

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**EULAR-Richtlinien für die
Behandlung von Kniegelenksarthrose:
Bericht der Arbeitsgruppe des
Standing Committees for
International Clinical Studies
Including Therapeutic Trials
(ESCISIT)**

Leeb BF, Arden N, Bannwarth B

Bijlsma JWJ, Cluzeau F, Cooper C

Dieppe PA, Doherty M, Dougados M

Günther K-P, Hauselmann HJ

Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM

Lequesne M, Lohmander S

Mazieres B, Mola E-M, Pav K

Pendleton A

Journal für Mineralstoffwechsel &

Member of the  *Muskuloskeletale Erkrankungen*

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
2003, 10(3), 23-31
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



EULAR-Richtlinien für die Behandlung von Kniegelenksarthrose: Bericht der Arbeitsgruppe des Standing Committees for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*

A. Pendleton, N. Arden, M. Dougados, M. Doherty, B. Bannwarth, J. W. J. Bijlsma, F. Cluzeau, C. Cooper, P.A. Dieppe, K.-P. Günther, H. J. Hauselmann, G. Herrero-Beaumont, P.M. Kaklamanis, B. Leeb, M. Lequesne, S. Lohmander, B. Mazieres, E.-M. Mola, K. Pavelka, U. Serni, B. Swoboda, A. A. Verbruggen, G. Weseloh, I. Zimmermann-Gorska

Hintergründe: Arthrose (OA) ist eine der häufigsten Gelenkerkrankungen in Europa. Eine Arbeitsgruppe des EULAR Komitees für klinische Tests wurde 1998 gegründet, um eine methodologische und logistische Annäherung zu schaffen, die für eine Entwicklung von aussagekräftigen und belegten Richtlinien für die Behandlung von Kniegelenks-OA notwendig ist. Die geforderten Richtlinien müssen alle derzeit verfügbaren Behandlungen für Kniegelenks-OA, die entweder klinisch oder/und radiologisch diagnostiziert wurde und das gesamte Kniegelenk betrifft, abdecken. **Methoden:** Erste Phase: Selektion der Behandlungsmethoden, die berücksichtigt werden sollten. Zweite Phase: Suche in den elektronischen Datenbanken Medline und Embase mittels Stichwort- und Überschriftenabfragen. Alle Europäischen Publikationen von systematischen Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, stichprobenkontrollierten Tests und kontrollierten Studien sowie Beobachtungsstudien wurden einbezogen. Dritte Phase: Alle relevanten Studien wurden qualitativ geprüft. Die zusammengefaßten Statistiken wurden, soweit gültige Resultate vorlagen, aufgezeichnet und die Anzahl der Behandlungen (NNT) und das Ausmaß des Behandlungserfolges wurden berechnet. Vierte Phase: Die wichtigsten klinischen Aussagen wurden durch Übereinkommen der Experten mittels Delphimethode (Expertendiskussion) festgesetzt. Fünfte Phase: Die aufgestellten Aussagen wurden anhand der verfügbaren Beweise gereiht. Eine weitere Reihe zukünftiger Forschungspläne wurde durch einen Expertenkonsensus festgelegt. **Ergebnis:** Über 2.400 englisch- und 400 anderssprachige Publikationen wurden durchgesehen. Über 744 Studien zeigten nützliche Endresultate bzgl. der Behandlung von Kniegelenks-OA. Eine quantitative Analyse des Behandlungserfolges war nur in 61 Studien möglich. Empfehlungen für die Behandlung der Kniegelenks-OA, basierend auf derzeit vorhandenen Daten und Expertenmeinungen, konnten erstellt und Vorschläge für zukünftige Forschungsthemen formuliert werden. **Konklusion:** Es handelt sich hier um die ersten klinischen Richtlinien für die Behandlung von Kniegelenks-OA, die einen empirisch überprüfbareren Ansatz und Expertenmeinungen zu einem breiten Spektrum von Therapiemöglichkeiten miteinander kombinieren.

Background: Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease encountered throughout Europe. A task force for the EULAR Standing Committee for Clinical Trials met in 1998 to determine the methodological and logistical approach required for the development of evidence based guidelines for treatment of knee OA. The guidelines were restricted to cover all currently available treatments for knee OA diagnosed either clinically and/or radiographically affecting any compartment of the knee. **Methods:** The first stage was the selection of treatment modalities to be considered. The second stage comprised a search of the electronic databases Medline and Embase using a combination of subject headings and keywords. All European language publications in the form of systematic reviews, metaanalyses, randomised controlled trials, controlled trials, and observational studies were included. During stage three all the relevant studies were quality scored. The summary statistics for validated outcome measures, when available, were recorded and, where practical, the numbers needed to treat and the effect size for each treatment were calculated. In the fourth stage key clinical propositions were determined by expert consensus employing a Delphi approach. The final stage ranked these propositions according to the available evidence. A second set of propositions relating to a future research agenda was determined by expert consensus using a Delphi approach. **Results:** Over 2400 English language publications and 400 non-English language publications were identified. Seven hundred and forty four studies presented outcome data of the effects of specific treatments on knee OA. Quantitative analysis of treatment effect was possible in only 61 studies. Recommendations for the management of knee OA based on currently available data and expert opinion are presented. Proposals for a future research agenda are highlighted. **Conclusions:** These are the first clinical guidelines on knee OA to combine an evidence based approach and a consensus approach across a wide range of treatment modalities. It is apparent that certain clinical propositions are supported by substantial research based evidence, while others are not. There is thus an urgent need for future well designed trials to consider key clinical questions.

Osteoarthrose (OA) ist die am weitesten verbreitete Krankheit im Bereich der Gelenke und die Hauptursache für Muskel- und Knochenschmerzen, die zu Unbeweglichkeit und Behinderung bei Arthrose führen und stellt eine schwere Belastung für das Gesundheitswesen dar. OA ist stark mit dem Alter assoziiert und wird aufgrund des steigenden Anteils der älteren Personen in der Bevölkerung westlicher Länder zu einer gesundheitspolitischen Herausforderung werden.

Vielfältige genetische, konstitutionelle und Umweltfaktoren tragen zur Entwicklung und dem unterschiedlichen Outcome von OA bei. Die Kniegelenks-OA ist teil-

weise bereits weit verbreitet: bei 5–15 % der Bevölkerung im Alter von 35–74 Jahren tritt OA vor allem in diesem Bereich auf. Da die OA mit Schmerzen und Behinderung verbunden ist, suchen die Patienten mit akuten Symptomen oft ärztliche Hilfe auf. Die Behandlungsziele sind: a) Patientenaufklärung, b) Schmerzlinderung, c) Optimierung und Erhaltung der Funktion und d) Prävention bzw. Verlangsamung der Strukturveränderungen, die durch Beeinträchtigung vom umliegenden Gewebe bzw. Schnittstellen (Knorpel, Knochen, Bänder, Muskel) entstehen. Aktuelle Behandlungen umfassen nicht-pharmakologische, pharmakologische und chirurgische Modalitäten. Die Evidenz für eine individualisierte Behandlung ist variabel.

Erste klinische Richtlinien wurden 1995 vom Institute of Medicine in Washington („Systematic developed statements to assist practionier and patient decisions about appropriate health care for specific clinical conditions“) erstellt. Unter Anwendung dieser Prinzipien wurden Guidelines zum Management der Kniegelenks-OA vom American College for Rheumatology [1] und dem Royal College of Physicians [2] publiziert. Diese Richtlinien repräsentieren jedoch immer nur übereinstimmende Meinungen von Experten, wobei die Evidenz zur Unterstützung solcher

*Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von BMJ Publishing Group, London, aus: Annals of the Rheumatic Diseases 2000; 59: 936–44 (Homepage: www.annrheumdis.com)

Übersetzung: Dr. Thomas Nothnagl, Prim. Dr. Burkhard F. Leeb, II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, HUMANIS-Klinikum Niederösterreich, A-2000 Stockerau, Landstraße 18; E-mail: leeb.khstockerau@aon.at

Korrespondenzadresse: Professor M Dougados, René Descartes University, Hopital Cochin, Institut de Rhumatologie, Hardy B, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France, maxime.dougados@cch.ap-hop-paris.fr

Guidelines unklar bleibt. 1998 gründet die EULAR ein Steuerungskomitee, um die vorhandenen Forschungsergebnisse der Behandlung der Kniegelenks-OA zu reviewen, um Guidelines für ein klinisches Management der OA zu erstellen und um einen klaren Evidenzlevel zur Unterstützung individueller Expertenaussagen zu erhalten.

