträgt bei zehnjähriger Thiopurin-Therapie rund 3 %. 1 Daher rät die European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in ihrem Statement Nr. 50 explizit davon ab, Thiopurine bei jungen, EBV-negativen Männern einzusetzen. Allerdings betonte Beaugerie, dass es nicht in jedem Fall Alternativen gibt.

Mit dem Alter steigt das Infektionsrisiko

Das Infektionsrisiko unter Behandlung mit Anti-TNF-Biologika ist sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Thiopurinen generell erhöht² und steigt ebenfalls bei höherem Patientenalter. Insbesondere ab einem Alter von 65 Jahren steigt die Mortalität infolge von Infektionen. Beaugerie setzt die Kombination von Anti-TNF-Biologika mit Thiopurinen daher bei älteren Patienten nur noch in Fällen schwerer perianaler Erkrankung ein und verwendet in Risikogruppen entweder Anti-TNF-Monotherapie, Ustekinumab oder Vedolizumab.

Die Bildung von tiefen Beinvenenthrombosen wird durch Kortikosteroide und Tofacitinib begünstigt. Prädisponierende Komorbiditäten sind kardiovaskuläre Risikofaktoren und Inflammation. Auch in diesen Fällen steigt das Risiko mit dem Alter. Das Risiko hängt auch von der Erkrankung ab und ist bei Colitis ulcerosa höher als beim Morbus Crohn. Spezifische Risikofaktoren wie Immobilisierung können hinzukommen und zu einer massiven weiteren Risikoerhöhung führen. Beaugerie rät in diesem Zusammenhang insbesondere zum vorsichtigen Umgang mit Kortikosteroiden. Generell empfiehlt ECCO eine Heparinprophylaxe für Patienten, die wegen einer chronischentzündlichen Darmerkrankung hospitallsiert werden. Zumindest bei Patienten mit hohem Thromboserisiko sollte den Anti-TNF-Biologika, Ustekinumab oder Vedolizumab gegenüber Kortikosteroiden und Tofacitinib der Vorzug gegeben werden.

Bericht: Reno Barth

■0221◆

Quelle

Session "Precision medicine: IBD" vom 11. Oktober 2020; UEG Week Virtual 2020

Literatur:

1 Beaugerie L: Gastroenterology 2013; 145(5): 927-30 **2** Kirchgesner J et al.: Gastroenterology 2018; 155(2): 337-46.e10

DAMIT DIE KLEINEN DINGE DES LEBENS EINFACH ZU BEWÄLTIGEN SIND

Methofill® Fertigspritzen erleichtern Ihren Patienten die Injektionen von Methotrexat.



1 Erol AM, et al. Acta Rheumatol Port. 2016;41:328–337.

Accord Healthcare GmbH www.accord-healthcare.at



L-Arginin fördert Rückbildung von Darmentzündungen

Ein Mangel an der Aminosäure L-Arginin im Darm führt zur verstärkten Entzündung der Darmschleimhaut. Zu dieser Erkenntnis kam eine Arbeitsgruppe der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU). Gemeinsam mit weiteren Kliniken und Instituten in Erlangen und Regensburg untersuchten die Forscher, wie die Verfügbarkeit einzelner Zwischenprodukte des Stoffwechsels im Darm Entzündungsreaktionen beeinflusst. L-Arginin könnte demnach eine wichtige Rolle bei der Entstehung und beim Verlauf, aber auch bei der Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa spielen.

ie Wechselwirkung der intestinalen Mikrobiota mit körpereigenen Zellen im Darm ist bedeutend für Verdauung und Stoffwechsel, für die Darmdurchblutung, die Durchlässigkeit der Gefäße, aber auch für die Kontrolle von Entzündungen. Veränderungen im Zusammenspiel der Mikrobiota mit dem Darmepithel, den Zellen an den Gefäßinnenwänden und den verschiedenen Immunzellen in der Darmwand beeinträchtigen unser Wohlbefinden und unsere Gesundheit. Bei den beiden häufigsten entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist diese Wechselwirkung empfindlich gestört. Das führt unter anderem zu einem veränderten Eiweißstoffwechsel des menschlichen Organismus, aber auch zur Veränderung der intestinalen Mikrobiota.

Eine besondere Rolle für die Darmgesundheit spielt, so die aktuelle Erkenntnis, die Aminosäure L-Arginin. Sie ist in Nahrungsmitteln wie auch in unserem Körper weit verbreitet und an zahlreichen biologischen Funktionen beteiligt. So dient sie als gemeinsamer Ausgangsstoff für die beiden Enzyme Arginase 1 (Arg1) und induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase 2 (NOS2), die unter anderem Immunantworten entscheidend und oft gegensätzlich zueinander beeinflussen.

Zugleich gilt L-Arginin als Quelle für weitere Stoffwechselverbindungen, wie zum Beispiel für die Polyamine, die das Zellwachstum fördern. Schließlich ist die Aminosäure ein zentrales Zwischenprodukt des Harnstoffzyklus, der für die Entgiftung des Körpers sorgt.

Der Verbrauch von L-Arginin durch Arginase oder Stickstoffmonoxidsynthase, das ergab die aktuelle Untersuchung, ver-



ändert die Zusammensetzung der Mikrobiota entscheidend und ist schädlich für den Verlauf von Darmentzündungen: Der L-Arginin-Mangel führte zu einer verstärkten Entzündung der Darmschleimhaut, was mit einer vermehrten Ansammlung von Entzündungszellen und einer Zunahme der Anzahl an Blutgefäßen in der Darmwand einherging. Umgekehrt wirkte sich die Aufnahme einer L-Arginin-reichen Diät oder die gentechnologische Elimination L-Arginin verbrauchender Enzyme (Arg1, NOS2) günstig auf die Vielfalt und Reichhaltigkeit der Mikrobiota aus und beschleunigte die Rückbildung einer Darmentzündung. Mittels verschiedener chemischer, molekularbiologischer, genetischer und immunologischer Analysemethoden zeigten die Forscher, dass Darmbakterien bei höheren Konzentrationen von L-Arginin im Darmlumen verstärkt Polyamine bilden. Diese wiederum aktivieren Gene, die Darmepithel und Blutgefäße schützen und so den Verlauf der Erkrankung eindämmen.

