

Ein Artikel aus dem Fachmagazin:

> **BVOU Infobrief 02/2023** <

Schmerzlinderung und Regeneration mit einer Kombination aus autologem PRP und Hyaluronsäure bei Gonarthrose

Prof. Dr. Dr. Armin Keshmiri, Dr. Norbert Laube, M. Sc. Christoph Wille

www.regenlab.de

regenlab[®]  [™] TISSUE
ENGINEERING
SPECIALISTS

SCHMERZLINDERUNG UND REGENERATION MIT EINER KOMBINATION AUS AUTOLOGEM PRP UND HYALURONSÄURE BEI GONARTHROSE

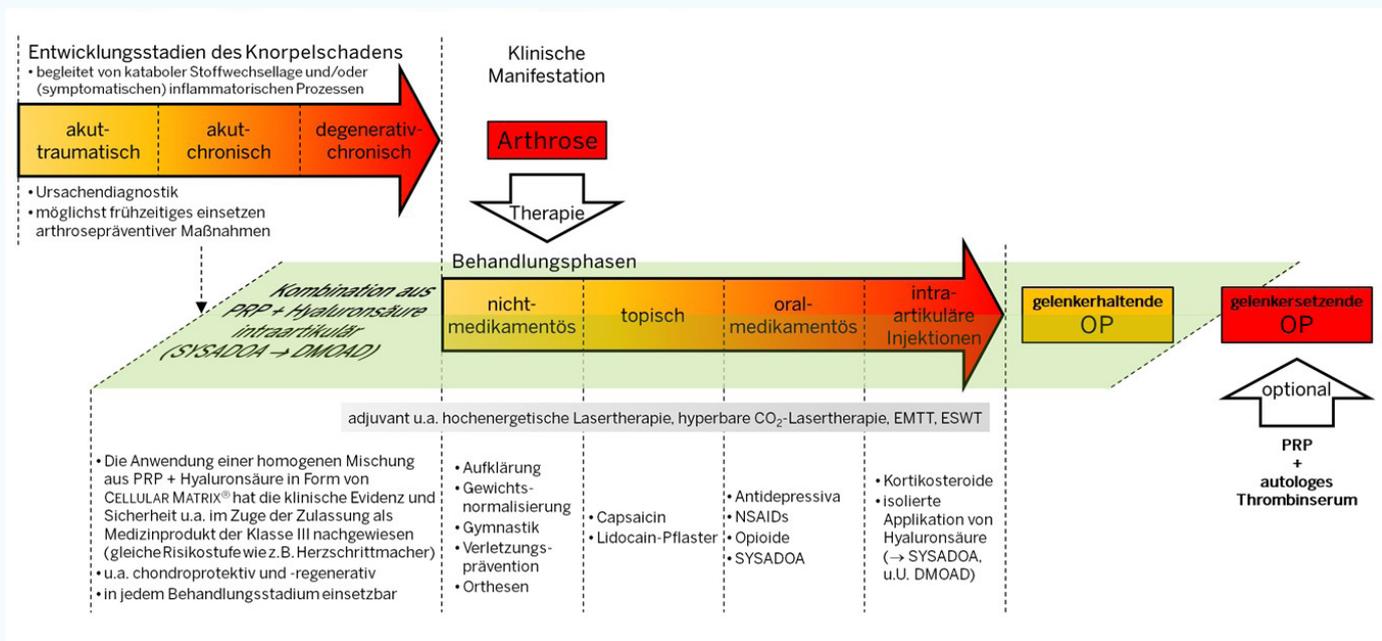


Abb. 1: Oftmals erfahren die Gonarthrosepatient:innen eine Eskalation des Krankheitsbilds. Die damit verbundenen Schmerzen werden durch das Standardbehandlungsprozedere nur symptomatisch mit mäßigem Erfolg gelindert; eine frühzeitig einsetzende – auch regenerativ wirkende – Therapieoption in jeder Behandlungsphase eröffnet sich durch den Einsatz von PRP in Verbindung mit passend abgestimmter Hyaluronsäure. Abkürzungen: DMOAD Disease Modifying Osteo-Arthritis Drugs („Chondroprotektiva“, z.T. Überschneidung mit SYSADOA), EMTT Extrakorporale Magneto-Transduktionstherapie, ESWT Extrakorporale Stoßwellentherapie, NSAID Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, SYSADOA Slow Acting Drugs in Osteo-Arthritis.