Methoden

Teilnahme am Guidelines-Steering-Komitee

Auf Initiative von ESCISIT (European Standing Committee for International Clinical Studies Including Standing Therapeutic Trials) wurde ein Komitee mit 21 Experten auf dem Gebiet der Osteoarthritis (18 Rheumatologen, 3 orthopädische Chirurgen) aus 12 verschiedenen Europäischen Ländern gebildet. Zwei Experten auf dem Gebiet der Methodologie wurden ebenfalls hinzugezogen.

Die Ziele der Gruppe waren: a) die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten der Kniegelenks-OA zu beschreiben und den vorhandenen Evidenzgrad ihrer Ergebnisse zu evaluieren und b) Empfehlungen zur Behandlung, basierend auf einer Kombination aus vorhandener Evidenz und Expertenmeinungen, zu erstellen.

Review-Bereich

Das Komitee erstellte beim ersten Treffen eine umfassende Liste der Behandlungsmöglichkeiten, die in den Prüfungsprozess eingeschlossen werden (Tab. 1). Um auch klinisch relevante Themen einzuschließen, wurden 10 klinisch wichtige Fragen hinsichtlich des OA-Managements formuliert.

Evidenz-basierte Prüfung

Suchstrategie

Zwei Datenbanken – Medline Ovid und BIDS Embase – wurden herangezogen. Alle europäischen Publikationen von systematischen Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, stichprobenkontrollierten Tests und kontrollierten Tests sowie Beobachtungsstudien wurden einbezogen. Publikationen in außereuropäischen Sprachen wurden ausgeschlossen. Mehrere Suchbegriffe wurden verwendet, z. B. Osteoarthritis, randomisierte kontrollierte Studie, Meta-Analyse, Management. Referenzstudien aus Übersichtszeitschriften und Meta-Analysen wurden ebenfalls eingeschlossen. Der Untersuchungszeitraum umfaßte die Periode Jänner 1996 bis Dezember 1998 und wurde im Juli 1999 durchgeführt.

Manuskriptauswahl

Alle Studien, die sich mit einer der spezifischen Behandlungsmodalitäten der Kniegelenks-OA befaßten, wurden ausgewählt. Als Patienten mit Kniegelenks-OA wurden jene definiert, die über klinische und/oder radiologische Nachweise einer Kniegelenks-OA verfügen. In die quantitative Analyse wurden nur Studien, die sich ausschließlich

mit dem arthrotischen Knie beschäftigten, eingeschlossen. Studien, die mehr als ein Gelenk untersuchten (z. B. Knie und Hüfte), wurden nach der qualitativen Analyse ausgeschlossen.

Das methodische Design jeder einzelnen Studie wurde anhand eines vorgegebenen Punktescores bewertet [3], was eine qualitative Einschätzung von äußeren und internen Bewertungen sowie der Berichterstattung und der statistischen Aussagekraft erlaubt. Die Studien wurden anhand von vorher ausgearbeiteten Fragen bewertet, wobei für 26 Fragen je 0–1 Punkte vergeben werden konnte und für eine weitere Frage 0–2 Punkte, was ein Maximum von 28 Punkten ergeben kann. Englischsprachige Publikationen wurden von 3 Prüfern bewertet, anderssprachige von einzelnen Mitgliedern des EULAR-Steuerungskomitees, die die Studiensprache fließend sprechen. Alle qualitativen Auswertungen wurden zentral aufgezeichnet und gespeichert.

Einschätzung der Behandlungserfolge

Die quantitative Analyse der Behandlungserfolge wurde entweder – soweit möglich – durch Berechnung der Effektgröße (ES) [4] und/oder durch die „number needed to treat“ (NNT) [5] erstellt, um ein gesichertes Maß der Schmerzen und der physikalischen Funktion zu erhalten. Vorher wurde der Statistikeil der Studien ausgewertet. Der Mittelwert und die Verteilung (Streuung) von Ausgangssituation und Endpunkt und die Differenz zwischen beiden Punkten wurde tabellarisch für jeden der Outcomes aufgezeichnet. Die Z-, T- und p-Werte wurden – falls vorhanden – ebenfalls registriert. Die Berechnung der Effektgrößen erfolgte mit einer Meta-Analyse-Software [6]. Die gepoolten Ausgangswerte wurden als Einschätzung der gepoolten Differenz zwischen Ausgangs- und Endwerten herangezogen. Die NNT wurde als 20%ige Reduktion der Schmerzpunkte vom Ausgangswert geschätzt. Diese Berechnung wurde mittels kontinuierlicher Daten (VAS = visual analogue scale) unter der Annahme, daß die Werte für eine Änderung eine Normalverteilung darstellen, durchgeführt. Wenn keine Daten zur direkten Quantifizierung des Therapieeffektes vorlagen, wurden diese Studien als Vorliegen oder Nichtvorliegen einer statistisch signifikanten Verbesserung klassifiziert.

Kategorisierung der Dokumente

Die Evidenz wurde entsprechend einem Studiendesign, das eine Anfälligkeit für Bias aufweist, kategorisiert. Die Tabelle 2 zeigt die Kategorien in absteigender Wichtigkeit. Evidenzkategorien wurden aus der Klassifikation der US Agency for Health Care Policy and Research adaptiert. Die Fragen wurden unter Verwendung der sichersten Evidenz beantwortet und wenn z. B. eine Frage zum Therapieeffekt mit einer Kategorie 1-Evidenz beantwortet wurde, dann wurden Studien mit einem schlechteren Design (kontrollierte Studien ohne Randomisierung) nicht mehr durchgesehen.

Tabelle 1: Für den Reviewprozess ausgewählte Therapiemodalitäten bei Kniegelenks-OA

Nicht-pharmakologisch	Pharmakologisch	Chirurgisch
Patientenaufklärung	NSAR (Nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen)	Gelenkersatz
Telephon. Kontakt	Analgetika	Osteotomie
Körperliches Training	Opioide	Arthroskopische Behandlung
Einlagen	Symptomatische, langwirksame Substanzen gegen Osteoarthritis	Lavage
Stock	Psychopharmaka	
Kuraufenthalt	Sexualhormone	
Stützbandage	Topische (periartikuläre) Behandlung	
Diät	Intraartikuläre Steroide	
Vitamine	Intraartikuläre Hyaluronsäure	
Mineralstoffe		

Aussagekraft der Empfehlungen

Die Aussagekraft der Empfehlungen wurde von A bis D (Tab. 3) durch die 4 Mitglieder des Editing Subcommittees nach detaillierter Prüfung der Evidenz eingeteilt. Die Aussagekraft der Empfehlungen beruht nicht nur auf dem Evidenzlevel, sondern auch auf folgenden Überlegungen: Effektgröße der Behandlung, Nebenwirkungsprofil, Anwendbarkeit der Evidenz auf die untersuchte Population, Praktikabilität der Anwendung und wirtschaftliche Gesichtspunkte.

Einschätzung der Meinung des Expertengremiums

Expertenbewertung

Nach Information der Experten über die Ergebnisse der Literatursuche und der Diskussionsrunden der hauptsächlichen Vor- und -Nachteile der verschiedenen Behandlungsmodalitäten wurde ein Fragebogen an alle Experten verteilt, indem ihre persönliche Gesamtempfehlung zu jeder einzelnen Intervention erfragt wurde. Dabei wurde eine VAS (visual analogue scale) mit den Werten 0 = „Ich empfehle diese Behandlung nicht“ bis 100 = „Ich empfehle diese Behandlung ohne Einschränkung“ angewendet. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte und Standardabweichung ausgedrückt.

Es wurden 2 Empfehlungsreihen ausgearbeitet: a) endgültige Expertenempfehlungen zur Behandlung und b) Empfehlungen für weitere Forschung, wobei die Experten beschlossen, ihre Meinungen in 10 kurzen Sätzen zusammenzufassen. Eine Delphi-Auswertung wurde zum Erreichen eines Konsens angewandt.

Alle Empfehlungen wurden gesammelt (121 für die Behandlungsempfehlung und 110 für die weitere Forschung) und zur Endauswertung wieder an die Experten geschickt, die die 10 wichtigsten Vorschläge für die endgültigen Empfehlungen auswählten. Für die zweite Delphi-Auswertung wurden nur jene Punkte ausgewählt, die von mind. 5 Experten empfohlen wurden (25 für die Behandlungsempfehlung und 24 für die weitere Forschung). Dies wurde in einer 3. Runde nochmals durchgeführt, was zur Bestimmung der 10 Punkte, die am meisten Zustimmung erhielten, führte.