Da sich L-Arginin verbrauchende Enzyme auch in der Darmschleimhaut von Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa verstärkt nachweisen lassen, könnte die Nahrungsmittelergänzung mit L-Arginin eine neue, vielversprechende Variante zur Therapie dieser Erkrankungen darstellen. (red)

Quelle:

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)

Literatur:

Baier J et al.: Arginase impedes the resolution of colitis by altering the microbiome and metabolome. J Clin Invest 2020; 130(11): 5703-20

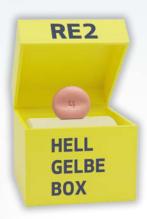
Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis bei unzureichendem Ansprechen auf DMARDs¹

Dosisflexibilität: 4 mg oder 2 mg nach Bedarf¹



(Baricitinib) Tabletten

AB 1.MAI



IHR JAK-INHIBITOR MIT LANGZEITERFAHRUNG*



Rheuma und Osteoporose

Glukokortikoide sind ein wesentlicher Risikofaktor für Osteoporose und Frakturen in der Behandlung von schweren rheumatischen Systemerkrankungen. Durch die Suppression der Entzündung können geringe Mengen auch einen osteoprotektiven Effekt haben, höhere kumulative Dosen gehen jedoch mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte einher.

ie Autoren der aktuellen EULAR-Leitlinien für das Management der rheumatoiden Arthritis (RA) betonen die Wichtigkeit von Cortison in der Rheumatherapie, vor allem in den ersten sechs Monaten.¹ State of the Art nach der klinischen Diagnose einer RA ist - sofern nicht kontraindiziert - die Gabe von Methotrexat (MTX) in Kombination mit einem "Short-time"-Kortikoid. Ist MTX kontraindiziert, wird initial mit Leflunomid oder Sulfasalazin plus einem "Short-time"-Kortikoid behandelt. Werden die Behandlungsziele nach 6 Monaten erreicht - mit einer Verbesserung nach 3 Monaten -, kann bei anhaltender Remission die Kortisondosis verringert werden.

Richtige Cortisondosis finden

In der Behandlung der RA sind Glukokortikoide ein Risikofaktor. Peter Oelzner et al. präsentierten auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2020 die Ergebnisse einer Untersuchung, die auf den Zusammenhang von Knochenmineraldichte (BMD) und Prävalenz osteoporotischer Frakturen mit der kumulativen Glukokortikoiddosis (kGKD) bei RA abzielte.2 Darin wurden 704 Patienten mit RA (558 Frauen und 146 Männer, mittleres Alter 58,9±12,9 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer 10,4±10,3 Jahre) in 4 Gruppen unterteilt. Gruppe 1: Patienten ohne Glukokortikoide (n=157), Gruppe 2: Patienten mit kGKD ≤5 g (n=177), Gruppe 3: Patienten mit kGKD 5-≤10g (n=159), Gruppe 4: Patienten mit kGKD > 10g (n=211). Neben der Messung der BMD an Lendenwirbelsäule (BMD-LS), Schenkelhals (BMD-SH) und Gesamthüfte (BMD-H) mittels dualer X-Ray-Absorptiometrie wurden demografische Daten, Entzündungsaktivität, die durchschnittliche tägliche Glukokortikoiddosis und die kGKD erfasst. Die Frakturprävalenz wurde getrennt für alle osteoporotischen und vertebrale Frakturen betrachtet.

Insgesamt fanden sich bei 19,3% osteoporotische Frakturen und bei 10,2% vertrebrale Frakturen. Signifikante Unterschiede in wichtigen Frakturrisikofaktoren wie Alter und Geschlecht bestanden zwischen den 4 Gruppen nicht. Während sich für die Prävalenz aller osteoporotischen Frakturen (Gruppe 1: 17,8%, Gruppe 2: 19,2%, Gruppe 3: 17%, Gruppe 4: 22,7%) kein signifikanter Zusammenhang mit der kGKD fand, zeigte sich für die Prävalenz vertebraler Frakturen eine signifikante Abhängigkeit von der kGKD (Gruppe 1: 7,6%, Gruppe 2: 6,8%; Gruppe 3: 11,3%, Gruppe 4: 13,7%; p=0,019). Patienten mit einer kGKD >5 g zeigten gegenüber jenen ohne Glukokortikoide bzw. mit kGKD ≤5 g (Gruppen 1 und 2) eine nahezu verdoppelte Prävalenz vertebraler Frakturen (12,7% vs. 7.1%; p=0.015).

In Gruppe 2 (kGKD \leq 5g) fanden sich höhere Werte für BMD-SH und BMD-H als in Gruppe 1 (p<0,05) und Gruppe 2 (p<0,01 bzw. <0,001) und an allen Messorten eine höhere BMD als in Gruppe 3 (p<0,001).

Patienten ohne Glukokortikoide zeigten im Vergleich zu allen anderen Gruppe eine signifikant höhere Blutsenkung und ein höheres CRP als jene der Gruppe 2 (p<0,05).

Die Schlussfolgerungen der Studienautoren: Kumulative Glukokortikoiddosen bis 5 g bei RA können durch Suppression der Entzündung einen osteoprotektiven Effekt haben, höhere kumulative Dosen gehen jedoch mit einer signifikanten Abnahme der BMD und einer erhöhten Prävalenz für vertebrale Frakturen einher.

Ebenfalls auf dem Kongress der DGRh 2020 vorgestellt wurden die Ergebnisse der CORRA-Studie, einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Untersuchung, in der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Prednisolondosierungen in der Behandlung von Patienten mit früher RA untersucht wurden.³ Ein "Bridging" mit

initial 60 mg Prednisolon führte nur für kurze Zeit zu einer Verbesserung der klinischen Krankheitsaktivität im Vergleich zu initial 10 mg Prednisolon oder Placebo. Hinsichtlich der Entwicklung struktureller Gelenkschäden wurde im Rahmen einer Treat-to-target-Strategie eine Nichtunterlegenheit der 10-mg-Prednisolondosis gegenüber der 60-mg-Dosis konstatiert.

In der SEMIRA-Studie wurde das Fortsetzen der Glukokortikoidgabe dem Ausschleichen nach Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität oder Remission bei RA gegenübergestellt.4 Ergebnis: Im Falle einer Cortisonreduktion nimmt die Krankheitsaktivität etwas zu, liegt aber im Treat-to-target-Bereich: 1,9 (0,8) bei Prednisolon ausgeschlichen (n=131) vs. 2,0 (0,9) bei Prednisolon fortgesetzt (n=128). Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Veränderung im DAS28-BSG war klein (0,613). Stärkere Anstiege der Faktoren P1NP und ALP (Knochenbildung) sowie von CTX-1 (Knochenresorption) von Baseline bis Woche 24 wurde in der Gruppe, in der Glukokortikoide ausgeschlichen wurden, verzeichnet. Bei Patienten, die mit Tocilizumab und einer mindestens 24-wöchigen Behandlung mit Glukokortikoiden eine geringe Krankheitsaktivität erreichten, bot die Fortsetzung der Glukokortikoidtherapie mit 5 mg pro Tag über 24 Wochen somit eine sichere und bessere Krankheitskontrolle als die Verringerung der Glukokortikoide, obwohl zwei Drittel der Patienten in der Lage waren, sie sicher auszuschleichen. "Das heißt, es kommt zu mehr Osteoklasten- und auch Osteoblastenaktivität in der Tapering-Gruppe, wobei die Änderungen auf ein Potenzial für eine endogene Knochenwiederherstellung oder für eine Reversibilität des exogenen Glukokortikoid-induzierten Knochenverlusts hindeuten", erklärte Dr. Raimund Lunzer, Rheumatologe an der Abteilung für Innere Medizin II, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz.

