

THERAPIE WOCHE

WOCHENSCHRIFT FÜR PRAKTISCHE MEDIZIN

Über die Bedeutung von NeyChondrin[®] und NeyArthros[®] in der Sportmedizin

bei Chondropathia patellae und posttraumatischen Gelenkknorpelschäden

A. Klümper

Sporttraumatologie, Universität Freiburg i. Brsg.

Therapiewoche 33, 2627-2631 (1983)

© Verlag G. Braun
Karl-Friedrich-Straße 14-18
Postfach 1709
7500 Karlsruhe 1
Telefon 07 21/165-1
Telex 07826904 vgb d

Schriftleitung
Dr. med. H.F. Späth
Dr. med. P. Hoffmann
Kaiserallee 30
7500 Karlsruhe 1
Telefon 07 21/84 30 21

Sonderdruck Heft 19 Mai 1983

Der Anwendung von *NeyChondrin*^{®*} und *NeyArthros*^{®*} liegt die Zielvorstellung zugrunde, Gelenkknorpel zu regenerieren oder zumindest so weit zu stabilisieren, daß eine Chondromalazie nicht weiter fortschreitet. Theoretisch erfordert dieser therapeutische Ansatz zunächst ein Sich-Lösen von der geltenden Lehrmeinung, der Gelenkknorpel sei grundsätzlich nicht regenerabel. Diese Lehrmeinung stützt sich nahezu ausschließlich auf tierexperimentelle Untersuchungen, die zu keiner Zeit das mögliche und denkbare therapeutische Spektrum ausgeschöpft haben.

Standardtherapie trotz Lehrmeinung

Ungeachtet der geltenden Lehrmeinung wird eine Reihe von Substanzen, die zu einer Knorpelheilung beitragen sollen, schon länger als ein Jahrzehnt parenteral sowie intraartikulär in der täglichen Praxis eingesetzt. Zu dieser längst existierenden Standardtherapie wäre es wohl kaum gekommen ohne entsprechende positive klinische Ergebnisse, die sich in Form zahlreicher Publikationen niedergeschlagen haben. Dieser Beweisführung liegen allerdings nahezu ausschließlich klinische Parameter zugrunde, ein „Mangel“, der nicht das Konzept im Grundsätzlichen betrifft, jedoch noch eine Menge Fragen offen läßt, insbesondere hinsichtlich histomorphologischer und histochemischer Vorgänge im Verlauf einer Knorpelregeneration. In praxi ist damit der Gelenkknorpel ein vitales Organ, das nachgewiesenermaßen therapeutisch einflußbar ist und sich entsprechend der biologischen Grundregel „die Funktion erhält die Form“ verhält, und nicht umgekehrt.

Die meisten Patienten einer Sport-

traumatologie sind Jugendliche und junge Erwachsene. Da der Sport in unserer Gesellschaft jedoch keineswegs mehr das Vorrecht der Jugend ist, nimmt die Zahl aus nahezu allen Dezennien rapide zu. Meistens überwiegen in der Sporttraumatologie Gelenkprobleme, wobei es sich keineswegs nur um die konsequenten Folgen sportspezifischer Belastungen handelt, sondern in erster Linie um prädisponierte Chondropathien als Folge vorhandener gelenkmechanisch ungünstiger Formen. Einen hohen prozentualen Anteil haben auch posttraumatische Knorpelschäden in sämtlichen Gradierungen.

Knorpelstabilisierende Substanzen: Ein neuer Weg

Auf kaum einem anderen Sektor der Medizin ist das Therapieangebot so vielfältig und umfangreich wie bei den schmerzhaften Arthralgien. Sicher sind mit perkutanen Salbenbehandlungen, balneologischen Maßnahmen und der ganzen Breite physikalischer Behandlungsmethoden oder Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika temporäre Besserungen oder auch Beschwerdefreiheit zu erzielen. Die angestrebte Ausheilung eines Knorpelschadens ist weder zu erwarten noch zu realisieren.