Evidenzgrad der Expertenbewertung

Jene Wissenschaftler, die die Literatursuche durchführten, evaluierten auch den Evidenzgrad der 10 Vorschläge des Expertengremiums.

Tabelle 2: Evidenz-Kategorien

Kategorie	Evidenz aus:
1A	Meta-Analyse anhand von stichprobenkontrollierten Tests
1B	zumindest ein stichprobenkontrollierter Test
2A	zumindest eine kontrollierte Studie ohne Stichproben
2B	zumindest eine Art der Quasi-experimentellen Studie
3	Beschreibende Studien, wie vergleichende Studien oder übereinstimmende Studien oder Fallstudien
4	Meinungen oder Berichte von Experten und/oder klinische Erfahrungen von anerkannten Autoritäten

Tabelle 3: Aussagekraft der Empfehlung

A	Direkt basierend auf Kategorie 1-Evidenz
B	Direkt basierend auf Kategorie 2-Evidenz oder Empfehlung wurde extrapoliert aus einer Kategorie 1-Evidenz
C	Direkt basierend auf Kategorie 3-Evidenz oder Empfehlung wurde extrapoliert aus einer Kategorie 1 oder 2-Evidenz
D	Direkt basierend auf Kategorie 4-Evidenz oder Empfehlung wurde extrapoliert aus einer Kategorie 2 oder 3-Evidenz

Evidenz-basierte Prüfung

2.892 Studien wurden durch die Stichwortsuche identifiziert, 744 davon beschäftigten sich nur mit dem arthrotischen Knie. 680 der Studien verwendeten zumindest eine der Behandlungsmethoden von Abbildung 1. In 365 Studien wurden NSAR als Primärbehandlung angewendet.

In der Tabelle 4 werden der Qualitätsbewertungs-Score (QS) und die Effektgröße der Schmerzreduktion (ES) für jede Behandlungsmodalität zusammengefaßt.

Von den 680 Studien lieferten 61 (davon 31 Placebo-kontrolliert) statistische Daten zur Kniegelenks-OA zur Ermittlung der Effektivitätsgröße (ES) der Schmerzreduktion, 11 dieser Studien lieferten genug Daten, um den tatsächlichen Behandlungserfolg zu messen. Die Berechnung der Effektivitätsgröße für funktionelle Verbesserungen unterhalb des Lequesne-Index wurde für 7 Studien durchgeführt und ist in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Nur 5 Studien lieferten ausreichende Daten, um die Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) für eine Schmerzreduktion um 20% (NNT₂₀) berechnen zu können. Zwei Studien verwendeten topische Behandlungsmethoden: Capsaicin-Gel [7] (QS 21; NNT₂₀ 5,5) und Diclofenac-Gel [8] (QS 22, NNT₂₀ 6,8). In zwei weiteren Studien wurde intraartikuläre Hyaluronsäure angewendet, wobei jedoch die Studiendauer unterschiedlich war: eine Studie [9] lief über 343 Tage (QS 22, NNT₂₀ 40,2), die andere [10] über 35 Tage (QS 25, NNT₂₀ 7,2). Nur eine NSAR-Studie mit oralem Diflunisal [11] (QS 16) ergab, daß 5,9 Patienten über 42 Tage behandelt werden mußten, um eine 20%ige Schmerzreduktion zu erhalten.

Von den 23 Therapiemodalitäten werden 16 durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie unterstützt, was einer Evidenz-Kategorie von 1A oder 1B entspricht. Von den chirurgischen Modalitäten werden nur die arthroskopische Behandlung und der Patella-Ersatz durch randomisierte kontrollierte Studien bestätigt, wohingegen Osteotomie und kompletter Gelenkersatz nur über Evidenz-Kategorie 3-Studien verfügen.

Nur 7 der 16 mit Grad 1 bewerteten Studien erhielten vom Expertengremium ein „A“ für die Aussagekraft (Tab. 4).

Expertenmeinungen

Die Abbildung 2 faßt die Expertenmeinungen bezüglich der Sinnhaftigkeit der Behandlungsmethoden zusammen. Die Experten gewichteten die Behandlung mit oralen Medikamenten wie Paracetamol und NSAR sowie intraartikuläre Behandlung mit Steroiden und nicht-pharmakologische Behandlungen wie Patientenaufklärung und chirurgische Eingriffe wie Gelenkersatz als gleichwertig. In den Tabellen 6 und 7 sind die endgültigen Therapieempfehlungen sowie die Empfehlungen für künftige Forschung aufgelistet.

Bewertung der Empfehlungen

Die Behandlung der Kniegelenks-OA sollte individuell auf den Patienten abgestimmt sein und Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und vorhandene Entzündungen berücksichtigen. Dieses Statement repräsentiert den Idealzustand sowie die Entscheidungsfindung, die in der klinischen Praxis nötig ist. Klinische Studien untersuchen vorwiegend die Wirksamkeit von ein oder zwei Therapien an selektionierten, homogenen Gruppen mit ansonsten gesunden Personen mit Kniegelenks-OA. Abgeleitete Daten sind daher nicht direkt auf die gesamte Population mit Kniegelenks-OA umsetzbar. Weiters haben nur wenige Studien die Prädik-

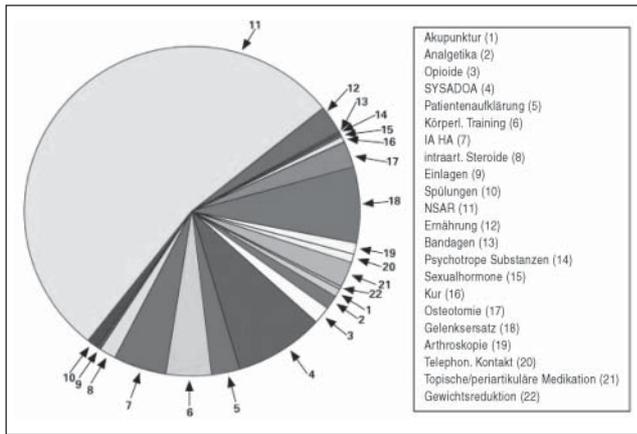


Abbildung 1: Therapiemodalitäten bei Kniegelenks-OA in klinischen Studien (Abkürzungen: SYSADOA = symptomatische, langsamwirkende Substanzen, NSAR = nichtsteroidale antiinflammatorische Antirheumatika, IA HA = intraartikuläre Hyaluronsäure)

toren des Therapie-Response untersucht, die jedoch nötig sind, um jene Evidenz-Grundlage für derartige Entscheidungen zu erhalten. Neben den zu erwartenden Benefits oder potentiellen Risiken der Therapie selbst müssen auch spezifische Aspekte des Patienten in Betracht gezogen werden, was sowohl auf medikamentöse als auch chirurgische Interventionen Einfluß hat. Der holistische Zugang zum Patienten ist weitreichend akzeptiert. Dem steht klar die Wertigkeit gegenüber, aber nicht die forschungsbasierte Rechtfertigung spezifisch für Kniegelenks-OA.

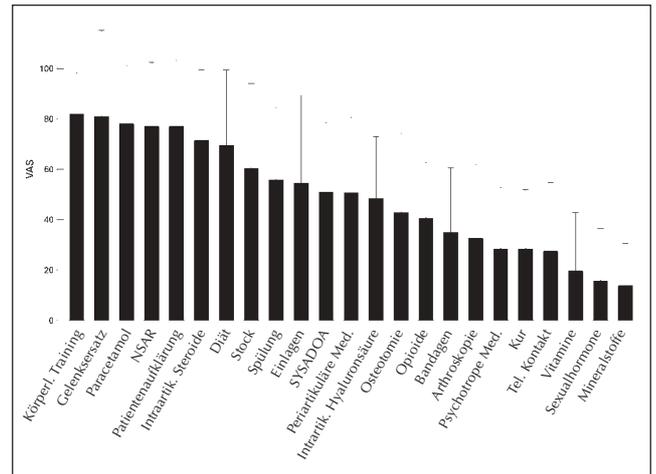


Abbildung 2: Expertenmeinung zur Sinnhaftigkeit verschiedener Therapiemodalitäten (MW u. SD der Meinungen der 21 Experten unter Verwendung des VAS = visual analogue scale; 0 = Therapie wird nicht empfohlen, 100 = Therapie wird sehr empfohlen) (Abkürzungen: SYSADOA = symptomatische, langsamwirkende Substanzen, NSAR = nichtsteroidale antiinflammatorische Antirheumatika, IA = intraartikulär)

Die optimale Behandlung der Kniegelenks-OA umfaßt pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapiemodalitäten.