Die gleichzeitige Applikation von autologem plättchenreichem Plasma und Hyaluronsäure hat sich bereits bei vielen Gonarthrose-Patient:innen als schmerzlindernde und zugleich regenerative Therapiealternative, u.a. zu Kortison-Injektionen, bewährt. So wundert es nicht, dass diese auf einer biologischen Rationale begründeten Kombinationstherapie verstärkt in den Fokus der Behandlungsoptionen von Arthrosepatienten rückt. Verschiedene Applikationsstrategien beider Komponenten werden im Praxisalltag beobachtet. Nicht jede ist dabei konform mit den Anforderungen der EU-Verordnung für Medizinprodukte (MDR).

EINFÜHRUNG

Vor der klinischen Manifestation einer Arthrose erfährt der Knorpel eine von Schmerzreizen begleitete zunehmende Schädigung seiner Substanz. Eine Abklärung der Schmerzursachen und ggf. eine spezifische Arthroseprophylaxe sollte möglichst frühzeitig eingeleitet werden. Ist die Arthrose manifest, erfährt der Patient oft eine stufenweise Steigerung des Behandlungsregimes bis hin zur gelenkersetzenden Operation als Ultima Ratio.

Die gängigen Behandlungsstrategien der Gonarthrose sind meist rein supportiv ausgelegt und verfolgen primär keinen kurativen Ansatz (Abb. 1). Sie haben für den Patienten jedoch nur kurzfristige – und dann nur mäßige – akut den Schmerz lindernde Wirkung; langfristig können schwerwiegende Nebenwirkungen und Folgeschäden eintreten. Spätestens wenn sich z.B. nach intraartikulären Kortikoid-Injektionen verstärkte Knorpelschädigung manifestiert, gerät der Patient in eine nur schwer zu entkommende Eskalationsspirale.

Zunehmend rücken Therapiekonzepte in den Fokus, welche die bisher gängigen Arthrosebehandlungsstrategien mit physikalischen (u.a. hochenergetische Lasertherapie, hyperbare CO₂-Lasertherapie, EMTT, ESWT) oder biologischen (u.a. Hyaluronsäure, plättchenreiches Plasma) Verfahrensansätzen ergänzen. Von diesen Kombinationstherapien werden synergistische Therapieeffekte erwartet, welche neben der akuten Schmerzkontrolle auch eine nachhaltige regenerative Wirkung beinhalten.

Intraartikuläre Injektionen von Hyaluronsäure (HA) und von HA in Kombination mit plättchenreichem Plasma (PRP) führen wegen ihrer positiven Wirkung auf die Synoviaviskosi-

tät, auch über längere Zeiträume post-injectionem hinweg, zu einer Reduktion der Symptome. Diese Kombinationstherapie normalisiert durch die von den Thrombozyten des PRP freigesetzten anabolen Substanzen zusätzlich das zu einer katabolen Stoffwechsellage hin veränderte biochemische Gelenkmilieu synergistisch, und kann dadurch in vielen Fällen zusätzlich zu einer lebensqualitätssteigernden Verzögerung der Krankheitsprogression führen.

Faktisch führen jedoch lediglich die Maßnahmen zur Gewichtsreduktion und eine angemessene Gymnastik zur Verbesserung der Beweglichkeit zu einer effektiven und langfristig wirkenden Schmerzreduktion sowie Knorpelregeneration – und dies bei geringstem Nebenwirkungsrisiko, aber auch nur geringer Patientencompliance.

NATIVE HYALURONSÄURE

Die zur Stoffklasse der (Poly-)Saccharide gehörende Hyaluronsäure (HA) zeichnet sich durch einen langkettig-linearen Molekülaufbau aus; u.a. variable Molekulargewichte und 3D-Strukturen führen zu unterschiedlichen physikalischen und biochemischen Eigenschaften. Dies ermöglicht dem anionischen Biopolymer im Körper verschiedene komplexe biologische Rollen bzw. augmentative Funktionen zu übernehmen.

Mit ihrer hohen Wasserbindungskapazität ($\leq 6 \text{ l H}_2\text{O/g HA}$) kommt HA im Körper vor allem dort vor, wo Wasser gespeichert oder Grenzflächen u.a. anhaltend reibungsmindernd benetzt werden müssen. Besonders hohe Konzentrationen finden sich daher, u.a. als Grundsubstanz der Extrazellulären Matrix (EZM), zwischen den Fasern des Bindegewebes, in der Knorpelmatrix und in der Synovialflüssigkeit.