Erst die intraartikulären Injektionen mit „knorpelstabilisierenden“ Substanzen geben zu berechtigter Hoffnung Anlaß. Im wesentlichen handelt es sich dabei um Monosubstanzen, die als normaler Bestandteil der Matrix des hyalinen Knorpels bekannt sind. In wenigen Jahren zeigte sich jedoch, daß die intraartikulären Injektionen mit Monosubstanzen allein keine befriedigenden Ergebnisse erbrachten. Seit nunmehr über 10 Jahren werden von uns Mischinjektionen der verschiedensten Konstellationen er-

probt, die mit zunehmender und besonders langzeitiger Erfahrung zu einer erheblichen Verbesserung der Therapieerfolge führten. Einen deutlichen Schritt nach vorn bedeutete die zusätzliche Anwendung von *NeyChondrin*[®] und *NeyArthros*[®].

Nur Langzeitergebnisse sind beweisend

In der Therapie von Knorpelschäden sind ausschließlich Langzeitergebnisse sinnvoll, die sich nach unseren bisherigen Erfahrungen über wenigstens 5 Jahre erstrecken müssen. Allein schon die Transformation des Gelenkknorpels setzt eine kontinuierliche Therapie über wenigstens ein Jahr voraus. Die üblichen, zeitlich meist begrenzten medizinischen Empfehlungen reichen deshalb für eine knorpelstabilisierende oder gar knorpelregenerierende Therapie nicht aus. Hierin liegt sicher auch einer der wesentlichen Gründe, warum heute immer noch die Meinungen über die vorliegende Behandlungsform weit auseinandergehen. Die konservative Therapie von Knorpelschäden verlangt Zeit und Geduld.

Zytoplasmatische Substanzen — Echte Alternativen für die Sportmedizin

Die Zytoplasmatische Therapie bietet für sportmedizinische Indikationen ein fundiertes und verlockendes Konzept an. Dieser molekularen Organotherapie liegt allgemein die Idee zugrunde, physiologische Verhältnisse wiederherzustellen und gestörte Organfunktionen sowie -regulationen wieder in Gang zu bringen. Für das Organ „Gelenkknorpel“ wäre dies ein denkbarer und wün-

* vitOrgan Arzneimittel GmbH, Ostfildern

schenswerter Weg, da die bisherige Arzneimittelbehandlung im wesentlichen als „symptomatische Therapie“ bezeichnet werden muß. Zur Objektivierung der Therapieergebnisse bedarf es allerdings einer umfassenden Feldstudie bei vergleichbaren Gelenkveränderungen allein oder in Kombination mit bereits erprobten Mischungen. Diese Kriterien wurden unseren Untersuchungen zugrunde gelegt: Für mehr als 5000 intraartikuläre Injektionen unter Verwendung von NeyArthros®, NeyChondrin® und NeyChondrin® „N“ benötigten wir über 3 Jahre. Diese Zeitspanne reicht zwar noch nicht aus, um ein endgültiges Zahlenmaterial vorlegen zu können; die bisherigen Ergebnisse erlauben gleichwohl folgende Zwischenbilanz:

Die Zeit bis zur beschwerdefreien Funktions- und Belastungsfähigkeit in den unterschiedlichsten Belastungsformen verkürzte sich unter dieser Therapie um bis zu 30%. Die zeitlichen Abstände der einzelnen intraartikulären Injektionen konnten um bis zu 50% verlängert werden. Die besten Ergebnisse wurden mit NeyChondrin® „N“, Stärke I, erzielt. Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Eine standardisierte Mischinjektion mit NeyChondrin® „N“, Stärke I, gehört seit über 3 Jahren nun zum festen Bestandteil unserer Therapie. Bei Erwachsenen wird die Behandlung mit einer Entzündungsbestrahlung unter Röntgen-Tiefentherapiebedingungen eingeleitet, wobei über das betroffene Gelenk insgesamt 600 rOD appliziert werden. Während der Entzündungsbestrahlung, die fälschlicherweise immer noch als „Schmerzbestrahlung“ apostrophiert wird, erfolgen die ersten drei intraartikulären Injektionen mit NeyChondrin® „N“. Nachinjiziert wird dann 3- bis 4mal in vierwöchigen Abständen, 3- bis 4mal in achtwöchigen Abständen, anschließend im vierteljährlichen Turnus über wenigstens 2 Jahre.