Nur wenige Studien haben sich damit in einem faktoriellen, randomisierten, kontrollierten Design beschäftigt. Ravaut et al. [12] haben in einer faktoriell designten, ran-

Tabelle 4: Behandlungserfolg (Intervention gegen Placebo) und Qualitätsbewertung für 23 Therapiemodalitäten bei Kniegelenks-OA

Therapie	Alle OA-Studien	Positiv gg. Kontrollen	Anzahl d. Studien	Behandlungserfolg MW	Behandlungserfolg (Bereich)	Qualitätsbewertung MW	Qualitätsbewertung (Bereich)	Evidenz-Kategorie	Aussagekraft
Analgetika	10	5				15,5	(7–24)	1B	A
Opioide	10	6				19	(11–27)	1B	B
SYSADOA	59	26	6	1,21	(0,28–1,50)	16	(1–26)	1B	A
Patientenaufklärung	19	8	4	0,23	(0,05–0,35)	13	(7–17)	1A	A
Körperl. Training	31	15	4	0,78	(-0,58–1,05)	13	(7–20)	1B	A
i.a. Hyaluronsäure	34	21	4	0,49	(0,04–0,9)	20	(7–26)	1B	B
i.a. Steroide	10	5	1	1,27		16	(4–22)	1B	A
Einlagen	3	2				10	(3–11)	2A	B
Lavage	6	3	1	0,84		13,5	(11–18)	1B	B
NSAR	365	214	4	0,49	(0,16–1,19)	16	(2–27)	1A	A
Ernährung*	19	15	1	0,65		17	(4–27)	2A	C
Knie-Bandage	1	1				15		1B	B
Psychopharmaka	2	1				19	(16–22)	1B	B
Sexualhormone	1					15		2B	C
Kuraufenthalt	4	3	1	0,47		14,5	(12–17)	1B	C
Osteotomie	17					11	(7–15)	3	C
Gelenkersatz	51	1				12	(4–23)	3	C
Arthrosk. Beh.	8	1				10	(2–17)	1B	C
Tel. Kontakt	5	3	1	1,09		18	(16–18)	1B	B
Topisch-periart.	18	11	3	0,56	(-0,05–0,91)	19	(9–26)	1B	A
Gewichtsreduktion	1					13		1B	B

*Nahrungsergänzungsmittel, Vitamine, Mineralstoffe

Abkürzungen: SYSADOA = symptomatische, langsamwirkende Substanzen, NSAR = nichtsteroidale antiinflammatorische Antirheumatika, IA = intraartikulär

Tabelle 5: Behandlungserfolg hinsichtlich Funktion bei Kniegelenks-OA

Therapie	Anzahl Patienten	Therapie-Abbrüche	Kontrollen	Studiendauer (Tage)	Funkt. Ergebnis	Behandlungserfolg	Verblindung	Rando-misierung	QS
Aceclofenac	335	99	Diclofenac	182	Lequesne	0,04	Doppelt	Ja	26
Chondroitinsulfat	146	20	Diclofenac	180	Lequesne	0,88	Doppelt	Ja	20
Chondroitinsulfat	85	5	Placebo	182	Lequesne	1,01	Doppelt	Ja	24
Chondroitinsulfat	127	6	Placebo	91	Lequesne	1,32	Doppelt	Ja	21
Diclofenac	155	13	Placebo	15	Lequesne	0,62	Doppelt	Ja	22
GAGPS*	80	9	Placebo	182	Lequesne	0,11	Doppelt	Ja	21
Hyaluronsäure	110	22	Placebo	343 (28)	Lequesne	0,48 (0,42)	Nein	Ja	22

*GAGPS = Glykosaminoglykan-Polyschwefelsäure (in Europa nicht erhältlich)

domisierten, kontrollierten Studie an 98 Patienten mit Kniegelenks-OA (QS 18) die kombinierte Anwendung einer Gelenkspülung plus intraartikuläre Steroide bzw. jede Therapie allein untersucht. Die Ergebnisse ergaben einen zusätzlichen Benefit durch Kombination der beiden Methoden vor allem in den ersten Monaten. Eine weitere, nicht-randomisierte, kontrollierte Studie mit 107 Patienten (QS 11) zeigte eine signifikante Schmerzreduktion durch die Kombination von Keileinlagen und oralem Indometacin im Vergleich zur alleinigen Indometacin-Gabe (ES = 0,5) [13].

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Patienten, die zu Studienbeginn bereits Analgetika erhielten, zeigen indirekte Evidenz, daß nicht-pharmakologische Therapiemodalitäten (Heimübungsprogramm [14], Physiotherapie [15], Patientenaufklärung [16, 17]) einen zusätzlichen Benefit ergeben. Dies bedeutet eine vernünftige Grundlage zur Unterstützung dieses Argumentes (1B).

Paracetamol ist das orale Schmerzmittel erster Wahl und wenn es gut vertragen wird, das bevorzugte Langzeit-Analgetika.

Paracetamol wird zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Schmerzzuständen – meist als Selbstmedikation – angewendet und ist das in publizierten Guidelines [1, 2] initial empfohlene Analgetika. Eine direkte Bewertung der Wirksamkeit bei der Kniegelenks-OA ist jedoch nur in wenigen Studien nachgewiesen. Eine sechswöchige, randomisierte, kontrollierte Studie mit nur 25 Patienten [18] zeigte eine signifikante Verbesserung des Ruheschmerzes unter Paracetamol vs. Placebo. Zwei andere Studien verglichen Paracetamol mit oralen NSAR bei Kniegelenks-OA und wiesen eine Schmerzreduktion zwischen den Gruppen mit Paracetamol nach [19, 20]. Eine vierwöchige, randomisierte, kontrollierte Studie ergab, daß Paracetamol 4 g/Tag ebenso wirkungsvoll war wie Ibuprofen (bis zu 2400 mg/Tag) [19]. Paracetamol kann in Dosen bis zu 2400 mg über 2 Jahre ohne signifikante unerwünschte Wirkungen verwendet werden [20]. Es gibt keine Interaktionen mit

anderen Medikamenten oder allgemeine Kontraindikationen, was eine Anwendung auch bei älteren Patienten ermöglicht.

Zusammenfassend gibt es Evidenz (1B), daß Paracetamol in der Behandlung der Kniegelenks-OA effektiv ist und daß es bei vielen Patienten mit Ibuprofen über kurze Zeit vergleichbar ist, sowie daß es sicher über längere Zeit eingenommen werden kann. Daher sollte ein Medikament, das sicher und wirkungsvoll ist, bereits frühzeitig in die Therapie der Kniegelenks-OA einbezogen und als integraler Bestandteil einer Langzeit-Schmerzkontrolle berücksichtigt werden.

NSAR (topisch oder oral) sind die Mittel der Wahl bei Patienten mit Ergüssen, die Paracetamol nicht vertragen oder nicht darauf ansprechen.

Mit ansteigendem Interesse an der geringgradig entzündlichen Komponente von OA sollten NSAR die logische Therapie bei Patienten, die nicht auf Paracetamol ansprechen, darstellen, insbesondere bei klinischer Synovitis. Es gibt jedoch keine Evidenz für diese Behauptung. Zahlreiche Studien konnten zeigen, daß orale NSAR in der Behandlung der Kniegelenks-OA besser als Placebo sind (medianer Behandlungseffekt 0,49, Bereich 0,16–1,19).