In Abhängigkeit der Molekülmasse und dem Vernetzungsgrad der HA ändern sich nicht nur deren funktionellen Merkmale wie Wasserbindungskapazität, Viskosität und Viskoelastizität, und Resistenz gegenüber enzymatischem Abbau, sondern auch ihre biologischen Charakteristika: während niedrigmolekulare HA eher pro-angiogene und entzündungsfördernde Eigenschaften aufweist, sind für hochmolekulare HA entzündungshemmende, immunsuppressive und anti-angiogene Eigenschaften kennzeichnend.

Die biochemischen und physikalischen Eigenschaften der HA machen sie zu einer unverzichtbaren Komponente zur Sicherstellung der Gelenkhomöostase und einer physiologischen Gelenkfunktion. Mit der Unterstützung des Sauerstoff- und Wirkstofftransports, der Immunzellenmigration, sowie der Beeinflussung der Phagozytose sowie der Zelldifferenzierung, -beweglichkeit, und der Förderung der Zell-Zell-Interaktion, spielt die HA eine wichtige Rolle bei den Prozessen der Wundheilung und Geweberegeneration.

EXOGENE HYALURONSÄURE

Die strukturelle Vielfalt der Hyaluronsäure eröffnet der Biotechnologie die Möglichkeit, ein HA-Molekül so zu designen, dass es für die geplante Anwendung die bestmögliche Funktionalität bietet.

Vor dem (bio-)medizinischen Einsatz exogener HA lohnt es sich daher eine HA zu wählen, deren physikalischen und chemischen Eigenschaften gezielt auf den geplanten Einsatzzweck hin optimiert wurden. Dass diese auch nach der Sterilisation des Medizinprodukts erhalten bleiben müssen, ist obligatorisch. In der Tat haben sich intraartikuläre (Mehrfach-)Injektionen von exogener HA bei der Viskosupplementierung und der Behandlung der Chondromalazie bzw. der Arthrose in Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenken bewährt. Aufgrund der nachgewiesenen klinischen Evidenz wird ihr Einsatz für die konservative Arthrosetherapie von den Fachgesellschaften (u.a. BVOU, DGOOC, DGOU, EULAR-Task-Force) empfohlen.

Seit dem Aufkommen von mittels bakterieller Fermentation hergestellter Hyaluronsäuren besteht bei hoher Biokompatibilität zusätzlich ein geringes Nebenwirkungsprofil.

Bei der Behandlung der Gonarthrose wird im Mittel kurzfristig eine leichte bis mäßige und langfristig (für ± 6 Monate) eine nur leichte schmerzlindernde Wirkung beobachtet.

PLÄTTCHENREICHES PLASMA (PRP)

Die Applikation von PRP-Aufbereitungen gilt zunehmend in vielen Bereichen der Medizin als einer der potentesten Schlüssel zur Förderung von Heilungsprozessen. Zu Recht kann autologes PRP als ein vollständig autologes Therapeutikum bezeichnet werden. Mit der PRP-Therapie eröffnet sich ergänzend zu den konservativen Behandlungsoptionen eine kosteneffektive, jederzeit verfügbare, nebenwirkungsarme und einfach anzuwendende Therapieoption, welche ihre klinische Evidenz in zahlreichen klinischen Studien belegt hat.

Die hervorragende bioregenerative Wirkung von PRP bei der Behandlung verletzter Gewebe, insbesondere solchen mit niedrigem intrinsischem Heilungspotential, ergibt sich aus den im PRP konzentrierten Plasmabestandteilen und der von den Thrombozyten freigesetzten anabolen Substanzen. Auf die Reparaturmechanismen regulierend wirkend, hilft PRP nicht nur das im arthrotisch geschädigten Gelenk (i.d.R.) zu einer katabolen Stoffwechsellage hin veränderte biochemische Milieu zu neutralisieren und entzündungstreibende Prozesse zu regulieren, sondern auch das Zellwachstum positiv zu beeinflussen und die Neokollagenese zu fördern.

Aufgrund der im Vordergrund stehenden Hemmung der Knorpeldegeneration sowie Aktivierung der Knorpelregeneration, treten die schmerzlindernden Effekte eher zögerlich ein, und entfalten erst mittelfristig ihr Wirkungsmaximum.

Ein wichtiger Ausgangspunkt für die therapeutische Wirksamkeit der von den Thrombozyten freigesetzten Wachstumsfaktoren, ist das physiologische Verhältnis von an Nährstoffen und bioaktiven Molekülen reichem Plasma zu den schonend zurückgewonnenen – und damit vitalen und viablen – Thrombozyten.