Chondropathia patellae und posttraumatische Gelenkknorpelschäden profitieren

Mit dieser standardisierten Therapiemethode haben wir bisher allein für die so häufig und ständig vermehrt auftretende Chondropathia patellae innerhalb eines Jahres eine beschwerdefreie normale Funktions- und Belastungsfähigkeit von 87% erzielen können. Ähnlich gute Ergebnisse sind bei den posttraumatischen Gelenkknorpelschäden zu erzielen.

Die klinisch guten Ergebnisse sind röntgenologisch verifizierbar. Die existierenden, aber nota bene in geringer Zahl vorliegenden Inspektionen per Rearthrotomie oder Rearthroskopie bestätigen eine deutliche Verbesserung oder sogar Normalisierung des Gelenkknorpels nach durchgeführter Langzeitbehandlung.

Der Nachweis einer Beeinflussbarkeit des Knorpels durch intraartikulär applizierbare Substanzen haben

Weh, Dahmen und Frösche [3] erbracht. An Gelenkknorpelproben von Operationsmaterial wurde dabei die Eindringtiefe einer Kugel in Abhängigkeit von der Zeit untersucht. Hierzu wurden die Knorpel-explantate in einer Nährlösung verschiedenen intraartikulär applizierbaren Präparaten ausgesetzt. Verglichen wurden die Eindringtiefen der Ausgangsmessung mit den Werten nach 11- bis 12tägiger medikamentöser Inkubation. Abgesehen von einem Kortikoidpräparat, konnte bei allen geprüften Medikamenten eine Erhöhung der Eindringtiefe, bezogen auf die unbehandelte Vergleichsserie beobachtet werden. Der deutlichste Effekt in Richtung des gesunden Knorpelgewebes war bei NeyArthros® feststellbar. Interpretiert wurden die Ergebnisse als eine Pharmakon-bedingte, vermehrte interstitielle Flüssigkeitseinlagerung.

Längere Bioverfügbarkeit zytoplasmatischer Substanzen

Ob damit „nur“ die Ansicht von Benninghoff bestätigt wird, welche Bedeutung der intra- und perichondralen Flüssigkeit für das mechanische Verhalten des Gelenkknorpels zukomme, muß offen bleiben. Insbesondere ist das Zusammenspiel zwischen Synovia und Gelenkknorpel zu berücksichtigen. Nach intraartikulären Injektionen mit physiologischen Monosubstanzen als Teilbestand der Knorpelmatrix geht der nahezu immer auftretende schmerzstillende Effekt schnell wieder verloren. Dies mag auf den enzymatischen Abbau des Pharmakons zurückzuführen sein, kann aber auch einem schnelleren Resorptionsmechanismus der Synovia

zugeschrieben werden. Der deutlich länger anhaltende Effekt nach Injektion von nativen Makromolekülen, wie sie in NeyArthros® und NeyChondrin® enthalten sind, könnte somit allein einer erschwerten und verzögerten Resorption der Synovia zugeschrieben werden. Das bedeutet jedoch gleichzeitig, daß die heterologen Makromoleküle eine längere Bioverfügbarkeit besitzen, und damit auch eine bessere Chance zur morphologischen Regeneration des Knorpels. In dieser Richtung läßt sich auch die weitere Verbesserung der Effektivität in Kombination mit der Entzündungsbestrahlung erklären.