Einige Studien haben NSAR und Paracetamol direkt verglichen und ergaben im allgemeinen eine bessere Wirksamkeit von NSAR bei erhöhten gastrointestinalen Nebenwirkungen. In einer zweijährigen, randomisierten, kontrollierten Studie [20] (QS 23) wurde Paracetamol mit Naproxen an 178 Patienten untersucht. Naproxen erwies sich zwar als wirksamer in der Schmerzreduktion als Paracetamol (Behandlungseffekt 0,32 nach 42 Tagen und 0,45 nach 730 Tagen), aufgrund der schlechten Response im Paracetamol-Arm und der Nebenwirkungen im Naproxen-Arm beendeten jedoch 65 % der Patienten die Studie frühzeitig. Eine vierwöchige, randomisierte, kontrollierte Studie [19], in der Paracetamol und Ibuprofen bei Patienten mit Kniegelenks-OA mit Anzeichen einer Gelenkentzündung verglichen wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Topische NSAR sind eine gute Alternative bei jenen Patienten, die keine oralen NSAR einnehmen wollen oder können. Eine randomisierte, kontrollierte Studie [8] an 155 Patienten (QS 22) mit topischem Diclofenac ergab im

Tabelle 6: Endgültige Empfehlungen, basierend auf Expertenmeinungen

1. Die Behandlung der Kniegelenks-OA sollte individuell auf den Patienten abgestimmt sein und Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und vorhandene Entzündungen berücksichtigen.
2. Die optimale Behandlung der Kniegelenks-OA umfaßt pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapiemodalitäten.
3. Die intraartikuläre Injektion langwirksamer Steroide ist bei akuten Knieschmerzen mit Ergüssen indiziert.
4. Es ist nachgewiesen, daß SYSADOA (Glukosaminsulfat, Chondroitinsulfat, Diacerein, Hyaluronsäure) möglicherweise strukturmodifizierende Eigenschaften besitzen, aber es sind weitere Studien mit standardisierter Methodik nötig.
5. Hyaluronsäure und andere SYSADOA sind zwar wirkungsvoll in der Behandlung der Kniegelenks-OA, der Therapieeffekt ist jedoch gering, die dafür in Frage kommenden Patienten schlecht definiert und der pharmakoökonomische Effekt nicht etabliert.
6. Die nicht-pharmakologische Behandlung der Kniegelenks-OA umfaßt Patientenaufklärung, körperliches Training, Gehhilfen (Stock, Einlagen) und Gewichtsreduktion.
7. Körperliches Training, insbesondere eine Kraftverbesserung des Quadriceps, zur Erhaltung der Kniegelenksmobilität wird sehr empfohlen.
8. Paracetamol ist das orale Schmerzmittel erster Wahl und wenn es gut vertragen wird, das bevorzugte Langzeit-Analgetika.
9. NSAR (topisch oder oral) sind die Mittel der Wahl bei Patienten mit Ergüssen, die Paracetamol nicht vertragen oder nicht darauf ansprechen.
10. Ein Gelenkersatz muß bei therapieresistenten Schmerzen in Verbindung mit Behinderung und radiologisch nachgewiesener Verschlechterung ins Auge gefaßt werden.

Abkürzungen: SYSADOA = symptomatische, langsamwirkende Substanzen, NSAR = nichtsteroidale antiinflammatorische Antirheumatika

Tabelle 7: Empfehlungen für die weitere Forschung, basierend auf Expertenmeinungen

1. Es müssen Empfehlungen zur Vereinheitlichung von klinischen Studien hinsichtlich Kniegelenks-OA erstellt werden.
2. Die Wirksamkeit und Kosten-Nutzen-Beziehung der chirurgischen Modalitäten müssen dringend untersucht werden.
3. Die Indikationen für den Gelenkersatz müssen festgelegt werden.
4. Es sind Studien nötig, die die effektivsten Heimübungen bei Kniegelenks-OA untersuchen und herausfinden.
5. Die klinische Relevanz von evtl. vorhandenen strukturmodifizierenden Effekten der SYSADOA muß evaluiert werden.
6. Was sind die Langzeiteffekte einer COX-Hemmung von Gelenkewebe, Knorpel und Knochen?
7. Die Studien sollten zusätzlich Lebensqualität und funktionelle Ergebnisse sowie Schmerzen als Endpunkte aufweisen.
8. Es sollten klinische Faktoren, die die Antwort auf pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen vorhersagen können, erforscht werden.
9. In randomisierten kontrollierten Studien sollten bevorzugt die nicht-pharmakologischen Modalitäten untersucht werden.
10. Die COX2-spezifischen Hemmer sollten im Vergleich zu Paracetamol und niedrigdosierten konventionellen NSAR bei Patienten mit chronischen Schmerzen untersucht werden.

Abkürzungen: SYSADOA = symptomatische, langsamwirkende Substanzen, NSAR = nichtsteroidale antiinflammatorische Antirheumatika

Vergleich zu Placebo einen positiven Behandlungseffekt von 0,91. Eine weitere Studie mit Eltenac [21] (QS 26) ergab zwar einen negativen Behandlungseffekt (-0,05), erwies sich jedoch bei Patienten mit schwerer OA als hilfreich.

Dies zeigt eine gute Evidenz (1B) für die Wirksamkeit von oralen oder topischen NSAR in der Behandlung der Kniegelenks-OA. Die Evidenz ist stark, daß NSAR wirksamer als Paracetamol sind, aber es fehlt der Nachweis, daß sie bei Patienten, die auf Paracetamol nicht angesprochen haben, angewendet werden sollten.

Die intraartikuläre Injektion langwirksamer Steroide ist bei akuten Knieschmerzen mit Ergüssen indiziert.

Die Wirksamkeit von Steroiden bei der Kniegelenks-OA wurde in einigen Studien untersucht. Eine randomisierte, kontrollierte Studie [22] an Patienten mit Kniegelenks-OA, teilweise mit Ergüssen (QS 19), zeigte, daß Steroide im Vergleich zu Placebo über 7 Tage in der Schmerzreduktion wirkungsvoller waren (Behandlungseffekt 1,27). Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie an 98 Patienten [12] ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Steroiden und Placebo nach einer Woche, nicht jedoch nach 24 Wochen, was auf einen nur kurzzeitigen positiven Effekt von Steroiden hinweist (QS 18).

Einige Studien haben Prädiktoren des Therapieresponse untersucht, z. B. eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 84 Patienten [23] (QS 22) ergab eine kurzzeitige Verbesserung der Symptome unter Steroiden verglichen mit Placebo, mit einem besseren Ergebnis bei jenen Patienten mit Ergüssen. Andererseits wurde in einer randomisierten Crossover-Studie [24] von Methylprednisolon vs. Kochsalzlösung kein Prädiktor für einen Therapieresponse gefunden, was darauf hindeutet, daß Steroide nicht nur bei Patienten mit Ergüssen angewendet werden soll (QS 17).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Evidenz (1B) für die intraartikuläre Anwendung von Steroiden besteht, dieser Effekt jedoch nur kurzzeitig ist. Weiters sind die Prädiktoren für einen Therapieresponse unklar, hier besteht Bedarf an weiteren Studien.

Es ist nachgewiesen, daß SYSADOA (Glukosaminsulfat, Chondroitinsulfat, Diacerein, Hyaluronsäure) möglicherweise strukturmodifizierende Eigenschaften besitzen, aber es sind weitere Studien mit standardisierter Methodik nötig.

Es existieren vielversprechende Ergebnisse aus Tierstudien mit OA, aber nur wenige klinische Untersuchungen an Menschen. Eine 12monatige, randomisierte, kontrollierte Studie an 39 Patienten [25] mit Kniegelenks-OA zeigte, daß die intraartikuläre Gabe von Hyaluronsäure eine strukturelle Progression der OA – nachgewiesen durch arthroskopische Untersuchung von Knorpelgewebe – verzögern konnte. Es sind jedoch weitere Untersuchungen mit standardisierter Methodik vonnöten, bevor eine krankheitsverändernde Rolle für diese Substanzen angenommen werden kann.

Hyaluronsäure und andere SYSADOA sind zwar wirkungsvoll in der Behandlung der Kniegelenks-OA, der Therapieeffekt ist jedoch gering, die dafür in Frage kommenden Patienten schlecht definiert und der pharmakoökonomische Effekt nicht etabliert.

Die Einführung von Hyaluronsäure wurde als Fortschritt in der Behandlung des arthrotischen Knies gesehen. Seine Rolle in der Schmerzreduktion, funktionellen Verbesserung und Krankheitsveränderung ist nachgewiesen. Bis 1998 liegen 32 Studien vor, die die Effektivität von Hyaluronsäure im Kniegelenk nachweisen. Drei randomisierte, kontrol-

lierte Studien ergaben eine signifikante Schmerzreduktion vs. Placebo (Behandlungseffekte 0,04, 0,49, 0,9) über 60 Tage bis zu einem Jahr (QS 22, 19, 14) [9, 26, 27]. In einer Studie wurde eine Verbesserung des funktionellen Lequesne-Index (ES 0,36) bei Behandlung über 1 Jahr nachgewiesen [9]. Eine weitere Untersuchung, die nach kurzzeitigen endoskopischen Veränderungen suchte, fand eine Verlangsamung der Krankheitsprogression über 1 Jahr [25]. Jedoch konnte keine Studie Prädiktoren des Therapieresponse sowie bis Ende 1998 keine Evidenz hinsichtlich Krankheitsmodifikation über einen längeren Zeitraum finden.

