

2 Prävention

Trotz aller Verbesserungen der Materialien und des Designs moderner Implantate werden Endoprothesen nie die natürliche Gelenkfunktion vollständig nachahmen können. Wenngleich Anstrengungen unternommen werden, die Gelenkbiomechanik möglichst genau nachzubilden, werden einem avitalen Material Fähigkeiten wie Regeneration, Adaptation oder Propriozeption fehlen. Daraus resultiert die prinzipielle Limitierung der Implantatstandzeit in Abhängigkeit des Aktivitätsgrades des Patienten (Abb. 5). In der Folge werden sich insbesondere junge Patienten mehreren Revisionsoperationen in immer kürzeren Zeiträumen unterziehen müssen (Abb. 6). Die Prävention des endoprothetischen Gelenkersatzes im Sinne einer kausalen oder symptomatischen konservativen Therapie muss daher als erstes Glied in der Optimierung der Prozesskette Endoprothetik aufgefasst werden. Insbesondere die Effekte spezifischer Präventionsmaßnahmen auf das spätere Ergebnis nach Gelenkersatz soll Fokus dieses Kapitels sein.

Dazu wurden in einer retrospektiven Studie (4.1) die dem hüftendoprothetischen Ersatz in unserem Krankengut zugrunde liegenden Erkrankungen aufgeschlüsselt (Abb. 7).

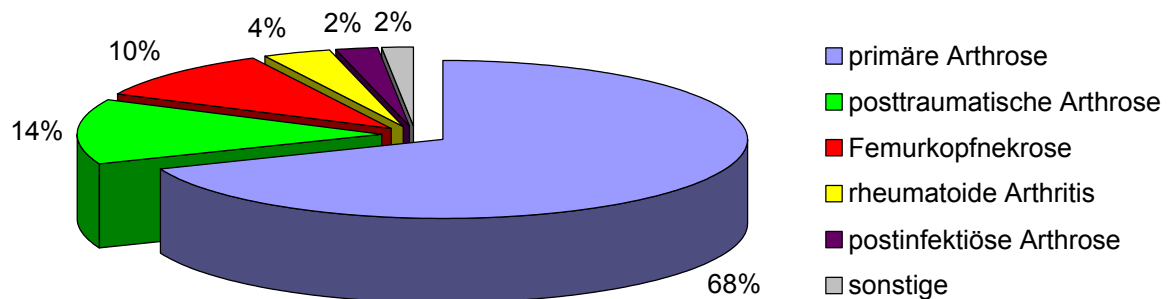


Abb. 7 Ursachen für den endoprothetischen Hüftgelenkersatz in unserem Patientengut [aus 5.1]

Die **primäre Arthrose** ist mit Abstand die häufigste Diagnose die zum endoprothetischen Gelenkersatz führt. Eine Prävention des endoprothetischen Gelenkersatzes ist aufgrund der unbekannten Ursache der primären Arthrose definitionsgemäß nicht möglich.

Zweithäufigste Diagnose, die zum endoprothetischen Gelenkersatz in unserem Patientengut führte, war mit 14 % die **posttraumatische Arthrose**. Diese wird in Entstehung und Ausmaß durch das Trauma, die Osteosynthese und insbesondere das Repositionsergebnis determiniert. Verbleibende oder sekundär entstehende Fehlstellungen können durch umstellende Osteotomien behandelt werden, ansonsten ist

die Therapie ähnlich der der primären Arthrose. Im Gegensatz dazu kann die **Femurkopfnekrose**, mit 10 % dritthäufigste Ursache für einen Gelenkersatz, in ihrem noch reversiblen Vorstadium, dem Knochenmarködem, mit günstiger Prognose behandelt werden, während primäre und posttraumatische Arthrosen in ihrer Progredienz lediglich gebremst werden können. Sie tritt mit einer Inzidenz von ca. 15.000 Neuerkrankungen pro Jahr in den USA auf und betrifft vor allem junge Patienten (30 – 40 Jahre) (81). Die Arbeit **2.1** untersucht die Möglichkeiten und Grenzen eines neuen pharmakologischen Therapieansatzes der initialen Femurkopfnekrose. Dieser bietet, verglichen zu der in der aktuellen Literatur empfohlenen Therapie der Hüftkopftrepanation, den entscheidenden Vorteil, dass auf eine Operation verzichtet werden kann. Spezifische Operationsrisiken (Infektion, Thrombose, Fraktur) entfallen ebenso wie die meist empfohlene Einschränkung der Mobilisation.