Rheumatherapie mit positiver Wirkung auf Knochen

Mit der Einführung der Januskinase(JAK)-Inhibitoren in die Rheumatherapie sollte eine breite Wirkungspalette abgedeckt werden, mit dem Ziel einer einfachen Therapie, der oralen Verfügbarkeit und einem guten Sicherheitsprofil auf dem Niveau der TNF-Inhibitoren, und das womöglich ohne MTX. JAK-Inhibitoren haben neben ihrer Wirkung auf die Entzündung auch einen sehr starken Effekt auf die Knochenheilung. Sie stimulieren die Osteoblasten und regen sie an, Knochensubstanz zu produzieren. Dies kann dazu führen, dass sich bestehende Knochenschäden bei Patienten mit RA zurückbilden.⁵

In einem Überblick über die Literatur und einem praktischen Leitfaden zur pharmakologischen Behandlung von Osteoporose bei Patienten mit RA werden als allgemeine Maßnahmen das Einstellen des Tabak- und übermäßigen Alkoholkonsums, sowie die Förderung (täglicher) körperlicher Aktivitäten und Belastungsübungen genannt.6 Die optimale Treat-to-target-Behandlung der RA (Remission bzw. geringe Krankheitsaktivität) können Glukokortikoide in der niedrigstmöglichen Dosis und für einen kurzen Zeitraum sein. Osteoporosebezogen sollte das Frakturrisiko gemäß nationalen und internationalen Richtlinien (DXA und VFA) berechnet werden. Das Frakturrisiko bei RA-Patienten mit Osteopenie kann mithilfe von Berechnungsinstrumenten wie FRAX® eruiert werden, die Kalziumaufnahme über die Nahrung sowie eine Vitamin-D-Supplementierung angeregt werden. Orale Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat) gehören zur Osteoporose-Erstlinienbehandlung. Als Zweitlinien-Behandlung werden Zoledronsäure bzw. Denosumab angeführt sowie Teriparatid bei Patienten, die während der Erstlinientherapie eine Fraktur aufweisen oder keine First-Line-Therapie tolerieren. Teriparatid kann bei Patienten mit sehr hohem Frakturrisiko auch als Initialtherapie eingesetzt werden.

Mit Teriparatid Glukokortikoidinduzierte Zerstörung aufheben

"Die Bisphosphonattherapie ist der derzeitige Standard für die Vorbeugung und Behandlung von Glukokortikoid-induzierter Osteoporose", so Lunzer. Wie in einer Untersuchung gezeigt werden konnte, stieg

unter Patienten mit Osteoporose, die ein hohes Risiko für Frakturen hatten, die BMD bei Patienten, die Teriparatid erhielten, stärker an als bei Patienten, die Alendronat erhielten.⁷ In der 18-monatigen randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie wurde Teriparatid mit Alendronat bei Frauen und Männern (n=428) mit Osteoporose, die mindestens 3 Monate lang Glukokortikoide erhalten hatten (5 mg

"Pathophysiologisch ist es wahrscheinlich die 'optimalere' Lösung, den Osteoblasten zu 'helfen', als die Osteoklasten zu hemmen."

> R. Lunzer, Graz



täglich oder mehr), verglichen. 214 Patienten erhielten einmal täglich $20\,\mu g$ Teriparatid und 214 einmal täglich $10\,m g$ Alendronat. Primärer Endpunkt war die Veränderung der BMD an der Lendenwirbelsäule. Sekundäre Endpunkte waren Änderungen der BMD an der gesamten Hüfte und der Marker für den Knochenumsatz, die Zeit bis zur Änderung der BMD, das Auftreten von Frakturen und die Sicherheit.

Es zeigte sich, dass bei der letzten Messung die mittlere (± SE) BMD an der Lendenwirbelsäule in der Teriparatidgruppe stärker angestiegen war als in der Alendronatgruppe $(7,2\pm0,7\%)$ gegenüber 3,4±0,7%). Nach 6 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p<0,001). Nach 12 Monaten hatte die BMD an der gesamten Hüfte in der Teriparatidgruppe stärker zugenommen. In der Teriparatidgruppe traten weniger neue Wirbelkörperfrakturen auf als in der Alendronatgruppe (0,6% gegenüber 6,1%, p=0,004). Die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen war in beiden Gruppen ähnlich (5,6 gegenüber 3,7%, p=0,36). Deutlich mehr Patienten in der Teriparatidgruppe hatten ein erhöhtes Maß an Serum-Kalzium. "Pathophysiologisch ist es wahrscheinlich die 'optimalere' Lösung, den Osteoblasten zu 'helfen', als die Osteoklasten zu hemmen. Mit Teriparatid könnte die Glukokortikoid-induzierte Zerstörung des Knochens aufgehoben werden", erklärte Lunzer.

Aufgrund der Studienlage kam es 2019 zu einem konsentierten Beschluss der DVO-Leitlinienkommission (Stellungnahme des DVO zur Rücknahme des Therapiehinweises für Teriparatid): "Bei OsteoporosepatientInnen mit dokumentiert deutlich erhöhtem Frakturrisiko, z.B. bei Vorliegen von vertebralen Frakturen oder Schenkelhalsfraktur, verringert Teriparatid das Auftreten von Wirbelfrakturen stärker als orale Bisphosphonate. In solchen Fällen ist einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid gegenüber einer oralen Bisphosphonattherapie der Vorzug zu geben. Gleiches gilt bei erhöhtem Frakturrisiko unter geplanter oder laufender GK-Therapie mit > 7,5 mg Prednisolon/Tag > 3 Monate."8

Bericht:
Reinhard Hofer

=2104

Quelle:

28. Osteoporoseforum, 15.–17. Oktober 2020, St. Wolfgang

Literatur:

1 Smolen JS et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79(6): 685-99 2 Oelzner P et al: Fraktur-Prävalenz und kumulative Glukokortikoiddosis bei Rheumatoider Arthritis. 48. Kongress der DGRh 2020; doi: 10.3205/20dgrh123 3 Krause D et al: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Prednisolon-Dosierungen in der Behandlung von Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (CORRA): eine randomisierte. Placebokontrollierte, multizentrische Studie. 48. Kongress der DGRh 2020; doi: 10.3205/20dgrh135 4 Burmester GR et al: Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2020: 396(10246): 267-76 5 Adam S et al: JAK inhibition increases bone mass in steady-state conditions and ameliorates pathological bone loss by stimulating osteoblast function. Sci Transl Med 2020; 12 (530): eaay4447 6 Raterman HG, Lems WF: Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide. Drugs Aging 2019; 36(12): 1061-72 7 Saag KG et al: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357: 2028-39 8 http:// dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien

Diabetes und Nebenschilddrüse als Risiko für den Knochen

Aufgrund seiner Pathophysiologie ist Diabetes ein Risiko für Frakturen. Die zahlreichen in der (Kombinations-)Therapie eingesetzten Medikamente decken unterschiedliche Aspekte ab und haben auch unterschiedliche Auswirkungen auf Knochen bzw. Frakturraten. Beim Hyperparathyreoidismus ist die Parathyreoidektomie im Wesentlichen die einzige Maßnahme, mit der das Frakturrisiko substanziell gesenkt werden kann.

eben Insulinresistenz und Betazelldysfunktion treten bei der Hyperglykämie auch ein reduzierter Inkretineffekt, die gesteigerte Freisetzung von Fettsäuren, erhöhte bzw. reduzierte Glukoseaufnahme, eine Neurotransmitterdysfunktion, eine erhöhte Glukoseproduktion in der Leber und eine erhöhte Glukagonsekretion auf.1 Ursachen für einen geringen Knochenumsatz können neben der Hyperglykämie und Hyperinsulinämie die Akkumulation von AGEs ("advanced glycation endproducts"), die Behandlung mit Thiazolidindion oder ein Vitamin D-Mangel sein. Katarakte, periphere Neuropathien, Retinopathien, PVD ("peripheral vascular diseases") und Fußgeschwüre, Insulinbedarf, Hypoglykämie oder Nykturie erhöhen das Sturzrisiko.²

Basis jeder Diabetestherapie sollte vorrangig die Modifikation des Lebensstils sein, d.h.: Moderate Gewichtsreduktion, mediterrane Diät, Vitamin D und Kalzium, Reduktion bzw. Beendigung von Rauchen und Alkoholkonsum, körperliche Aktivität > 150 min/Woche, Widerstandstraining. Antihyperglykämische Therapien mit Metformin, GLP-1-Rezeptoragonisten, Gliflozinen (SGLT2-Hemmern) und DPP-4-Inhibitoren werden aufgrund neutraler Effekte auf den Knochen empfohlen. Unklare bzw. negative Effekte werden für Glitazone, Canagliflozin, Sulfonylharnstoffe und Insulin beschrieben.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf den Knochen

"Sulfonylharnstoffe können eine Hypoglykämie verursachen und somit für Stürze mitverantwortlich sein", erklärte Ass. Prof. Dr. Harald Sourij, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz. Ein erhöhtes Frakturrisiko konnte in einer Metastudie auch bei den Glitazonen gezeigt werden.3 Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils spielen Glitazone aber in der Diabetologie generell keine große Rolle mehr. In Österreich wird, wenn überhaupt, Pioglitazon verschrieben. In der IRIS-Studie konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon das kardiovaskuläre Risiko bei nichtdiabetischen Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall oder einem transitorischen ischämischen Anfall (TIA) reduziert, jedoch mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche verbunden ist.4 Innerhalb von 5 Jahren nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA waren 8,8% der mit Placebo behandelten Patienten von Frakturen betroffen. Pioglitazon erhöhte das absolute Frakturrisiko je nach Frakturklassifikation um 1,6-4,9% und das relative Risiko um 47-60%. "Ein möglicher Mechanismus, der bei den Glitazonen zu erhöhten Frakturraten führt, könnte die vermehrte Umwandlung von mesenchymalen Stammzellen in Fettzellen im Knochen sein, womit es zur verminderten Knochenformation und zur erhöhten Knochenreabsorption kommt", erläuterte Sourij.

Daten aus prospektiven Kohortenstudien zur Insulintherapie weisen ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für Frakturen hin. In einer Untersuchung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes war die Insulintherapie mit einem Anstieg des Risikos für eine schwere Fraktur um etwa 40% verbunden, und das selbst in frühen Stadien von Diabetes mellitus Typ 2.5

SGLT2-Antagonisten und GLP-1-Rezeptoragonisten

SGLT2-Inhibitoren (in der EU zugelassen sind Dapaglilfozin, Empagliflozin, Canagliflozin und Ertugliflozin) haben sehr gute kardiale (besonders bei Herzinsuffizienz) und renale Daten. "Wie auf den letzten Kongressen eindrucksvoll gezeigt wurde, konnte bei jenen, die keine Zuckerstoffwechselstörung haben, die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gesenkt werden und auch renale Endpunkte konnten deutlich reduziert werden", berichtete Sourij. Daten aus dem CANVAS-Programm (CANVAS und CANVAS R) lassen darauf schließen, dass vor allem in der initialen Phase (speziell bei CANVAS) ein erhöhtes Risiko für Frakturen mit SGLT2-Inhibitoren bestehen könnte. In Summe war das Frakturrisiko beim CANVAS-Programm aber nur grenzwertig erhöht.6

In einer weiteren Untersuchung mit dem SGLT-Schema konnten ein Anstieg des Phosphats, des FGF23 und des Parathormons (PTH) sowie ein Abfall von 1,25(OH)-Vitamin D beobachtet werden.⁷ "Die Werte scheinen nach dem fünftägigen Beobachtungszeitraum wieder zum Ausgangspunkt zurückzukehren, weshalb man aus diesen Daten kaum Konsequenzen für eine längere Therapie ableiten kann", so Sourij. In einer Metaanalyse aus 2019 zu SGLT2-Hemmern und Frakturen war das Frakturrisiko für Typ-2-Diabetiker nicht erhöht.⁸

Bei den GLP-1-Rezeptoragonisten wurden zahlreiche Effekte beschrieben, die einen positiven Einfluss auf den Knochen haben könnten.⁹ Eine Metaanalyse von klinischen Daten zu GLP-1-Rezeptoragonisten

und Knochen konnte jedoch keine klaren Ergebnisse in die eine oder andere Richtung liefern.¹⁰