In einem sachgerecht aufbereiteten PRP sind die Blutbestandteile, welche für die Stimulation und Unterstützung von regenerativen Prozessen verantwortlich sind, nicht nur optimal

zueinander konzentriert, sondern gleichzeitig die katabol und damit antagonistisch wirkenden Blutkomponenten – hier insbesondere die Neutrophilen Granulozyten – hochgradig reduziert.

Dabei ist eine vom Anwender unabhängige Herstellungstechnik eine Voraussetzung für das Erreichen einer definierten und gleichbleibend hohen PRP-Qualität. Die aus der Pharmazie gewohnten Ansprüche bezüglich der Produktreproduzierbarkeit sollten zunehmend als anzustrebender Maßstab erachtet werden. Die Forderung eines intraindividuell reproduzierbaren Zellprofils sollte Ziel jedes zukünftigen Zelltherapeutikums sein.

KOMBINATIONSTHERAPIE AUS PRP UND HA

Bei der Gonarthrose-Behandlung zeichnet sich ab, dass die kombinierte (simultane) Applikation von PRP und HA die therapeutischen Effekte übertrifft, welche nach Injektionen von ausschließlich HA erzielt werden; dies mit potentiell synergistischer Wirkung: Die mit dem PRP zusätzlich „funktionalisierte“ HA wirkt zum einen mit ihren „nativen“ Eigenschaften als Agens zur Viskosupplementierung, zum anderen als „Carrier“ der in ihrer 3D-Netzstruktur „gefangenen“ Thrombozyten, welche sie gleichzeitig indirekt u.a. über Van-der-Waals-Kräfte als „Haftvermittler“ an der geschädigten Knorpeloberfläche fixiert.

Dies verlängert nicht nur die „korpuskuläre“ Verfügbarkeit der Thrombozyten am Injektionsort. Bevor die von diesen freigesetzten Wachstumsfaktoren mit dem Knorpelgewebe interagieren können, müssen diese erst durch die sie umgebende HA-Matrix diffundieren. Diese Drosselung hilft, negative Überkonzentrationen an Wachstumsfaktoren zu vermeiden, was die regenerativen Prozesse physiologisch günstig beeinflusst.

Der frühzeitige Einsatz einer regenerativ wirkenden PRP-HA-Kombination im Rahmen der Gonarthrose-Therapie trägt dazu bei, die Lebensqualität zu erhöhen und, über Verringerung der Eskalationswahrscheinlichkeit des Knorpelschadens, eine gelenkersetzende Operation hinauszuzögern oder gar zu vermeiden.

DIE EU-VERORDNUNG FÜR MEDIZINPRODUKTE (MDR) ALS REGULATORISCHE LEITPLANKE IM PRAXISALLTAG

Verschiedene Methoden, eine PRP-HA-Kombination herzustellen und zu applizieren, kommen regelmäßig im Praxisalltag zur Anwendung (Tab. 1).

Ohne Zweifel – jedes Konzept weist seine theoretischen Vor- und Nachteile auf, und verfügt somit auch über ein eigenes Therapiepotential. An dieser Stelle detailliert auf die jeweiligen Besonderheiten einzugehen würde jedoch den Rahmen sprengen. Deshalb soll hier nur ein kurzer Augenmerk auf die regulatorischen Aspekte bei der Anwendung einer PRP-HA-Kombination in der Praxis gerichtet werden.

Um aus einer möglichen Applikationsmethode eine auch regulatorisch einwandfreie Therapieoption zu machen, müssen zuvor zahlreiche Vorschriften und Richtlinien erfüllt werden. Erst dann ist ihr Einsatz in der klinischen Praxis, im Rahmen der von der Zweckbestimmung gesetzten Grenzen, gestattet.

Nicht alle der oben beispielhaft genannten Vorgehensweisen gehen mit den Vorschriften der seit Mai 2021 gültigen EU-Verordnung für Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR, 2017/745/EU) konform und/oder halten die wichtigen Richtlinien für „Gute Arbeitspraxis“ („GxP“-Regeln) ein, welche etabliert worden sind, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Verwendbarkeit von Medizinprodukten zu gewährleisten. Hierzu ein paar Anmerkungen zur Orientierung.

Bei der Kombination bestehender (CE-zertifizierter) Medizinprodukte untereinander, oder eines oder mehrerer dieser mit einem oder mehreren Nichtmedizinprodukt(en), steht gemäß MDR immer die juristische Vermutung im Raum, dass es sich dabei um eine Eigenherstellung eines Medizinprodukts handelt. Umso mehr, wenn a) diese Kombination vom Hersteller eines der verwendeten Medizinprodukt nicht vorgesehen wurde, also nicht in dessen Sinne verwendet wird, und b) die Komponenten nicht im Sinne der ihrer jeweils ursprünglichen Zweckbestimmung eingesetzt werden.

In dieser Situation gilt die Ärztin/der Arzt damit potenziell als „Medizinprodukthersteller“ und trägt dann nicht nur die Verpflichtung für eine immer auf aktuellem Stand befindliche lückenlose Dokumentation, u.a. über den validierten Herstellungsprozess („Bedienungsanleitung“), die Performance-Daten, die Zweckbestimmung, die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung und vieles mehr. Auch das (versicherungstechnische) Risiko bzw. die juristische Haftung liegt beim (Eigen-)Hersteller.

Mit dieser Information im Hintergrund wiegen die regulatorisch kritischen Unzulänglichkeiten der oben genannten Methoden I, II und III schwer (Tab. 2).

TAB. 1: BEISPIELE FÜR METHODEN ZUR HERSTELLUNG UND APPLIKATION VON PRP + HA

I	2 Spritzen, Applikation von PRP und HA nacheinander, 1 Stichkanal
II	2 Spritzen + Adapter, Mischung von PRP und HA erfolgt während der Anwendung im Adapter/in der Kanüle
III	1 Spritze, nach der PRP-Herstellung wird HA manuell dem PRP hinzugefügt und die Mischung appliziert
IV	1 Spritze, HA ist im Zentrifugenröhrchen zur PRP-Herstellung vom Hersteller bereits vorgelegt

TAB. 2: MÖGLICHE UNZULÄNGLICHKEITEN BEI DER HERSTELLUNG VON PRP + HA

Die pharmakologische Verträglichkeit zwischen HA und PRP ist nicht nachgewiesen; die Tatsache, dass manche Hyaluronsäure-Hersteller in ihren Gebrauchsanweisungen erklären (z. B.): „Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von XYZ mit anderen intraartikulären Injektionsmitteln wurde nicht nachgewiesen“, weist, wenn auch nur indirekt, auf diese Problematik hin.

Das Einhalten einer GMP-konformen Galenik ist in der (Arzt-)Praxis kaum realisierbar, daher sind z. B. nicht-reproduzierbare Volumenverhältnisse von HA zu PRP oder nicht-homogene Mischungen von PRP in HA nicht auszuschließen.

Die Herstellung erfolgt in einem nicht jederzeit geschlossenen System – unsterile Arbeitsgänge können somit nicht ausgeschlossen werden; dies gilt insbesondere bei Methode III, Tab. 1).



Mit CELLULAR MATRIX® steht ein regulatorisch sicheres Produkt zur Herstellung einer klinisch evidenten PRP-HA-Kombinationstherapie für die intraartikuläre Injektion in das Knie zur Verfügung.



For more information
SCAN ME



www.regenlab.de

regenlab™

PRP® & CELL THERAPY SPECIALISTS

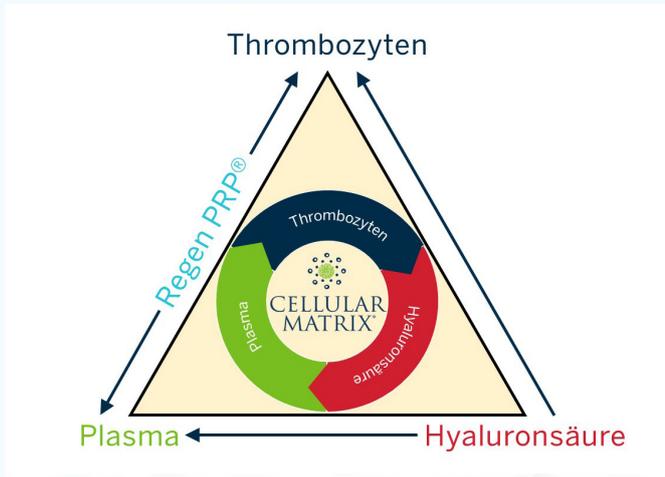


Abb. 2: Zur Behandlung der Kniearthrose hat sich der kombinierte Einsatz von PRP und einer ideal auf die Bedürfnisse abgestimmten Hyaluronsäure bewährt. RegenLab's CELLULAR MATRIX® wird wie Regen PRP® in einem standardisierten „Lab-in-a-Tube“-Verfahren MDR-konform hergestellt und bewirkt ein optimales Zusammenwirken aller Komponenten.