Morphologische Regeneration durch zytoplasmatische Substanzen

Es gibt wohl kaum eine chondropatisch bedingte Arthralgie, die nicht von einer mehr oder weniger ausgeprägten Synovitis begleitet wird. Mit einer Entzündungsbestrahlung kann nun die Synovitis recht sicher beseitigt, zumindest erheblich gebessert werden. Mit der Entzündungsbestrahlung wird damit die Voraussetzung geschaffen, intraartikulär applizierte Pharmaka länger im Gelenkkinneren zu belassen. Ob der Entzündungsbestrahlung eine zusätzliche Induktorwirkung zu ausreichender Synthese der Matrixsubstanzen zukommt, ist wahrscheinlich, aber noch nicht bewiesen. Ebenso gut könnte die Rezeptorfähigkeit durch eine einleitende Entzündungsbestrahlung für zelluläre Wirkstoffe verbessert werden. Es muß darüber hinaus geprüft werden, ob die xenogenen Makromoleküle nicht in der Lage sind, als Pro-

teinmoleküle spontan zu Kollagen zu aggregieren. Sie würden damit die Funktion einer „Kittsubstanz“ in der mehr oder weniger aufgerauhten oder rissigen Oberfläche des Gelenkknorpels erfüllen oder die Kongruenz der Gleitflächen wiederherstellen. Unter dieser metastabilen Oberfläche könnten sich intrachondraler Flüssigkeitshaushalt und Chondrozyten erholen sowie die Knorpeltransformation normalisieren.

Über die Aktivierung von Synthesvorgängen und Stimulierung der Zellproliferation durch Zusatz zytoplasmatischer Organotherapeutika liegen eindeutige Ergebnisse vor [1, 2]. Die Stimulierung somatischer Zellen durch zytoplasmatische Organextrakte war dabei über einen Zeitraum von mehreren Tagen feststellbar. Gerade dieser Zeitfaktor spielt sicher für ein von Natur aus träges Organ wie den Gelenkknorpel eine wichtige Rolle.

Über die bisher bekannten Ergebnisse der Grundlagenforschung hinaus ist bezüglich der biochemischen Wirkmechanismen der verwendeten Pharmaka in vivo wenig bekannt. Da jedoch die Analgesie als möglicher Wirkfaktor auch der subjektivi-

ven Besserungen — selbst unter Berücksichtigung des geringen Prednisolonazetatanteils im NeyChondrin® „N“ — ausscheidet, gleichzeitig ein Langzeiteffekt als gesichert gelten darf, verbleibt nur der berechnete Schluß, daß die intraartikulär applizierten zytoplasmatischen Substanzen offensichtlich zu einer Besserung des geschädigten Gelenkknorpels, zu seiner Stabilisierung und letzten Endes morphologischen Regeneration, in welchem Umfang auch immer, beitragen.

Literatur

- [1] Paffenholz V., K. Theurer: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro. I. Diploide Kulturen. *Kassenarzt* 27 (1978)
- [2] Paffenholz V., K. Theurer: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro. II. Tumorzellkulturen. *Kassenarzt* 19 (1979)
- [3] Weh L., G. Dahmen, G. Fröschle: Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Pharmaka auf die mechanischen Gelenkknorpeleigenschaften in vitro. *Akt. Rheumatol.* 5/6 (1981)

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. med. A. Klümper, Sporttraumatologie, Universität Freiburg i. Brsg., An den Heilquellen 6, 7800 Freiburg i. Brsg.

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für diesen Sonderdruck. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf (abgesehen von den Ausnahmefällen der §§ 53, 54 UrhG, die unter den darin genannten Voraussetzungen zur Vergütung verpflichtet) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benützte Kopie dient gewerblichen Zwecken und verpflichtet gemäß § 54 (2) UrhG zur Zahlung einer Vergütung.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte.