

Thrombozytenreiches Plasma = Platelet Rich Plasma (PRP) = Autologes konditioniertes Plasma (ACP) zur Behandlung der Gonarthrose

Nach koronaren Herzkrankheiten und zerebrovaskulären Erkrankungen befanden sich laut WHO im Jahr 2000 Erkrankungen des Bewegungsapparats an dritter Stelle bei dem Verlust an Lebenszeit. Bei Letzteren hatte die Osteoarthrose den größten Anteil. Neben den im Krankheitsverlauf meist zunehmenden Schmerzen mit funktioneller Beeinträchtigung und der damit verbundenen Reduktion der Lebensqualität stellt die Arthrose auch ein erhebliches sozioökonomisches Problem dar.

Allein in der BRD betragen die Kosten zur Behandlung von Patienten mit Arthrose im Jahr 2008 mehr als 7 Milliarden €, wobei die indirekten Kosten und der hierdurch verursachte volkswirtschaftliche Gesamtschaden nochmals deutlich höher ist. In anderen westlichen Nationen stellen sich die Verhältnisse ähnlich dar. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird die Zahl der Arthrosepatienten in den nächsten Jahren weiter zunehmen, da die Arthrose vor allem eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Von den großen Gelenken ist am häufigsten das Knie- gefolgt vom Hüftgelenk betroffen.

Aus therapeutischer Sicht kommt der Prävention zur Entstehung oder auch Progression degenerativer Gelenkveränderungen eine wesentliche Bedeutung zu. Dies unter anderem auch deshalb, da der frühzeitige Gelenkersatz, insbesondere des Kniegelenks, häufig mit unbefriedigenden Ergebnissen und hohen Komplikationsraten verbunden ist. Bei Patienten, die vor dem sechzigsten Lebensjahr mit einer Knie- oder Hüftprothese versorgt werden, liegt die Wahrscheinlichkeit für das Erleben eines Prothesenwechsels bei bis zu 50% und höher, weshalb der frühe Einsatz der Endoprothetik in der internationalen Fachliteratur - nicht nur aus medizinischen Gründen - zunehmend kritisch gesehen wird. Neben anderen konservativen Maßnahmen, wie z.B. Physiotherapie oder entlastenden Orthesen, werden zur Arthrosebehandlung auch pharmakologisch wirksame Substanzen eingesetzt, von denen manche auch als DMOADs (Disease-modifying Osteoarthritis Drugs) bezeichnet werden.

Ziel dieser Therapien ist dabei nicht nur die Behandlung der akuten Schmerz- und Beschwerdesymptomatik, sondern auch das Aufhalten oder wenigstens die Verzögerung des Degenerationsprozesses durch entzündungshemmende, antikatabole und trophische Effekte. Unter diesen Substanzen kristallisiert sich gerade entsprechend der aktuellen Evidenzlage das autologe Plättchen-reiche Plasma (PRP) als besonders potent heraus in der Beeinflussung eines katabolen und inflammatorischen intraartikulären Milieus.

Ein möglicher Vorteil von PRP wird in seiner autologen Herkunft und damit in einer mehr personalisierten Form der Therapie gesehen. Ein Faktor, welcher bei der Hyaluronsäure nicht gegeben ist. Auch wurden für PRP, noch überwiegend aus



präklinischen Studien, eine Reihe positiver Effekte auf die Inhibition entzündlicher Signalwege und die Stimulation der Chondrogenese beschrieben.

Der Effekt des PRP beruht bekanntlich auf Thrombozyten. Thrombozyten enthalten eine Vielzahl unterschiedlicher Wachstumsfaktoren und Botenstoffe, denen verschiedene regenerative oder auch entzündungshemmende Eigenschaften zugeschrieben werden. Thrombozyten haben einen hohen Gehalt an verschiedenen Wachstumsfaktoren und Zytokinen, etwa „Platelet Derived Growth Factor“, „Transforming Growth Factor- β 1 und β 2“, „Epidermaler Wachstumsfaktor“ (EGF), „Fibroblast growth factor“, „Epithelial growth factor“, „Insulinähnliche Wachstumsfaktoren“ und „Platelet-Derived Angiogenesis Factor“.

Durch physiologische oder künstliche hervorgerufene Thrombozytenaktivierung werden diese Faktoren freigesetzt und wirken chemotaktisch sowie direkt und indirekt geweberegenerativ. Mesenchymale Stammzellen und Fibroblasten sowie mononukleäre Leukozyten werden zur Proliferation angeregt und lokal angezogen. Durch Aktivierung des gewonnenen Plättchenkonzentrats, z.B. mit Hilfe von Thrombin oder Kalziumchlorid, können im behandelten Gelenk bis zu 800 bisher bekannte Botenstoffe und Proteine freigesetzt werden.

Thrombozytenreiches Plasma wird durch Plasmapherese mit einem Autotransfusionsgerät oder einem speziellen Tischgerät aus autologem Patientenvollblut hergestellt. Das Trennungsprinzip beruht auf Zentrifugalkraft, durch die sich die einzelnen Blutbestandteile aufgrund ihres unterschiedlichen spezifischen Gewichts schichtweise anordnen und dann separat gesammelt werden können (Plasmapherese). Das Vollblut wird dabei in die Bestandteile Erythrozyten, Thrombozytenarmes Plasma (PPP) und Thrombozytenreiches Plasma getrennt (→ Blutplasma).