Ähnlich wie bei den GLP-1-Rezeptoragonisten sind die Wirkmechanismen bei den DPP-4-Inhibitoren.¹¹ In einer frühen Metaanalyse gab es Hinweise darauf, dass es weniger Frakturen geben könnte.¹² In einer Studie zu Sitagliptin und Frakturen konnte jedoch kein Benefit durch die Einnahme des DPP-4-Hemmers erzielt werden.¹³ Auch in den rezent publizierten Real-World-Daten zu DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Hemmern zeichneten sich bottom-line keine eindeutigen Vor- oder Nachteile bezüglich der Frakturdaten ab.¹⁴

Hyperparathyreoidismus und Osteoporose

"Ein primärer Hyperparathyreoidismus führt zu einem beschleunigten Knochenturnover, einer erniedrigten Knochendichte und einer erhöhten Frakturrate", erklärte Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, MSc, Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz. Eine Kalziumdefizienz verstärkt die Probleme, weshalb man ausreichend Kalzium (etwa in Form von Milchprodukten) zu sich nehmen sollte. Auch ein Vitamin-D-Mangel verschlechtert den primären Hyperparathyreoidismus und erhöht den Parathormonspiegel. "Die Gabe von 'Megadosen' Vitamin D ist aber nicht sinnvoll. Eine tägliche oder wöchentliche Dosierung ist zu bevorzugen", so Amrein.

Ironischerweise kann ein Hyperparathyreoidismus einerseits eine Osteoporose verursachen, andererseits kann eine Osteoporose anabol mit Parathormon behandelt werden. In der klinischen Praxis kommt hauptsächlich das rekombinante Parathormon PTH 1-34 (Teriparatid) zum Einsatz. Als Hormonersatz bei einer Nebenschilddrüsenunterfunktion (Hypoparathyreoidismus) ist auch Parathormon PTH 1-84 zugelassen.

Der Wegfall von Parathormon ist substanziell, wie auch eine 2011 publizierte österreichische Fallstudie zeigen konnte. Eine 36-jährige Frau, die nach einer Thyreoidektomie wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms einen permanenten Hypoparathyreoidismus entwickelte, zeigte in einem 6-Jahres-Follow-up einen

Anstieg der absoluten Knochenmineraldichte an der Wirbelsäule um 11%, an der Hüfte um 6%, begleitet von einem geringen Knochenumsatz und trotz einer suppressiven Thyroxintherapie.

Die anabolen oder katabolen Wirkungen von Parathormon auf den Knochen hängen von der Anwendungsmodalität ab. Im Gegensatz zu dem bei kontinuierlicher Verwendung von Parathormon beobachteten Knochenverlust kann die intermittierende Anwendung von exogenem Parathormon - beispielsweise die Anwendung von Teriparatid bei der Behandlung von Osteoporose - eine anabole Wirkung auf den Knochen haben, indem die Bildung sowohl in spongiösen als auch in kortikalen Regionen erhöht wird. Der Grund ist, dass die intermittierende Verabreichung die Knochenbildung stimuliert, indem sie die Aktivierung der Knochenauskleidungszellen und die Differenzierung mesenchymaler Stammzellen des Knochenmarks zu Osteoblasten fördert, Sklerostin in Osteozyten hemmt und die Lebensdauer der Osteoblasten durch Hemmung der Apoptose $ver l\"{a}nger t.^{16}$

Asymptomatischen Hyperparathyreoidismus aufspüren

"Ist ein Hyperparathyreoidismus bereits bekannt, sollte aktiv nach Frakturen bzw. einer Osteoporose gesucht werden", betonte Amrein. Die Guidelines zum Management von asymptomatischem Hyperparathyreoidismus empfehlen folgende Untersuchungen: Serum-Parathormon, Kalzium, Phosphat, Aktivität der alkalischen Phosphatase, Nierenfunktionstests, 25-Hydroxy-Vitamin D, 24-h-Harn für Kalzium- und Kreatininbestimmung, BMD durch DXA (Lendenwirbelsäule, Hüfte, distaler Drittelradius), Beurteilung der Wirbelsäule (Radiografie, CT oder vertebrale Frakturanalyse mittels DXA), Steinrisikoprofil (wenn Kalzium im Urin >400 mg/Tag), Bildgebung des Abdomens mittels Radiografie, Sonografie oder CT-Scan, optional auch HR-pQCT, TBS (Trabecular Bone Score) und Knochenumsatzmarker.17

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine häufige endokrine Störung des Kalziumstoffwechsels. Der früher als "Stein-, Bein- und Magenpein" bezeichnete Hyperparathyreoidismus hat sich in den letzten Jahrzehnten in einen vorwiegend "asymp-

tomatischen HPT" gewandelt, der meist als ein Zufallsbefund durch hohes Kalzium im Blut entdeckt wird. "Bei vorliegender Osteoporose sollte man unbedingt auch aktiv einen Hyperparathyreoidismus ausschließen", so Amrein.

Dass Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus ein erhöhtes Frakturrisiko haben, konnte bereits in einer über 20 Jahre alten, aber noch immer aussagekräftigen Untersuchung gezeigt werden. 18 674 konsekutive Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (Durchschnittsalter 61 Jahre) wurden im Zeitraum vom 1. Jänner 1979 bis 31. Dezember 1997 operiert. Bei den erfolgten alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen aus dem nationalen Patientenregister zeigte sich langfristig ein 4-fach erhöhtes Risiko für Wirbelkörperfrakturen. Das Frakturrisiko war unabhängig von den Serumkalziumkonzentrationen und kehrte innerhalb eines Jahres nach der Operation auf das Kontrollniveau zurück. Im Gegensatz zu einer Therapie mit Bisphosphonaten ist eine Parathyreoidektomie mit einer essenziellen Verringerung des Frakturrisikos verbunden, weshalb nach Möglichkeit eine operative Therapie beim HPT dem konservativen Management vorgezogen werden sollte.19

Bericht: Reinhard Hofer

■2113

Quelle:

28. Osteoporoseforum, 15.–17. Oktober 2020, St. Wolfgang

Literatur

1 DeFronzo RA: Diabetes 2009; 58(4): 773-95 2 Gilbert MP, Pratley RE: Endocrine Reviews 2015; 36(2): 194-213 3 Zhu ZN et al: Bone 2014; 68: 115-23 4 Viscoli CM et al: J Clin Endocrinol Metab 2017; 102(3): 914-22 5 Losada-Grande E et al: Scientific Reports 2017; 7: 3781 6 Neal B et al: New Engl J Med 2017: 377(7): 644-57 7 Blau JE et al: Nature Rev Nephrol 2018; 14(8): 473-74 8 Li X et al: Diabetes Metab Res Rev 2019: 35(7): e3170 9 Mabilleau G et al: J Endocrinol 2018; 236(1): R29-42 10 Su B et al: Endocrine 2015; 48(1): 107-15 11 Yang Y et al: Front Pharmacol 2017; 8: 487 12 Monami M et al: Diabetes Care 2011; 34(11): 2474-6 13 Josse RG et al: DOM 2017; 19(1): 78-86 14 Hidayat K et al: Osteoporosis Int 2019; 30(10): 1923-40 15 Amrein K et al: Osteoporos Int 2011: 22: 2903-5 16 Owen R, Reilly GC: Front Bioeng Biotechnol 2018; 6: 134 17 Bilezikian JP et al: J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(10): 3561-9 18 Vestergaard P et al. BMJ 2000; 321(7261): 598-602 19 Yeh MW et al: Ann Intern Med 2016; 164(11): 715-23