Die Anwendung von SYSADOA in Europa im Management der Kniegelenks-OA ist unterschiedlich, was auf verschiedenen Faktoren, wie Erhältlichkeit des Produkts, Fehlen von Guidelines und individuelle Auswahl der Ärzte beruht. Bei Durchsicht der Literatur konnten 59 Studien zum Thema „SYSADOA bei Kniegelenks-OA“ gefunden werden. Drei randomisierte, kontrollierte Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Knieschmerzen durch Chondroitinsulfat vs. Placebo [28–30] (Behandlungseffekte 1,23, 1,5, 1,37, QS 24, 25, 21), von denen zwei über ähnliche funktionelle Verbesserungen berichteten (ES 1,01, 1,32) [29, 30]. Derartige Verbesserungen wurden auch in einer sechsmonatigen, randomisierten, kontrollierten Untersuchung [31] in einem direkten Vergleich mit Diclofenac aufgezeigt (ES 1,44, QS 20).

Drei Studien beschäftigten sich mit Glukosaminsulfat: Im Vergleich mit Placebo zeigte sich Glukosaminsulfat wirkungsvoll sowohl in der Schmerzreduktion (8wöchige Studie, ES 1,02, QS 14) [32] als auch funktionelle Verbesserungen (QS 26) [33]. Im direkten 4wöchigen Vergleich mit einem NSAR (Ibuprofen) war der Schmerzeffekt vergleichbar (QS 23) [34].

29 Studien untersuchten die Effektivität von Glukosaminglykan-Polysulfursäure (GAGPS) (Arteparon, nicht erhältlich in Europa), jedoch waren einige mangelhaft und nur wenige auf Kniegelenks-OA fokussiert. Zwei randomisierte, kontrollierte Studien berichteten über Verbesserungen der Knieschmerzen im Vergleich zu Placebo (ES 1,18, 0,28, QS 18, 21) [35, 36], eine davon über funktionelle Verbesserungen nach 6 Monaten (ES 0,11) [36].

Zusammenfassend liegt Evidenz (1B) für die Anwendung von Hyaluronsäure sowohl in der Schmerzreduktion als auch in der funktionellen Verbesserung bei Kniegelenks-OA vor. Obwohl eine Schmerzreduktion über mehrere Monate erreicht werden kann, wird dieser Vorteil durch das langsame Einsetzen der Wirkung und durch die umständliche Logistik und erhöhten Kosten durch mehrere Injektionen pro Woche geschmälert. Es gibt keine Nachweise für eine krankheitsverändernde Rolle. Der Begriff SYSADOA umfaßt mehrere Substanzen, von denen für zwei (Chondroitinsulfat und Glukosaminsulfat) eine Evidenz ihrer Wirksamkeit vorliegt, für die anderen Substanzen nur eine schwache oder keine Evidenz.

Die nicht-pharmakologische Behandlung der Kniegelenks-OA umfaßt Patientenaufklärung, körperliches Training, Gehhilfen (Stock, Einlagen) und Gewichtsreduktion.

Die Patientenaufklärung sollte bei allen chronischen Erkrankungen ein integraler Bestandteil der Therapie darstellen. Die praktischen Ärzte sollten mit den Patienten die Erkrankung, die Prognose sowie die notwendigen Untersuchungen besprechen und gemeinsam ein individualisiertes Behandlungsziel erstellen. Die Aufklärung selbst kann einen Einfluß auf das Outcome haben. In mehreren großen, randomisierten, kontrollierten Studien sowie in einer Meta-Analyse konnten Benefits verschiedener Aufklärungsschemata auf den Schmerz und die Bewegungs-

abläufe, jedoch nur geringer Einfluß auf funktionelle Parameter bei Patienten mit Kniegelenks-OA nachgewiesen werden [37]. Taugliche Schemata zur Patientenschulung umfassen individualisierte Schulung (QS 12) [16], wiederholte Telefongespräche (QS 17) [17], selbsterlernte Bewegungsabläufe (QS 13, 15) [38, 39] und durch den Partner assistierte Bewegungsabläufe (QS 50) [40].

Die körperlichen Übungen können in gelenkspezifische Bewegungsübungen und allgemeine Konditionierungsübungen unterteilt werden. Große randomisierte, kontrollierte Studien geben Evidenz, daß gelenkspezifische Übungen zu Schmerzreduktionen und funktionellen Verbesserungen führen (QS 19, 13) [14, 15], aber auch allgemeines Konditionstraining (QS 19, 20) [15, 41]. Der mittlere Behandlungseffekt liegt bei 0,78 (Bereich -0,58 bis 1,05). Wichtig erscheint, daß manche Studien über Langzeitverbesserungen durch Training berichten (6–18 Monate).

Die Verwendung von Einlegesohlen oder Gehstöcken ist nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien bestätigt. Die Verwendung von Einlegesohlen zeigte in 2 kontrollierten Studien (QS 11, 10) [13, 42] eine Verbesserung gegenüber den Kontrollen.

Obwohl eine Gewichtsreduktion beinahe allen Patienten mit Kniegelenks-OA angeraten wird, wurde dieser Effekt nur in 2 Studien untersucht: Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Anwendung von Phentermin bei generalisierter OA (QS 13) [43] ergab zwar eine Verbesserung der Schmerzen im Vergleich zu den Ausgangswerten, nicht jedoch mit Placebo. Eine große Kohortenstudie (QS 15) [44] zeigte, daß die Gewichtsreduktion das Risiko von symptomatischer Kniegelenks-OA bei Frauen verringerte.

Es liegt also eindeutige Evidenz vor, daß die Patientenaufklärung (1A) und körperliches Training (1B) zur Schmerzreduktion bei Kniegelenks-OA beitragen und daß körperliches Training zu funktionellen Verbesserungen führt. Die Anwendung von Hilfsmitteln und das Anraten von Gewichtsreduktion erscheinen als sinnvolle Optionen in der Behandlung von Kniegelenks-OA, sind jedoch derzeit nur von Studien relativ schwacher Evidenz unterstützt.

Körperliches Training, insbesondere eine Kraftverbesserung des Quadriceps, zur Erhaltung der Kniegelenksmobilität wird sehr empfohlen.

Die Überweisung an einen Physiotherapeuten ist eine der Grundlagen der Kniegelenks-OA-Therapie. Die Wirksamkeit von kraftverbessernden Übungen des Quadriceps wurde bei Patienten mit Kniegelenks-OA in 9 Studien untersucht. In allen Studien wurde eine schmerzverbessernde Wirkung verglichen mit den Ausgangswerten berichtet. Vier randomisierte, kontrollierte Studien (QS 19, 14, 13, 18) [14, 15, 45, 46] umfaßten insgesamt 531 Patienten und berichteten signifikante Verbesserungen der Schmerzen im Vergleich zu den Kontrollgruppe (ES 1,05) [45]. Zwei Studien [14, 15] zeigten zusätzlich signifikante funktionelle Verbesserungen, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Übungen bedürfen nicht unbedingt professioneller Überwachung [14]. Interessanterweise erwies sich die Wirksamkeit im direkten Vergleich von kräftigenden Übungen mit Konditionstraining über 18 Monate ähnlich [15]. Manche Übungspläne kombinieren beide Übungselemente miteinander, ob ein additiver Effekt besteht, ist unklar.

Es besteht also klare Evidenz (1B), daß ein Quadriceps-Training im Management der Kniegelenks-OA vorteilhaft ist, ebenso, daß ein Konditionstraining einen Langzeiteffekt auf Schmerzen und Funktion aufweist.

Ein Gelenkersatz muß bei therapieresistenten Schmerzen in Verbindung mit Behinderung und radiologisch nachgewiesener Verschlechterung ins Auge gefaßt werden.