Patienten mit **rheumatoider Arthritis**, die mit 4 % vierthäufigste Diagnose unseres Krankengutes, haben vor endoprothetischer Ersatzoperation eine langjährige antiinflammatorische medikamentöse Therapie hinter sich. Neben den Basispräparaten und Glukokortikoiden stellen dabei nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) den Standard dar. Die unerwünschten Wirkungen dieser Dauermedikation auf die Knochenmineraldichte können den Erfolg eines endoprothetischen Gelenkersatzes limitieren (13,58). So ist eine geringe Knochenmineraldichte assoziiert mit einer verzögerten oder aber ausbleibenden Integration zementfreier Prothesen, mit einer höheren Revisionsrate und einer höheren Inzidenz und insbesondere Morbidität periprothetischer Frakturen (52,96). In Kapitel **2.2** werden daher die unerwünschten Wirkungen des NSAR Diclofenac im Vergleich zum Opioid Tramadol, als alternative analgetische Substanzklasse, auf humane Osteoblasten untersucht. In Kapitel **2.3** wird die Wirkung von Celecoxib als spezifischen Cyclooxygenase-2 (COX-2) - Antagonisten im Vergleich zu Glukokortikoiden auf humane Osteoblasten auf zellulärer und molekularer Ebene untersucht.

2.1 Disch AC, Matziolis G, Perka C

[Iloprost in der Therapie des nekroseassoziierten und idiopathischen Knochenmarködems des proximalen Femurs.]

The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost.

J Bone Joint Surg Br. 2005 Apr,87(4):560-4

Die Therapie der ausgedehnten Femurkopfnekrose (FKN) ist auch beim jungen Patienten der endoprothetische Hüftgelenkersatz trotz mehrerer zukünftig erforderlicher Wechseloperationen (Abb. 7). Präventionsstrategien müssen am begleitenden Knochenmarködem (KMÖ) angreifen, da nur dieses als Vorstufe der definitionsgemäß irreversiblen FKN einer hüftkopferhaltenden Therapie zugänglich ist. Als Standard gilt die Hüftkopftrepanation zur Ödementlastung. Im Gegensatz dazu bietet die parenterale Gabe von Iloprost (Ilomedin[®], Schering) eine nicht-operative Therapie. Dabei handelt sich um ein stabiles Prostazyklinderivat, das antiödematös wirkt über eine Gefäßdilatation in der Endstrombahn, über eine Verringerung der Gefäßwandpermeabilität und durch eine Stabilisierung des Endothels. Überdies wird die Aktivierung von Plättchen, Leukozyten und Erythrozyten im Rahmen des Ödems inhibiert. Die vorliegende Arbeit untersucht den therapeutischen Effekt von Iloprost im Vorstadium der FKN (alleiniges KMÖ) sowie im Endstadium (nekroseassoziiertes KMÖ).

16 Patienten mit isoliertem KMÖ ohne manifeste FKN und 17 Patienten mit nekroseassoziiertem KMÖ wurden vor und nach Iloprost-Therapie mit einem Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 24 Monaten untersucht. Die Therapie bestand aus der einmaligen 5-tägigen intravenösen Applikation von Iloprost. Erfasst wurden der Harris-Hip-Score (HHS), das aktive und passive Bewegungsausmaß (ROM), der Schmerz mittels visueller Analogskala (VAS), die Patientenzufriedenheit und das MR-tomographische Ausmaß des KMÖ in Graden (°I - °IV nach Ficat).

Der HHS verbesserte sich in beiden Gruppen von 58 auf 80 Punkte, die ROM, insbesondere die Extension/Flexion konnte um durchschnittlich 14° vergrößert werden, die VAS reduzierte sich um 30 Punkte, die Patientenzufriedenheit stieg um 2,4 Punkte und die Größe des KMÖ konnte von durchschnittlich °IV auf °I reduziert werden. Alle Effekte waren mit $p < 0.001$ hochsignifikant.

Die Ergebnisse belegen, dass die Iloprost-Infusionstherapie zu einer signifikanten und anhaltenden Verringerung der klinischen Beschwerdesymptomatik, unabhängig vom Stadium der Femurkopfnekrose, führte. Das reversible Stadium des KMÖ kann zur Ausheilung gebracht werden, bei schon vorhandener Nekrose erfolgt eine Symptomreduktion, so dass der Zeitpunkt einer notwendigen Gelenkersatzoperation verschoben werden kann. Im Gegensatz zum Standard der Hüftkopftrepanation entfallen operationsspezifische Risiken, insbesondere die Frakturgefahr und die Infektion.

Disch AC, Matziolis G, Perka C: The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. J Bone Joint Surg Br. 2005 Apr,87(4):560-4

2.2 Matziolis G, Rau HM, Klever P, Erli HJ, Paar O

Beeinflussung humaner Osteoblasten durch unterschiedliche Analgetika. Unfallchirurg. 2002 Jun;105(6):527-31

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind Standard in der Therapie inflammatorischer Gelenkprozesse sowohl im Rahmen der rheumatoiden Arthritis als auch im arthritischen Schub einer Arthrose. Ihr hemmender Effekt auf das Knochenremodelling wird bei der Prophylaxe heterotoper Ossifikationen nach Hüftgelenkersatz ausgenutzt (11), führt aber auch zu einer erhöhten Lockerungsrate von Hüftendoprothesen (72). Bisher ist unklar, ob alternative in der Therapie inflammatorischer Gelenkprozesse gegebene Wirkstoffe, wie z.B. Opioide, ebenfalls nachteilige Effekte auf den Knochen und damit einen späteren Gelenkersatz haben.