Neuer Kandidat für ein Medikament gegen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Ein neuer Behandlungsansatz zielt auf den Trans-Signalweg: Das Fusionsprotein Olamkicept blockiert selektiv nur den löslichen IL-6-Rezeptor.

orschende des Exzellenzclusters "Precision Modicionos sion Medicine in Chronic Inflammation" (www.precisionmedicine.de) haben vor einiger Zeit ein Fusionsprotein konstruiert, das zum jetzt untersuchten Wirkstoffkandidaten Olamkicept weiterentwickelt wurde. Es unterdrückt über einen neuen Mechanismus die Entzündung im Darm - doch bisher konnte dies nur in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. In einer vor Kurzem im Fachmagazin "Gastroenterology" veröffentlichten Studie weist das Team um Prof. Stefan Schreiber nun nach, dass Olamkicept auch bei Patienten mit chronischen Darmentzündungen den entscheidenden Signalweg blockiert und so die Entzündung erfolgreich dämpfen kann.¹

Neuer Wirkmechanismus über IL-6-Trans-Signalweg

Olamkicept wirkt über den Signalweg eines wichtigen Botenstoffs des Immunsystems: Interleukin(IL)-6. Dieses Signalmolekül wird bei einer Entzündung vom Körper vermehrt ausgeschüttet und hilft bei der Regulation der ablaufenden Immunprozesse. Wenn jedoch ein Medikament alle Wirkungen von IL-6 blockiert, dämpft dies zwar sehr erfolgreich die Entzündung, aber gleichzeitig kann es zu schweren Nebenwirkungen kommen. Durch die Blockade von IL-6 kann das Immunsystem so stark unterdrückt werden, dass der Körper deutlich anfälliger gegenüber Infektionen wird. Dies ist bei bereits erhältlichen Antikörpern gegen IL-6 oder seinen spezifischen Rezeptor der Fall.

"Das Besondere an Olamkicept ist, dass es gezielt nur einen Teil der IL-6-Wirkung über den sogenannten IL-6-Trans-Signalweg hemmt. Vorangegangene Forschungsarbeiten deuten darauf hin, dass der klassische IL-6-Signalweg vor allem bei der Immunabwehr beispielsweise gegen Krankheitserreger eine Rolle spielt. Wir gehen davon aus, dass der Trans-Signalweg hingegen besonders bei chronischen Entzündungen aktiv ist", erklärt Koautor Prof. Philip Rosenstiel. "Indem wir gezielt nur den Trans-Signalweg blockieren, bleibt der für eine gesunde Immunreaktion wichtige klassische IL-6-Signalweg ungestört."

Beim "klassischen" Signalweg bindet IL-6 spezifisch an seinen Rezeptor, der nur auf der Oberfläche bestimmter Zellen, wie beispielsweise Immun- oder Leberzellen, vorkommt. Gemeinsam binden sie dann an ein weiteres Oberflächenprotein auf derselben Zelle, das gp130-Protein, und lösen so eine Reaktion in der Zelle aus. Aber der IL-6-Rezeptor kommt auch in löslicher Form im Blut vor. Beim alternativen IL-6-Trans-Signalweg bindet IL-6 an diesen im Blut zirkulierenden Rezeptor und dann an gp130, das auf allen Zellen vorkommt. So kann IL-6 theoretisch auf jede Zelle im Körper wirken.

Diesen alternativen Signalweg hatte Prof. Stefan Rose-John, Clustermitglied und Direktor des Biochemischen Instituts der Christian-Albrechts-Universität in Kiel, vor mehr als 20 Jahren entdeckt und Pionierarbeit in dessen Erforschung geleistet. Gemeinsam mit Kollegen hatte er darauf basierend das Fusionsprotein sgp130Fc entwickelt, den Prototyp von Olamkicept. Es fängt den Komplex aus IL-6 und löslichem Rezeptor aus dem Blut ein und blockiert dadurch den Trans-Signalweg, ohne die positiven Wirkungen von IL-6 über den "klassischen" Weg zu stören.

Von der Grundlagenforschung bis zur Arzneimittelentwicklung

Zur Verbesserung seiner Wirkung und zur großtechnischen Herstellung wurde das Protein von der Kieler Biotechnologiefirma CONARIS Research Institute AG zum Medikamentenkandidaten Olamkicept weiterentwickelt. Die pharmazeutische Firma Ferring betreibt zusammen mit CONARIS und der chinesischen Pharmafirma I-Mab Biopharma die Entwicklung von Olamkicept als Arzneimittel. Die gerade veröffentlichten Ergebnisse sind Teil eines größeren Programms, das auch placebokontrollierte Wirksamkeitsuntersuchungen umfasst.

Wirkmechanismus bei Patienten bestätigt

In Tiermodellen haben sgp130Fc und Olamkicept ihre Wirksamkeit bereits bewiesen und bekämpften erfolgreich chronische Entzündungen, ohne das Immunsystem zu unterdrücken. Die schweren Nebenwirkungen einer Therapie, die IL-6 blockiert, blieben aus. Nun hat das Kieler Forschungsteam das Medikament erstmals an einer kleinen Gruppe von Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn getestet und untersucht, was genau das Medikament im menschlichen Körper bewirkt. "Der Wirkstoff tut beim Menschen mechanistisch wirklich genau das, was er soll. Der IL-6-Trans-Signalweg wird blockiert, die Entzündung dadurch gedämpft", so Schreiber. "Bei wie vielen Patienten das Medikament aber wie gut helfen wird und wie die Nebenwirkungen ausfallen, müssen umfassende klinische Studien an einer großen Anzahl von Patienten zeigen." Eine verblindete und placebokontrollierte klinische Studie der Phase II zum Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde kürzlich durchgeführt. Mit Ergebnissen dieser bereits in Auswertung befindlichen Studie sei im Juli 2021 bei der Jahrestagung der "European Crohn's and Colitis Organisation" (ECCO) zu rechnen. (red)

Quelle:

Exzellenzcluster "Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen" (PMI), www. precisionmedicine.de

Literatur:

1 Schreiber S et al.: Therapeutic IL-6 trans-signalling inhibition by olamkicept (sgp130Fc) in patients with active inflammatory bowel disease. Gastroentereology 2021; doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.062. Online ahead of print

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs)

Akzeptanz steigt

Seit Ausbruch der Covid-19-Pandemie nutzen Patienten und Rheumatologen vermehrt digitale Gesundheitsanwendungen, wie etwa Videosprechstunden zur Verlaufskontrolle. Die Einstellung dazu wird von beiden Seiten zunehmend positiver, wie eine aktuelle Umfrage zeigt.