Die Menge des zu entnehmenden Blutes ist abhängig von dem verwendeten Gerät zur Plasmapherese. Kleine Tischgeräte finden vor allem bei zur direkten Applikation in das Gelenk, an die Sehne oder während ambulanten und kleineren operativen Eingriffen Verwendung (z. B. Orthopädie, plastische Chirurgie etc.).

Autotransfusionsgeräte werden vor allem bei größeren operativen Eingriffen angewendet (z. B. Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie). Das Vollblut wird dem Patienten entnommen und zentrifugiert. Das oben schwimmende Plasma wird je nach Methode separiert oder nochmals zentrifugiert. Damit erreicht man eine 3- bis 4-fache Konzentration an Thrombozyten in einem kleinen Plasmavolumen. Die erzeugte Menge PRP liegt zwischen wenigen Millilitern bei einem Tischgerät und bis zu 50 Millilitern mit einem Autotransfusionsgerät. Dieses Produkt muss innerhalb von acht Stunden angewendet werden.

Zur Behandlung der Gonarthrose wird das PRP kurz nach Abnahme unter sterilen Kautelen nach Aufklärung des Patienten direkt in das Kniegelenk gespritzt. Die Aktivität des Patienten ist dadurch nicht deutlich eingeschränkt und kann in der Regel am Folgetag der Spritze wieder vollumfänglich durchgeführt werden. Wir empfehlen in der Regel 3-5 Applikationen von PRP, welche jeweils im Abstand von 1-2 Wochen durchgeführt werden. Die Wirkung tritt in der Regel relativ schnell ein und sollte nach wenigen Wochen ein Wirkungsmaximum erreicht haben.

Für welchen Zeitraum die Wirkung andauert, ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Unsere Erfahrungen zeigen, dass die Wirkung für 6-12 Monate anhält. Eine Wiederholung der PRP-Therapie hiernach ist möglich.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe klinischer Studien mit unterschiedlichem Design und verschiedenen PRP-Präparaten durchgeführt. Die Ergebnisse der größeren Studien im Knie- und Hüftgelenk wurden kürzlich von einer Arbeitsgruppe der französischen Gesellschaft für Rheumatologie zusammengefasst. Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen wurde selten beschrieben. Die Datenlage aus randomisierten Studien zur symptomatischen Behandlung degenerativer Veränderungen im Knie wurde bewertet und PRP im Vergleich zu HA, insbesondere im frühen Arthrosestadium, eine bessere Wirkung zugesprochen (Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X; under the aegis of the Osteoarthritis Section of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? Joint Bone Spine.* 2016 Jan;83(1):31-6.).

Nach metaanalytischer Auswertung von 16 klinischen Studien mit insgesamt 1.543 Patienten wurden in einem Review für die symptomatische Behandlung einer Kniearthrose im Vergleich zu Placebo oder der Behandlung mit HA oder einem Kortikosteroid bessere Ergebnisse für PRP beschrieben (Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. *Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis.* *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Mar;95(3):562-75.). In einer ebenfalls erst kürzlich veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit von Meheux et al. (Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. *Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review.* *Arthroscopy.* 2016 Mar;32(3):495-505) wurden die Ergebnisse randomisierter PRP-Studien mit höchstem Evidenzniveau bei symptomatischer Kniearthrose zusammengefasst. Sechs Studien mit zusammen 739 Patienten, 817 Kniegelenken und einem durchschnittlichen Follow-up von 38 Wochen (min. 24, max. 52 Wochen) wurden dabei ausgewertet. In fünf Studien wurde PRP mit HA verglichen, in einer mit Placebo. Als primärer Endpunkt bzw. klinischer Leitscore wurde in 5 Studien der WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) und in einer der IKDC (International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form) Score verwendet.

In allen 6 Studien wurde für PRP im jeweils untersuchten Beobachtungszeitraum eine statistisch signifikante und klinisch mindestens minimal relevante Verbesserung hinsichtlich Schmerzen und Gelenkfunktion im Vergleich zu Baseline gefunden. In 4 der 5 vergleichenden Studien zu PRP vs. HA und in der Studie gegen Placebo (Kochsalzlösung) wurden im WOMAC Score signifikant bessere Ergebnisse für PRP beobachtet. Als Behandlungsschema empfehlen die Autoren des Level-1-Reviews vor dem Hintergrund der in ihrer Publikation zusammengefassten Studienlage die 2- bis 4-malige Injektion von PRP mit einem Abstand von jeweils 2 bis 4 Wochen.

Zusammenfassend deutet die derzeitige Evidenzlage darauf hin, dass PRP besonders bei noch nicht allzu weit fortgeschrittener Arthrose des Kniegelenks einen therapeutischen Stellenwert hat, wobei zusätzliche klinische Studien mit prospektiv randomisiertem Design erforderlich sind, um eine optimale Herstellung bzw. Zusammensetzung der PRP-Präparate und ein ideales Anwendungsprotokoll zu identifizieren. Gleiches gilt für die Frage, ob PRP der HA und hier insbesondere ihren quervernetzten Formen oder der hybriden Anwendung hoch- und niedermolekularer HA sowie anderen entzündungshemmenden und intraartikulär zu applizierenden Substraten therapeutisch überlegen ist. Möglichweise ist auch die Kombination oder alternierende Gabe dieser Produkte von Vorteil, um synergistische Effekte der unterschiedlichen biologischen Wirkungsweisen dieser Therapeutika zu nutzen.

Auf Grund einer relativ jungen Anwendung von PRP zur Behandlung von Beschwerden am Kniegelenk (wie zum Beispiel der Gonarthrose) ist eine eindeutige Empfehlung in den jeweiligen Fachgesellschaften noch nicht hinterlegt worden.