Patienten, die durch OA schwer beeinträchtigt sind, können durch ein Ersatz-Kniegelenk ihre Lebensqualität verbessern, darüber herrscht Einigkeit. Wenn jedoch die Evidenz für einen Gelenkersatz oder im Vergleich mit anderen Therapiemodalitäten bestätigt werden soll, dann treten Differenzen auf. Von 51 Studien in diesem Bereich wurde in keiner Studie der chirurgische Gelenkersatz mit nicht-chirurgischen Modalitäten verglichen. 28 Studien befaßten sich mit dem kompletten Gelenkersatz, 17 mit einem einteiligen Gelenkersatz und 6 mit einem patellafemorale Gelenkersatz. In allen Untersuchungen konnte eine Verbesserung der Schmerzen und/oder der Funktion im Vergleich mit den Ausgangswerten berichtet werden. Limitierungen von randomisierten Studien chirurgischer Behandlungen sind bekannt, dennoch sollten manche Bereiche genauer untersucht werden: Prädiktoren des Therapieresponse, unterschiedliche chirurgische Techniken, verschiedene Gelenksprothesen im Langzeit-Follow-up.

Der Einfluß auf Langzeitergebnisse bei Kniegelenkersatz – ausgedrückt als „Implantats-Überleben“ – von verschiedenen Faktoren (Patienten, Technik, Implantat und Operateur) wurde mittels des Schwedischen Kniegelenkersatz-Registers untersucht [47]. Obwohl die Stärke dieser Studie in ihrer Power (große Patientenzahl), Verallgemeinerung und langem Follow-up besteht, ist sie durch die Implantat-Revision als alleinigen Endpunkt limitiert. Das Verhältnis von Implantat-Revision und Patientenzufriedenheit oder andere patientenabhängige Werte sind unklar.

Diskussion

Dies sind die ersten klinischen Richtlinien zur Kniegelenks-OA durch die EULAR. Gemäß der Definition des Institute of Medicine sollen klinische Guidelines „systematisch entwickelte Statements zur Unterstützung von Arzt und Patient in der Entscheidung hinsichtlich einer Therapie“ darstellen [48]. Ein evidenzbasierter Ansatz wurde deswegen ausgewählt, um mögliche Limitationen von Expertenmeinungen zu minimieren [49] und um durch Berechnung von Behandlungserfolg und NNT eine Vergleichsmöglichkeit zwischen verschiedenen Behandlungsformen zu ermöglichen. Wichtig ist, daß der Evidenzgrad, der die einzelnen Statements (von sicherer Forschung bis zu Expertenmeinung) kennzeichnet, explizit angegeben ist.

Trotz der Sicherheit dieser Methode zur Entwicklung von Guidelines gibt es einige Hinweise zu beachten: Obwohl eine traditionelle Suchstrategie in zwei anerkannten großen Computerdatenbanken angewendet wurde und die Suche auch nicht-englischsprachige Publikationen umfaßte, kann es sein, daß manche Studien nicht berücksichtigt wurden. Des weiteren war unser Interesse auf das Knie beschränkt und wir schlossen keine Studien mit gemischten Patientengruppen mit OA ein, von denen keine zusammengefaßte Statistik nur für das Knie vorlag. Es mußte ein definitives Enddatum für die Suche angesetzt werden (Dezember 1998) und die Schlüsse wurden nur aus jenen Studien, die bis dahin vorlagen, gezogen. Natürlich werden weitere Studien bis zum Datum der Publikation erscheinen, daher benötigen diese Guidelines regelmäßige Updates hinsichtlich neuer Erkenntnisse.

Ein weiterer Punkt ist die Vergleichbarkeit und Qualität der Forschungsdaten. Die Studien variierten in ihrem Design sehr stark, z. B. im Patiententyp mit OA, Verfügbarkeit zusätzlicher analgetischer Medikation, Endpunkte und

Studienlänge, die alle die Feststellung der vergleichbaren Effektivität beeinflussen. Es wurde eine anerkannte Qualitätsbewertung passend für eine Vielzahl von Studien verwendet [3]. Qualitätsmerkmale betreffen nicht nur das Studiendesign und die Power, sondern auch die Präsentation der Daten [50]. Daher schlossen wir Studien nicht aufgrund von niedrigen Gesamtscores aus, da bei manchen Studien zwar der Gesamtscore niedrig, die Information zur Berechnung von Behandlungseffekt und NNT jedoch ausreichend war. Interessanterweise war die Differenz des Qualitätsscores zwischen den verschiedenen Therapiemodalitäten nur gering, die niedrigsten Werte traten bei den nichtpharmakologischen Studien mit ihren bekannten Problemen hinsichtlich Verblindung und randomisiertem, kontrolliertem Design auf.

Oftmals waren die Evidenz aus der Forschung und die Expertenmeinung diskordant. Es scheint, daß unsere Praxis mehr durch klinische Erfahrung, lokale Situation und individuelle Bias bestimmt wird als durch publizierte Evidenz. Dies war aufgrund der breiten Fächerung quer durch Europa umso mehr beeindruckend. Unterschiedliche Ansätze zur Kniegelenks-OA, verschiedene Zugänge zum Gesundheitssystem und verschiedene Forschungsmethoden tragen zu diesen Diskrepanzen der Experten in deren Abwägen individueller Therapiestrategien bei. Trotz derartiger Differenzen konnte mittels dem Delphi-System ein Konsensus gefunden werden.

In wichtigen klinischen Gebieten gibt es keine evidenzbasierte Forschung. Um die wichtigsten klinischen Fragestellung zu beantworten, bedarf es gut designer randomisierter, kontrollierter Studien. Insbesondere hinsichtlich Langzeitergebnisse (12 Monate oder länger) liegen nur wenige Studien vor, obwohl die Kniegelenks-OA mit chronischen oder intermittierenden Symptomen verbunden ist, die über viele Jahre auftreten. Ebenso gibt es nur wenige Studien, die einen klinischen Prädiktor für den Therapieerfolg, wie z. B. röntgenologische Feststellung des Schweregrades, Vorkommen klinischer Entzündungen, Alter oder Übergewicht, untersuchen. Unglücklicherweise schließen die strengen Patienteneinschlusskriterien zur Sicherstellung einer Homogenität für klinische Variablen solch eine Feststellung von Prädiktoren aus und limitieren die Verallgemeinerung der Studienergebnisse [51]. Daher liegen nur wenige Studien vor, um die Behandlungswahl einer Langzeitbehandlung für „heterogene“ Patienten mit Kniegelenks-OA zu untersuchen. Eine wichtige Funktion dieser Guidelines ist also die Aufdeckung solcher Wissenslücken, um diese künftigen Forschungsprojekten zuzuführen.

Die Arbeitsgruppe unternahm keine Schritte zur Etablierung von Algorithmen oder dogmatischen Direktiven zu Therapiestrategien, da jeder Behandlungsplan individualisiert ablaufen muß und holistische Faktoren, wie Patientengewohnheiten und -wissen, Konstitution (Adipositas, Muskelschwäche, Schlafstörungen), Risikofaktoren für ein Fortschreiten der Erkrankung, Grad der strukturellen Zerstörung, Komorbiditäten und deren Behandlung, Vorhandensein von Behandlungsmodalitäten und Kosten, berücksichtigt werden müssen. Die Arbeitsgruppe hat sich daher auf spezifische klinische Fragestellungen beschränkt, um vergleichbare Behandlungseffekte für unterschiedliche Behandlungsoptionen feststellen zu können. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit anderen publizierten Guidelines, zeigen jedoch die Evidenz, auf der jegliches Statement basiert, klarer auf.

Inhalt und Schlußfolgerung dieses Papers müssen nun so weitreichend wie möglich von Ärzten, die mit der Betreuung von Kniegelenks-OA-Patienten betraut sind, diskutiert werden. Die Sicht der Patienten sollte ebenfalls miteinbe-

zogen werden. EULAR wird diese Guidelines regelmäßigen Updates unterziehen, um die Perspektiven aller involvierten Parteien, neueste Forschungsergebnisse und Veränderungen im Gesundheitssystem zu berücksichtigen. Die Arbeitsgruppe würde sich über eine Diskussion dieses wichtigen Themas sehr freuen und lädt zur Kontaktaufnahme mit einem Mitglied der Arbeitsgruppe ein.

The authors thank UPSA representatives (Manuela Le Bars and Eric Boccard) for their contributions and UPSA for financial support to meeting costs.