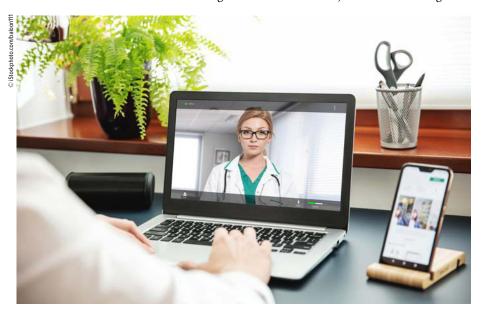
enschen mit rheumatischen Erkrankungen müssen ihren Gesundheitsstatus, ihre Medikation sowie deren Wirkung regelmäßig überprüfen und dazu meist einen Rheumatologen konsultieren. Aus Sorge vor einer Ansteckung mit Covid-19 haben viele Patienten während der Pandemie verstärkt digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs) genutzt, beispielsweise Videosprechstunden zur Verlaufskontrolle. In welchem Ausmaß dies stattfand und wie Patienten und Ärzte die neuen digitalen Möglichkeiten beurteilen, haben die Arbeitsgemeinschaft Junge Rheumatologen (AGJR) und der Bundesverband der Patientenorganisation Deutsche Rheuma-Liga e.V. analysiert. Ihre Publikation "Digital rheumatology in the era of COVID-19: Results of a national patient and physician survey" ist kürzlich erschienen.¹

Die Wissenschaftler entwickelten einen Fragebogen und verteilten ihn über soziale Medien und per E-Mail an Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sowie an Rheumatologen. 299 Patienten und 129 Rheumatologen haben an der Befragung teilgenommen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 49 Jahre, fast 80 % waren Frauen. Bei den Ärzten nahmen fast gleich viele Männer wie Frauen teil, drei Viertel arbeiteten in einem Krankenhaus, ein Viertel waren niedergelassene Ärztinnen und Ärzte.

"Wir wollten wissen, ob und welche Di-GAs und digitalen Technologien verwendet werden und welche Vor- und Nachteile Patienten und Ärzte wahrnehmen", berichtet Dr. Martin Krusche, korrespondierender Autor und Sprecher der AGJR. Viele Patienten und Ärzte waren positiv eingestellt und nutzten DiGAs während der Pandemie verstärkt: 74% der Patienten und 76% der Rheumatologen empfanden DiGAs beim Management ihrer rheumatischen Erkrankung als hilfreich. "Vor allem virtuelle Monitoringmöglichkeiten wie die Videosprechstunden wurden als sinnvoll erachtet, weil sie zeit- und ortsunabhängig stattfinden können und damit mehr Flexibilität bieten", so Krusche. Als Haupthindernis für die Nutzung von DiGAs gelten bei 58,5% der Patienten und bei 41,9% der Ärzte mangelnde Informationen über nützliche und verfügbare DiGAs. 42,1% der Patienten beklagen mangelnde Benutzerfreundlichkeit und 23,2% der Ärzte vermissen einen Beweis für die Nützlichkeit von DiGAs. Weniger als 10% der Befragten in beiden Gruppen – 0,7% der Patienten und 8,5% der Ärzte – betrachten DiGAs als negativ für das Verhältnis zwischen Arzt und Patient.

Massive Entwicklung

"Die Covid-19-Pandemie förderte die Akzeptanz und den Gebrauch von DiGAs und verändert möglicherweise langfristig das Management von rheumatologischen Erkrankungen, denn sowohl Patienten als auch Ärzte sind zunehmend an DiGAs als Ergänzung zu konventionellen Versorgungsangeboten interessiert", kommentiert Prof. Dr. Andreas Krause, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh). In der "Zeitschrift für Rheumatologie" hatte die DGRh bereits im Oktober 2020 ihr Positionspapier "Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) zur Anwendung der Videosprechstunde in der Rheumatologie" veröffentlicht.² Man sehe eine massive Entwicklung im Bereich der digitalen Kommunikation durch die Pandemie. Knapp ein Fünftel aller Ärzte bietet inzwischen den Patienten neue Kommunikationsformen an. (red)



Quelle:

Pressemeldung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)

Literatur:

1 Kernder A et al.: Digital rheumatology in the era of CO-VID-19: results of a national patient and physician survey. RMD Open 2021; 7(1): e001548 **2** Aries P et al.: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) zur Anwendung der Videosprechstunde in der Rheumatologie. Z Rheumatol 2020; 79: 1078-85

ORTHOPÄDIE & TRAUMATOLOGIE RHEUMATOLOGIE

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 25 und Artikel auf Seite 51

Bezeichnung des Arzneimittels: Fomicyt 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml der Infusionslösung enthält 40 mg Fosfomycin. Jede Durchstechflasche mit 2,69 g Pulver enthält 2,64 g Fosfomycin-Dinatrium (entsprechend 2 g Fosfomycin und 0,64 g Natrium) zur Lösung in 50 ml Lösungsmittel. Jede Durchstechflasche mit 15,38 g Pulver enthält 5,28 g Fosfomycin-Dinatrium (entsprechend 4 g Fosfomycin und 1,28 g Natrium) zur Lösung in 100 ml Lösungsmittel. Jede Durchstechflasche mit 10,76 g Pulver enthält 10,56 g Fosfomycin-Dinatrium (entsprechend 8 g Fosfomycin und 2,56 g Natrium) zur Lösung in 200 ml Lösungsmittel. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1 (Liste der sonstigen Bestandteile). Anwendungsgebiete: Fomicyt ist in allen Altersgruppen für die Behandlung der folgenden Infektionen indiziert, wenn der Einsatz der für die Erstbehandlung allgemein empfohlenen antibakteriellen Mittel als ungeeignet erachtet wird (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1): - Komplizierte Harnwegsinfektionen - infektiöse Endokarditis - Knochen- und Gelenkinfektionen - im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie - komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektion - bakterielle Meningitis - komplizierte intraabdominelle Infektionen - Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der der Verdacht besteht, dass sie mit einer der oben genannten Infektionen in Verbindung steht Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Verwendung antibakterieller Arzneimittel sind zu berücksichtigen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Andere Antibiotika. ATC-Code: J01XX01. Liste der sonstigen Bestandteile: Bernsteinsäure. Inhaber der Zulassung: INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Von-Humboldt-Str. 1, 64646 Heppenheim, Deutschland. Vertrieb in Österreich: Astro-Pharma GmbH, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Juli 2020