Es wird deutlich: Um aus einer *möglichen* eine auch regulatorisch *einwandfreie* Therapieoption zu machen, müssen zahlreiche Vorschriften und Richtlinien erfüllt werden. Erst dann ist ihr Einsatz in der klinischen Praxis zugelassen.

Derzeit wird die sicherste Methode zur Herstellung einer anwendungsfertigen PRP-HA-Kombination – speziell für die intraartikuläre Injektion in das Knie – als „CELLULAR MATRIX®“ realisiert (Abb. 2). Das FDA- und MDR-zertifizierte Medizinprodukt basiert auf dem Herstellungsprozess IV (Tab. 1) und erfüllt die Anforderungen an ein Medizinprodukt der Risikoklasse III; hierzu musste zuvor obligatorisch auf Basis klinischer Daten eine umfassende klinische Evaluation vorgenommen und systematisch die Sicherheit und Leistung sowie der klinische Nutzen des Produkts belegt werden. Dieser Nachweis muss jährlich proaktiv auf Basis engmaschiger PMS- (Post-Market Surveillance) und PMCF- (Post-Market-Clinical Follow-Up) Studien aktualisiert und in einem CER (Clinical Evaluation Report) dokumentiert werden.



Prof. Dr. Dr. Armin Keshmiri
MVZ im Helios, Helene-Weber-
Allee 19, 80637 München,
Facharzt für Chirotherapie,
Orthopädie und Unfallchirurgie



M. Sc. Christoph Wille
Regen Lab SA, Schweiz



Dr. rer. nat. habil. Norbert Laube
Regen Lab SA, Schweiz

Korrespondenz
Dr. Norbert Laube
Regen Lab SA
En Budron B2
1052 Le Mont-sur-
Lausanne, Schweiz
E-Mail:
sekretariat@regenlab.com

Ansprechpartner:
Für Ihre Fragen und Anmer-
kungen sowie für weitere
Informationen stehen wir
Ihnen gerne zur Verfügung.
Bitte nehmen Sie mit uns
über unsere Internetpräsenz
<https://www.regenlab.de>
Kontakt auf.

FACTSHEET DER EU-KOMMISSION

Die Verordnungen der MDR und die der seit Mai 2022 verpflichtenden Europäische Verordnungen für In-vitro-Diagnostika (IVDR, Art. 5) erlauben Gesundheitseinrichtungen, unter bestimmten Bedingungen, ein Medizinprodukt „in nicht industriellem Maßstab“ herzustellen, zu modifizieren und zu verwenden, wenn ein gleichwertiges im Handel nicht erhältlich ist.

Mit der Markteinführung von CELLULAR MATRIX® ist aus regulatorischer Sicht die Eigenherstellung einer „PRP-HA-Mischung zur intraartikulären Injektion in das Knie“ obsolet.

SCHLUSSFOLGERUNG

In der (Gon-)Arthrose spiegelt sich ein komplexes Krankheitsbild mit einer biomechanischen und/oder biochemischen Ätiologie wider. Meist erfahren die Patient:innen eine langjährige Eskalationsspirale aus voranschreitender Knorpeldegeneration und Schmerzsymptomen als Folge einer eher „verwaltenden“, weil nur auf die Schmerzlinderung abzielenden, Behandlung. Dabei wird das Fortschreiten der Erkrankung in Kauf genommen.

Mit einer PRP-HA-Kombinationstherapie wird nicht nur ein effektives Schmerzmanagement betrieben, sondern auch das Krankheitsbild verzögernde, regenerative Strategien eingeleitet.

Bei einer frühzeitigen Abklärung der dem Knieschmerz zugrunde liegenden Ätiologie kann ggf. noch vor der Manifestation einer Gonarthrose mit einer PRP-HA-Kombinationstherapie der Progression des Krankheitsbilds entgegengewirkt werden.

Mit CELLULAR MATRIX® steht ein regulatorisch sicheres Produkt zur Herstellung einer klinisch evidenten PRP-HA-Kombinationstherapie dem Markt zur Verfügung.

Literatur auf Anfrage bei Regen Lab SA.



www.regenlab.de