Members of task force

Maxime Dougados, chairperson, Service de Rhumatologie B, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France
 Michael Doherty, co-chairperson, Academic Rheumatology, University of Nottingham, Clinical Sciences Building, City Hospital, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK
 Adrian Pendleton, task force research fellow, Musgrave Park Hospital, Stockmans Lane, Belfast, Ireland
 Nigel Arden, task force research fellow, MRC Epidemiology Unit Southampton General Hospital, Tremona Road, Southampton SO16 6YD, UK
 Bernard Bannwarth, Laboratoire de Thérapeutique, Université Victor Segalen Bordeaux II 146 rue Léo Saignat, Zone Nord, Bât 1a, BP38 33076 Bordeaux Cedex, France
 Johannes WJ Bijlsma, Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Academisch ziekenhuis Utrecht, Huispost F02.127 B, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands
 Francois Cluzeau, Health Care Evaluation Unit, St George's Hospital Medical School, London SW17 0RE, UK
 Cyrus Cooper, MRC Epidemiology Unit, Southampton General Hospital, Tremona Road, Southampton SO16 6YD, UK
 Paul A Dieppe, MRC Health Services Research, University of Bristol, Canynge Hall Whiteladies Road, Bristol BS8 2PR, UK
 Klaus-Peter Günther, Ortho Klinik/RKU, Oberer Eselsberg 45, D-89081 ULM, Germany
 Hans J Hauselmann, Centre for Rheumatology and Bone, Klinik Im Park, Hirslandengruppe, Bellariestrasse 38, CH-8038 Zurich, Switzerland
 Gabriel Herrero-Beaumont, Service de Rhumatologie, Hôpital de la Conception, Avenida Reyes Catolicos nº2, 28040 Madrid, Spain
 Phaedon M Kaklamanis, Internal Medicine, Rheumatology, 61 Ipsilantou, 11521 Athens, Greece
 Burkhard Leeb, Lower Austrian Centre for Rheumatology, Stockerau Hospital, Landstraße 18, A-2000 Stockerau, Austria
 Michel Lequesne, 31-33 rue Guilleminot, 75014 Paris, France
 Stefan Lohmander, Department of Orthopaedics, University Hospital, S-22185 Lund, Sweden
 Bernard Mazieres, Service de Rhumatologie, CHU Rangueil, Avenue Jean Poulhes, 31054 Toulouse, France
 Emilio-Martin Mola, Servicio de Reumatología, Hospital La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain
 Karel Pavelka, Rheumatology Institute, Na Slupi 4, 12850 Praha 2, Czech Republic
 Umberto Serni, Divisione di Reumatologia dell' Istituto Ortopedico Toscano, Ortopedico Toscano, Viale Michelangelo 41, Florence, Italy
 Bernd Swoboda, Orthopädische Universitätsklinik und Poliklinik, Waldkrankenhaus St Marian Abteilung für Rheuhopädische Rheumatologie, Rathsberger Straße 57, 91054 Erlangen, Germany
 August A Verbruggen, Rheumatology Unit, Universiteit Zuykenhuis, de Pintelaan 185, 9000 Gent, Belgium
 Gerd Weseloh, Orthopädische Universitätsklinik und Poliklinik, Waldkrankenhaus St Marian Abteilung für Rheuhopädische Rheumatologie, Rathsberger Straße 57, 91054 Erlangen, Germany
 Irena Zimmermann-Gorska, Department of Rheumatology an Rehabilitation, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznan, 28 Czerwca 1956 r 135/147, 61545 Poznan, Poland

Literatur:

- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1995; 38: 1541-6.
- Scott DL. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. Report of a Joint Working Group of the British Society for Rheumatology and the Research Unit of the Royal College of Physicians. J R Coll Physicians Lond 1993; 27: 391-6.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and

- non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 377-84.
4. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. Academic Press, New York, 1977.
 5. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.
 6. Schwarzer R. *Meta-Analysis Programs version 5.0*. Ralf Schwarzer Computer Programs for Meta-Analysis, Berlin, Germany, 2000. (www.fuberlin.de/gesund/meta_e.htm)
 7. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther* 1991; 13: 383-95.
 8. Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 117-23.
 9. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebocontrolled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993; 1: 97-103.
 10. Kolarz G, Kotz R, Broll H, Dunky A, Landsiedl F, Mayrhofer F, et al. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee joint: interim results of a comparative clinical study. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 39-45.
 11. Lee P, Davis P, Prat A. The efficacy of diflunisal in osteoarthritis of the knee. A Canadian Multicenter Study. *J Rheumatol* 1985; 12: 544-8.
 12. Ravaut P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayrat X, Guerin C, Noel E, et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 475-82.
 13. Sasaki T, Yasuda K. Clinical evaluation of the treatment of osteoarthritic knees using a newly designed wedged insole. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 181-7.
 14. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 15-9.
 15. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997; 277: 25-31.
 16. Mazza SA, Brandt KD, Katz BP, Chambers M, Byrd D, Hanna M. Effects of self-care education on the health status of inner-city patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1466-74.
 17. Weinberger M, Tierney WM, Booher P, Katz BP. Can the provision of information to patients with osteoarthritis improve functional status? A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1577-83.
 18. Amadio P, Cummings DM. The evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1983; 34: 59-66.
 19. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Treatment of knee osteoarthritis: relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a nonsteroidal antiinflammatory drug or pure analgesic. *J Rheumatol* 1992; 19: 1950-4.
 20. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1196-206.
 21. Sandelin J, Harilainen A, Crone H, Hamberg P, Forsskaal B, Tamelander G. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 287-92.
 22. Dieppe PA, Sathapatayavongs B, Jones HE, Bacon PA, Ring EF. Intra-articular steroids in osteoarthritis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19: 212-17.
 23. Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 379-81.
 24. Jones A, Doherty M. Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 829-32.
 25. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 153-60.
 26. Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S, De Durante C, Palmieri D, Savoia N, et al. The effects of intra-articular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluations. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 47-56.
 27. Carrabba M, Paresce E, Angelini M, Re KA, Torchiana EEM, Perbellini A. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 25-31.
 28. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulphate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl): 31-6.
 29. Uebelhart D, Thornar EJM, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulphate on the progression of knee osteoarthritis: A pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl): 39-46.
 30. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntzi JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulphate 1200 mg/day vs chondroitin sulphate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl): 25-30.
 31. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulphate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1385-91.
 32. Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidez FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1980; 7: 110-4.
 33. Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulphate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 51-9.
 34. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulphate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 61-9.
 35. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE, Gibson JL, Caceres Maldonado JC, Romero FL, et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin* 1989; 11: 366-73.
 36. Pavelka K Jr, Sedlackova M, Gatterova J, Becvar R, Pavelka K Sr. Glucosaminoglycan polysulfuric acid (GAGPS) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3: 15-23.
 37. Superio-Cabuslay E, Ward MM, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. *Arthr Care Res* 1996; 9: 292-301.
 38. Keefe FJ, Caldwell DS, Williams DA, Gil KM, Mitchell D, Robertson C, et al. Pain coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain: a comparative study. *Behavior Therapy* 1990; 21: 49-62.
 39. Keefe FJ, Caldwell DS, Williams DA, Gil KM, Mitchell D, Robertson C, et al. Pain coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain-II: follow-up results. *Behavior Therapy* 1990; 21: 435-47.
 40. Keefe FJ, Caldwell DS, Baucom D, Salley A, Robinson E, Timmons K, et al. Spouse-assisted coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain. *Arthr Care Res* 1996; 9: 279-91.
 41. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 116: 529-34.
 42. Tohyama H, Yasuda K, Kaneda K. Treatment of osteoarthritis of the knee with heel wedges. *Int Orthop* 1991; 15: 31-3.
 43. Willims RA, Foulsham BM. Weight reduction in osteoarthritis using phentermine. *Practitioner* 1981; 225: 231-2.
 44. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 535-9.
 45. Schilke JM, Johnson GO, Housh TJ, O'Dell JR. Effects of muscle-strength training on the functional status of patients with osteoarthritis of the knee joint. *Nurs Res* 1996; 45: 68-72.
 46. Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, Moller HC, Frimodt-Moller H, Bliddal H. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1421-7.
 47. Knutson K, Lewold S, Lidgren L, Robertson O. The Swedish knee arthroplasty register. A nationwide study of 30,003 knees 1976-1992. *Acta Orthop Scand* 1994; 65: 375-86.
 48. Field MJ, Lohr KN. *Clinical practice guidelines: directions for a new program*. National Academy Press, Washington DC, 1990.
 49. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. *Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines*. *BMJ* 1999; 318: 527-30.
 50. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 1054-60.
 51. Doherty M, Jones A. Design of clinical trials in knee osteoarthritis: practical issues for debate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 371-3.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)