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 64 und Artikel auf Seite 65

Hyalgan®. Wirkstoff: Natriumhyaluronat aus Hahnenkämmen. Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 2 ml Injektionslösung enthält 20 mg Natriumhyaluronat aus Hahnenkämmen, Natriumsalz. Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Zur unterstützenden Behandlung bei Gonarthrose, Coxarthrose und Arthrose des Schultergelenks. Gegenanzeigen: Hyalgan® soll bei Überempfindlichkeit gegen Hyaluronsäure oder Hühnereiweiß oder einen der sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden. Allgemeine Gegenanzeigen der intraartikulären Injektion, wie Infektionen oder Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle, sind zu beachten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems. ATC-Code: M09AX01. Hyalgan® 20 mg Spritzampullen 1 Stück Packung und 5 Stück Packung. Zur intraartikulären Anwendung. Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: FIDIA Farmaceutici S. p. A. Via Ponte della Fabbrica 3/A, 35031 Abano Terme (Padua), Italien. Stand der Information: Oktober 2019. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Nebenwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 73

Bezeichnung des Arzneimittels: Colctab 1 mg Tabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 1 mg Colchicin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 49 mg Laktose, und 20 mg Saccharose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. Anwendungsgebiete: Erwachsene: - Akute Gichtanfälle. - Zur Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie. - Als Primärbehandlung einer akuten oder rezidivierenden Pericarditis als Ergänzung zu nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) (z.B. Aspirin). Erwachsene, Kinder und Jugendliche: - Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) zur Anfallsprophylaxe und Vorbeugung von Amyloidose. Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile - Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 10 ml/min) - Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung - Patienten mit Blutdyskrasie - Schwangerschaft und Stillzeit, ausgenommen familiäres Mittelmeerfieber (siehe Abschnitt 4.6) - Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit einem P-Glycoproteinoder starkem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5) Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, ohne Effekt auf den Harnsäuremetabolismus ATC-Code: M04AC01. Liste der sonstigen Bestandteile: Laktose, Saccharose, Gummi arabicum, Magnesiumstearat. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflicht. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: 11/2019. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Referenzen: 1 Referenz "entspricht EULAR-Empfehlungen": Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016; 0:1-14

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 75
BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: RINVOQ 15 mg Retardtabletten. ZUSAMMENSETZUNG: Eine Retardtablette enthält Upadacitinib 0,5 H2O, entsprechend 15 mg Upadacitinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. ANWENDUNGSGEBIETE: Rheumatoide Arthritis: RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Psoriasis-Arthritis: RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Ankylosierende Spondylitis: RIN-VOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2). Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6). SONSTIGE BESTANDTEILE: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland. VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH: AbbVie GmbH, Wien. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Immunsuppressiva, selektive Gillon, Weil. Verschieden Stritter (1997). Her der Verschieden ve Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 79

Bezeichnung der Arzneispezialität: Methofill 50 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäure-Analoga, ATC-Code: L01BA01. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium). 1 Fertigspritze mit 0,15 ml enthält 7,5 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,20 ml enthält 10 mg Methotrexat. xat. 1 Fertigspritze mit 0,25 ml enthält 12,5 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,30 ml enthält 15 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,40 ml enthält 20 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,50 ml enthält 27,5 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,50 ml enthält 25 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,55 ml enthält 27,5 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,60 ml enthält 30 mg Methotrexat. Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Fertigspritze enthält <1 mmol Natrium. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumchlorid. Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Methotrexat ist angezeigt zur Behandlung von: - aktiver rheumatoider Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, - polyarthritischen Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war, - schwerer, therapieresistenter behindernder Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht, sowie bei schwerer Psoriasis arthropathica bei erwachsenen Patienten, - leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Gegenanzeigen: Methofill darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, - stark eingeschränkte Leberfunktion, - Alkoholabusus, - stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min), - vorbestehende Blutdyskrasien wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder ausgeprägter Anämie, - schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienzsyndrome, - Ulzera der Mundhöhle und bekannte Ulzera des Magen-Darm-Traktes, - Schwangerschaft, Stillzeit, - gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen. Anweisungen für die subkutane Anwendung: Für die Injektion am besten geeignete Körperstellen: - Oberschenkel. - Bauch mit Ausnahme des Nabelbereichs. Inhaber der Zulassung: Accord Healthcare Limited, Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex HA1 4HF, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Accord Healthcare GmbH, Oberndorfer Str. 35/1, 5020 Salzburg, Österreich. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: Datum der Erteilung der Zulassung: 17.11.2015. Stand der Information: 10/2016. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, empfohlene Kontrolluntersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften, pharmazeutische Ängaben, Inkompatibilitäten, Dauer der Haltbarkeit, Art und Inhalt des Behältnisses, besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung, und weiteren Anweisungen für die subkutane Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 81

*v Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Olumiant 4 (2) mg Filmtabletten. 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 4 (2) mg Baricitinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation. 4.1 Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis: Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen). Atopische Dermatitis: Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. 4.3 Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA37. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.). Filmüberzug: Eisen(III)-oxid (E172), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171). 7. INHABER DER ZULASSUNG: Eii Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig: Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Oktober 2020



Jeden Tag erkranken allein in Österreich drei Menschen an Leukämie oder einer anderen Bluterkrankung. Eine lebensrettende Stammzellspende ist dann oft die einzige Möglichkeit, das Leben der PatientInnen zu retten.

Lassen Sie sich noch heute als StammzellspenderIn typisieren und fordern Sie unter www.gebenfuerleben.at ein Typisierungsset für zuhause an.

Alle weiteren Informationen erhalten Sie auf unserer Homepage. Geben für Leben – Auch Du kannst Leben retten!



Geben für Leben

Leukämiehilfe Österreich

T 05574 63266 | facebook.com/gebenfuerleben/

www.gebenfuerleben.at



ist eine Handelsmarke von Google LLC. Bitte beachten Sie, dass beide Versionen, mymobility® LE und mymobility® mit Apple Watch, sowohl für iPhones als auch für Android Smartphones verfügbar sind, mit bestimmten Einschränkungen in Bezug auf die kompatiblen Modelle. Apple, Apple Watch und iPhone sind Handelsmarken von Apple, Inc., die in den USA und anderen Ländern eingetragen sind. ©2021 Zimmer Biomet 3449.1-GLBL-de-Issue Date 2021-03-19