In der vorliegenden Studie wurde daher die Wirkung des Opioids Tramadol auf humane Osteoblasten dem NDSR Diclofenac gegenübergestellt. Die Zellen wurden aus Spongiosa isoliert, charakterisiert und im Monolayer kultiviert. Bestimmt wurden die Proliferationsgeschwindigkeit, die Zellaktivität, die Proteinsynthese und die alkalische Phosphatase nach Applikation von Diclofenac oder Tramadol im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Substanz.

Tramadol hemmte selbst in übertherapeutischen Konzentrationen nicht die Proliferation oder Aktivität der Osteoblasten. Im Gegensatz dazu kam es unter Diclofenac bei Überschreitung der therapeutischen Konzentration zu einer Inhibition von Zellproliferation und -aktivität, die die klinisch beobachteten negativen Effekte auf den Knochen erklärt.

Tramadol zeigte im Gegensatz zu Diclofenac keine unerwünschten Wirkungen auf humane Osteoblasten. Es ist zu postulieren, dass die Therapie schmerzhafter, in Zukunft einen Gelenkersatz erfordernder, Gelenkprozesse mit Opioiden im Gegensatz zu NSAR möglicherweise keine nachteiligen Auswirkungen auf die Implantatstandzeit haben wird.

Matziolis G, Rau HM, Klever P, Erli HJ, Paar O: Beeinflussung humaner Osteoblasten durch unterschiedliche Analgetika. Unfallchirurg. 2002 Jun;105(6):527-31

- 2.3 Wiontzek M, Matziolis G, Schuchmann S, Gaber T, Krockner D, Duda G, Burmester G.R., Perka C, Buttgereit F**
[Effekte von Dexamethason und Celecoxib auf die Kalziumhomöostase und Expression von Cyclooxygenase-2 mRNA humaner MG-63 Osteosarkomzellen.]
Effects of dexamethasone and celecoxib on calcium homeostasis and expression of cyclooxygenase-2 mRNA in MG-63 human osteosarcoma cells
Clin Exp Rheumatol. 2006 Jul-Aug;24(4):366-72

Glukortikoide und Cyclooxygenase-2 (COX-2) - Antagonisten finden in der symptomatischen Therapie und Prophylaxe der fortschreitenden Gelenkdestruktion breiten klinischen Einsatz. Sie stehen unter Verdacht, physiologischen Knochenstoffwechsel und Remodelling zu beeinflussen. In der vorliegenden Studie wurden die Effekte von Dexamethason und Celecoxib auf spezifische Parameter der Knochenphysiologie untersucht.

Um die inflammatorische Situation des gelenknahen Knochens zu simulieren, wurden die Effekte von Dexamethason und Celecoxib an inflammatorisch stimulierten Zellen (Präinkubation mit TNF- α und IL-1 β) und ruhenden Zellen untersucht und gegenübergestellt. Es wurden sowohl Effekte auf die intrazelluläre Signaltransduktion als auch Veränderungen der Genexpression und Proteinsynthese erfasst. Die intrazelluläre Kalziumkonzentration (Mikrofluorometrie), die alkalische Phosphatase und Osteocalcin-Aktivität (EIA) und die Expression der COX-2 mRNA (quantitative RT-PCR) wurden gemessen.

Dexamethason hemmte sowohl den durch inflammatorische Präinkubation provozierten Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration als auch die COX-2 - Expression. Im Gegensatz dazu zeigte Celecoxib weder genomische noch proteomische Effekte auf die erfassten Parameter der Knochenphysiologie.

Unerwünschte Wirkungen von Celecoxib auf den Knochen erscheinen daher im Gegensatz zu Dexamethason, auch bei lang andauernder Therapie rezidivierend inflammatorischer Zustände, unwahrscheinlich. Dies ist im Hinblick auf die pathologische Veränderung bis zur Destruktion des gelenknahen Knochens durch die Grunderkrankung klinisch relevant und stellt einen Vorteil bei der zunehmend zementfreien Versorgung auch alter Patienten dar.

Wiontzek M, Matziolis G, Schuchmann S, Gaber T, Krockner D, Duda G, Burmester G.R., Perka C, Buttgereit F: Effects of dexamethasone and celecoxib on calcium homeostasis and expression of cyclooxygenase-2 mRNA in MG-63 human osteosarcoma cells. Clin Exp Rheumatol. 2006 Jul-Aug;24(4):366-72



